

PETITORIO

404

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 112499 00

Radicación : 02112499 00000000
Fecha (MM): 2002-12-11 17:19:52
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: New York, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakcmct.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Brá TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Charlotte Moira Norfor Allerton, Julian Blagg, Mark Edward Bunnage, John Steele.

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Británica

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/01425

Fecha Agosto 08, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/14285

Fecha Febrero 21, 2002

⑥

Título (54) COMPUESTOS FARMACÉUTICOS.

⑦

Clasificación Internacional (51)

C 07 D 233/64 ; A61 K 31/4172

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

GB

(32) Fecha

Agosto 17, 2000

Noviembre 09, 2000

Diciembre 04, 2000

(31) Número de Solicitud

0020346.3

0027409.2

0029556.8

⑨

Comprobante de pago No. 82,162

Fecha 10-12-02

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

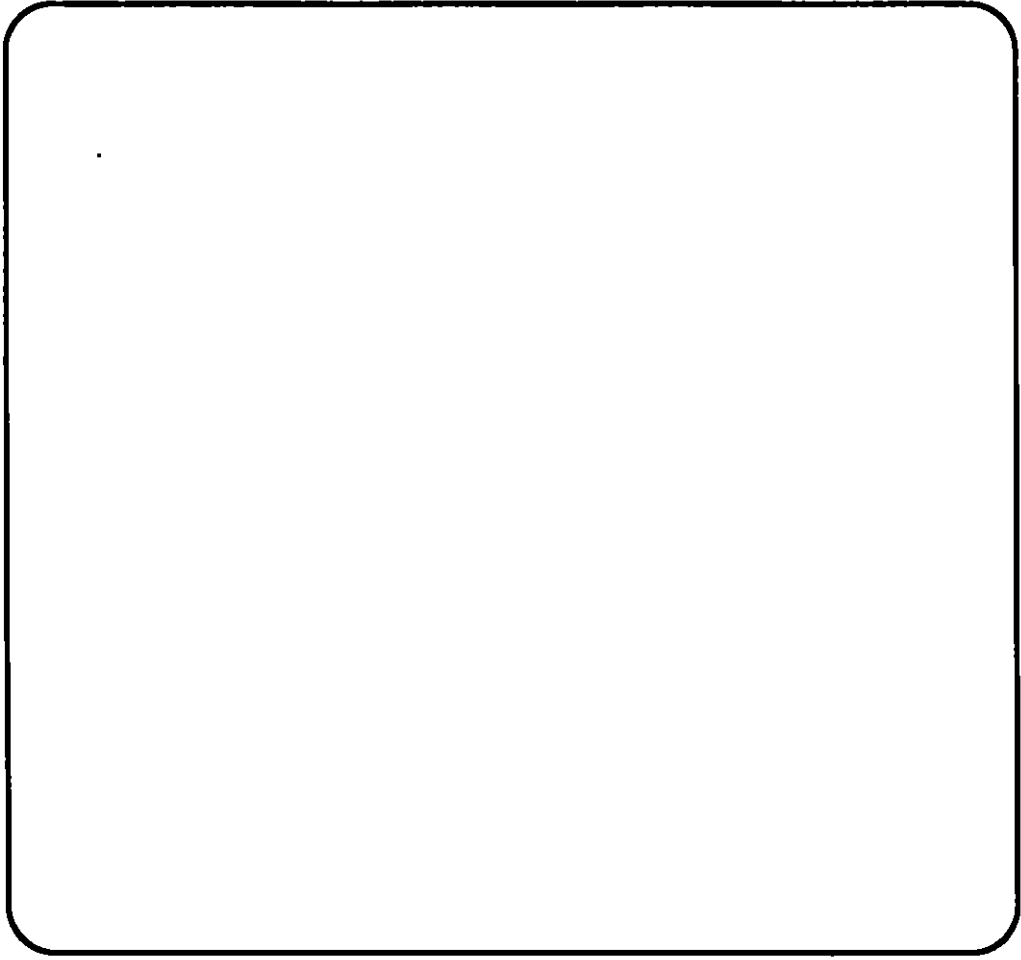
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 02112499 00000000

Folios: 404

Fecha (MM): 2002-12-11 17:19:52

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC1 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 82,162
FECHA : DICIEMBRE 6 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS SORIEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	7973876	06/12/2002	20,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Inc. sociedad establecida en Nueva York, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL.

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asesor General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY. 4. compañía legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público en el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Horne Engall & Freedam- sello notarial en alto

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No. D653465 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood, ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason.

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

PODER DE REPRESENTACIÓN

Poder de representación otorgado por PFIZER INC..compañia domiciliada en el número 235 Este Calle 42 Nueva York, Estado de Nueva York, Estados Unidos, a Carlos Reinaldo Olarte.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

Trevor Lumb

Asesor General Consejero Patentes.

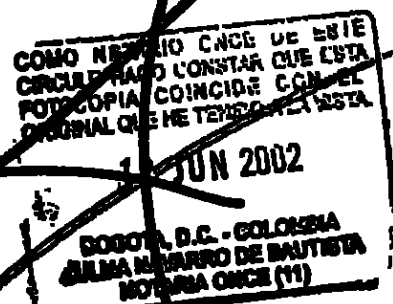
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407609_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Holguinera C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997



RECEIVED
FEB 11 1964

217111
Armed Forces

~~COPIES OF THE
ORIGINAL DOCUMENT
NOTARY CRUCE (VI)
FEB 11 1964~~

RECEIVED
FEB 11 1964

208 FEB 11 1964
Armed Forces
OFFICE OF THE
SPECIAL AGENT
IN CHARGE





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT FITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE 020 7837 9893 TELEFAX 020 7837 5804
E-MAIL CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor **KENNETH GREENWOOD**, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por **J. M. A. MASON**, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que **PFIZER INC.** es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

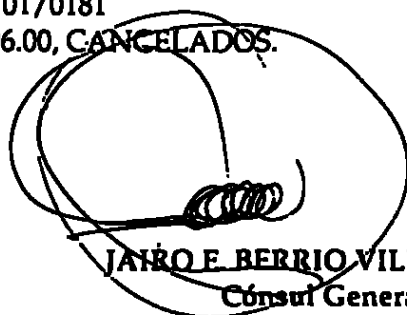
Que el Señor **J. TREVOR LUMB**, en su calidad de Asesor de Patentes Generales de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario **KENNETH GREENWOOD**.

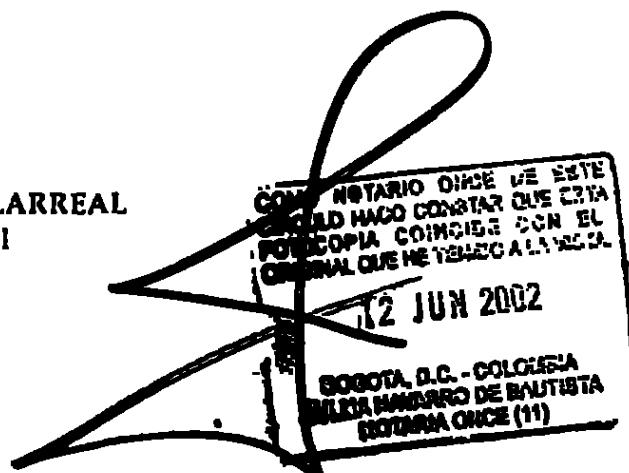
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0181

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
BORN ENGLAND AND FREEMAN
Notary Public



El Notario Público

1031704

2171
Quabli

L.M.I.
L.M.I.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

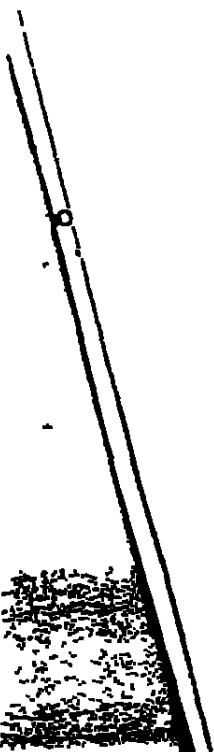
407609
Jano 2002

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB -21 P 3 11

Jefe de Legaciones
SANTANA DE RIVOTA R C



7 A

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEPA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1488

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

is 8th day of January

2001, the undersigned Notary

CERTIFIES

that J. Trevor Lumb

is age and domiciled in U.S.A.

in his hand on the foregoing document.

that the grantor is to me personally known and that he/she has all capacity to execute the instrument.

that the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

of Inc

of the juridical person

of Inc

in its home office in

York, NY.

which is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

that the grantor has in fact he referred to authority and that his/her representation is legal.

I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, their dates and their origin or source:

Certified Verified And Authentic
In The Town Of Egham In Surrey

This

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN
Notary Public

CERTIFICACION NOTARIAL

A los días del mes de

de 19, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica

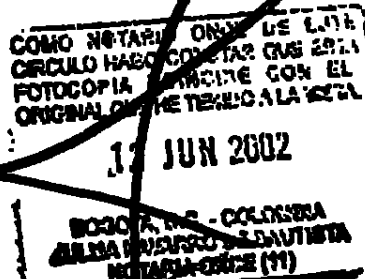
4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



El Notario Público

8 12

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. D653465

Date 8 January, 2001

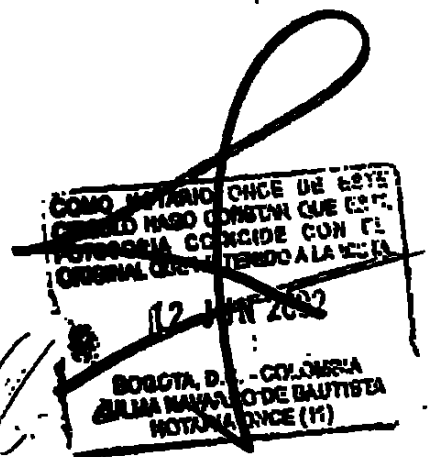
This document bears
the signature / seal of K Greenwood

Acting in the capacity of Notary Public

Signed by: J. M. A. Mason



For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs



Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PFIZER INC.

located in
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

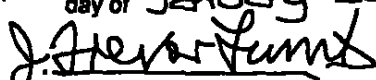
a full and sufficient power of attorney to apply to the
proper national officers and authorities for the issue of:

Letters Patent, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions,
changes of address

to which end it empowers them to take all steps
necessary before said authorities for the objects stated,
to file petitions, prepare descriptions, make protests,
declarations, appeals and objections, pay imposts,
apply for certifications, receive documents and
securities, abandon applications and collect refunds.
To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to
represent the company judicially and extrajudicially, to
answer in court in the matter of all claims and demands
that may be presented in connection with the patents,
and to do everything that may be required, before
administrative or judicial officers of any class giving
them likewise power to substitute these presents and
revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001


J. Trevor Lumb
Assistant General Patent Counsel¹⁹

4203

PODER

La abajo firmada.

PFIZER INC.

domicillada en
235 East 42nd Street, New York
Estado de New York, Estados Unidos de
América
declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de
nombre, cesiones, presentación y tramitación de
oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos,
oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir
documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a
los expresados mandatarios poder bastante para
recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo
de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los

diez y tres mes de

COMO NOTARIO ONCE LE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME TIENGO A LA VISTA

12 JUN 2002

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
LUIS NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

12

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, una corporación organizada bajo las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PRODUCTOS FARMACEUTICOS**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

(Fdo.) Charlotte Moira Norfor Allerton
Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Charlotte Moira Norfor ALLERTON

(Fdo.) Julian Blagg
Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Julian BLAGG

(Fdo.) Mark Edward Bunnage
Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Mark Edward BUNNAGE

Loughborough, Leicestershire, England Junio 2001 – John STEELE

[Sello]
Certificado, verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey

A los 12 días del mes de julio de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood
KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PÚBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherido, Oblea dorada
con sello notarial)

11
13

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED**, una corporación organizada bajo las leyes de Inglaterra, cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PRODUCTOS FARMACEUTICOS**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente.

Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Charlotte Moira Norfor ALLERTON

Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Julian BLAGG

Sandwich, Kent, England. 29 de Junio 2001 – Mark Edward BUNNAGE

(Fdo.) John Steele
Loughborough, Leicestershire, England 29 de Junio 2001 – John STEELE

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1.

País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público
2.

ha sido firmado por

K. Greenwood
3.

actuando en calidad de

Notario Público
4.

lleva el sello/estampilla de

el antedicho Notario Público
- Certificado
5.

en Londres

6. el 13 de Julio de 2001
7.

por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos Exteriores y de la Commonwealth
8.

Número

G916337
9.

Sello/Estampilla

10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y De la Commonwealth)

(Fdo.) B. Amarteiffo

Por el Secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PHARMACEUTICALS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Charlotte Moira Noffor ALLERTON
Sandwich, Kent, England 29 June 2001 - Charlotte Moira Noffor ALLERTON

Julian BLAGG
Sandwich, Kent, England 29 June 2001 - Julian BLAGG

Mark Edward BUNNAGE
Sandwich, Kent, England 29 June 2001 - Mark Edward BUNNAGE

John STEELE
Loughborough, Leicestershire, England June 2001 - John STEELE

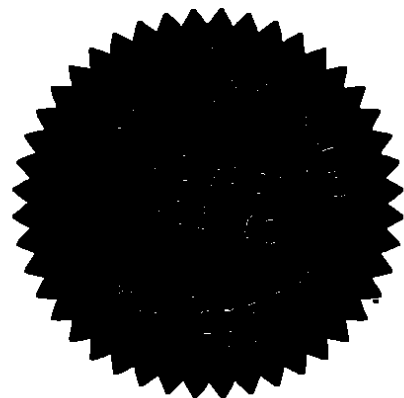
**Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey**

This

Day Of

**KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC**

HORNE ENGALL AND FREEMAN



ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER LIMITED** a corporation organized under the laws of England whose full post office address is **Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom**, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER LIMITED**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **PHARMACEUTICALS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER LIMITED** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Sandwich, Kent, England June 2001 - Charlotte Moira Norfor ALLERTON

Sandwich, Kent, England June 2001 - Julian BLAGG

Sandwich, Kent, England June 2001 - Mark Edward BUNNAGE

Loughborough, Leicestershire, England 29 June 2001 - John STEELE

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

15

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 13 July 2001
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G916337**

9. Stamp:
timbre:



10. Signature: B. Amarteifio

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'B. Amarteifio'.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

TRASPASO

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC.**, sociedad constituida conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, de 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil Mejora en **COMPUESTOS FARMACEUTICOS**, en cuanto hace a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con este traspaso.

En fe de lo cual, hemos firmado el presente

PFIZER LIMITED

(Fdo.) Keith S. Ruddock

Sandwich, Kent, Inglaterra 29 de Junio de 2001 – KEITH S. RUDDOCK,
ABOGADO AUTORIZADO

[Sello]

Certificado Verificado y autenticado
en la ciudad de Egham en Surrey
El día 12 de julio de 2001

(Fdo.) Kenneth Greenwood

KENNETH GREENWOOD
NOTARIO PUBLICO
HORNE ENGALL AND FREEMAN

(Adherida, oblea dorada
con sello notarial)

APOSTILLA

Convención de la Haya del 5 de octubre 1961)

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. actuando en calidad de Notario Público

4. lleva el sello/estampilla de el antedicho Notario Público

Certificado

5. en Londres

6. el 13 de Julio de 2001

**7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para asuntos
Exteriores y de la Commonwealth**

8. Número G916338

9. Sello/Estampilla

10. Firma

**(Sello de la Oficina de
Asuntos Exteriores y
de la Commonwealth)**

(Fdo.) B. Amarteifio

Por el Secretario de Estado

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

PHARMACEUTICALS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

PFIZER LIMITED

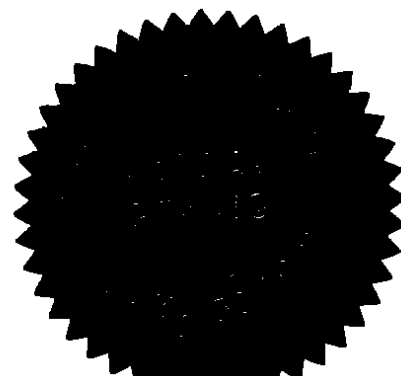
Sandwich, Kent, England 29 June 2001 - KEITH S. RUDDOCK AUTHORISED ATTORNEY

**Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey**

This

12th Day of July 2001

**KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN**



19

19

- 19

19

- 19

19

- 19

- 19

- 19



- 19

19

19

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/14285 A1

(51) International Patent Classification: C07D 233/64,
A61K 31/4172, A61P 7/02

(21) International Application Number: PCT/IB01/01425

(22) International Filing Date: 8 August 2001 (08.08.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0020346.3 17 August 2000 (17.08.2000) GB
0027409.2 9 November 2000 (09.11.2000) GB
0029556.8 4 December 2000 (04.12.2000) GB

(71) Applicant (for GB only): PFIZER LIMITED [GB/GB];
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (for all designated States except GB, US):
PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York,
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLERTON, Char-
lotte, Moira, Norfor [GB/GB]; Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). BLAGG, Julian [GB/GB]; Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB). BUNNAGE, Mark, Edward [GB/GB]; Pfizer

Global Research and Development, Ramsgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB). STEELE, John [GB/GB];
European Patents Department, Pfizer Global Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Limited, Rams-
gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS TAFII INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I). These compounds are a class of TAFII inhibitors, ath-
erosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from
maintaining or enhancing bradykinin levels in the body.

WO 02/14285 A1

SUBSTITUTED IMIDAZOLES AS TAFI INHIBITORS

The present invention describes a series of substituted imidazoles as TAFI inhibitors, useful in the treatment of disease.

Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor, TAFI, is a 60kDa glycoprotein found in human plasma. It is also known as procarboxypeptidase B, carboxypeptidase B, plasma carboxypeptidase B, carboxypeptidase U and carboxypeptidase R. It plays an intrinsic part in the blood coagulation process, during which it is transformed into an activated form, TAFIa, whereupon it acts upon the fibrin matrix which comprises a developing blood clot to prevent its dissolution. Imbalances in the blood coagulation process are thought to be the origin of a large and disparate number of disease conditions, which are linked by an unwanted build up of fibrin. The scale of fibrin build up is determined by the delicate equilibrium between two biochemical cascades in the human body; the coagulation and fibrinolysis cascades. These cascades are an integral part of maintaining hemostasis.

To maintain hemostasis in the blood, mammals have developed mechanisms to repair the body in the event of vascular injury. The injured blood vessel will constrict to reduce the blood flow to the area. Platelets will aggregate to reduce the loss of blood from the area, followed by fibrinogen which will polymerise and form a fibrin clot. This clot will cover the area of vascular damage, preventing blood loss. Once the blood vessel has been repaired the clot will then dissolve. The coagulation cascade is responsible for the forming of a clot; the fibrinolysis cascade is responsible for the dissolution of the clot.

Studies have shown that these two processes are intrinsically linked through the generation of α -thrombin. α -Thrombin is the final product of the blood coagulation cascade and is responsible for the conversion of soluble plasma fibrinogen to an insoluble fibrin matrix. Polymerised fibrin provides a haemostatic plug which prevents blood loss from the site of vascular injury and provides a provisional matrix which enhances the subsequent repair process. In addition to mediating coagulation, α -thrombin also reduces the rate at which blood clots are broken down by the serine

protease plasmin. The anti-fibrinolytic activity of α -thrombin results from its activation of TAFI. TAFI circulates in normal plasma at a concentration of about 75nM in an inactive form. Thrombin converts the inactive zymogen to the active TAFI (TAFIa), a reaction that is augmented about 1250-fold by thrombomodulin. Once activated, TAFIa cleaves both C-terminal arginine and lysine residues from the developing fibrin clot. The removal of di-basic amino acids from the surface of the fibrin matrix attenuates clot lysis by inhibiting the binding of the key mediators of fibrinolysis: tissue plasminogen activator (tPA) and its substrate, plasminogen, which is the precursor of plasmin. Both tPA and plasminogen contain a structural motif called a kringle domain which binds tightly to C-terminal lysine residues. The removal of these binding sites prevents the formation of a ternary complex between tPA, plasminogen and fibrin and this inhibits the conversion of plasminogen to plasmin, thus protecting the clot from rapid degradation.

It can be seen that if the equilibrium between coagulation and fibrinolysis is in favour of coagulation, then there will be a larger amount of fibrin present than normal. This makes it more likely that the subject will develop one or more of the conditions in which thrombus build up is implicated. By the use of a TAFIa inhibitor, TAFIa will not be able to act upon a developing fibrin clot as described above to inhibit fibrinolysis of the clot. Thus a TAFIa inhibitor should serve to enhance the fibrinolysis cascade.

The use of TAFI inhibitors to treat certain conditions is known in the art. Whilst the use of TAFIa inhibitors to treat such conditions is unknown, certain weak, non-specific TAFIa inhibitors have been identified.

USA 5993815 teaches the use of a peptide that binds to the TAFI zymogen, inhibiting activation of the TAFI zymogen, to treat those disorders where a C-terminal lysine or arginine is cleaved from an intact peptide. Suitable disorders are arthritis, sepsis, thrombosis, strokes, deep vein thrombosis and myocardial infarctions. The peptide used is an antibody or a functionally active fragment. The peptide should be used in an amount to promote fibrinolysis *in vivo*.

McKay et al, Biochemistry, 1978, 17, 401, discloses the testing of a number of compounds as competitive inhibitors of bovine carboxypeptidase B of pancreatic origin. Inhibition was measured by the inhibitor's efficiency in protecting the active centre tyrosine and glutamic acid of bovine carboxypeptidase B from irreversible alkylation by bromoacetyl-D-arginine or bromoacetamidobutylguanidine. It is suggested that such inhibitors could act as bradykinin potentiators.

Bovine enzymes of pancreatic origin are very different to those found in human plasma, so one would not expect inhibitors of one to inhibit the other. Moreover, such inhibitors are directed towards a very different utility. Accordingly the above reference contains no teaching of TAFIa inhibitors or their utility.

Redlitz et al, J. Clin. Invest. 1995, 96, 2534, teaches the involvement of plasma carboxypeptidase B (pCPB, or TAFI) in the formation of clots. The lysis of blood clots was followed in the absence and presence of pCPB, whereupon it was found that the presence of pCPB slowed clot lysis. To confirm that pCPB was responsible two control reactions were run; one where the lysis experiment was repeated in the presence of pCPB and a carboxypeptidase inhibitor, PCI, a second where the lysis reaction was conducted in the presence of plasma from which pCPB was removed. In both cases lysis proceeded uninhibited.

Boffa et al, J. Biol. Chem. 1998, 273, 2127, compares plasma and recombinant TAFI and TAFIa with respect to glycosylation, activation, thermal stability and enzymatic properties. Inhibition constants for three competitive inhibitors were determined: ϵ -aminocaproic acid (ϵ -ACA), 2-guanidinoethylmercaptosuccinic acid (GEMSA) and potato carboxypeptidase inhibitor (PCI).

There are large numbers of carboxypeptidases, characterised by cleaving the C-terminal amino acid from a peptide. They may be divided into acidic, neutral or basic, depending on the type of amino acid they cleave. Basic carboxypeptidases cleave arginine, lysine and histidine. TAFIa is a specific subset of basic carboxypeptidases. In terms of the present invention the inhibitors disclosed above by Redlitz et al and Boffa et al, are too weak, non-specific or otherwise unsuitable to be considered as

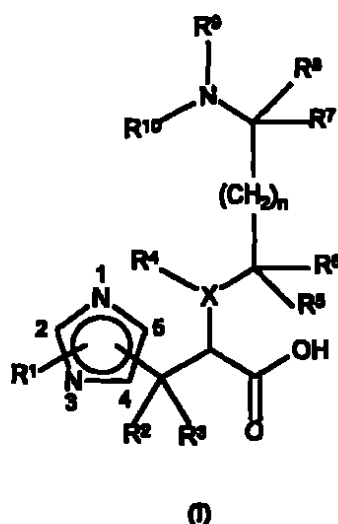
suitable TAFIa inhibitors for therapeutic application. Further, whilst the role of TAFIa in clot lysis is explained, there is no suggestion that TAFIa inhibitors can be used to treat disease.

WO00/66550 discusses a broad class of compounds useful as inhibitors of carboxypeptidase U. Inhibitors of carboxypeptidase U are postulated to facilitate fibrinolysis and thus the compounds are taught as useful in the treatment of thrombotic conditions. There is no data to support this assertion, though details of a suitable assay are given.

WO00/66152 discloses formulations containing a carboxypeptidase U inhibitor and a thrombin inhibitor. Suitable carboxypeptidase U inhibitors are those of WO00/66550. The formulations are taught as primarily useful in treating thrombotic conditions.

The present invention discloses a class of TAFIa inhibitors. There are very great advantages in using a TAFIa inhibitor over a TAFI inhibitor. TAFI is activated to TAFIa by reaction with thrombin. A TAFI inhibitor must prevent these two large peptides coming together to react at the appropriate site. To date only large peptides have been described which can interfere with this reaction (USA-5993815). However, it has been discovered that the active site on TAFIa, responsible for reacting with a developing clot, is small, and thus can be blocked by a small molecule, one with a molecular weight of below 1000, preferably below 500. It is a great advantage to have a low molecular weight compound as the 'active' in a medicament. They are associated with oral bioavailability and patients usually prefer oral formulations. Further there is the potential for peptide therapeutics to induce an immune response. This is unlikely to be an issue with a small molecule. Small molecules are also generally more stable in plasma and thus have a greater duration of action. This is unlikely to be the case with large molecules, particularly peptides. For these reasons a TAFIa inhibitor is preferred. The invention provides a potent class of TAFIa inhibitors.

The present invention provides as a preferred set of TAFIa inhibitors, compounds of formula (I)



Where:

X is N or CH

n is 0 to 3

R¹ is:

- a) C₁₋₈ alkyl, straight chain or branched chain,
- b) C₁₋₈ alkenyl, straight chain or branched chain,
- c) C₁₋₈ alkynyl, straight chain or branched chain,
- d) Heterocycle,
- e) Aromatic heterocycle,
- f) Aryl;
- g) hydrogen;

said groups (a), (b) and (c) optionally further substituted by: C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, aromatic heterocycle, heterocycle, OR¹¹, NR¹¹R¹², S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², halo and NHSO₂R¹¹,

where R¹ may be attached at any position on the imidazole ring.

R² and R³ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₈ alkyl, optionally further substituted by OR¹¹, halo; or

wherein R² and R³ may be joined to form a link, said link is C₂₋₈ alkylene.

R⁴ is hydrogen, C₁₋₈ alkyl, optionally further substituted by C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, OR¹¹, halo and R¹¹; or

wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, wherein said link is C_{1-4} alkylene, optionally further substituted by OR^{11} , halo and R^{11} ,

R^5 and R^6 are selected from:

hydrogen, aryl, C_{1-8} alkyl, said alkyl optionally further substituted by C_{3-7} cycloalkyl, aromatic heterocycle, heterocycle, aryl, OR^{11} , R^{11} and halo; or
 wherein R^{10} and either of R^5 or R^6 may be joined to form a link, wherein said link is a C_{1-3} alkylene, optionally further substituted by OR^{11} , halo, R^{11} and aryl; or
 wherein R^5 and R^6 may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-8} alkylene.

R^7 and R^8 are independently selected from:

hydrogen, C_{1-8} alkyl, optionally further substituted by OR^{11} , halo, aryl and R^{11} ; or
 wherein R^7 and R^8 may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-8} alkylene.

R^9 and R^{10} are independently selected from:

Hydrogen, $C(NR^{11})NR^{11}R^{12}$, C_{1-8} alkyl, said alkyl optionally substituted by OR^{11} , halo, aryl and R^{11} ; or
 wherein R^9 and R^{10} may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-8} alkylene.

R^{11} and R^{12} are each independently selected from hydrogen or C_{1-8} alkyl; or when forming a $NR^{11}R^{12}$ moiety, R^{11} and R^{12} may also be joined to form a link wherein said link is C_{2-8} alkylene.

p is 0, 1 or 2

Wherein:

Aryl is defined as a 6-14 membered aromatic carbocycle, optionally further substituted by R^{11} , halo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}CO_2R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}SO_2R^{12}$, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 7 membered ring, containing from 1 to 3 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said heterocycle group optionally substituted by OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

Heterocycle is defined as a 3-8 membered ring containing from 1-3 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said ring being saturated or partially saturated, said heterocycle group optionally substituted by OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

Compounds of formula (I) includes zwitterions, pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and polymorphs thereof.

Halo includes fluoro, chloro, bromo and iodo groups.

Alkyl includes straight chain and branched chain.

A 6-14 membered aromatic carbocycle includes phenyl, naphthyl, indenyl, anthryl and phenanthryl.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula (I) may be readily prepared by mixing together solutions of a compound of the formula (I) and the desired acid or base, as appropriate. The salt may precipitate from solution and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent.

The pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the formula (I) include the acid addition and the base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts and examples are the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, phosphate, hydrogen phosphate, acetate, maleate, fumarate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, succinate, saccharate, benzoate, methanesulphonate, ethanesulphonate, benzenesulphonate, p-toluenesulphonate and pamoate salts.

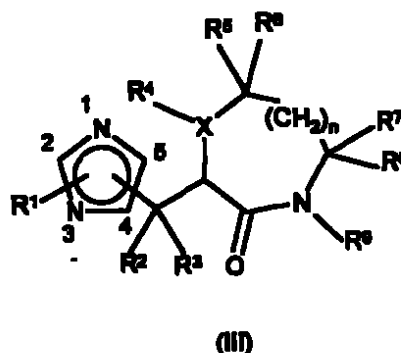
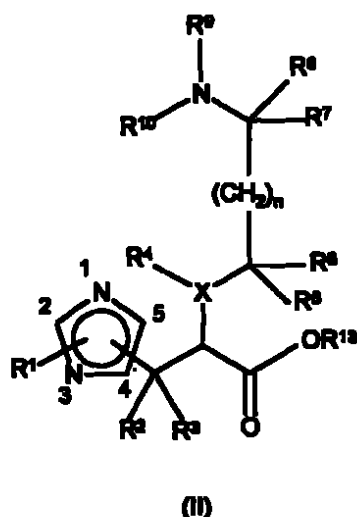
Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc and diethanolamine salts.

For a review on suitable salts see Berge et al, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1.

The pharmaceutically acceptable solvates of the compounds of the formula (I) include the hydrates thereof.

Also included within the present scope of the compounds of the formula (I) are polymorphs thereof.

It will also be appreciated that the compounds of the invention will include prodrugs thereof: pharmaceutically acceptable derivatives of (I) in which the functional groups explicitly recited above have been derivatised to provide prodrugs which can be converted to the parent compound *in vivo*. Such prodrugs are discussed in *Drugs of Today*, 1983, 19, 499-538 and *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 1975, Vol. 10, Ch 31, 306-326. Suitable prodrugs will include compounds of formula (II) and (III).

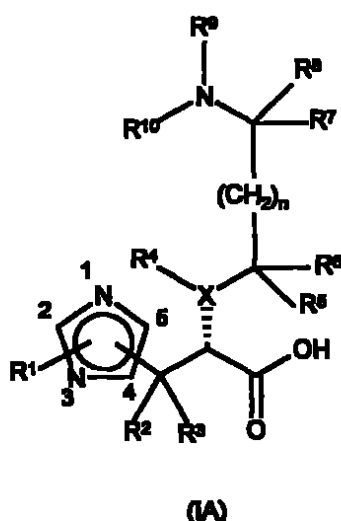


Wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X and Z are as described above, R^9 and R^{10} are as described above or in addition one or both groups may be a suitable nitrogen protecting group and R^{13} is an appropriate oxygen protecting group. Suitable nitrogen protecting groups include carbamates, particularly BOC and benzyl groups.

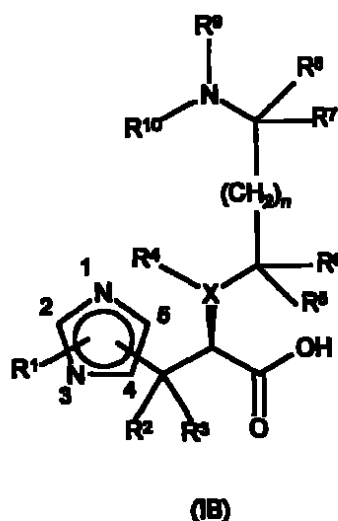
Appropriate oxygen protecting groups are known to those skilled in the art and include allyl, aryl and alkyl groups, said alkyl group optionally substituted by aryl or C₃₋₇ cycloalkyl, or more specifically, such groups as benzyl, pivaloyloxymethyl (POM) and C₁₋₆ alkyl. Reference is also made herein to "Protective Groups In Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991).

Compounds of formula (I) contain one or more asymmetric carbon atoms and therefore exists in two or more stereoisomeric forms. Where compounds of formula (I) contain an alkenyl or alkenylene group, cis (E) and trans (Z) isomerism may also occur. The present invention includes the individual stereoisomers of the compounds of formula (I) and, where appropriate, the individual tautomeric forms thereof, together with mixtures thereof.

Preferred compounds of formula (I) include those which possess the stereochemistry shown below.



(IA)



(IB)

Those compounds of formula (IA) are particularly preferred.

Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the formula (IA) or (IB) or a suitable salt or derivative thereof. An individual enantiomer of a compound of formulae (IA) or (IB) may also be prepared from a corresponding optically pure intermediate or by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric

salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate. Reference is made herein to "Enantiomers, Racemates and Resolutions" J. Jacques and A. Collet, published by Wiley, NY, 1981; and "Handbook of Chiral Chemicals" chapter 8, Eds D. Ager and M. Dekker, ISBN:0-8247-1058-4.

Preferred compounds of formula (I) include those where the imidazole is substituted at any position by R^1 and at the C2 or C4 positions by the amino acid fragment.

Particularly preferred are those compounds of formula (I) where R^1 is attached to N1 of the imidazole moiety so as to give the (1,4)-disubstituted imidazole and compounds of formula (I) where R^1 is attached to C4 of the imidazole so as to give the (2,4)-disubstituted imidazole.

Preferably R^1 is an aryl group, a C_{3-7} cycloalkyl group, a C_{1-6} alkenyl group or a C_{1-6} alkyl group, said alkyl or alkenyl groups optionally substituted by one or more groups selected from: a C_{3-7} cycloalkyl group, heterocycle, aromatic heterocycle, OR^{11} , CO_2R^{11} , $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, halo, $OC(O)R^{11}$, aryl or $S(O)_pR^{11}$, where p is 0-2.

More preferably R^1 is an aryl group, C_{1-6} alkenyl group or a C_{1-6} alkyl group, wherein said alkyl group is optionally substituted by one or more groups selected from CO_2R^{11} , OR^{11} , aryl, C_{3-7} cycloalkyl, $NHSO_2R^{11}$, halo, aromatic heterocycle.

Yet more preferably R^1 is a CF_3 group or a C_{1-6} alkyl group, wherein said alkyl is optionally substituted by a C_{3-7} cycloalkyl group, aromatic heterocycle, OR^{11} , CO_2R^{11} , $NR^{11}SO_2R^{12}$ or aryl.

Even more preferably R^1 is C_{1-6} alkyl, optionally substituted by a C_{3-4} cycloalkyl group or aryl group.

Most preferably R^1 is C_{1-3} alkyl

R^2 and R^3 are preferably independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl.

Most preferably R^2 and R^3 are hydrogen.

R^4 is preferably independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl, said alkyl optionally substituted by phenyl; or wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.

More preferably R^4 is independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl; or wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.

Yet more preferably R^4 is independently selected from hydrogen; or wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.

Most preferably R^4 is hydrogen.

R^5 and R^6 are preferably independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl, said alkyl group optionally substituted by phenyl; or wherein R^5 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{1-3} alkylene.

More preferably R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl, said alkyl group optionally substituted by phenyl; or wherein R^5 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_2 alkylene.

Yet more preferably R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

Most preferably R^5 and R^6 are hydrogen.

Preferably R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl, said alkyl optionally substituted by phenyl.

More preferably R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl.

Yet more preferably R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

Even more preferably R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and CH_3 .

Most preferably R^7 and R^8 are hydrogen.

Preferably R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen, $C(NH)NH_2$ and C_{1-6} alkyl; or wherein R^{10} and R^4 may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.

More preferably R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl; or wherein R^{10} and R^4 may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.

Yet more preferably R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

Most preferably R^9 and R^{10} are hydrogen.

Preferably R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.
More preferably R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen and CH_3 .

X is preferably CH.

n is preferably 0 or 1.

n is most preferably 0.

aryl is preferably phenyl, optionally substituted by 1-3 groups selected from: R^{11} , halo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NHSO_2R^{11}$, CN or haloalkyl.

Most preferably aryl is phenyl.

Preferably Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 6 membered ring, containing from 1 to 3 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said heterocycle group optionally substituted by 1-3 groups selected from: OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

More preferably Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 6 membered ring, containing from 1 to 2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said heterocycle group optionally substituted by 1-3 groups selected from: OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

Most preferably Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 6 membered ring, containing from 1 to 2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N.

Preferably, Heterocycle is defined as a 3-8 membered ring containing from 1-2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said ring being saturated or partially saturated, said heterocycle group optionally substituted by 1-3

27

groups selected from: OR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CO_2R^{11} , $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, $\text{O}(\text{haloalkyl})$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

More preferably, Heterocycle is defined as a 5-8 membered ring containing from 1-2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said ring being saturated or partially saturated, said heterocycle group optionally substituted by 1-3 groups selected from: OR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, CO_2R^{11} , $\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, $\text{O}(\text{haloalkyl})$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

Most preferably, Heterocycle is defined as a 5-8 membered ring containing from 1-2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said ring being saturated or partially saturated.

Preferred compounds of the present invention include:

(±)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid

(Example 2)

(+)-(2*S*)-5-Amino-2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid

(Example 5)

(+)-(2*S*)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid

(Example 7)

(+)-(2*S*)-5-Amino-2-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)pentanoic acid

(Example 9)

(2*S*)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid

(Example 25)

(2*S*)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid (Example 26)

(2*S*)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-*n*-isobutyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid

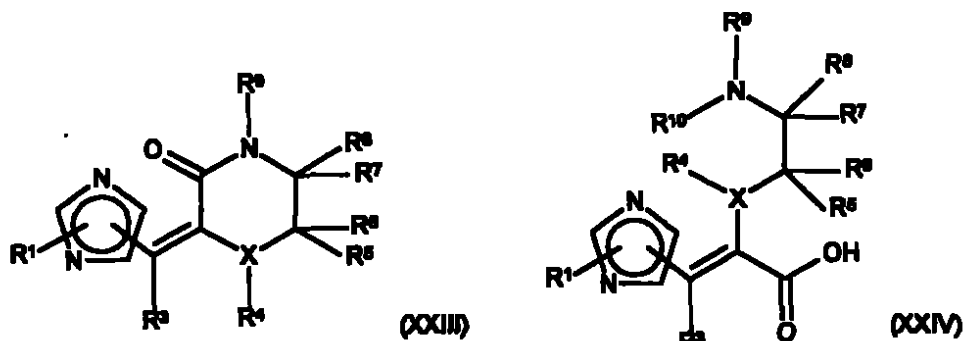
(Example 29)

(2*S*)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-*n*-isopentyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid

(Example 30)

Particularly preferred is (+)-(2*S*)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid (Example 7)

The present invention also includes compounds of formula (XXIII) and (XXIV)



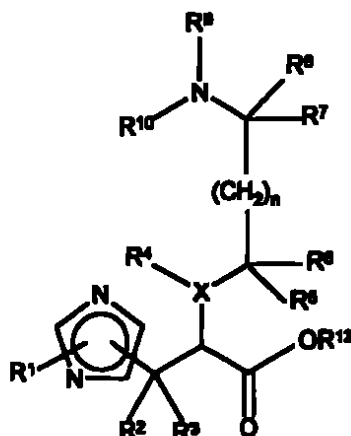
Where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^{10} are as described above, R^4 is hydrogen, n is 0, X is CH and R^9 is as described above or is an appropriate nitrogen protecting group. Appropriate nitrogen protecting groups include carbamates, particularly BOC and benzyl groups. These compounds are particularly useful as intermediates in the synthesis of compounds of formula (I)

The invention further provides Methods for the preparation of the compounds of the invention, which are described below and in the Examples and Preparations section. The skilled man will appreciate that the compounds of the invention could be made by methods other than those herein described, by adaptation of the methods herein described and/or adaptation of a plethora of methods known in the art. It is to be understood that the synthetic transformation methods specifically mentioned herein may be carried out in various different sequences in order that the desired substances can be efficiently assembled. The skilled chemist will exercise his judgement and skill as to the most efficient sequence of reactions for synthesis of a given target substance.

It will be apparent to those skilled in the art that sensitive functional groups may need to be protected and deprotected during synthesis of a substance of the invention. This may be achieved by conventional techniques, for example as described in "Protective

Groups in Organic Synthesis" by T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

Compounds of formula (I) may be prepared by reacting a compound of formula (II)



(II)

Wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and X are as described above, R⁹, R¹⁰ are as described above, additionally one or both may be a suitable nitrogen protecting group and R¹³ is an appropriate oxygen protecting group, with a suitable reagent to remove said oxygen protecting group.

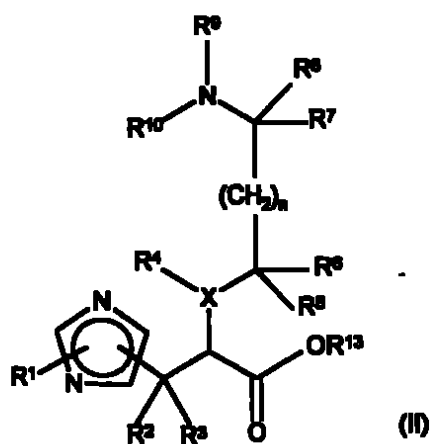
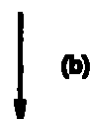
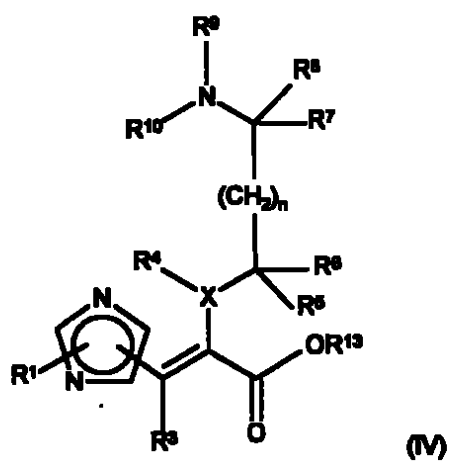
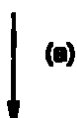
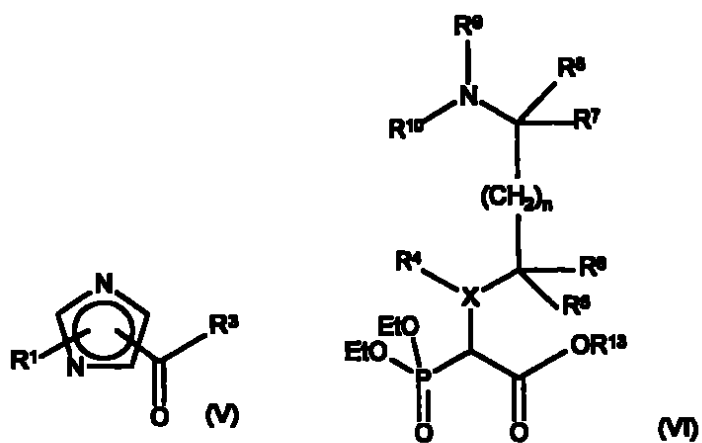
Appropriate oxygen protecting groups include allyl groups and alkyl groups, said alkyl groups optionally substituted by aryl groups.

Suitable reagents and conditions to remove said groups are well known to those skilled in the art and may include hydrolysis and hydrogenation.

Where R⁹ and/or R¹⁰ is a nitrogen protecting group, it may be necessary to remove said nitrogen protecting group after reaction of (II) with a suitable reagent to remove said oxygen protecting group. Suitable nitrogen protecting groups are well known to those skilled in the art, as are suitable conditions for their removal.

Compounds of formula (II), where R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹³ and X are as described above and R² is hydrogen may be prepared from compounds of formula (V) and (VI) in accordance with the following reaction scheme

16

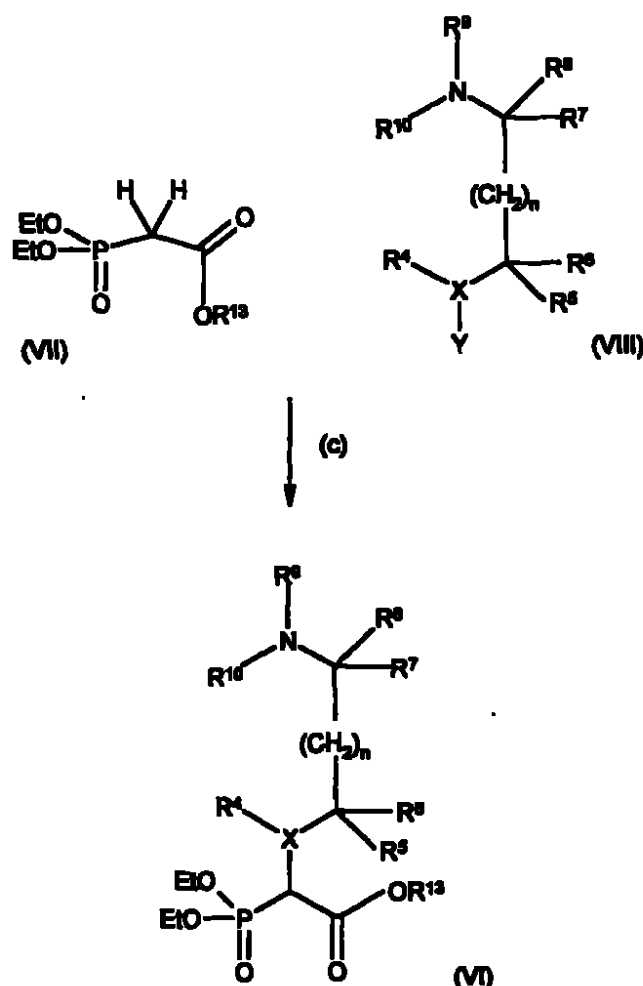


Compounds of formula (IV) may be formed by process step (a), a Wadsworth-Emmons reaction between compounds of formula (V) and (VI). This may be conducted under standard conditions, such as described in Org. Synth. Coll. Vol., 1988, 6, 358 and 1993, 8, 265. Suitable conditions include formation of the phosphonate anion with a suitable base such as NaH at 0°C, then reacting with 1 eq of the appropriate aldehyde at room temperature for 18 hours. A suitable solvent would be tetrahydrofuran.

Compounds of formula (II) may be formed by process step (b), a hydrogenation. This may be carried out by a method such as catalytic hydrogenation, e.g. 10% Pd/C at 4 atmospheres, in an alcoholic solvent (methanol or ethanol) at room temperature to 60°C for between 4 and 72 hours; or by activated metal hydride reduction, e.g. 30 eq NaBH₄, 1.5 to 2.5 eq CuCl, in methanol, at room temperature for 2 hours. The process may also be conducted to give an asymmetric hydrogenation of the alkene bond. Such methods are well known to those skilled in the art and are discussed in "Asymmetric Synthetic Methodology" chapter 9, Eds D. Ager and M. East, CRC Press, 1996, ISBN: 0-8493-8492-9.

Compounds of formula (V) are commercially available or may be prepared by a number of literature methods well known to a man skilled in the art. Reference is made to the preparations described herein and to G. Shapiro et al, Heterocycles, 1995, 41, 215; L. A. Reiter, J. Org. Chem., 1987, 52, 2714; B. H. Lipshutz et al, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4095; F. Aldebbagh et al, Tetrahedron Lett., 1997, 38 7937; and S. M. Abdelaal, J. Het. Chem. 1995, 32, 903.

Compounds of formula (VI) where R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹³ are as described above and X is CH, may be prepared in accordance with the following scheme.



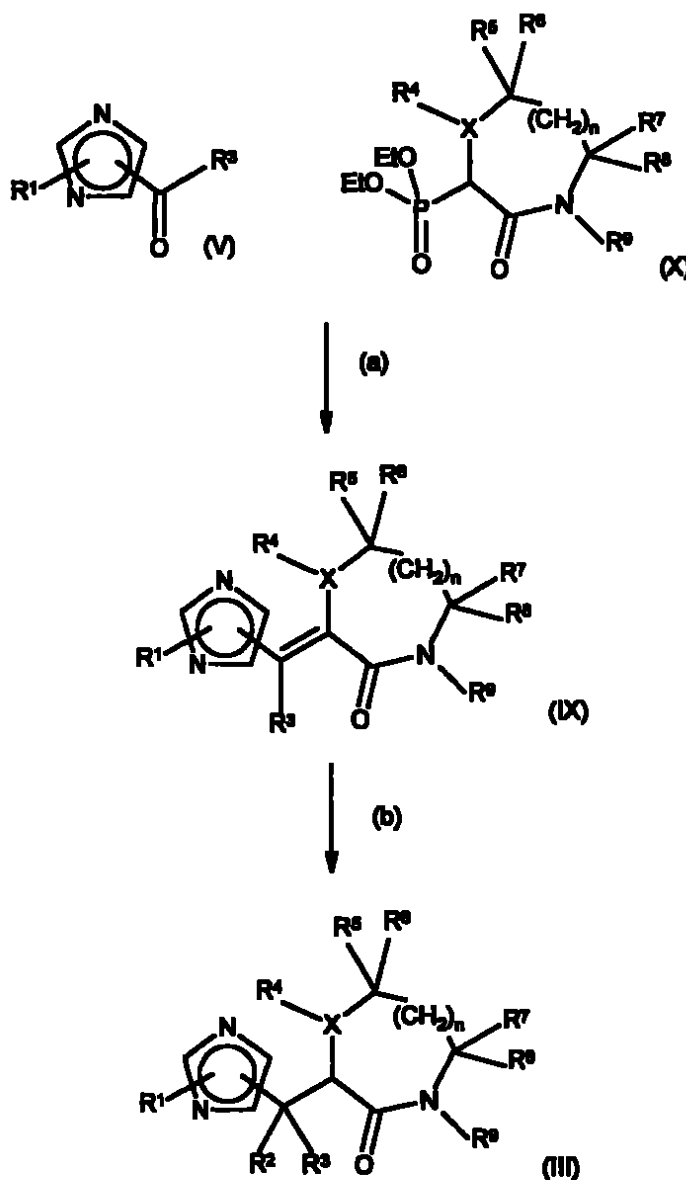
Compounds of formula (VI) may be prepared from the compounds of formula (VII) and (VIII) where Y is halo, under the conditions of process step (c), an alkylation reaction. This may be carried out under standard conditions, typically 1 eq of (VII) is treated with 1.1 eq of NaH, before reaction with (VIII), 18-crown-6 (cat) at reflux for 18 hours.

Compounds of formula (VI) where R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{13} are as described above, R^4 is a suitable nitrogen protecting group and X is N, may be prepared using the reaction scheme described above.

Compounds of formula (I) may also be prepared by treating a compound of formula (III) under the conditions of a lactam hydrolysis reaction. Suitable conditions include those of process step (d), a lactam hydrolysis. This may be conducted under

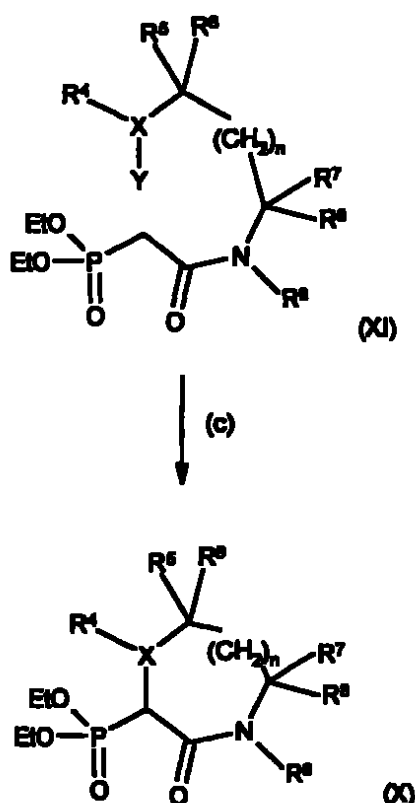
standard conditions, typically basic conditions, e.g. aqueous LiOH in tetrahydrofuran at room temperature for 4-18 hours.

Compounds of formula (III) where R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , X and Z are as described above and R^2 is hydrogen, may be prepared by the following process



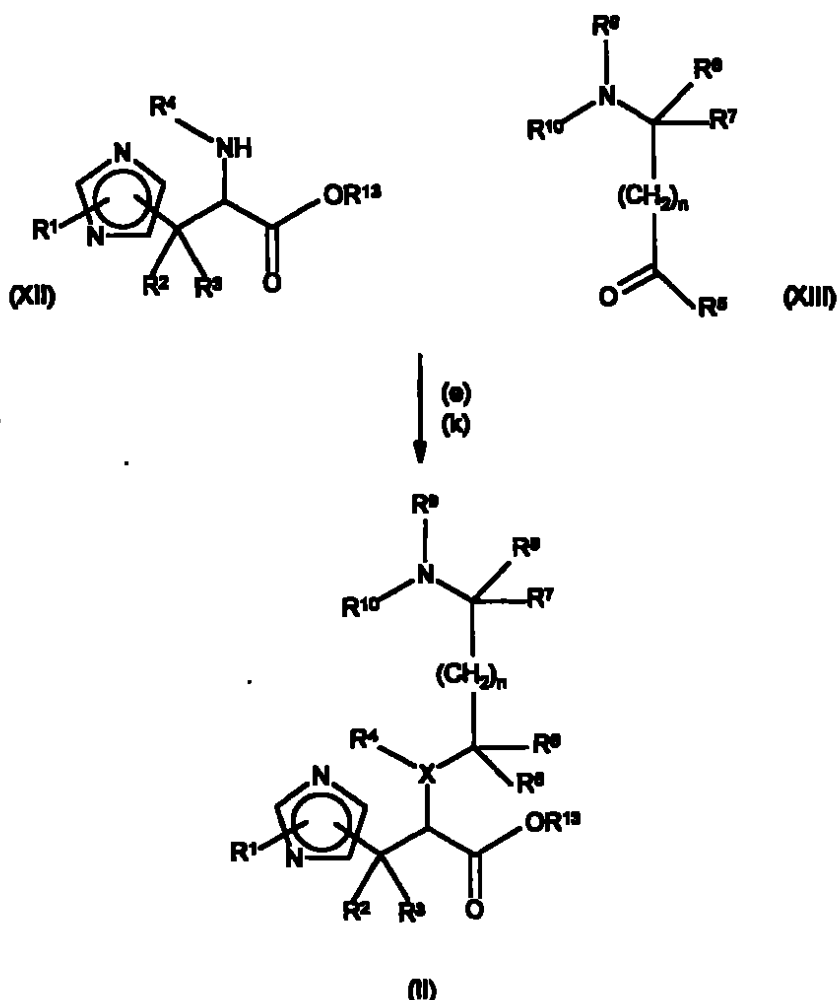
Compounds of formula (IX) may be prepared by reacting compounds of formula (V) and (X) under the conditions of process step (a) described above. Compounds of formula (III) may be prepared by reacting compounds of formula (IX) under the conditions of process step (b) described above.

Compounds of formula (X) where R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{13} are as described above, with the proviso R^9 and R^{10} may not be linked and X is CH may be prepared from a compound of formula (XI) where Y is halo, in accordance with the following reaction scheme.



Compounds of formula (X) may be prepared from compounds of formula (XI) under the conditions of process step (c) described above.

Compounds of formula (II) where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{10} and R^{13} are as described above, R^6 is as above or is a suitable nitrogen protecting group, X is N and R^9 is hydrogen may be prepared from a compounds of formula (XII) and (XIII), in accordance with the following reaction scheme.



Compounds of formula (II) may be prepared by reacting compounds of formula (XII) and (XIII) under the conditions of process step (e), a reductive alkylation reaction, performed under standard conditions known to those skilled in the art. Suitable conditions would include reacting (XII) and (XIII) in the presence of sodium acetate and sodium cyanoborohydride.

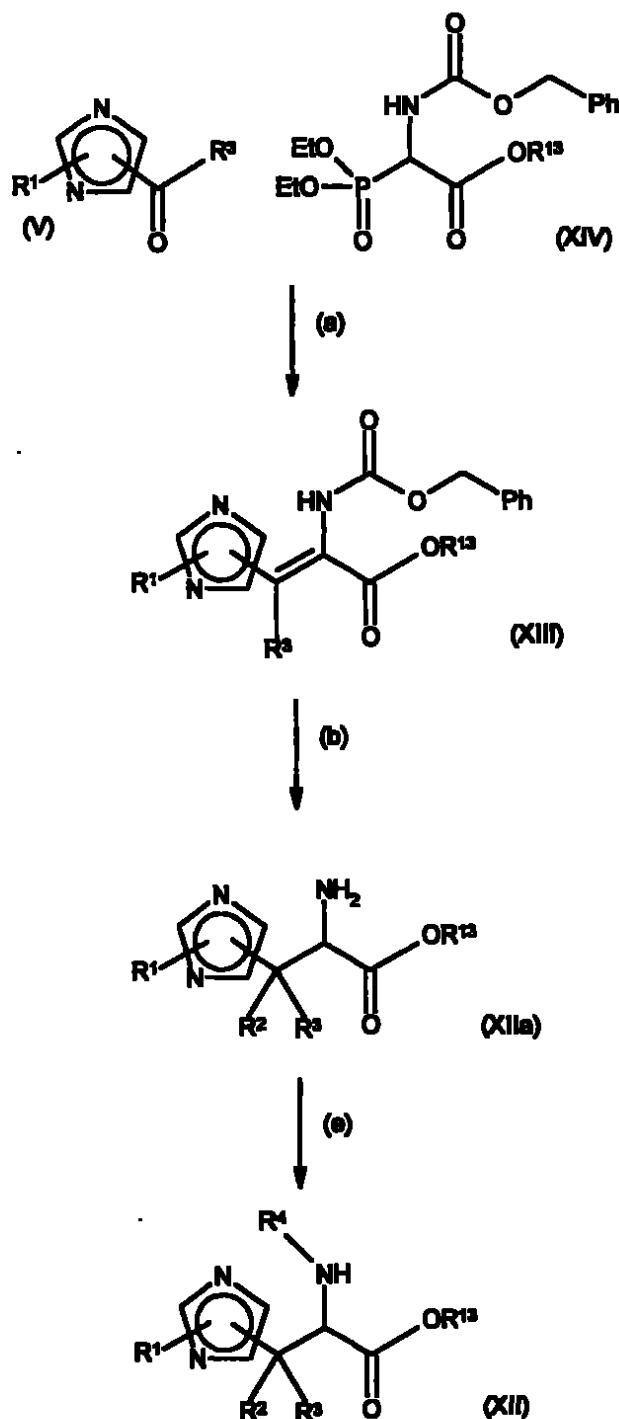
Compounds of formula (II) wherein R^9 is H may be obtained from compounds of formulae (II) where R^9 is a suitable nitrogen protecting group by optional process step (k), removal of a nitrogen protecting group; appropriate conditions for the removal of nitrogen protecting groups P^1 are described in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991). Appropriate conditions include:

BOC deprotection: 6N aqueous hydrochloric acid at room temperature to reflux temp, for between 1 and 3 hours;

Benzyl deprotection: dissolving metal reduction, e.g. Na, liq NH₃, -78°C.

Compounds of formula (XIII) are commercially available or may be prepared by methods well known to a man skilled in the art.

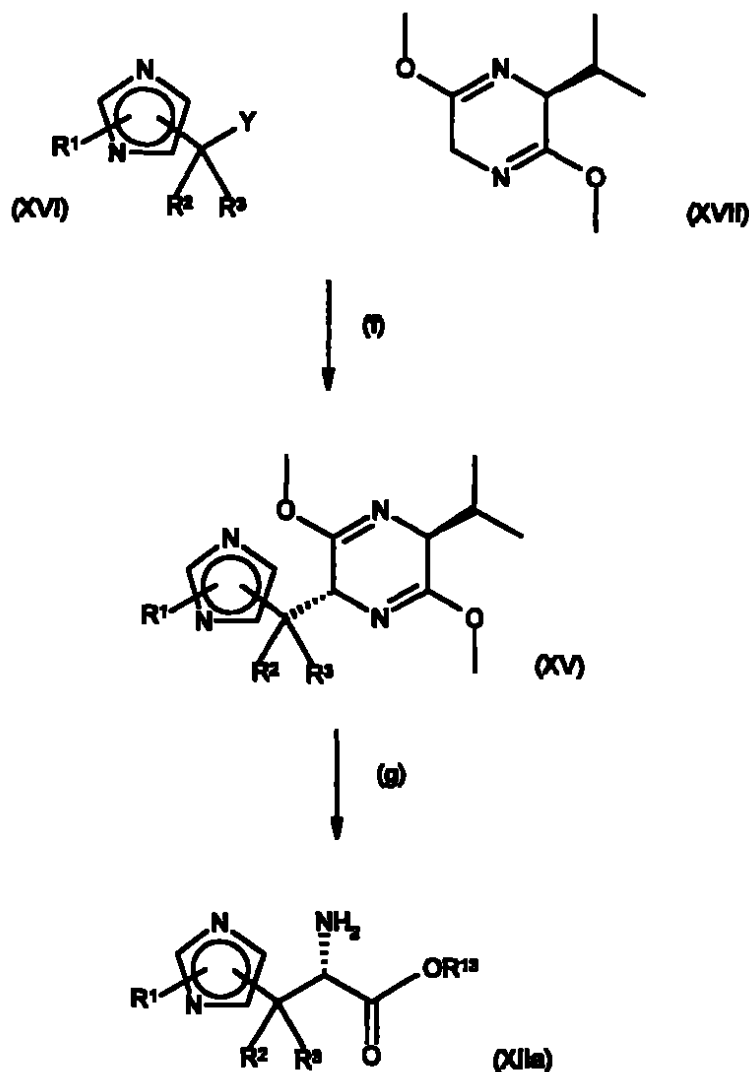
Compounds of formula (XII) above are commercially available. Alternatively where R¹, R³, R⁴ and R¹³ are as described above, and R² is hydrogen, they may be made by the route disclosed in Helv. Chim. Acta., 1994, 77, 1395 or as disclosed below.



Compounds of formula (XII) may be prepared by reacting compounds of formula (V) and (XIV) under the conditions of process step (a), described above. Compounds of formula (XIIa) may be prepared by reacting compounds of formula (XIII) under the conditions of process step (b) described above. If a compound of formula (XII) is required where R⁴ is not hydrogen, then compounds of formula (XII) may be

prepared by reacting compounds of formula (XIIa) under the conditions of process step (e), described above.

Compounds of formula (XIIa) where R^1 , R^2 and R^3 , are as described above, with the proviso R^2 and R^3 are not linked and R^{13} is methyl, may also be asymmetrically prepared from a compound of formula (XVI), where Y is halo, in accordance with the following reaction scheme.

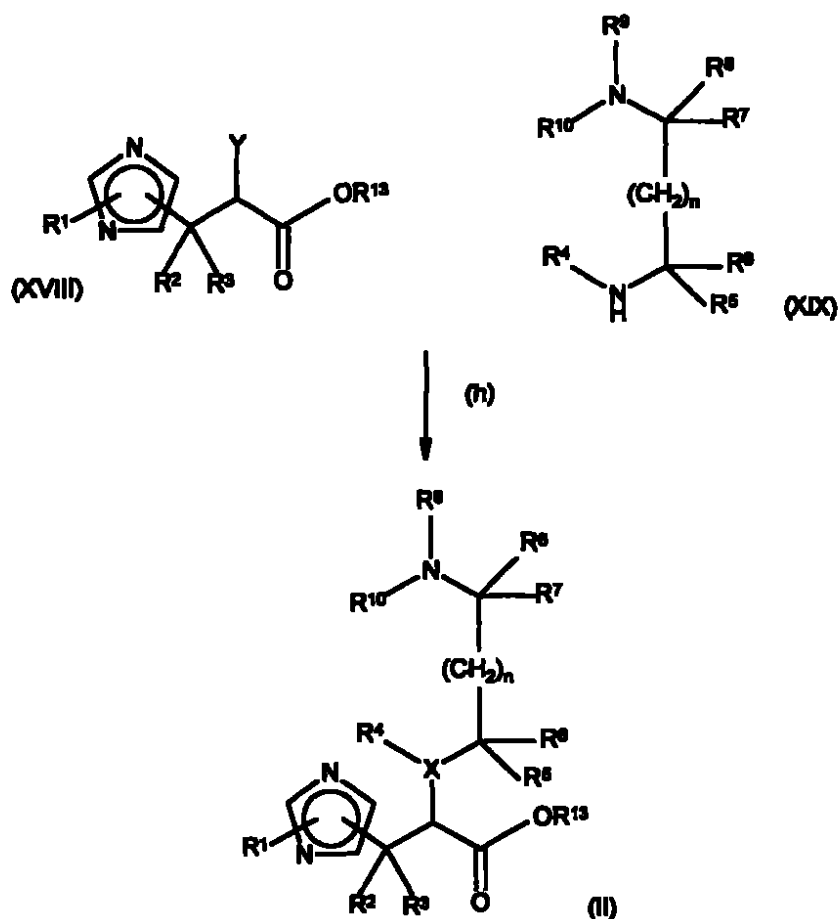


Compounds of formula (XV) may be prepared by reacting compounds of formula (XVII) and (XVI) under the conditions of process step (f) a Schollkopf asymmetric alkylation reaction, comprising reaction of a halide with a suitable deprotonated Schollkopf chiral auxiliary (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 798). Suitable conditions are treating the Schollkopf auxiliary in tetrahydrofuran at -78°C with BuLi,

followed by addition of (XVI) then 24 hours at room temperature. Compounds of formula (XIIa) may be prepared by reacting compounds of formula (XV) under the conditions of process step (g), a hydrolysis reaction, described in Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 798. Suitable conditions are 5eq of 0.25N aqueous hydrochloric acid at room temperature for 2 hours.

Compounds of formula (XII) may be obtained by methods well known to those skilled in the art or as exemplified in the examples. It should be noted that compounds of formula (XII) and intermediates thereto wherein R^1 is not H may be produced by coupling compounds of formula (XII) and intermediates thereto where R^1 is H, with an appropriate reagent containing R^1 , where R^1 is as disclosed above.

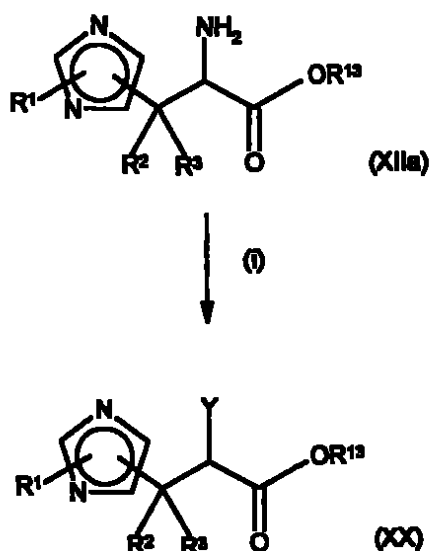
Compounds of formula (II) where $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ and R^{13} are as described above and X is nitrogen may also be prepared from compounds of formula (XIX) and (XVIII) where Y is halo by the method described in the following reaction scheme.



Compounds of formula (II) may be prepared by reacting compounds of formula (XVIII) and (XIX) under the conditions of process step (h) an alkylation reaction, reacting an excess of the amine with the halide. Suitable conditions are 6eq of (XIX) and 1eq of (XVIII) in acetonitrile at room temperature for 2 hours followed by 18 hours at reflux.

Compounds of formula (XIX) may be prepared by a number of literature routes, well known to a man skilled in the art, as well as being commercially available.

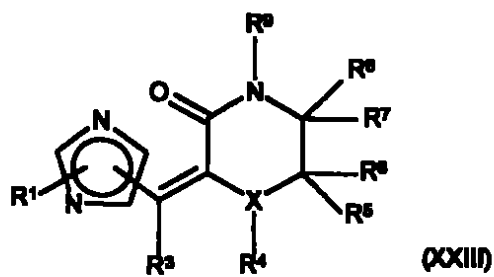
Compounds of formula (XX) where R¹, R², R³ and R¹³ are as described above, with the proviso R² and R³ are not linked, may be prepared by the method described in the following reaction scheme.



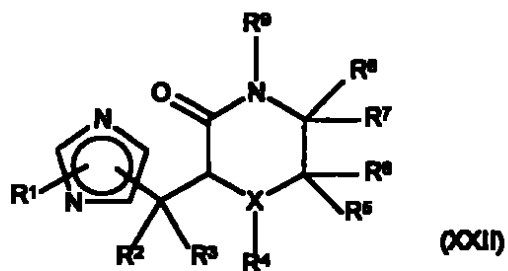
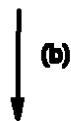
Compounds of formula (XX) may be prepared by reacting compounds of formula (XIIa) under the conditions of process step (i) a diazotisation/halogenation reaction, comprising conversion of the amine group to a diazo group, followed by reaction with a suitable halide, typically *in situ*. Suitable conditions are treating 1 eq of amine with 3.3 eq of NaNO_2 in concentrated hydrochloric acid:water (30:5) at -5°C , then 17 hours at room temperature.

Compounds of formulae (IA) and (IB) where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as described above, R^2 , R^4 and R^{10} are hydrogen, R^9 is as described above or is a suitable nitrogen protecting group, n is 0 and X is CH may be prepared from compounds of formula (XXIII), both the E and Z isomers in accordance with the following scheme.

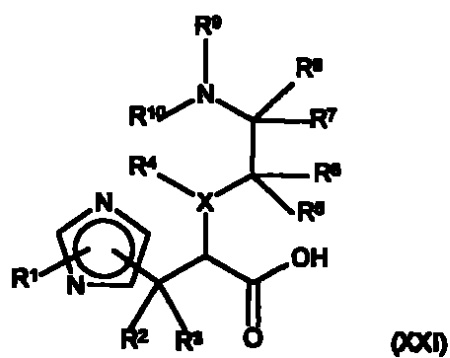
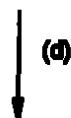
28



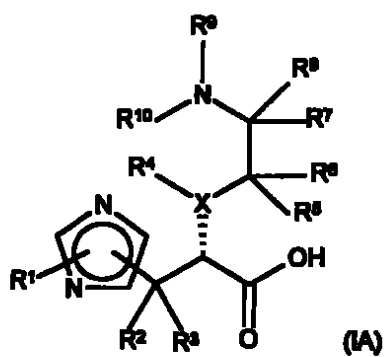
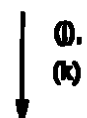
(XXIII)



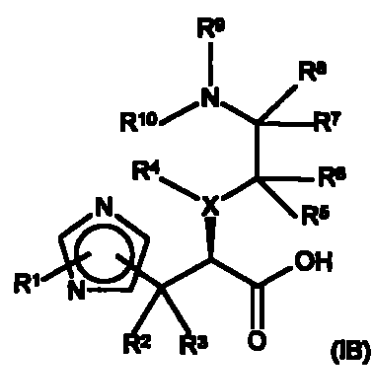
(XXII)



(XXI)



(IA)



(IB)

Compounds of formula (XXII) may be prepared from compounds of formula (XXIII), under the conditions of process step (b), as described above. Appropriate nitrogen protecting groups include carbamates, particularly BOC and benzyl groups. Process step (b) may also be conducted asymmetrically, using techniques known to those skilled in the art.

Compounds of formula (XXI) may be prepared from compounds of formula (XXII) under the conditions of process step (d), a lactam hydrolysis reaction which may be conducted under acidic or basic conditions as appropriate.

Compounds of formulae (IA) and (IB) may be prepared from compounds of formula (XXI) under the conditions of process step (j), resolution of the enantiomers, followed by optional process step (k), removal of the nitrogen protecting group when R^9 is a nitrogen protecting group.

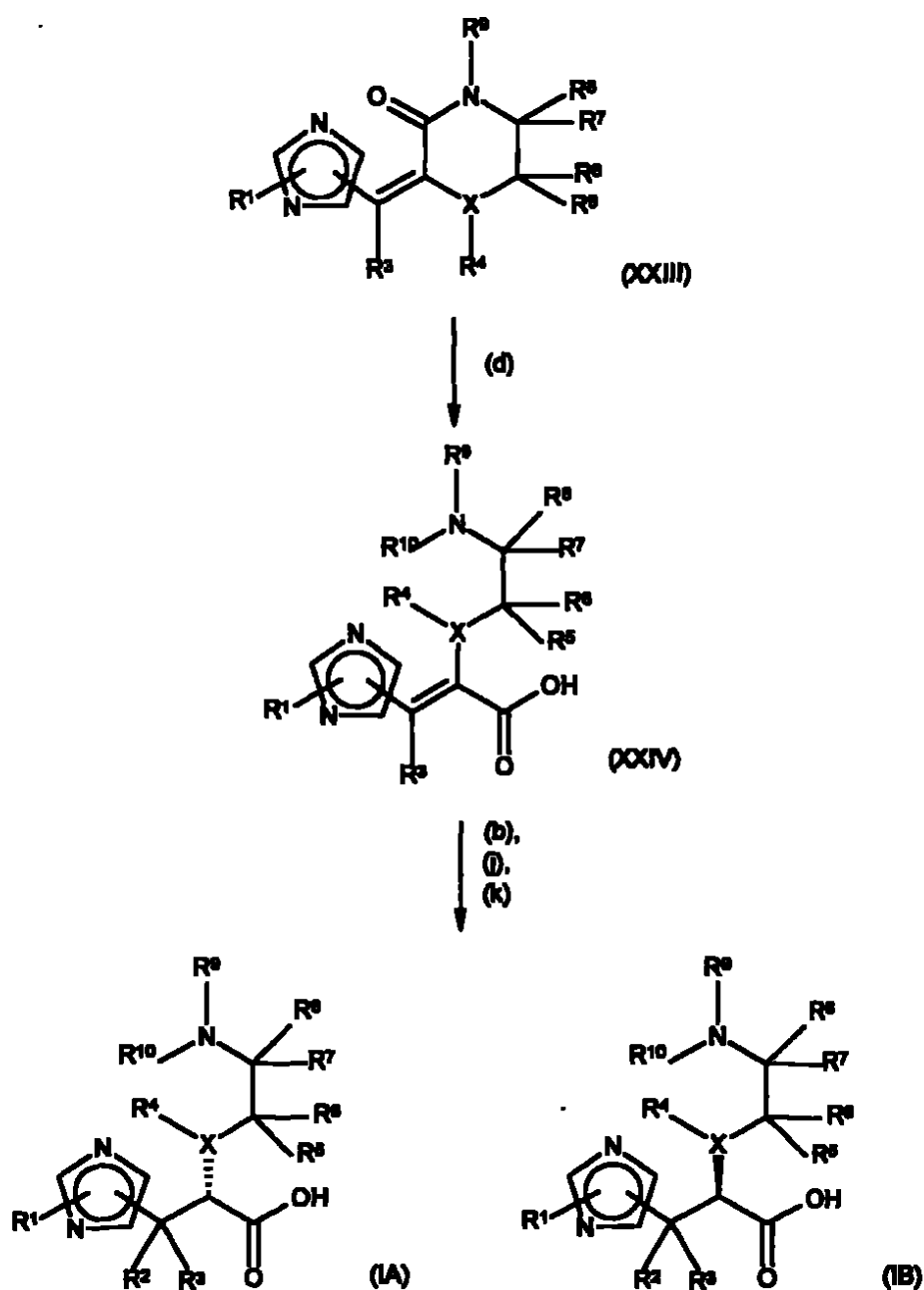
In process step (j), individual enantiomers of a compound of the formulae (IA) or (IB) may be prepared by resolution, such as by H.P.L.C. of the corresponding racemate using a suitable chiral support or by fractional crystallisation of the diastereoisomeric salts formed by reaction of the corresponding racemate with a suitable optically active acid or base, as appropriate. Reference is made herein to "Enantiomers, Racemates and Resolutions" J. Jacques and A. Collet, published by Wiley, NY, 1981; and "Handbook of Chiral Chemicals" chapter 8, Eds D. Ager and M. Dekker, ISBN:0-8247-1058-4.

Compounds of formulae (IA) or (IB) wherein R^9 is H may be obtained from compounds of formulae (IA) or (IB) where R^9 is a suitable nitrogen protecting group by optional process step (k), removal of a nitrogen protecting group; appropriate conditions for the removal of nitrogen protecting groups R^9 are described in "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1991). Appropriate conditions include:

BOC deprotection: 6N aqueous hydrochloric acid at room temperature to reflux temp, for between 1 and 3 hours;

Benzyl deprotection: dissolving metal reduction, e.g. Na, liq NH_3 , $-78^\circ C$.

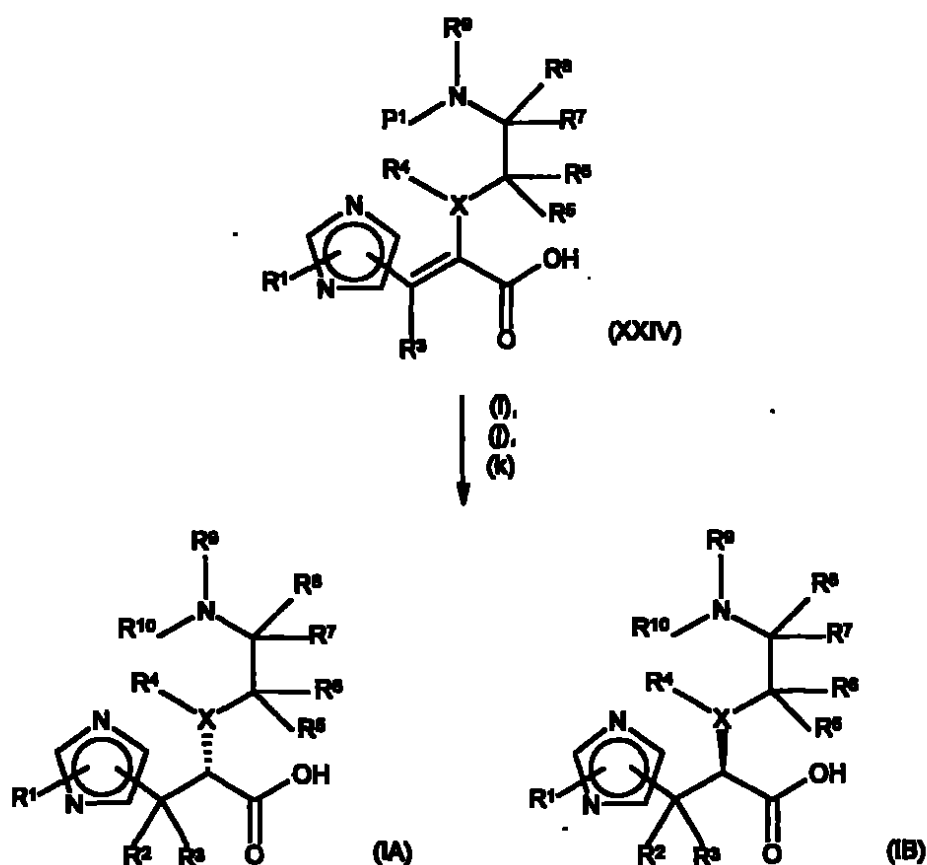
Compounds of formulae (IA) and (IB) where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and X are as described above and R^2 , R^4 , and R^{10} are hydrogen and R^9 is as described above or is an appropriate nitrogen protecting group may also be prepared asymmetrically from compounds of formula (XXIII), where (XXIII) is either the E or Z isomer, in accordance with the reaction scheme shown below.



Compounds of formula (XXIV) may be prepared from compounds of formula (XXIII) under the conditions of process step (d), as described above.

Compounds of formula (IA) or (IB) may be prepared from compounds of formula (XXIV) under the conditions of process steps (b), a hydrogenation, (j), resolution of enantiomers and optionally, (k), removal of the nitrogen protecting group P^1 when R^9 is a nitrogen protecting group. Process steps (b), (j) and (k) are described above.

In an alternative embodiment, compounds of formula (IA) where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} and X are as described above, R^2 and R^4 are hydrogen and R^9 is as described above or may be an appropriate nitrogen protecting group, may also be prepared asymmetrically from compounds of formula (XXIV), where (XXIV) is either the E or Z isomer, in accordance with the reaction scheme shown below.

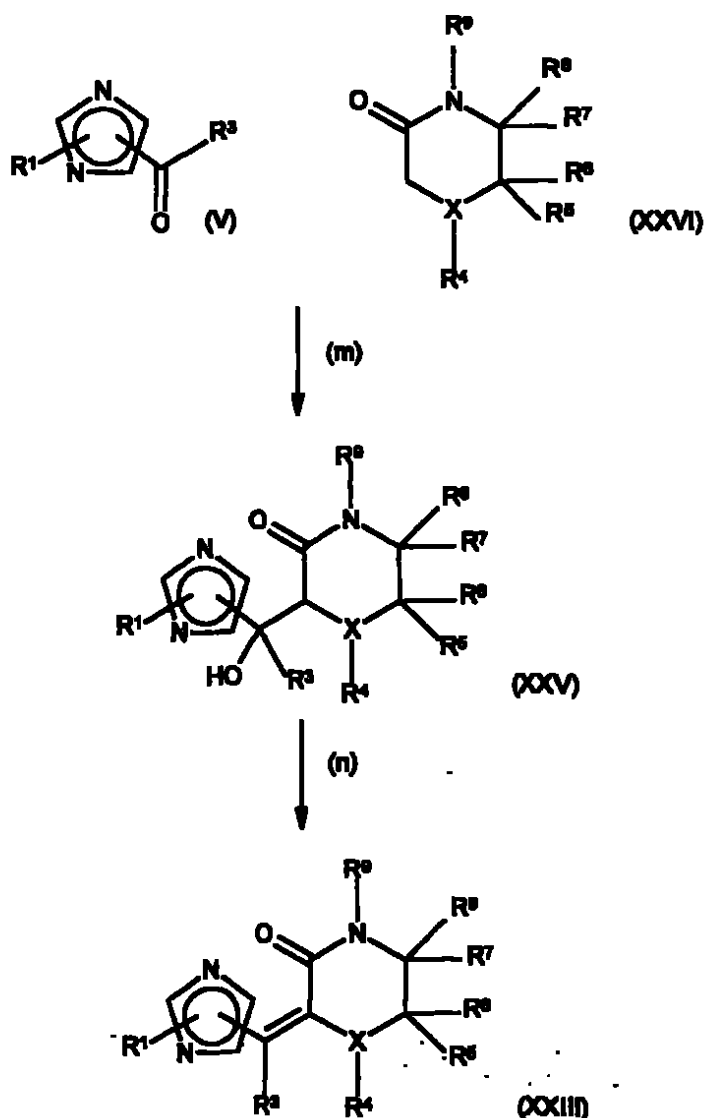


Compounds of formulae (IA) or (IB) may be prepared from compounds of formula (XXIV) under the conditions of process steps (i), an asymmetric hydrogenation, (j), resolution of the enantiomers and optionally (k), removal of the nitrogen protecting group when R^9 is a nitrogen protecting group. Process step (i) is optional and is

dependent upon the degree of enantiomeric selectivity obtained in step (l). Process step (j) may also be conducted *in situ* during process step (l). Process steps (j) and (k) are described above and are further exemplified in the examples.

The methods used to conduct process step (l) are well known to those skilled in the art and are discussed in "Asymmetric Synthetic Methodology" chapter 9, Eds D. Ager and M. East, CRC Press, 1996, ISBN: 0-8493-8492-9, as well as being further exemplified in the examples.

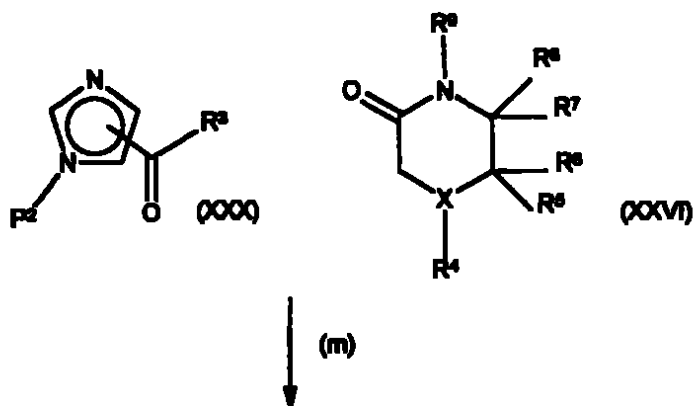
Compounds of formula (XXIII) where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and X are as described above and R^9 is as described above or a suitable nitrogen protecting group may be prepared from compounds of formula (V) and (XXVI) in accordance with the reaction scheme below.



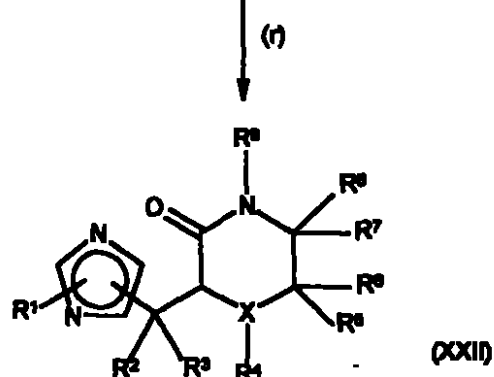
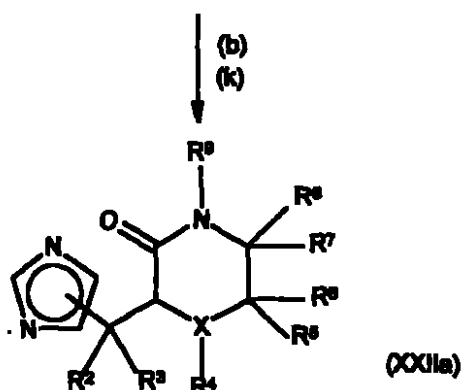
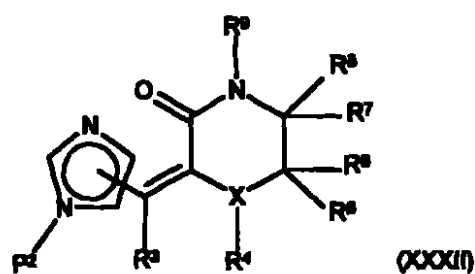
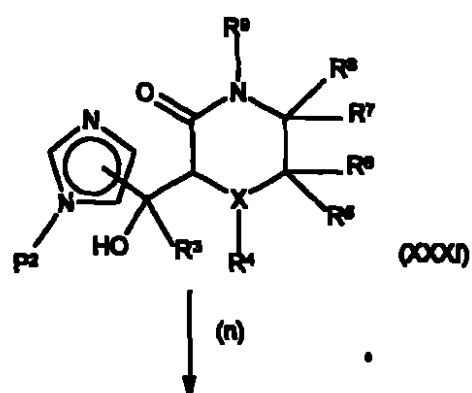
Compounds of formula (XXV) may be prepared from compounds of formula (V) and (XXVI) under the conditions of process step (m), an Aldol type reaction. Suitable conditions for such a reaction are well known to a man skilled in the art. Reference is also made herein to "Advanced Organic Chemistry" (4th Edition) by Jerry March, John Wiley and Sons Inc.

Compounds of formula (XXIII) may be prepared from compounds of formula (XXV) under the conditions of process step (n), an elimination reaction. (XXV) may be treated such that the hydroxy group is removed directly in a dehydration reaction, or it may be eliminated having first being transformed into a good leaving group such as a tosylate or mesylate group.

Compounds of formula (XXII) where R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and X are as disclosed above, R^9 is as disclosed above or a nitrogen protecting group and n is 0 may also be prepared from compounds of formula (XXX) and (XXVI) in accordance with the scheme below.



34



Compounds of formula (XXXI) may be prepared from compounds of formula (XXVI) and formula (XXX), wherein R^3 is as described above and P^2 is a suitable nitrogen protecting group, under the conditions of process step (m) as described above.

Compounds of formula (XXXII) may be prepared from compounds of formula (XXXI) under the conditions of process step (n) as described above.

Compounds of formula (XXIIa) where R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and X are as disclosed above, R^9 is as disclosed above or a nitrogen protecting group, n is 0 and R^1 is hydrogen may be prepared from compounds of formula (XXXII) under the conditions of process step (b), followed by process step (k), both as described above.

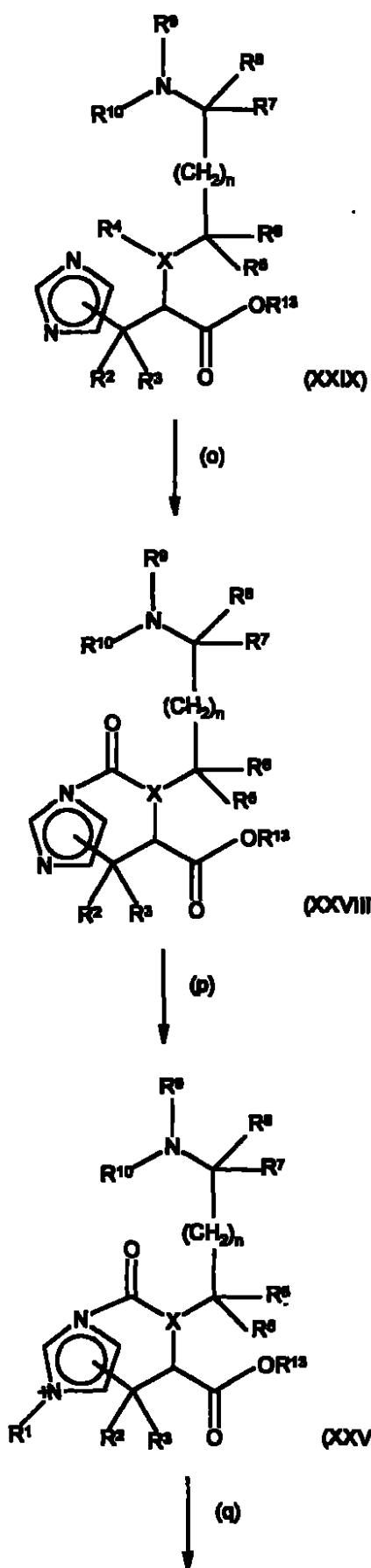
Compounds of formula (XXII) where R^1 is not hydrogen may be obtained from compounds of formula (XXIIa) under the conditions of process step (r), a coupling reaction. Suitable conditions include those described in process steps (h) or (p) regarding alkylation reactions as well as arylation reactions well known to the skilled man. Suitable alkylation conditions may include:

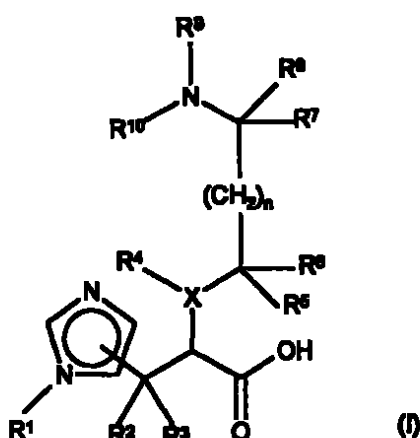
1.5eq of base (eg Cs_2CO_3) and 1.25eq of alkylating agent, (eg R^1Br), in DMF at 70°C for 3 hours.

Suitable arylation conditions may include:

2eq of $R^1-B(OH)_2$, 1.5eq of Cu(II)acetate catalyst, 2 eq of pyridine in DCM, for 2 days, under a stream of compressed air. (P.Y.S. Lam et al, Tetrahedron Lett. 39; 2941; 1998)

Compounds of formula (I), where R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} are as described above, R^4 is hydrogen and X is nitrogen, with the proviso one of R^9 and R^{10} is not hydrogen and R^1 is attached to an imidazole N atom, may be prepared from compounds of formula (XXIX) in accordance with the reaction scheme below.





Compounds of formula (XXVIII) may be prepared from compounds of formula (XXIX), where R^4 is hydrogen and one of R^9 or R^{10} is not hydrogen, by process step (), a carbonylation reaction. The reaction may be performed under standard conditions, such as described in Tetrahedron 1996, 52, 5363. Appropriate conditions include reacting 1eq of (XXIX) with 1eq of carbonyldiimidazole in *N,N*-dimethylformamide at 60°C for 17 hours.

Compounds of formula (XXVII) may be prepared from compounds of formula (XXVIII) by process step (p), an alkylation reaction. This may be conducted under standard conditions, e.g. reacting (XXVIII) with an alkylating agent such as an alkyl halide, optionally in the presence of a catalyst, in a suitable solvent. Suitable conditions include treating 1eq of (XXVIII) with 2eq of R^1 -Cl in acetonitrile at reflux for 18 hours.

Compounds of formula (I) may be prepared from compounds of formula (XXVII) under the conditions of process step (q), a hydrolytic deprotection reaction. The starting material is treated with an aqueous acid, preferably hydrochloric or sulfuric acid.

Compounds of formula (XXIX) may be prepared by the routes disclosed in this document, wherein R^1 is instead hydrogen.

All of the above reactions and the preparations of novel starting materials used in the preceding methods are conventional and appropriate reagents and reaction

conditions for their performance or preparation as well as procedures for isolating the desired products will be well-known to those skilled in the art with reference to literature precedents and the Examples and Preparations hereto.

The present invention provides for the compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof for use as a medicament.

The invention further provides for the use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a condition selected from thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body.

Preferably the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) as described herein. Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a condition selected from thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body.

Additionally the invention provides a method of treating or preventing thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body which comprises administering a therapeutically effective amount of a TAFIa inhibitor and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Preferably the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) as described herein. Accordingly the present invention provides a method of treating or preventing thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions,

inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Thrombotic conditions are amongst the most common cause of death in the developed world. There are large numbers of anti-thrombotic agents available to treat these conditions. Most agents work by reducing thrombus formation. All these agents are associated with varying degrees of adverse hemorrhagic side effects. Accordingly, patients being treated in this manner will require regular monitoring in order to avoid adverse bleeding events.

There is a need for an antithrombotic that is efficacious but does not cause bleeding. However this would seem impossible given the inherent contradiction between stopping clot formation to prevent thrombotic disease, and allowing clot formation so as to prevent the patient hemorrhaging.

Surprisingly this has been solved by the compounds of the present invention which are a class of TAFIa inhibitors. Most conventional therapies act to inhibit coagulation or platelet activation. TAFIa inhibitors work by enhancing fibrinolysis and therefore the rate at which the clot is dissolved. This has the effect of shifting the equilibrium between coagulation and fibrinolysis, in favour of fibrinolysis. Most clinically relevant thrombus are sub acute, that is they form slowly over time. The effect of shifting the equilibrium in favour of fibrinolysis is that these clots are dissolved before they become clinically significant.

In the case of vascular injury, the equilibrium moves back in favour of coagulation. The body's first responses of vasoconstriction and platelet agglutination remain unimpaired by the use of TAFIa inhibitors. The body then rapidly activates the coagulation cascade. The effect of this is to temporarily shift the equilibrium towards coagulation and allow formation of a hemostatic plug using fibrin. Once the vascular injury is sealed the body will revert to its pre-injury equilibrium.

The present invention also provides for the use of TAFIa inhibitors in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of thrombosis, particularly myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminated intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events following intervention surgery. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic.

Preferably the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) as disclosed herein. Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) in the preparation of a medicament for the treatment of a thrombotic condition selected from myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminated intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events following surgical revascularisation or intervention.

The invention also provides for a method of treating or preventing thrombosis, particularly myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminated intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events following intervention surgery which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Subjects with thrombotic conditions which are suitable for treatment by the present invention include those having conditions associated with hypercoagulability. These would include though not limited to: factor V mutation, antithrombin III deficiency, protein C and protein S deficiencies, polycythemia vera, heparin cofactor 11 and subjects exhibiting hyperhomocysteinaemia or homocysteinuria.

The present invention also includes as a thrombotic indication the improvement of organ function seen after transplantation, by reducing blood clotting and thus preserving function.

Cardiovascular events following intervention surgery include conditions such as restenosis or reocclusion following interventions such as percutaneous transluminal coronary angioplasty, grafting, stent in-placement, coronary bypass surgery or any other forms of surgical revascularisation or intervention

In the present invention, disseminated intravascular coagulation includes all conditions resulting from intravascular activation of the coagulation process. This might occur acutely through the release of procoagulant substances (eg. obstetric emergencies, snakebite, crush injury malignancy), by abnormal contact of the blood (eg. infections, burns, extracorporeal circulation, grafts) or through generation of procoagulants in the blood (transfusion reactions, leukemia); or chronically, (eg. toxemia, malignant hypertension, severe liver cirrhosis).

Deep vein thrombosis also encompasses what is known as 'economy class syndrome', where clots form in subjects forced to endure cramped conditions for a period of time, such as those sitting in cramped economy class seats on a plane.

The present invention also provides for the use of TAFIa inhibitors and/or TAFI inhibitors as a coating on intravascular devices such as indwelling catheters for dialysis, replacement heart valves or arterial stents; and as a coating on extra corporeal blood circulation devices such as heart, lung and kidney dialysis machines,

to prevent thrombosis, particularly myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminated intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events such as restenosis following intervention surgery such as percutaneous transluminal coronary angioplasty, grafting, stent in-placement, coronary bypass surgery or any other forms of surgical revascularisation or intervention. Particularly preferred as a coating are compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof.

Accordingly the present invention provides for the use of TAFIa inhibitors and/or TAFI inhibitors as a coating on intravascular devices.

Further the present invention provides for the use of a compound of formula (I) as a coating on intravascular devices.

The invention includes intravascular devices, of which the intravascular portion is coated with a TAFIa inhibitor and/or a TAFI inhibitor; and extra corporeal blood circulation devices such as heart, lung and kidney dialysis machines, where the portion coming into contact with the subjects blood are coated with a TAFIa inhibitor and/or a TAFI inhibitor. Particularly preferred are those intravascular or extra corporeal blood circulation devices coated with compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic.

Accordingly the present invention provides an intravascular device coated with a TAFIa inhibitor.

Further, the present invention provides an intravascular device coated with a compound of formula (I).

The compounds of the present invention were tested in a model of coronary artery reperfusion using a method similar to that described by W. E. Rote et al, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994, 23, 203, and were found to be efficacious.

TAFIa inhibitors are also useful in the treatment of atherosclerosis. Atherosclerosis is a common condition in subjects suffering from peripheral vascular disease, insulin resistance and the group of conditions commonly referred to as 'Syndrome X'. Syndrome X is a term often used to group together a number of interrelated diseases. The first stage of syndrome X consists of insulin resistance, abnormal cholesterol and triglyceride levels, obesity and hypertension. Any one of these conditions may be used to diagnose the start of Syndrome X. The disease may then progress with one condition leading to the development of another in the group. For example insulin resistance is associated with high lipid levels, hypertension and obesity. The disease then cascades, with the development of each additional condition increasing the risk of developing more serious diseases. This can progress to the development of diabetes, kidney disease and heart disease. These diseases may lead to stroke, myocardial infarction and organ failure.

Conventional treatment of myocardial ischaemia in clinically stable coronary artery disease is predominately designed to reduce cardiac workload and enhance blood flow. Such approaches clearly reduce myocardial ischaemia thus increasing quality of life. However, these strategies have little effect on the pathogenesis of coronary atherosclerosis which is a chronic process of continuous remodeling of the vascular tree in response to varying degrees of vascular injury.

A role for thrombus formation in the pathophysiology of stable angina pectoris has recently been highlighted by several independent groups. The formation of non-occlusive thrombi not only restrict blood flow, but due to incomplete endogenous lysis may be incorporated by the arterial wall as solidified plaque material enhancing the atherosclerotic process. Long term administration of a TAFIa inhibitor prevents

the formation of thrombi and therefore provides a safe and efficacious treatment which alleviates the symptoms of angina pectoris. Without thrombi present, they cannot be incorporated into the arterial wall and thus a TAFIa inhibitor impairs the progression of the disease.

The present invention also provides for the use of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of atherosclerosis.

The invention also provides for a method of treating or preventing atherosclerosis which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof to a patient in need of treatment.

Further the invention also provides for the use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of atherosclerosis. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic.

Atherosclerosis is taken to include both primary and secondary coronary artery disease, in which atherosclerosis restricts the blood supply to the heart. Primary prevention of coronary artery disease means preventing the onset of ischemic complications such as myocardial infarction in patients with no history of coronary artery disease but who have one or more risk factors. Secondary prevention of coronary artery disease means preventing ischemic complications in patients with established coronary artery disease, such as patients who have had a previous myocardial infarction.

TAFIa inhibitors are also effective in inhibiting tumour maturation and progression. Metastasis is a complex and multifactorial process which is not yet fully understood. Accordingly, whilst not wishing to be bound by any theory, it is believed that the

haemostatic system is involved at several levels of cancer pathology, including neovascularisation, shedding of cells from the primary tumour, invasion of the blood supply, adherence to the vessel wall and growth at the metastatic site. It is thought that the efficacy of TAFIa inhibitors stems from an ability to reduce fibrin deposition around solid tumours and thereby inhibit the above processes.

The present invention also provides for the use of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of cancer.

The invention also provides for a method of treating or preventing cancer which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Further the invention also provides for the use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of cancer. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic.

TAFIa inhibitors are also effective in preventing the formation of adhesions in the body. Most surgical procedures and physical trauma result in bleeding into the cavity between tissues. The blood which collects at these sites then clots forming fibrin rich thrombi. These thrombi bridge the gaps between adjacent tissues and act as a foci for the accumulation of inflammatory cells and fibroblasts. Invading fibroblasts lay down a collagen rich extracellular matrix which strengthens the adhesion of the tissues producing a firm bond which may then restrict movement. Adhesions have been characterised according to their location and may result following any surgery e.g. abdominal, orthopaedic, neurological, cardiovascular and ocular. This, inappropriate, adhesion of tissues post surgery or trauma is a major issue which can

lead to various outcomes e.g. "aches and pains", "twinges", local inflammation, restriction in mobility, pain, intestinal obstruction and sometimes in the most severe cases death. In the case of gynaecological surgery, infertility may result. Additionally clots forming fibrin rich thrombi are implicated in dermal scarring and restenosis.

Without being bound by any theory, it is believed that adhesion formation may be enhanced due to a deficiency in fibrinolysis resulting in enhanced and maintained clot formation. Treatment with a TAFIa inhibitor peri- and/or post-surgical intervention may enhance fibrinolysis of the fibrin rich thrombi and hence inhibit thrombi formation, accretion, stabilisation and therefore inhibit adhesion formation. A TAFIa inhibitor given either systemically, or locally as a topical application, may be seen to be of benefit in a range of surgical procedures. In addition, administration of a TAFIa inhibitor may be seen to treat adhesions resulting from other forms of non surgical physical trauma where this has caused internal bleeding. Examples of such trauma might include sporting injuries, or anything else resulting in a tear, cut, bruise or induration of the body.

The present invention also provides for the use of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of adhesions or dermal scarring.

The invention also provides for a method of treating or preventing adhesions or dermal scarring which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formulae (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Further the invention also provides for the use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of adhesions or dermal scarring. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic.

4A

TAFIa binds to and breaks down bradykinin (Tan et al. Biochemistry 1995, 34, 5811). There are many conditions which are known to benefit from maintaining or enhancing levels of bradykinin. Accordingly the present invention also provides for the use of compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of conditions which benefit from maintaining or enhancing levels of bradykinin.

The invention also provides for a method of treating or preventing conditions which benefit from maintaining or enhancing levels of bradykinin which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.

Conditions known to benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels include: diseases such as hypertension, angina, heart failure, pulmonary hypertension, renal failure and organ failure.

TAFIa inhibitors are efficacious in treatment of any condition in which fibrosis is a contributing factor. Accordingly the present invention also provides for the use of TAFIa inhibitors in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of fibrotic disease. Preferably said TAFIa inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitor should have a selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFIa inhibitors are non-peptidic. Particularly preferred are compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof.

Suitable fibrotic conditions include cystic fibrosis, pulmonary fibrotic diseases eg chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), fibromuscular dysplasia, fibrotic lung disease and fibrin deposits in the eye during ophthalmic surgery.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) as disclosed herein in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a fibrotic condition selected from cystic fibrosis, pulmonary fibrotic diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), fibromuscular dysplasia, fibrotic lung disease and fibrin deposits in the eye during ophthalmic surgery.

The invention also provides for a method of treating or preventing a fibrotic condition selected from cystic fibrosis, pulmonary fibrotic diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), fibromuscular dysplasia, fibrotic lung disease and fibrin deposits in the eye during ophthalmic surgery which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof to a patient in need of treatment.

TAFla inhibitors are efficacious in treatment of inflammation. Accordingly the present invention also provides for the use of TAFla inhibitors in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of inflammation. Preferably said TAFla inhibitor should have a K_i of less than $20\mu\text{M}$, using the assay described below. Preferably said TAFla inhibitor should have a selectivity for TAFla over carboxypeptidase N of $>50:1$, preferably $>1000:1$, using the assay described below. Preferably said TAFla inhibitors are non-peptidic. Particularly preferred are compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof.

In particular the invention may be used for the treatment or prevention of inflammatory diseases such as asthma, arthritis, endometriosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis and atopic dermatitis and for neurodegenerative diseases such as Alzheimers and Parkinsons.

Accordingly the present invention provides for the use of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in the preparation of a medicament for the treatment of an inflammatory disease selected

from asthma, arthritis, endometriosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis and atopic dermatitis and neurodegenerative diseases, Alzheimers and Parkinsons.

The invention also provides for a method of treating or preventing an inflammatory disease selected from asthma, arthritis, endometriosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis and atopic dermatitis and neurodegenerative diseases, Alzheimers and Parkinsons which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof to a patient in need of treatment.

It is to be appreciated that all references herein to treatment include curative, palliative and prophylactic treatment.

The compounds of the present invention have been tested using the following assay. To determine the degree of TAFIa inhibition, compounds were incubated with activated TAFI, and the amount of inhibition expressed in terms of K_i . This assay is based on that disclosed in Boffa et al, J. Biol. Chem., 1998, 273, 2127.

Assay for TAFIa inhibition.

i) TAFI activation

Human TAFI (recombinant or purified) was activated by incubating 20 μ l of stock solution (360 μ g/ml) with 10 μ l of human thrombin (10NIH units/ml), 10 μ l of rabbit thrombomodulin (30 μ g/ml), 8 μ l calcium chloride (50mM) in 50 μ L of 20mM HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N-[2-ethanesulfonic acid]) buffer containing 150mM sodium chloride and 0.01% TWEEN 80 (polyoxyethylene-sorbitan monooleate) pH 7.6 for 20 minutes at 22°C. At the end of the incubation period, thrombin was neutralised by the addition of 10 μ L of PPACK (D-Phe-Pro-Arg chloromethyl ketone)(100nM). TAFIa solution was stored on ice for 5 minutes and finally diluted with 175 μ l of HEPES buffer.

ii) K_i Determination (TAFIa)

Calculated K_i

A number of different dilutions of the test compound in water were made up. To 20 μ l of each dilution was added 150 μ l of HEPES buffer and 10 μ l of TAFIa, which was then pre-incubated for 15 minutes at 24°C. To each dilution was then added 20 μ l furylacryloyl-alanyl-lysine (FAAL) at a standard concentration. Substrate turn over was measured by reading the absorbance of the reaction mixture at 330nm every 15 seconds for 30 minutes. Reaction was performed at 24°C and samples were mixed for 3 seconds prior to each absorbance reading.

A graph of % inhibition against test compound concentration was then plotted; from which was calculated the IC₅₀ value. The Ki value may then be calculated using the Cheng-Prusoff equation.

Two controls, positive and negative, were used to check the accuracy of the results in each case. For the first control, the assay was performed as above, but with 20 μ l of water rather than a dilution of the test compound. This showed minimal inhibition. For the second control, the assay was performed as above, but with an effective amount of a non specific carboxypeptidase inhibitor rather than a dilution of the test compound. This showed maximal inhibition.

Should the two controls not demonstrate minimal and maximal inhibition respectively then the results were discounted and the test compound reanalysed.

Using the above assay the compounds of the present invention were found to be potent and selective inhibitors of TAFIa. All compounds had a Ki value less than 20 μ M. The specific Ki value of certain compounds are detailed below:

($\pm$)-6-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]hexanoic acid
(Example 3) Ki = 310 nM

(+)-(2*S*)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid
(Example 7) Ki = 13 nM

(2*S*)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid
(Example 11) Ki = 344 nM

(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-[1-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]propanoic acid (Example 45) $K_i = 197 \text{ nM}$

The selectivity of the compounds of the present invention for TAFIa over carboxypeptidase N has also been determined. This was done by calculating the K_i of the compounds of the present invention for carboxypeptidase N, then comparing it to the K_i for TAFIa. The K_i was calculated using the assay for the calculation of TAFIa K_i , but substituting 10 μl of human carboxypeptidase N for 10 μl of TAFIa.

The compounds of the present invention exhibit a strong selectivity for TAFIa over carboxypeptidase N of the order of >50:1.

The compounds of the present invention are TAFIa inhibitors, whose utility is based upon preventing the reaction between a developing thrombus and TAFIa.

It has been found that the compounds of the present invention are also capable of binding to a TAFI molecule, at the site implicated in the reaction between TAFIa and the developing clot. The use of TAFIa inhibitors as described above in terms of scope and utility, includes such TAFIa inhibitors which bind to TAFI.

The compounds of the formula (I) can also be administered together with other antithrombotics, including antiplatelet, anticoagulants and profibrinolytics. Suitable antithrombotics include: aspirin, PlavixTM, ticlopidine, warfarin (coumarinTM), unfractionated heparin, hirudin (LepirudinTM), streptokinase, urokinase, recombinant tissue plasminogen activator (tPA), dipyridamole, ReoproTM, AggrastatTM, and IntegrilinTM. The compounds of the formula (I) can also be administered together with antihypertensives and with agents to treat dyslipidaemia such as statins eg LipitorTM. Further suitable drug classes for coadministration include Factor X Inhibitors and antiarrhythmics such as amiodarone or digoxin.

The present invention provides for the use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament in combination with an antithrombotic for the treatment of thrombosis.

The present invention provides for the use of a compound of formula (I) as described above in the preparation of a medicament in combination with an antithrombotic for the treatment of thrombosis.

In a preferred embodiment the antithrombotic is an profibrinolytic.

In a more preferred embodiment the antithrombotic is recombinant tissue plasminogen activator (tPA).

The present invention provides a method of treating or preventing thrombosis, which comprises administering a therapeutically effective amount of a TAFIa inhibitor in combination with an antifibrinolytic to a patient in need of such treatment.

The present invention also provides for a method of treating or preventing thrombosis, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof in combination with an profibrinolytic to a patient in need of such treatment.

In a preferred embodiment the antithrombotic is an profibrinolytic.

In a more preferred embodiment the antithrombotic is recombinant tissue plasminogen activator (tPA).

The present invention provides for a kit comprising:

- a) a composition comprising a compound of formula (I) as disclosed herein and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier;
- b) a composition comprising an antithrombotic and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; and
- c) a container

The components of this kit may be administered separately, simultaneously or sequentially.

The ability of a TAFIa inhibitor used in conjunction with an antithrombotic to lyse thrombi was investigated using surgical procedures similar to those outlined in J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994 Feb; 23(2)194-202 and 203-211.

The study was designed with 4 groups (8 dogs/group):

- (i) aspirin pre-treatment/vehicle infusion;
- (ii) no pre-treatment/vehicle infusion;
- (iii) no pre-treatment/ TAFIa inhibitor; and
- (iv) aspirin pre-treatment/ TAFIa inhibitor.

Method

Aspirin pre-treatment was 325mg daily for 3 days. TAFIa inhibitor (compound of Ex 7) was given as a loading dose followed by a continuous infusion with the aim of achieving a steady state free plasma concentration of 4000nM (220x IC₅₀ for TAFIa, *in vitro*). Thirty minutes after initiating vehicle or compound infusion a continuous electrical current was delivered to the lumen of the left circumflex (LCX) coronary artery to cause endothelial damage and stimulate the production of a thrombus. Thrombi were allowed to mature for 1 hour prior to attempting to lyse the thrombus and cause vessel reperfusion with t-PA. A total of 4 bolus injections of t-PA (each 0.45 mg/kg i.v.) were given sequentially at 15 minute intervals. Blood flow through the coronary artery was then monitored for a further 2 hours so as to assess vessel patency. Time to vessel occlusion, and reperfusion were measured and the quantity and quality of blood flow analysed post-vessel re-perfusion. In addition, the effect of treatment on surgical bleeding, activated clotting time, cutaneous bleeding and platelet aggregation was also assessed.

Results

Data is described in Fig 1. From Fig 1 it can be seen that:

- 1) TPA alone is superior to the combination of tPA and aspirin.
- 2) The combination of a TAFIa inhibitor and tPA is far superior to tPA alone.
- 3) The improvement in coronary blood flow caused by TAFIa inhibitor was maintained for the whole of the reperfusion period (165 minutes) with significantly greater flow compared to respective controls. Notably, TAFIa inhibitor significantly increased the proportion of animals in which flow was >75% of baseline at the end of the protocol. At the end of the experiment only 2/8 dogs in the no pre-treatment/vehicle group and 1/8 dogs in the aspirin pre-treatment/vehicle group were patent. In contrast, the injured vessels were patent in 8/8 dogs in the TAFIa inhibitor treatment group.
- 4) There was no effect of any of the treatments on surgical bleeding, cutaneous bleeding time, activated clotting time or ADP induced platelet aggregation either pre- or post t-PA treatment.

Combination (iv) is not considered here.

The present invention provides for a composition comprising a compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier.

The compounds of formula (I) can be administered alone but will generally be administered in admixture with a suitable pharmaceutical excipient, diluent or carrier selected with regard to the intended route of administration and standard pharmaceutical practice.

For example, the compounds of formula (I) can be administered orally, buccally or sublingually in the form of tablets, capsules, ovules, elixirs, solutions or suspensions, which may contain flavouring or colouring agents, for immediate-, delayed-, modified-, sustained-, pulsed- or controlled-release applications.

Such tablets may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate and glycine, disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), sodium

starch glycollate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate and talc may be included.

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. For aqueous suspensions and/or elixirs, the compounds of the formula (I) may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol and glycerin, and combinations thereof.

The compounds of formula (I) may also be administered in the form of a liquid or suspension filled soft or hard gelatin capsule. Such capsules are generally made of gelatin, glycerin, water and sorbitol. Hard capsules are distinguished from soft capsules by containing less water and thus having a correspondingly stronger shell. Additional excipients suitable for use in such capsules include propylene glycol; ethanol, water, glycerol and edible oils.

The compounds of formula (I) can also be administered parenterally, for example, intravenously, intra-arterially, intraperitoneally, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intramuscularly or subcutaneously, or they may be administered by infusion techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution which may contain other substances, for example, enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The compounds of formula (I) can also be administered intranasally or by inhalation and are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134ATM) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EATM), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of a compound of the formula (I) and a suitable powder base such as lactose or starch.

Alternatively, the compounds of the formula (I) can be administered in the form of a suppository or pessary, or they may be applied topically in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment or dusting powder. The compounds of the formula (I) may also be dermally or transdermally administered, for example, by the use of a skin patch. They may also be administered by the pulmonary or rectal routes.

They may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, optionally in combination with a preservative such as a benzylalkonium chloride. Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum.

For topical application, the compounds of the formula (I) can be formulated as a suitable ointment containing the active compound suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, they can be formulated as a suitable lotion

or cream, suspended or dissolved in, for example, a mixture of one or more of the following: mineral oil, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 80, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

The compounds of the formula (I) may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

The invention is further illustrated by the following, non-limiting examples.

Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus using glass capillary tubes and are uncorrected. Unless otherwise indicated all reactions were carried out under a nitrogen atmosphere, using commercially available anhydrous solvents. '0.88 Ammonia' refers to commercially-available aqueous ammonia solution of about 0.88 specific gravity. Thin-layer chromatography was performed on glass-backed pre-coated Merck silica gel (60 F254) plates, and silica gel column chromatography was carried out using 40-63 μ m silica gel (Merck silica gel 60). Ion exchange chromatography was performed using with the specified ion exchange resin which had been pre-washed with deionised water. Proton NMR spectra were measured on a Varian Inova 300, Varian Inova 400, or Varian Mercury 400 spectrometer in the solvents specified. In the NMR spectra, only exchangeable protons which appeared distinct from the solvent peaks are reported. Low resolution mass spectra were recorded on either a Fisons Trio 1000, using thermospray positive ionisation, or a Finnigan Navigator, using electrospray positive or negative ionisation. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker Apex II FT-MS

using electrospray positive ionisation. Combustion analyses were conducted by Exeter Analytical UK. Ltd., Uxbridge, Middlesex. Optical rotations were determined at 25°C using a Perkin Elmer 341 polarimeter using the solvents and concentrations specified. Example compounds designated as (+) or (-) optical isomers are assigned based on the sign of optical rotation when determined in deionised water.

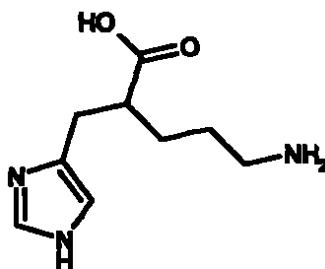
Abbreviations and Definitions

Arbocel™	Filtration agent, from J. Rettenmaier & Sohne, Germany
Amberlyst® 15	Ion exchange resin, available from Aldrich Chemical Company
atm	Pressure in atmospheres (1 atm = 760 Torr)
Biotage™	Chromatography performed using Flash 75 silica gel cartridge, from Biotage, UK
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl group
br	Broad
c	Concentration used for optical rotation measurements in g per 100 ml (1 mg/ml is c 0.10)
cat	Catalytic
d	Doublet
dd	Doublet of doublets
Degussa ® 101 Company	10 wt% palladium on activated carbon, Degussa type E101 available from Aldrich Chemical Company
DOWEX®	Ion exchange resin, from Aldrich Chemical Company
ee	Enantiomeric excess
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy (electrospray ionisation positive scan)
Hyflo™	Hyflo super cel®, from Aldrich Chemical Company
liq	liquid
LRMS	Low Resolution Mass Spectroscopy (electrospray or thermospray ionisation positive scan)
LRMS (ES)	Low Resolution Mass Spectroscopy (electrospray ionisation

	negative scan)
m	Multiplet
m/z	Mass spectrum peak
MCI™ gel	High porous polymer, CHP20P 75-150µm, from Mitsubishi Chemical Corporation
q	Quartet
R _f	Retention factor on TLC
s	Singlet
Sep-Pak®	Reverse phase C18 silica gel cartridge, Waters Corporation
t	Triplet
TLC	Thin Layer Chromatography
δ	Chemical shift

Example 1

(±)-5-Amino-2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)pentanoic acid



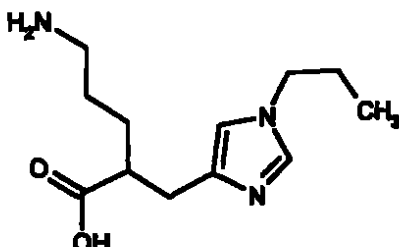
A mixture of the ester from Preparation 1 (150mg, 0.25mmol) in dioxane (2ml) and aqueous sodium hydroxide (2ml, 2N) was stirred at room temperature for 1.5 hours. Aqueous hydrochloric acid (6ml, 6N) was carefully added, and the reaction heated under reflux for 24 hours. The cooled mixture was purified by ion exchange column chromatography (DOWEX® 50WX8-200), using an elution gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3). The product was triturated with methanol to give the title compound as a white solid, 28mg, 57% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 1.44-1.75 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.90 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

HRMS : m/z 198.1242 (MH^+), calcd 198.1237.

Example 2

(±)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid



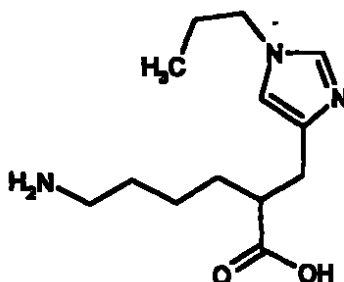
A mixture of the ester from Preparation 2 (85mg, 0.17mmol) in dioxane (1ml) and aqueous sodium hydroxide (1ml, 2N) was stirred at room temperature for 72 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so the reaction was heated at 70°C for 3 hours. Aqueous hydrochloric acid (2ml, 6N) was added to the cooled solution and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so the reaction was stirred at 70°C for a further 2 hours. The cooled mixture was extracted with hexane, and the remaining aqueous solution was purified by ion exchange column chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3). The product was dissolved in a minimum volume of deionised water, and freeze-dried to give the title compound as a gum, 18mg, 43% yield.

^1H -NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 0.92 (t, 3H), 1.45-1.70 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.76-2.95 (m, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

HRMS : m/z 240.1713 (MH^+), calcd 240.1706.

Example 3

(±)-6-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]hexanoic acid



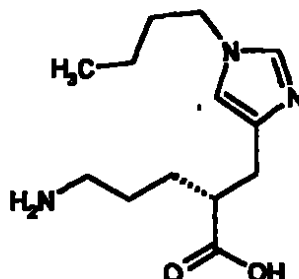
A mixture of the protected amine from Preparation 3 (17mg, 0.05mmol) in aqueous hydrochloric acid (2ml, 6N) was stirred at room temperature for 3 hours. The solution was purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3), to give the title compound, 7mg, 55% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.42 (m, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.89 (m, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

HRMS : m/z 254.1870 (MH⁺), calcd 254.1863.

Example 4

(-)-(2R)-5-Amino-2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid



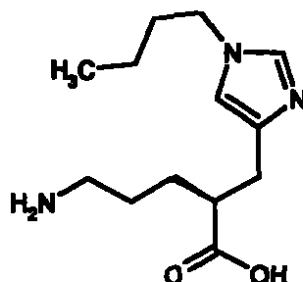
A mixture of the ester from Preparation 6 (185mg, 0.35mmol) in dioxane (6ml) and aqueous sodium hydroxide (8ml, 2N) was stirred at 50°C for 3 hours. Aqueous hydrochloric acid (12ml, 6N) was carefully added, and the reaction stirred at 70°C for a further 18 hours. The cooled mixture was washed with ether, and the aqueous solution purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5). The product was azeotroped well with ether and dried *in vacuo* to give the title compound as an off-white solid, 45mg, 51% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 0.97 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.48-1.79 (m, 6H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

HRMS : m/z 254.1873 (MH^+), calcd 254.1863.

Example 5

(+)-(2S)-5-Amino-2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid



The title compound was obtained in 35% yield, from the ester from Preparation 7, following a similar procedure to that described in Example 4.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 0.97 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.48-1.79 (m, 6H), 2.45-2.61 (m, 2H), 2.79-2.95 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

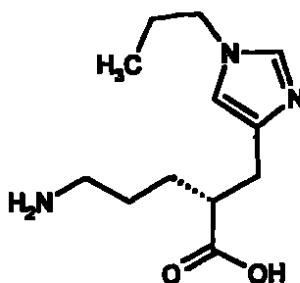
HRMS : m/z 254.1874 (M^+), calcd 254.1863.

$[\alpha]_{\text{D}} = +3.7$ (c 0.14, deionised water)

$[\alpha]_{\text{D}} = -5.2$ (c 0.15, methanol)

Example 6

(-)-(2R)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid



A solution of the protected amine from Preparation 9 (1.01g, 2.97mmol) in aqueous hydrochloric acid (15ml, 6N) was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-

200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3), to give the title compound, 680mg, 94% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 3H), 1.76 (m, 2H), 2.42-2.57 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 3.83 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

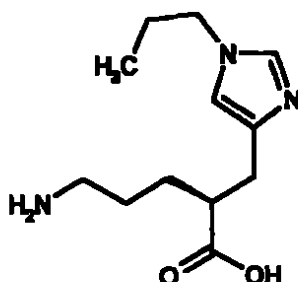
HRMS : m/z 262.1533 (MNa^+), calcd 262.1526.

Anal. Found: C, 58.04; H, 8.93; N, 16.92. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ requires C, 58.04; H, 8.93; N, 16.92%.

$[\alpha]_D = -2.53$ (c 0.15, deionised water)

Example 7

(+)-(2S)-5-Amino-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid



Lithium hydroxide monohydrate (1.1g, 28mmol) and water (28ml) were added to a solution of the lactam from Preparation 11 (3g, 9.33mmol) in tetrahydrofuran (45ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solution was neutralised using aqueous hydrochloric acid (6N), then further acid (15ml, 6N) was added, and the solution stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3), to give the title compound as a solid, 2.1g, 94% yield. This was triturated well with acetone, the supernatant removed, and the residual solid dried *in vacuo*, to give the title compound as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400MHz) δ : 0.60 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.57 (dd, 1H), 2.76 (m, 2H), 3.68 (t, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

HRMS : m/z 240.1699 (MH^+), calcd 240.1706.

Anal. Found: C, 58.90; H, 8.90; N, 17.17. $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot 0.3H_2O$ requires C, 58.88; H, 8.92; N, 16.99%.

$[\alpha]_D = +2.80$ (c 0.14, deionised water)

$[\alpha]_D = -4.9$ (c 0.16, methanol)

$[\alpha]_D = -5.0$ (c 0.10, ethanol)

Alternative method for Example 7

A slurry of the quinidine salt from preparation 110 (19g, 28.6mmol) in water (95ml) was adjusted to pH 10 using 5N sodium hydroxide solution, and the mixture extracted with dichloromethane (1x40ml, 2x20ml). The remaining aqueous suspension was acidified using 5N hydrochloric acid to pH 0.5, and the solution stirred at room temperature for 18 hours. The solution was purified on a Dowex® HCR-S ion-exchange resin column (40g), using an elution gradient of water:0.88 ammonia (100:0 to 97:3). The resulting foam was slurried with acetone (20ml), the solid filtered and dried *in vacuo* at 40°C to afford the title compound as a white solid, 4.6g, 68% yield.

^1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.44-2.59 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 3.88 (t, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

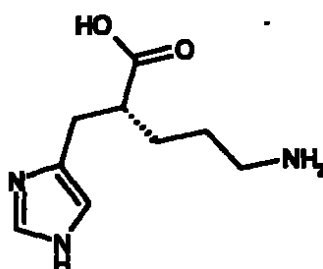
LRMS : m/z 240 (MH^+)

HRMS : m/z 240.1705 (MH^+), calcd 240.1706.

Anal. Found: C, 49.10; H, 9.34; N, 14.31. $C_{12}H_{21}N_3O_2 \cdot 3H_2O$ requires C, 48.13; H, 9.28; N, 14.32%.

Example 8

(-)-(2R)-5-Amino-2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)pentanoic acid



A mixture of the protected amine from Preparation 12 (85mg, 0.14mmol) in aqueous sodium hydroxide (1ml, 2N) and dioxane (1ml) was stirred at room temperature for 3

days. TLC analysis showed starting material remaining, so additional aqueous sodium hydroxide (1ml, 2N) was added, and the reaction stirred at 50°C for 18 hours. The mixture was cooled and treated with aqueous hydrochloric acid (5ml, 6N). The solution was then stirred at 80°C for 18 hours, cooled to room temperature, hexane added and the mixture stirred for an hour. The layers were separated, and the aqueous phase purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3), to give the title compound, 20mg, 73% yield.

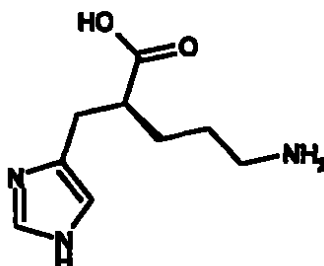
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 1.40-1.68 (m, 4H), 2.45 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

HRMS : m/z 198.1243 (MH^+), calcd 198.1237.

$[\alpha]_D = -6.0$ (c 0.1 mg/ml, deionised water)

Example 9

(+)-(2S)-5-Amino-2-(1H-imidazol-4-ylmethyl)pentanoic acid



The title compound was obtained in 96% yield from the protected amine from Preparation 13, following the procedure described in Example 8.

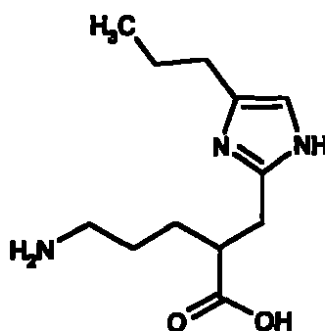
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 1.45 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

HRMS : m/z 220.1064 (MNa^+), calcd 220.1056.

Example 10

(±)-5-Amino-2-[(4-n-propyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]pentanoic acid

68



A mixture of the protected amine from Preparation 14 (108mg, 0.23mmol) in aqueous hydrochloric acid (1.5ml, 6N) was stirred under reflux for 1.5 hours. The cooled solution was purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 96:4), to give the title compound as a white solid, 30mg, 55% yield.

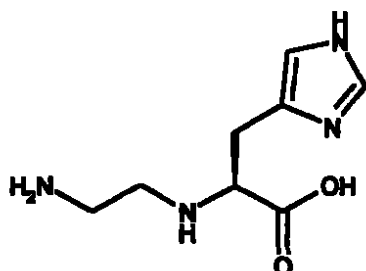
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.62 (m, 5H), 2.48 (t, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H).

HRMS : m/z 240.1718 (MH^+), calcd 240.1707.

Anal. Found: C, 54.04; H, 8.97; N, 15.68. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ requires C, 54.12; H, 9.08; N, 15.78%.

Example 11

(2S)-2-((2-Aminoethyl)amino)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



Trifluoroacetic acid (17ml) was added dropwise to a stirred solution of the product from Preparation 16 (2.58g, 8.2mmol) in methanol : water (27ml : 14ml). The reaction was slightly exothermic with evolution of carbon dioxide gas. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure to give a colourless oil which was dried *in vacuo* overnight. The resultant oil was treated with aqueous sodium hydroxide solution (1N) until solution was at pH=8. A further portion of aqueous sodium hydroxide solution (1N, 30ml) was added and the solution was stirred at room temperature for

72 hours. The solution was concentrated under reduced pressure to 10ml and purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia solution (100:0 to 97:3). The solvent was removed by evaporation under reduced pressure to afford a yellow oil which was dissolved in deionised water (15ml) and freeze-dried overnight to afford a foam. This material was dissolved in deionised water : methanol (95:5) and further purified using MCI™ gel (55g) chromatography, eluting with a solvent gradient of deionised water : methanol (95:5) to afford the title compound, 1.13g, 69% yield.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.61-2.87 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 3.25 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

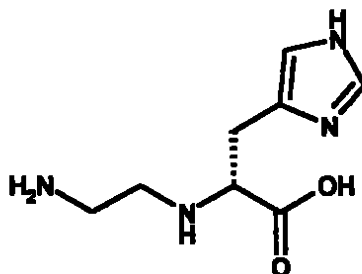
LRMS : m/z 199.2 (MH⁺)

Anal. Found: C, 43.36; H, 7.51; N, 25.12. C₈H₁₄N₄O₂•1.3H₂O requires C, 43.35; H, 7.54; N, 25.28%.

[α]_D = +1.74 (c 0.12, deionised water)

Example 12

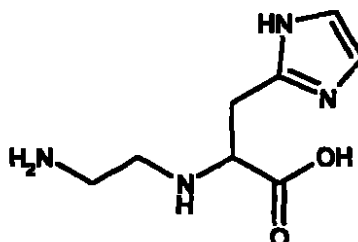
(2R)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



The title compound was prepared from the product of Preparation 17 using the procedure described for Example 11.

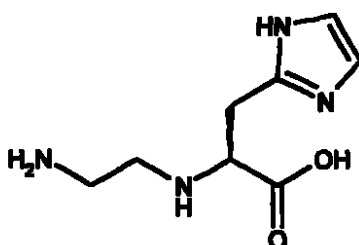
¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.57-2.82 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 3.22 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

[α]_D = -1.0 (c 0.10, deionised water)

Example 13**(±)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1H-imidazol-2-yl)propanoic acid**

Trifluoroacetic acid (0.5ml) was added dropwise to a stirred solution the product from Preparation 18 (105mg, 0.34mmol) in methanol : water (2ml : 1ml) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the residue was treated with aqueous sodium hydroxide solution (1N) until solution was at pH=7. A further portion of aqueous sodium hydroxide solution (1N, 5ml) was added and the solution was stirred at room temperature for 72 hours. The reaction solution was then submitted to ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with deionised water : 0.88 ammonia (97:3). The solvent was removed by evaporation under reduced pressure to afford a white solid residue. This material was dissolved in deionised water : methanol (95:5) and was further purified using MCI™ gel chromatography, eluting with deionised water:methanol (95:5) to afford the title compound, 4mg, 6% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 2.74-2.98 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 6.95 (s, 2H).

Example 14**(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1H-imidazol-2-yl)propanoic acid**

The product from Preparation 19 (200mg, 0.45mmol) was treated with aqueous hydrochloric acid (6N, 4ml) and heated at reflux for 3 hours. The solvent was then

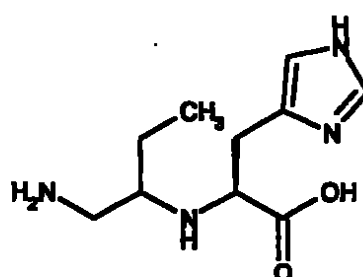
removed by evaporation under reduced pressure and the residue was purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with an elution gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3). The isolated material was then freeze-dried to afford the title compound as a foam, 62mg, 69% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 2.71-2.98 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 6.92 (s, 2H).

HRMS: m/z 199.1184 (MH⁺), calcd 199.1190.

Example 15

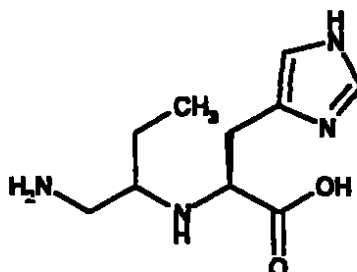
(2S)-2-[(1R or S)-1-(Aminomethyl)propylamino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



Trifluoroacetic acid was added dropwise to a stirred solution of the product from Preparation 21 (91mg, 0.26mmol) in dichloromethane (1ml) and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours under a nitrogen atmosphere. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the residue was azeotroped with toluene. The resultant material was dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (5ml, 2N) and stirred at room temperature for 72 hours. Solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5), to afford the title compound, 37.3mg, 62% yield.

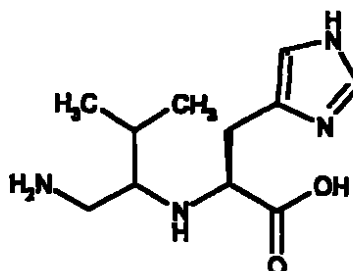
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

HRMS : m/z 227.1511 (MH⁺), calcd 227.1503.

Example 16**(2S)-2-[(1S or R)-1-(Aminomethyl)propylamino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**

Trifluoroacetic acid was added dropwise to a stirred solution the product from Preparation 22 (167mg, 0.49mmol) in dichloromethane (1ml) and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours under a nitrogen atmosphere. Solvent was removed by evaporation under reduced pressure and residue azeotrope with toluene. The resultant material was dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (5ml, 2N) and stirred at room temperature for 72 hours. Solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5) to afford the title compound, 38.7mg, 35% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.53 (t, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H).
HRMS : m/z 227.1500 (MH⁺), calcd 227.1502.

Example 17**(2S)-2-[(1RS)-1-(Aminomethyl)-2-methylpropylamino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**

Trifluoroacetic acid (2ml) was added to a stirred solution of the product from Preparation 23 (100mg, 0.28mmol) in dichloromethane (1ml) and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene. The residue was then dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (2M, 2ml) and stirred at room temperature for 72 hours. The solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3). The isolated material (35mg) was further purified by chromatography on reverse phase silica gel (C18 Sep-Pak®), eluting with deionised water, and then freeze-dried to afford the title compound (mixture of diastereoisomers), 20mg, 30% yield.

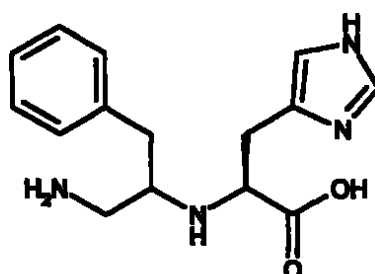
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ: 0.67-0.90 (4x d, 6H), 2.40-3.40 (m, 7H), 6.85-6.95 (2x s, 1H), 7.72-7.82 (2x s, 1H).

HRMS : m/z 241.1661 (MH⁺), calcd 241.1659.

TLC : methanol : ethyl acetate : 0.88 ammonia : acetic acid : water (60 : 12 : 4 : 4 : 8)
R_f = 0.52 and 0.44.

Example 18

(2S)-2-[(1RS)-2-Amino-1-benzylethylamino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



Trifluoroacetic acid (2ml) was added to a stirred solution of the product from Preparation 24 (100mg, 0.25mmol) in dichloromethane (1ml) and stirred at room temperature for 17 hours. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the residue azeotroped with toluene. The residue was dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (2N, 2ml) and stirred at room temperature for 17 hours. The solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised

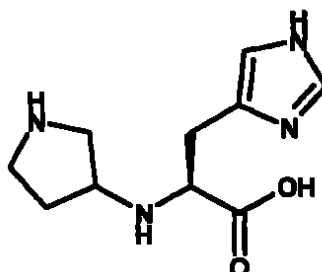
water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3) and isolated material was freeze-dried to afford the title compound, 41mg, 58% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 2.48-2.72 (m, 2H), 2.77-3.10 (m, 3H), 3.25-3.47 (2x m, 1H), 3.31 (d, 2H), 6.80 (2x s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.55-7.63 (2x s, 1H).

HRMS : m/z 289.1662 (MH⁺), calcd 289.1659.

Example 19

(2S)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-[(3RS)-pyrrolidinylamino]propanoic acid



Aqueous sodium hydroxide solution (1.7ml, 5N) was added dropwise to a stirred solution of the product from Preparation 20 (200mg, 0.8mmol) in deionised water (20ml) and the solution was stirred at room temperature overnight. The solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5) to afford the title compound as a pink foam, 90mg, 50% yield.

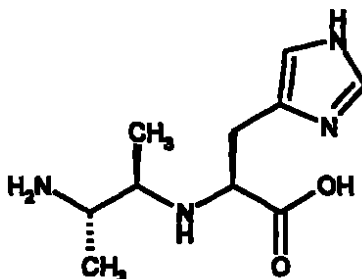
¹H-NMR (D₂O, 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ : 1.67 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.05-3.38 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

LRMS : m/z 225.3 (MH⁺)

$[\alpha]_D = +1.57$ (c 0.076, deionised water)

Example 20

(2S)-2-[(1R,2S)-2-Amino-1-methylpropylamino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



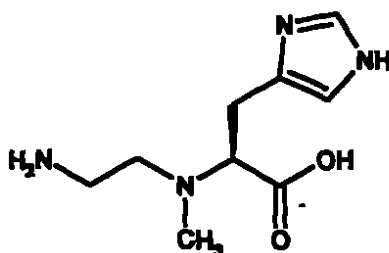
Aqueous sodium hydroxide solution (2ml, 2N) was added to a stirred solution of the product from Preparation 26 (260mg, 7.64mmol) in dioxane (2ml) and the mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature. Aqueous hydrochloric acid (50% by volume, 4ml) was added and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The solution was then purified by ion exchange chromatography (DOWEX 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3) to afford a white solid which was dissolved in deionised water and further purified by chromatography on reverse phase silica gel (C18 Sep-Pak), eluting with deionised water, to afford the title compound, 15mg, 9% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0.93 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.61 (s, 1H).

HRMS : m/z 227.1506 (MH^+), calcd 227.1502.

Example 21

(2S)-2-[(2-Aminoethyl)(methylamino)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid



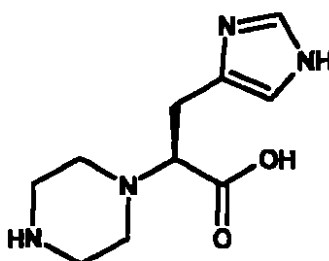
Trifluoroacetic acid (10ml) was added to a stirred solution of the product from Preparation 27 (900mg, 2.8 mmol) in methanol : deionised water (10ml : 8ml) and the mixture was stirred for 2 hours. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure to afford a light brown oil which was dissolved in excess aqueous

sodium hydroxide solution (1N) and stirred for 17 hours. The solution was concentrated under reduced pressure and purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 96:4) to afford the title compound as a white foam, 381mg, 60% yield.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.25 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.60-3.37 (m, 6H), 6.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

Example 22

(2S)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(1-piperazinyl)propanoic acid



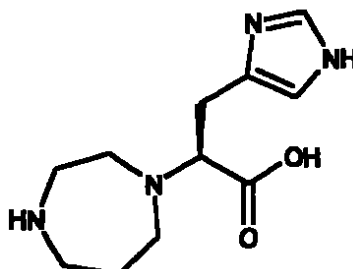
Aqueous sodium hydroxide solution (5N, 170μl) was added to a stirred solution of the product from Preparation 28 (50mg, 0.012mmol) in water (a few drops) and the solution was stirred at room temperature for 18 hours. The solution was then submitted to ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200), eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5), and the solvent then removed by evaporation under reduced pressure. The residue was suspended in diethyl ether and then re-evaporated to afford the title compound as a white solid, 17mg, 73% yield.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.62-2.98 (m, 6H), 3.05-3.30 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H).

HRMS : m/z 225.1338 (MH⁺), calcd 225.1346.

[α]_D = +14.84 (c 0.062, deionised water)

TLC : methanol : ethyl acetate : 0.88 ammonia : acetic acid : water (60 : 12 : 4 : 4 : 8)
R_f = 0.20.

Example 23**(2S)-2-(1,4-Diazepan-1-yl)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**

Homopiperazine (1.86g, 18.6mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparation 61 (350mg, 1.86mmol) in acetonitrile (40ml) and the solution was stirred for 2 hours at room temperature then heated at reflux for 18 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in dichloromethane and washed with water (3x20ml). The organic phase was concentrated under reduced pressure and the resultant oil was dissolved in deionised water and purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with a solvent gradient of deionised water : 0.88 ammonia (100:0 to 95:5) to afford the title compound as a beige solid, 300mg, 68% yield.

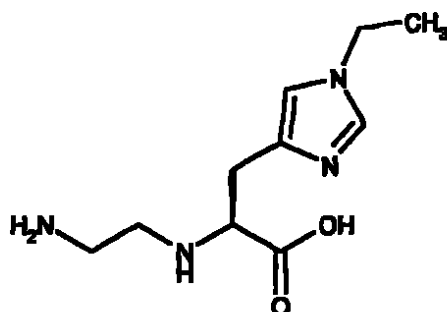
¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 1.83 (m, 2H), 2.70-3.23 (m, 10H), 3.40 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H).

LRMS : m/z 239.2 (MH⁺)

Anal. Found: C, 50.79; H, 7.85; N, 21.31. C₁₁H₁₆N₄O₂•1.25H₂O requires C, 50.66; H, 7.92; N, 21.48%.

[α]_D = +2.47 (c 0.24, deionised water)

Example 24**(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**



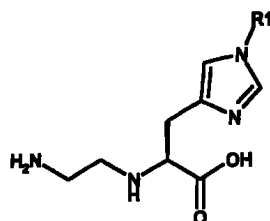
Concentrated hydrochloric acid (5ml) was added to a stirred solution of the product from Preparation 30 (118mg, 0.32mmol) in water (5ml) and the mixture was heated at reflux for 17 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200) eluting with deionised water : 0.88 ammonia (97:3). The isolated material was freeze-dried to afford the title compound, 34mg, 47% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1.40 (t, 3H), 2.75-3.02 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

HRMS : m/z 227.1492 (MH⁺), calcd 227.1503.

Examples 25 - 40

The compounds of the following tabulated Examples of the general formula:

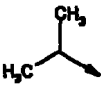
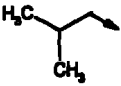


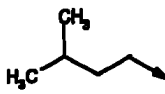
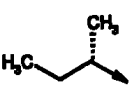
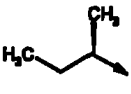
77

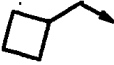
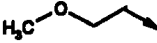
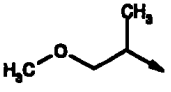
5

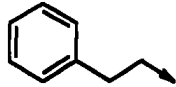
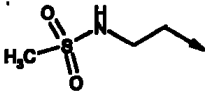
were prepared by a similar method to that of Example 24 using the corresponding products from Preparations 31-48.

Example No.	R1	Yield (%)	Analytical Data
25 ¹		55	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.78 (q, 2H), 2.77-3.01 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H). LRMS : m/z 241.1 (MH ⁺)

28 ¹		82	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0.70 (t, 3H), 1.05 (q, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 3.78 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.42 (s, 1H). HRMS : m/z 255.1824 (MH ⁺), calcd 255.1818. Anal. Found: C, 55.79; H, 8.65; N, 21.96. C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ •0.22H ₂ O requires C, 55.80; H, 8.76; N, 21.69%.
27 ¹		38	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 2.76-3.05 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H). HRMS : m/z 269.1978 (MH ⁺), calcd 269.1972. Anal. Found: C, 54.21; H, 8.83; N, 19.32. C ₁₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ •1.2H ₂ O requires C, 53.85; H, 9.18; N, 19.32%.
28 ²		96	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 1.45 (d, 6H), 2.72-3.03 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). HRMS : m/z 241.1662 (MH ⁺), calcd 241.1658.
29 ²		54	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0.90 (d, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.77-3.03 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.77 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H). HRMS : m/z 255.1825 (MH ⁺), calcd 255.1816.

30 ¹		85	¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0.93 (d, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 2.73-3.05 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.53 (s, 1H). HRMS : m/z 269.1980 (MH⁺), calcd 269.1972. Anal. Found: C, 51.94; H, 8.99; N, 18.53. C₁₃H₂₄N₄O₂·1.80H₂O requires C, 51.80; H, 9.26; N, 18.52%.
31 ^{1,3}		3	¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 0.66 (t, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.29 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H). HRMS : m/z 255.1827 (MH⁺), calcd 255.1816.
32 ^{1,4}		27	¹H-NMR (D₂O, 400 MHz) δ: 0.66 (t, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.66 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 3.29 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.60 (s, 1H). HRMS : m/z 255.1825 (MH⁺), calcd 255.1816.
33		10	¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0.37 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 2.75-3.03 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). HRMS : m/z 253.1661 (MH⁺), calcd 253.1659.

34 ¹		53	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 1.70-2.10 (m, 6H), 2.60-3.10 (m, 7H), 3.35 (m, 1H), 3.95 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.50 (s, 1H). HRMS : m/z 267.1822 (MH ⁺), calcd 267.1816. Anal. Found: C, 53.74; H, 8.43; N, 19.30. C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ •1.3H ₂ O requires C, 53.92; H, 8.50; N, 19.34%.
35		2.5	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 2.75-2.93 (m, 5H), 2.98 (dd, 1H), 3.33 (s+m, 4H), 3.62 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.53 (s, 1H). HRMS : m/z 257.1607 (MH ⁺), calcd 257.1608.
36 ¹		55	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1.90 (m, 2H), 2.64-2.82 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 3.28 (t, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.57 (s, 1H). HRMS : m/z 257.1618 (MH ⁺), calcd 257.1608. Anal. Found: C, 47.43; H, 7.81; N, 19.98. C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ •1.3 H ₂ O requires C, 47.23; H, 8.14; N, 20.03%.
37 ²		28	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 1.43 (d, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 4.38 (q, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). HRMS : m/z 271.1770 (MH ⁺), calcd 271.1765.

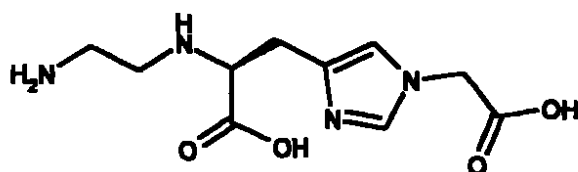
38 ¹		42	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 2.61-3.13 (m, 8H), 3.31 (m, 1H), 4.16 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.13-7.40 (m, 4H). HRMS : m/z 303.1823 (MH ⁺), calcd 303.1816. Anal. Found: C, 58.13; H, 7.51; N, 17.06. C ₁₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ •1.6H ₂ O requires C, 58.02; H, 7.67; N, 16.92%.
39		64	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 2.78-3.01 (m, 5H), 3.34 (m, 2H), 4.58 (d, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H). HRMS : m/z 239.1510 (MH ⁺), calcd 239.1503. Anal. Found: C, 50.84; H, 7.56; N, 21.03. C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ •1.3H ₂ O requires C, 50.48; H, 7.93; N, 21.41%.
40		14	¹ H-NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 2.78-3.00 (m, 9H), 3.35 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 4.06 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). HRMS m/z 320.1391 (MH ⁺), calcd 320.1387.

Footnotes:

1. Concentrated sulfuric acid (4M) used instead of concentrated hydrochloric acid (6M).
2. Sulfuric acid (2M) used instead of concentrated hydrochloric acid (6M).
3. The isolated product was further purified using a 5 μ m Hypersil Hypercarb™ column, using an elution gradient of water : trifluoroacetic acid : acetonitrile (100 : 0.1 : 0 to 50 : 0.05 : 50), and then re-subjected to ion-exchange chromatography (as in Example 24).
4. The isolated product was further purified as described in note (3) but using an elution gradient of water : trifluoroacetic acid : methanol (100:0.1:0 to 50:0.05:50).

Example 41

(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-[1-(carboxymethyl)-1H-imidazol-4-yl]propanoic acid

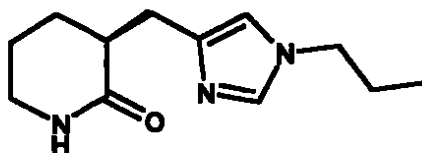


The product from Preparation 47 (145mg, 0.296mmol) was dissolved in concentrated sulfuric acid (4ml) and the solution heated under reflux for 18 hours. The cooled mixture was purified directly by ion exchange chromatography (DOWEX® 50WX8-200), eluting with 0.88 ammonia : water (3:97). The resulting oil was triturated with methanol, to give a solid which was freeze-dried to afford the title compound as a white foam, 61mg, 77% yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 2.80 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

HRMS : m/z 257.1255 (MH⁺), calcd 257.1245.

Anal. Found: C, 42.66; H, 6.63; N, 20.29. C₁₀H₁₆N₄O₄•1.3H₂O requires C, 42.95; H, 6.70; N, 20.03%.

Example 42**(2S)-3-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-2-piperidinone**

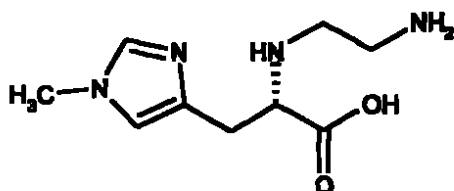
The compound from Preparation 11 (500mg, 1.6mmol) in dichloromethane (15ml) was treated with trifluoroacetic acid (3ml) and the resultant solution was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the residue neutralised with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The resultant mixture was then concentrated to dryness under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol : 0.88 ammonia (99.8 : 0 : 0.2 to 94.8 : 5 : 0.2) to give the title compound as an oil, 250mg, 73% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.87 (t, 3H), 1.39-1.84 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 5.61 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.31 (s, 1H).

LRMS : m/z 222 (MH⁺)

Anal. Found: C, 61.44; H, 8.85; N, 17.88. C₁₂H₁₉N₃O•0.75H₂O requires C, 61.38; H, 8.80; N, 17.89%.

[α]_D = -51.6 (c 0.095, methanol)

Example 43**(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**

2M Sodium hydroxide solution (0.61ml, 1.22mmol) was added to a solution of the protected amino acid from preparation 90 (200mg, 0.61mmol) in dioxan (2ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. Concentrated hydrochloric acid (2ml) was carefully added, and the solution stirred for a further 24 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water, and purified by column chromatography on Amberlyst® 15 ion-exchange resin, eluting with 5% aqueous ammonia solution. The product was obtained after freeze-drying as a gum, 80mg, 55% yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ: 2.61-2.79 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

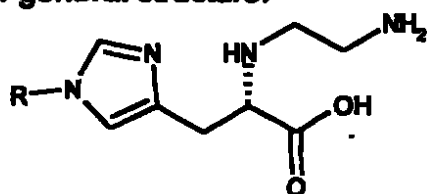
LRMS (ES⁻) : m/z 211 (M-H)⁻

[α]_D = -5.83 (c 0.12, methanol)

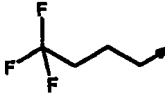
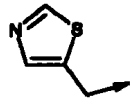
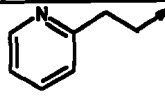
Anal Found: C, 45.63; H, 7.68; N, 23.15. C₉H₁₆N₄O₂•1.45H₂O requires C, 45.35; H, 7.99; N, 23.50%.

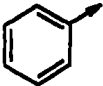
Examples 44 to 47

The following examples of general structure:



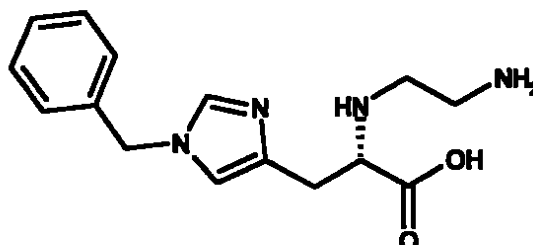
were prepared from the appropriate protected amino acids (Preparations 91-94), following a similar procedure to that described in Example 43.

Example	R	Yield (%)	Data
44 ¹		48 white solid	¹ H-NMR (D ₂ O, 400MHz) δ: 1.99 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.68-2.83 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 3.32 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H). LRMS : m/z 309 (MH ⁺) [α] _D = -0.75 (c 0.16, methanol) Anal. Found: C, 45.25; H, 6.31; N, 17.53. C ₁₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂ •0.5H ₂ O requires C, 45.42; H, 6.35; N, 17.66%.
45 ²		49 white solid	¹ H-NMR (D ₂ O, 400MHz) δ: 2.63-2.81 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.84 (s, 1H). LRMS (ES ⁺) : m/z 294 (M-H) ⁺ [α] _D = -5.00 (c 0.10, methanol) Anal. Found: C, 46.27; H, 5.81; N, 21.91. C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₂ S•1.0H ₂ O requires C, 45.94; H, 6.12; N, 22.32%.
46		52 solid	¹ H-NMR (D ₂ O, 400MHz) δ: 2.28 (dd, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.18 (t, 1H), 4.21 (t, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H). LRMS : m/z 328 (MNa ⁺) [α] _D = -4.17 (c 0.12, methanol) Anal. Found: C, 56.28; H, 7.15; N, 21.68. C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ •1.0H ₂ O requires C, 56.06 H,

			7.21; N, 21.78%.
47		85 beige solid	¹ H-NMR (D ₂ O, 400MHz) δ: 2.70-2.90 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 3.35 (t, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.92 (s, 1H). LRMS : m/z 297 (MNa ⁺) [α] _D = +8.45 (c 0.09, methanol) Anal. Found: C, 55.68; H, 6.95; N, 18.29. C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂ •1.5H ₂ O requires C, 55.80; H, 7.02; N, 18.59%.

86

1 = water was used as the column eluant
2 = product purified on DOWEX® 50WX8-200 ion-exchange resin, using water:0.88 ammonia (95:5) as eluant

Example 48**(2S)-2-[(2-Aminoethyl)amino]-3-(1-benzyl-1H-imidazol-4-yl)propanoic acid**

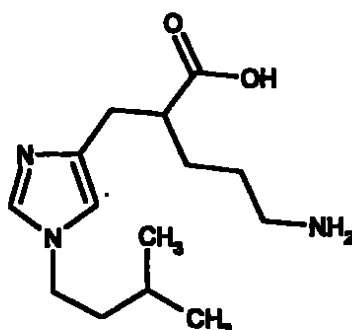
A solution of the compound from preparation 95 (288mg, 0.57mmol) in 4M sulphuric acid (10ml), was heated at 115°C for 36 hours. The cooled solution was neutralised using 1M sodium hydroxide solution, then passed through an Amberlyst® 15 ion exchange column, eluting with 5% aqueous ammonia. The product was obtained as a gum after freeze-drying, 70mg, 39% yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 2.40 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 3.14 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.50 (s, 1H).

LRMS : m/z 289 (MH⁺)

$[\alpha]_D = +1.00$ (c 0.14, methanol)

Anal. Found: C, 56.96; H, 7.17; N, 17.63. C₁₈H₂₀N₄O₂•1.5H₂O requires C, 57.13; H, 7.35; N, 17.77%.

Example 49**(±)-5-Amino-2-[(1-isopentyl)-1H-imidazol-4-yl]methylpentanoic acid**

A solution of sodium hydroxide (192mg, 4.80mmol) in water (6ml) was added to a solution of the compound from preparation 105 (420mg, 1.20mmol) in tetrahydrofuran (10ml), and the reaction stirred vigorously for 72 hours. Concentrated hydrochloric acid (6ml) was carefully added, and the mixture stirred at room

temperature for 3 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (50ml), and the solution purified by column chromatography on Amberlyst® 15 ion-exchange resin, using an elution gradient of water:0.88 ammonia (100:0 to 98:2) to afford the title compound, 120mg, 35% yield.

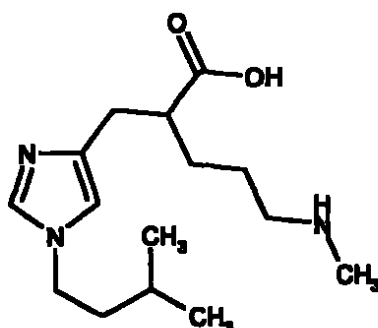
¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ: 0.72 (d, 6H), 1.23-1.40 (m, 3H), 1.46 (m, 4H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

LRMS (ES) : m/z 266 (M-H)⁻

Anal. Found: C, 58.80; H, 9.62; N, 14.56. $C_{14}H_{26}N_3O_2 \cdot 1.0H_2O$ requires C, 58.92; H, 9.54; N, 14.72%.

Example 50

(±)-2-[(1-Isopentyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-5-(methylamino)pentanoic acid

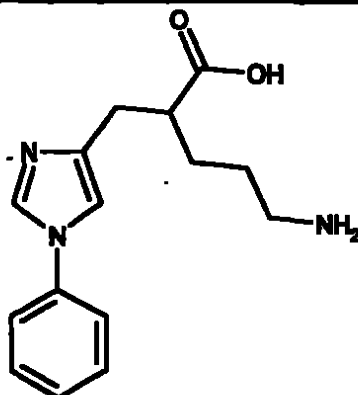


A solution of the compound from preparation 106 (170mg, 0.65mmol) in dioxan (1ml) and concentrated hydrochloric acid (2ml) was heated at reflux for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure at room temperature, and the residue dissolved in water (50ml). The solution was purified by column chromatography on Amberlyst® 15 ion-exchange resin, using an elution gradient of water:0.88 ammonia (100:0 to 98:2). Freeze drying afforded the title compound as a brown solid, 120mg, 66% yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 0.75 (d, 6H), 1.25-1.42 (m, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).

LRMS : m/z 282.2 (MH⁺)

Anal. Found: C, 58.56; H, 9.73; N, 13.61. $C_{15}H_{27}N_3O_2 \cdot 1.45H_2O$ requires C, 58.59; H, 9.80; N, 13.66%.

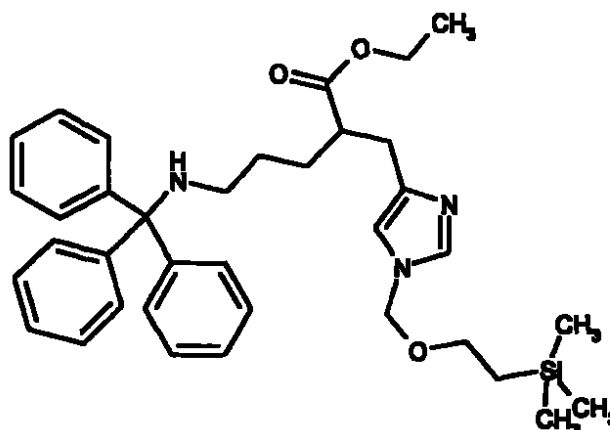
Example 51**(±)-5-Amino-2-[(1-phenyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid**

A solution of lithium hydroxide (2ml, 1M, 2mmol) was added to a solution of the compound from preparation 108 (240mg, 0.68mmol) in tetrahydrofuran (2ml), and the reaction stirred at room temperature for 5 hours. Concentrated hydrochloric acid (2ml) was added carefully, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solution was evaporated under reduced pressure, the residue dissolved in water, and the solution purified by column chromatography on Amberlyst® 15 ion-exchange resin using an elution gradient of water:0.88 ammonia (100:0 to 95:5) to afford the title compound as a white foam, 88mg, 45% yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 1.43 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.42-2.59 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H), 2.83 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.88 (s, 1H).

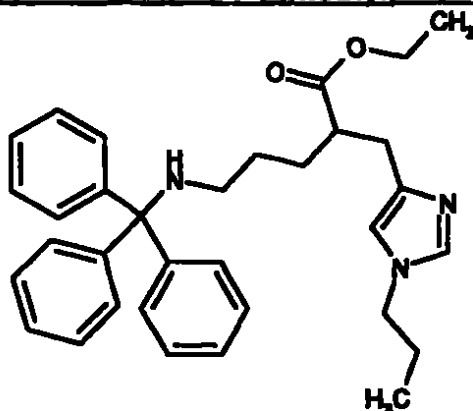
LRMS : m/z 296 (MNa⁺)

Anal. Found: C, 62.21; H, 7.01; N, 14.55. C₁₅H₁₉N₃O₂•1.0H₂O requires C, 61.84; H, 7.27; N, 14.42%.

Preparation 1(±)-Ethyl 2-[(1-{[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl}-1H-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate

A mixture of the alkenes from Preparation 49 (460mg, 0.77mmol) and 10% palladium on charcoal (100mg) in ethanol (25ml) was hydrogenated at 1.5 atm and room temperature for 72 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel™, washing through with ethanol (200ml), and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residual oil was purified by column chromatography on silica gel using ethyl acetate : pentane (50:50) as eluant, to give the title compound, 150mg, 33% yield.

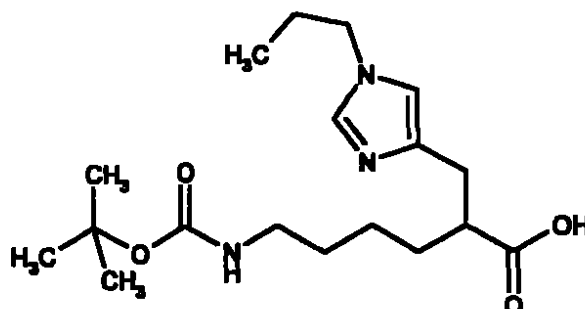
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.45-1.70 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22 (m, 7H), 7.42 (d, 6H).

Preparation 2(±)-Ethyl 2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate

Sodium borohydride (7.2g, 190mmol) was added portionwise over 2 hours to a solution of alkenes from Preparation 50 (3.2g, 6.3mmol) and copper (I) chloride (928mg, 9.5mmol) in methanol (120ml), so as to maintain the reaction temperature at about 45°C, and the reaction stirred at this temperature for 2 hours, (two additional portions of copper (I) chloride (310mg, 3.1mmol) were added after approx 40 and 80 minutes). The reaction mixture was filtered through Arbocel™ and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water, the layers separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate : pentane (50:50 to 100:0) to give the title compound, 2g, 62% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 3.79 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 7.43 (d, 6H).

LRMS : m/z 510 (MH⁺)

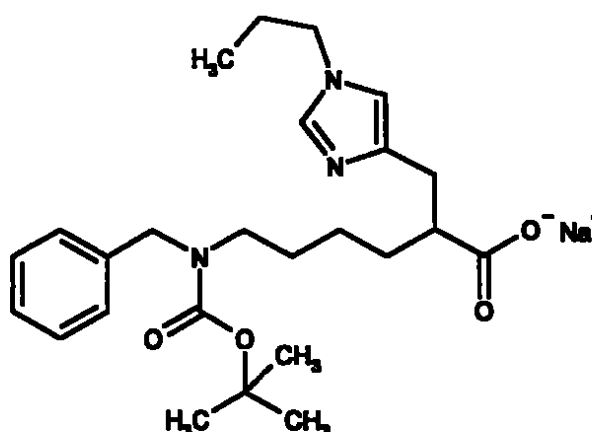
Preparation 3(±)-6-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]hexanoic acid

A solution of the compound from Preparation 4 (32mg, 0.07mmol) in tetrahydrofuran (2ml) and ethanol (50μl) was added to a cooled (-78°C) solution of sodium (20mg, 0.87mmol) in 0.88 ammonia (3ml), and the solution stirred for 15 minutes, until the blue colour disappeared. The reaction was allowed to warm to room temperature, the ammonia evaporated off and then the remaining solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by ion exchange chromatography on DOWEX® (50WX8-200) resin, eluting with a solvent gradient of water : 0.88 ammonia (100:0 to 97:3), to give the title compound, 17mg, 69% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.42 (m, 13H), 1.61 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

LRMS : m/z 354.3 (MH⁺)

87

Preparation 4Sodium 6-[benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-n-propyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]hexanoate

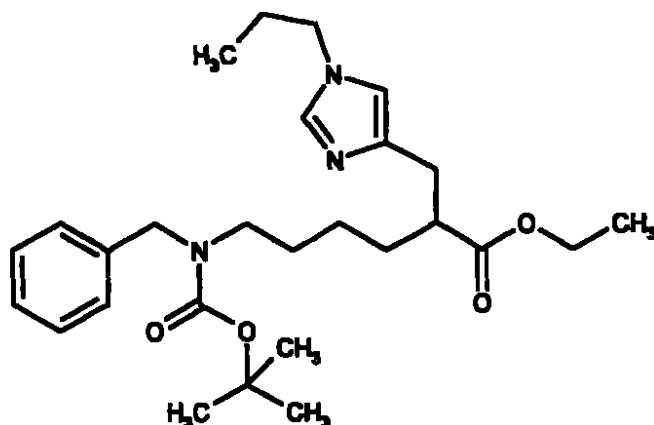
Aqueous sodium hydroxide solution (2ml, 2N) was added to a solution of the ester from Preparation 5 (50mg, 0.106mmol) in dioxane (2ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (90:10:1), to give the title compound, 32mg, 65% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 0.88 (t, 3H), 1.15-1.57 (m, 15H), 1.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H).

LRMS : m/z 444.7 (MH^+)

Preparation 5

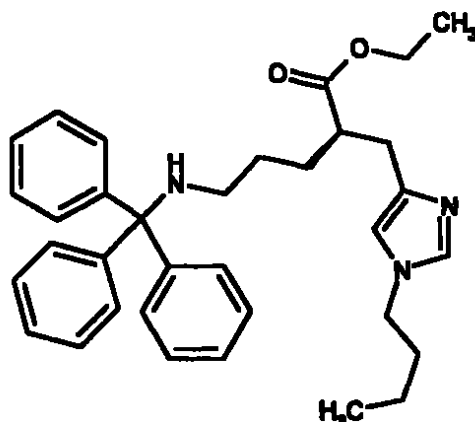
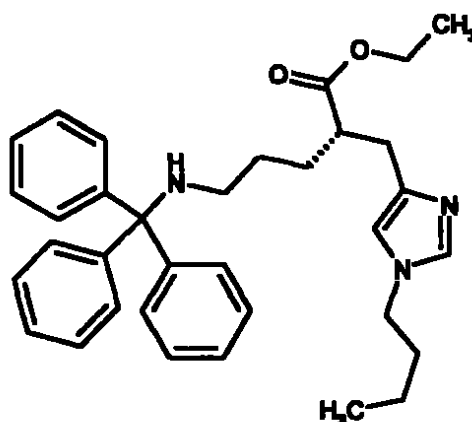
(±)-Ethyl 6-[benzyl((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]hexanoate



A mixture of the alkenes from Preparation 51 (620mg, 1.32mmol) and 10% palladium on charcoal (70mg) in methanol (50ml) was hydrogenated at 1 atm and room temperature for 4 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel™, and the filtrate concentrated under reduced pressure to give the title compound in quantitative yield as a clear gum, which was used without further purification.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.24 (m, 2H), 1.38-1.66 (m, 13H), 1.78 (m, 2H), 2.61-2.80 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H), 3.04-3.22 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.40 (br s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.18-7.37 (m, 6H).

LRMS : m/z 472.4 (MH⁺)

Preparation 6**Ethyl (2R)-2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate****and Preparation 7****Ethyl (2S)-2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate**

The racemic compound from Preparation 8 was resolved by HPLC using a Chiralcel® OD 250 column (20mm), and hexane : ethanol : diethylamine (85 : 15 : 0.45) as eluant at a rate of 10ml/minute, to afford the title compound of Preparation 6, 98.3%ee,

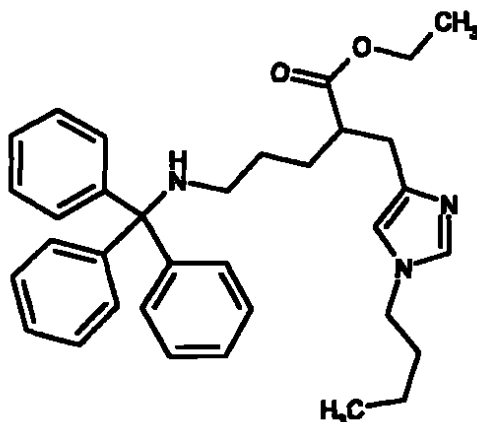
Retention time: 13.36 minutes,

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.45-1.78 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.62-2.79 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 7.43 (d, 6H).

and the title compound of Preparation 7, 94.2%ee,

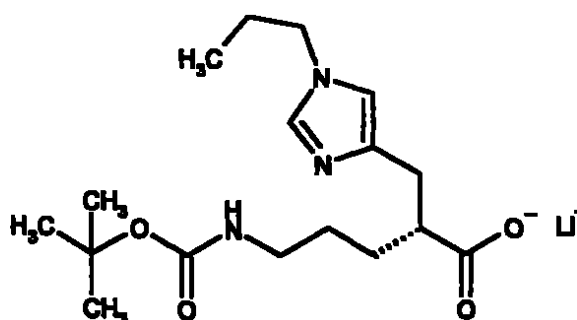
Retention time: 14.91 minutes.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.45-1.78 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.62-2.79 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 7.43 (d, 6H).

Preparation 8**(±)-Ethyl 2-[(1-*n*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate**

Sodium borohydride (871mg, 23mmol) was added portionwise over an hour to a solution of the alkene from Preparation 52 (400mg, 0.76mmol) and copper (I) chloride (112mg, 1.15mmol) in methanol (15ml). TLC analysis showed starting material remaining, so additional copper (I) chloride (75mg, 0.76mmol) and sodium borohydride (290mg, 7.7mmol) were added, and the reaction stirred at room temperature for a further 2 hours. The reaction mixture was filtered through Arbocel™, the filtrate concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate and brine. The layers were separated, the aqueous phase extracted with ethyl acetate (2x), and the combined organic extracts dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure, to give the title compound, 185mg, 47% yield.

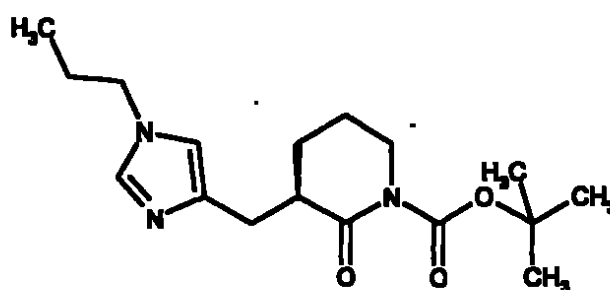
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.48-1.77 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.62-2.79 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H), 3.82 (t, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 7.43 (d, 6H).

Preparation 9Lithium (2*R*)-5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoate

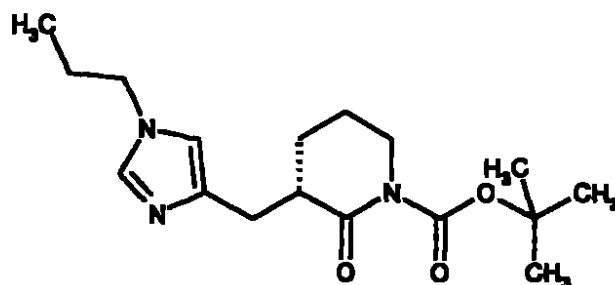
Water (2ml) and lithium hydroxide monohydrate (81mg, 1.93mmol) were added to a solution of the lactam from Preparation 10 (207mg, 0.64mmol) in tetrahydrofuran (3.5ml), and the solution stirred at room temperature for 23 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (90:10:0 to 90:10:1) to give the title compound, 200mg, 92% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45-1.62 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

LRMS (ES⁺): m/z 338 (M-H)⁺

Preparation 10(-)-*tert*-Butyl (3*R*)-2-oxo-3-[(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylateand Preparation 11

(+)-tert-Butyl (3S)-2-oxo-3-[(1-*n*-propyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate



A mixture of the alkene from Preparation 53 (6.6g, 20.6mmol) and palladium black (700mg) in ethanol (120ml) was hydrogenated at 4 atm and 60°C for 18 hours. The cooled mixture was filtered through Arbocel™, washing through with ethyl acetate, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane : methanol (97:3), to afford the racemate of the title compounds as a yellow oil, 4.3g, 65% yield. This racemic compound was resolved by HPLC using a Chiralcel® OG 250 column (20 mm), and hexane : isopropanol (70:30) as eluant at a rate of 10 ml/minute, to give the title compound of Preparation 10, 1.56g, 99.5% ee,

Retention time: 10.10 minutes,

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.63 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.65-2.88 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

LRMS : m/z 322.5 (MH⁺)

[α]_D = -34.34 (c 0.12, dichloromethane)

and the title compound of Preparation 11, 1.56g, 98.9% ee,

Retention time: 15.23 minutes,

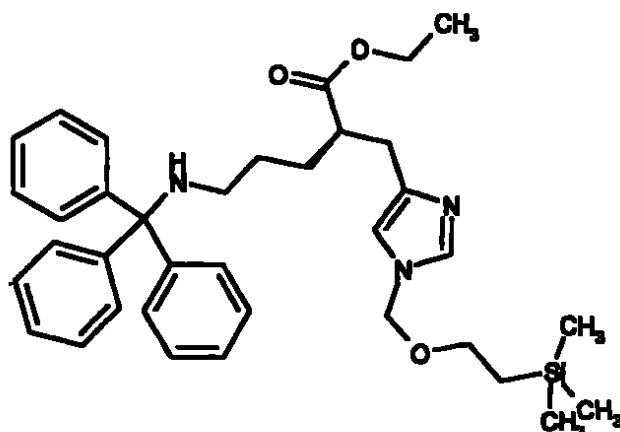
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.92 (t, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.80 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.63-2.85 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

LRMS : m/z 322.3 (MH⁺)

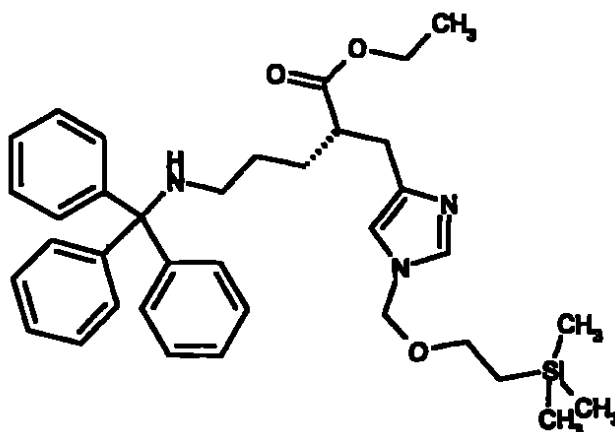
[α]_D = +27.7 (c 0.22, dichloromethane)

Preparation 12

Ethyl (2R)-2-[(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate

and Preparation 13

Ethyl (2S)-2-[(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate



The compound from Preparation 1 was resolved by HPLC using a Chiralcel® OD 250 column (20mm), and hexane : isopropanol : diethylamine (90 : 10 : 0.5) as eluant at 10ml/minute, to give, the title compound of Preparation 12, in 25% yield, 99.4% ee,

Retention time : 16.90 minutes.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.44-1.66 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22 (m, 7H), 7.42 (d, 6H).

LRMS : m/z 598.7 (MH⁺)

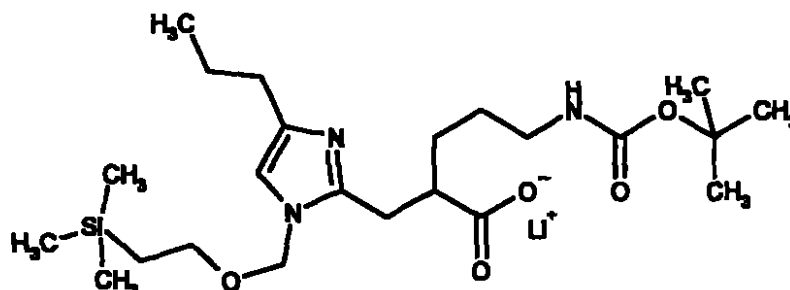
and the title compound of Preparation 13, in 36% yield, 96.5% ee,

Retention time: 22.27 minutes.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.95 (t, 2H), 1.20 (t, 3H), 1.44-1.66 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 2.64-2.80 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 3.42 (t, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.22 (m, 7H), 7.42 (d, 6H).

Preparation 14

Lithium 5-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-[4-propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]pentanoate



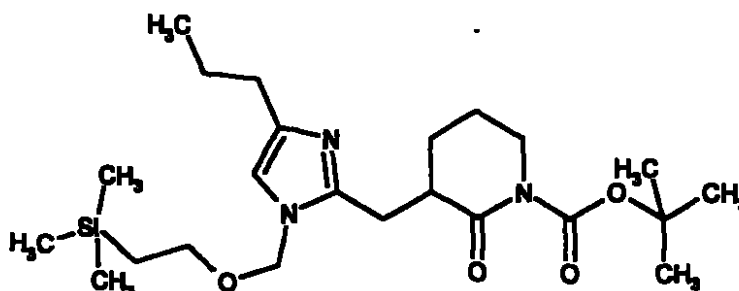
Lithium hydroxide monohydrate (42mg, 0.99mmol) was added to a solution of the lactam from Preparation 15 (150mg, 0.33mmol) in tetrahydrofuran (1ml) and water (1.5ml), and the reaction stirred for 4 hours at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (90:10) as eluant to give the title compound, 108mg, 70% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 0.00 (s, 9H), 0.96 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.54 (m, 3H), 1.63 (m, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.80 (t, 2H), 5.34 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.07 (s, 1H).

LRMS : m/z 470.3 (MH^+)

Preparation 15

tert-Butyl 2-oxo-3-[(4-*n*-propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1*H*-imidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate

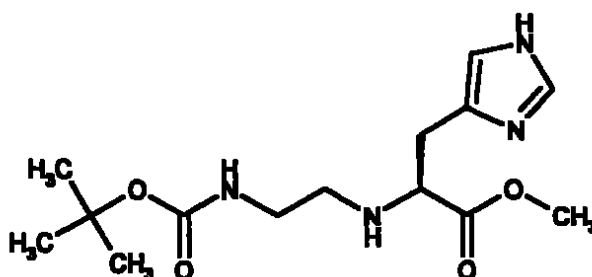


The title compound was obtained in 75% yield from the alkene of Preparation 54, following a similar procedure to that described in Preparation 10/11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.82-0.98 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.60 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.46 (t, 2H), 2.74 (dd, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 6.59 (s, 1H).
LRMS : m/z 452.4 (MH^+)

Preparation 16

Methyl (2S)-2-({2-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoate



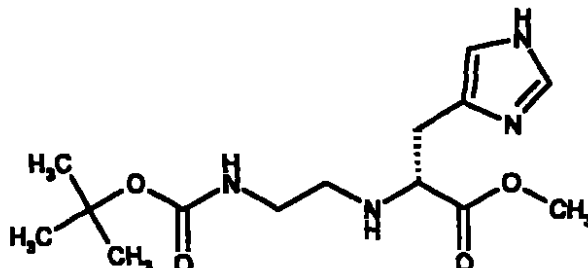
L-Histidine methyl ester (7.93g, 32.8mmol) and sodium acetate (10.75g, 131mmol) were added to a stirred solution of *tert*-butyl *N*-(2-oxoethyl)carbamate (5.22g, 32.8mmol) in methanol (100ml). 4Å molecular sieves and sodium cyanoborohydride (4.12g, 65.6mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. Aqueous hydrochloric acid (2N, 4ml) was added and the mixture was then basified with saturated aqueous sodium carbonate solution to pH=10. The mixture was filtered to remove solid which was washed with methanol. Methanol was removed by evaporation under reduced pressure and the residual aqueous solution was extracted with ethyl acetate (2x300ml). The combined organic extracts were then dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The resultant residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (96:4 to 92:8), to afford the title compound as a colourless oil, 8.07g, 79% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.65 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.22 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H).

LRMS : m/z 313.1 (MH⁺)

Preparation 17

Methyl (2R)-2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoate



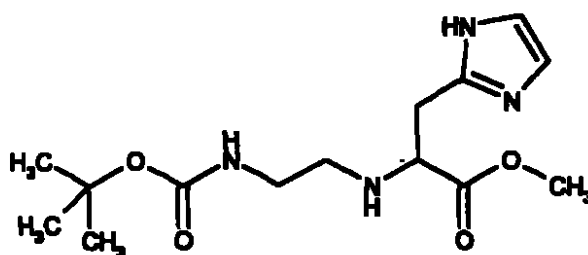
The title compound was prepared from D-histidine methyl ester according to the procedure described in Preparation 16.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.57 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

LRMS : m/z 313 (MH⁺)

Preparation 18

(±)-Methyl 2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-3-(1H-imidazol-2-yl)propanoate



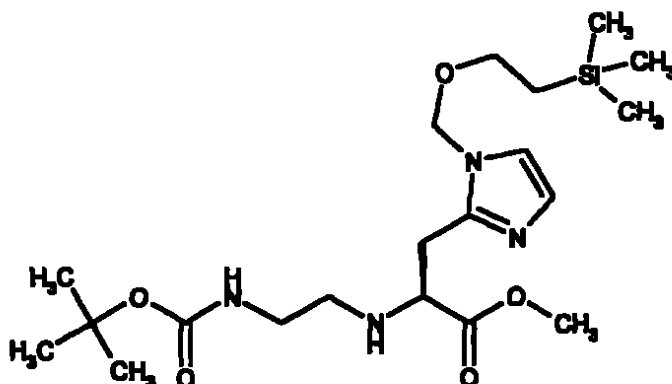
A solution of the amine from Preparation 55 (183mg, 10.8mmol) was dissolved in methanol (7ml) and of *tert*-butyl *N*-(2-oxoethyl)carbamate (172mg, 10.8mmol) was added. Sodium acetate (354mg, 43.2mmol), 4Å molecular sieves and then sodium

cyanoborohydride (135mg, 21.6mmol) were added, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Aqueous hydrochloric acid (2N, 1ml) was then added and the reaction mixture was stirred thoroughly and then basified with saturated aqueous sodium carbonate solution to pH=10. The resultant mixture was then filtered to remove solid and the filtrate was extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a solvent gradient of methanol : dichloromethane (1:99 to 5:95) to give the title compound, 105mg, 31% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.58 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 7.10 (s, 2H).

Preparation 19

Methyl (2S)-2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-3-(1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-imidazol-2-yl)propanoate



A solution of the amine from Preparation 56 (120mg, 0.40mmol) was dissolved in methanol (3.5ml) and of *tert*-butyl *N*-(2-oxoethyl)carbamate (51mg, 0.33mmol) was added. Sodium acetate (131mg, 1.60mmol), 4Å-molecular sieves and then sodium cyanoborohydride (50mg, 0.80mmol) were added, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 18 hours. Aqueous hydrochloric acid (1N, 1ml) was then added and the reaction mixture was stirred thoroughly and then basified with saturated aqueous sodium carbonate solution to pH=10. The resultant mixture was extracted with ethyl acetate (2x) and the combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was

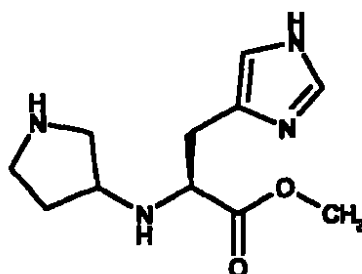
purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia (55 : 5 : 0.5) to give the title compound, 30mg, 21% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.29 (s, 9H), 2.63 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 5.21 (dd, 2H), 5.77 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).

LRMS : m/z 443.3 (MH^+)

Preparation 20

Methyl (2S)-3-(1H-imidazol-5-yl)-2-[(3RS)-pyrrolidinylamino]propanoate



A solution of the product from Preparation 25 (0.4g, 1.22mmol) in acetic acid (30ml) was hydrogenated over palladium catalyst (10% on carbon, 50mg) at 50°C and 3.5 atm for 72 hours. The solution was filtered over Arbocel™/Hyflo™ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resultant oil was dissolved in dichloromethane and extracted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (3x20ml). The aqueous phase was concentrated under reduced pressure and the resultant white solid was triturated with hot ethyl acetate (2x50ml) then with hot methanol (2x50ml). The methanol extracts were combined and evaporated under reduced pressure. The resultant residue was dissolved in dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (80 : 20 : 2) and purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (80 : 20 : 5), to afford the title compound as an orange oil, 200mg, 70% yield.

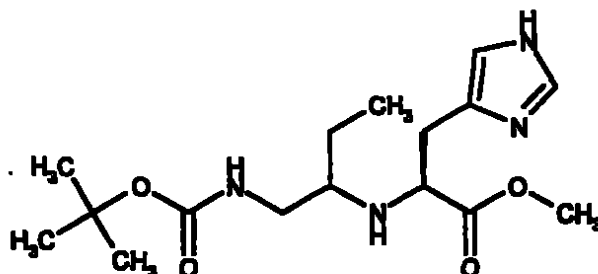
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O), mixture of diastereoisomers, δ : 1.70 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 3.10-3.47 (m, 4H), 3.58 (2x s, 2x1½H), 3.61 (m, 1H), 6.98 (2x s, 2x½H), 8.00 (2x s, 2x½H).

HRMS : m/z 239.1514 (MH^+), calcd 239.1503.

Preparations 21 and 22

Methyl (2S)-2-(((1R or S)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)propyl)amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoate and

Methyl (2S)-2-(((1S or R)-1-[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl)propyl)amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoate



L-Histidine methyl ester dihydrochloride (945mg, 3.9mmol) and sodium acetate (1.28g, 15.6mmol) were added to a stirred solution of the product from Preparation 77 (730mg, 3.9mmol) in methanol (50ml). 4Å molecular sieves and sodium cyanoborohydride (491mg, 7.8mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 17 hours. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated to 10ml under reduced pressure. Aqueous hydrochloric acid (2N, 2ml) was added and the mixture was stirred for two minutes. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3x150ml). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Biotage™ column), eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (95:5 to 90:10), to afford the title compound of Preparation, 21, 178mg, 13% yield:

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 2.30 (br m, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.97 (dd, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.20 (br m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.21 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

LRMS : m/z 341.2 (MH⁺)

TLC : dichloromethane:methanol (90:10) R_f = 0.48.

And Preparation 22, 271mg, 20% yield:

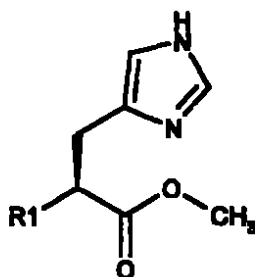
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 2.50 (br m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.30 (br s 1H), 6.82 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)

LRMS : m/z 341.3 (MH⁺)

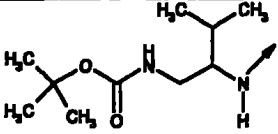
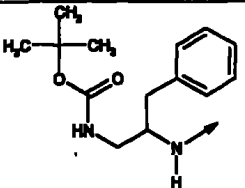
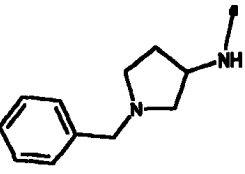
TLC : dichloromethane:methanol (90:10) R_f = 0.41.

Preparations 23 - 26

The compounds of the following tabulated Preparations of the general formula:

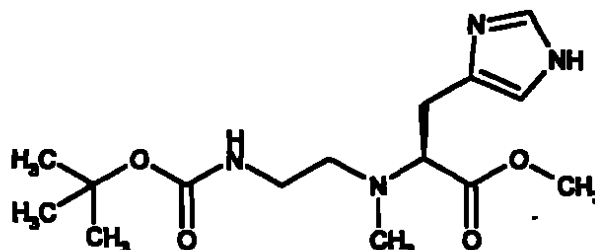


were prepared by a similar method to that of Preparation using L-histidine methyl ester dihydrochloride and the appropriate aldehyde/ketone starting materials (products from Preparations 78-80 or commercially-available 1-benzyl-3-pyrrolidinone).

Preparation No.	R ¹	Yield (%)	Analytical Data
23		48	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ: 0.78-0.98 (4x d, 6H), 1.43 (2x s, 9H), 1.69 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.78-3.28 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.73 (2x s, 3H), 5.20 (br s, 1H), 6.82 (2x s, 1H), 7.58 (2x s, 1H). TLC : ethyl acetate:methanol (90:10) R _f = 0.27.
24		45	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ: 1.45 (2x s, 9H), 2.50-3.30 (m, 7H), 3.45-3.70 (2x m, 1H), 3.63-3.73 (2x s, 3H), 5.07 (br m, 1H) 6.65-6.78 (2x s, 1H), 7.10-7.58 (m + 2x s, 6H). LRMS : m/z 402.6 (MH ⁺)
25		37	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ: 1.53 (m, 1H), 2.00 (m, ½ H) 2.13 (m, ½ H), 2.30-2.60 (m, 2H), 2.63-2.81 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.67 (s, 1½ H), 3.73 (s, 1½ H) 6.80 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.41 (s, ½ H), 7.47 (s, ½ H). LRMS : m/z 329.4 (MH ⁺) Anal. Found: C, 65.69; H, 7.41; N, 16.95. C ₁₀ H ₁₃ N requires C, 65.83; H, 7.37; N, 17.06%.

28		67	¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), mixture of diastereoisomers, δ: 0.87-1.13 (m, 6H), 1.45 (2x s, 9H), 2.68 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.62 (br m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (br s, 2H), 4.88 (br m, 1H), 6.85 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H). HRMS : m/z 341.2180 (MH⁺), calcd 341.2184.

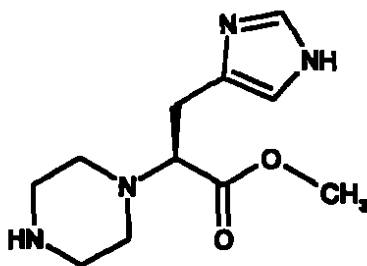
75

Preparation 27Methyl (2S)-2-[(2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl)(methylamino)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoate

A solution of methyl (2*S*)-3-(4-imidazolidinyl)-2-(methylamino)propanoate (1g, 4.55mmol), of *tert*-butyl *N*-(2-oxoethyl)carbamate (833mg, 5.23mmol), sodium acetate (1.494g, 18.22mmol) and sodium cyanoborohydride (572mg, 9.10mmol) in methanol (30ml) was stirred at 0°C under a nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to room temperature then aqueous hydrochloric acid (5ml, 1*N*) was added, followed by saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The solution was filtered and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane : methanol (100:5), to afford the title compound, 900mg, 61% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.43 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.30 (br m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

LRMS : *m/z* 327.1 (MH⁺)

Preparation 28**Methyl (2S)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(1-piperazinyl)propanoate**

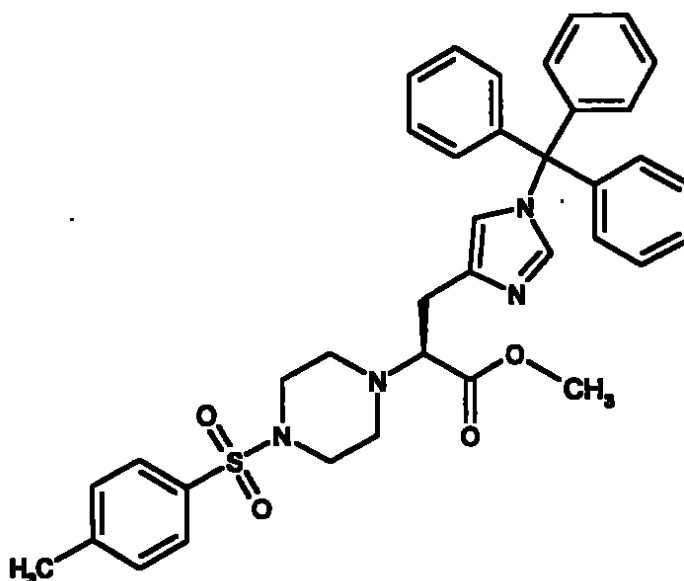
The product from Preparation 29 (200mg, 0.315mmol) was added to a suspension of 4-hydroxybenzoic acid (0.22g, 1.5mmol) in hydrogen bromide solution (45% in acetic acid, 5ml) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 72 hours. Deionised water (20ml) was added to afford a suspension which was extracted with ethyl acetate (3x20ml). The residual aqueous solution was then concentrated under reduced pressure. The resultant orange foam was crystallised from methanol : ethyl acetate to afford the tri-hydrobromide salt of the title compound as a colourless solid, 82mg, 54% yield. M.p. 211-213°C.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 2.80 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.15 (m, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.73 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).

LRMS : m/z 239.2 (MH⁺)

Anal. Found: C, 27.37; H, 4.45; N, 11.36. C₁₁H₁₃N₄O₂•3HBr requires C, 27.47; H, 4.40; N, 11.65%.

[α]_D = -32.92 (c 0.11, methanol)

Preparation 29**Methyl (2S)-2-[4-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-piperazinyl]-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoate**

A suspension of methyl (2S)-2-amino-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)propanoate (1g, 2.4mmol) in diisopropylethylamine (5ml), was stirred at room temperature for 20 minutes. *N,N*-Bis(2-chloroethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (720mg, 2.4mmol) was added and the mixture was stirred at reflux for 3 hours. The mixture was allowed to cool and diluted with acetonitrile. The resultant solution was concentrated under reduced pressure and the residue was suspended in aqueous sodium carbonate solution and extracted with dichloromethane (3x20ml). The combined organic extracts were washed with brine (3x20ml), dried (Na₂SO₄), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (99:1). The isolated material was dissolved in ether and the resultant solution concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless foam, 300mg, 19% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 2.42 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.78 (dd, 1H), 2.97 (m, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.07 (m, 6H), 7.50 (m, 12H), 7.62 (2x s, 2H).

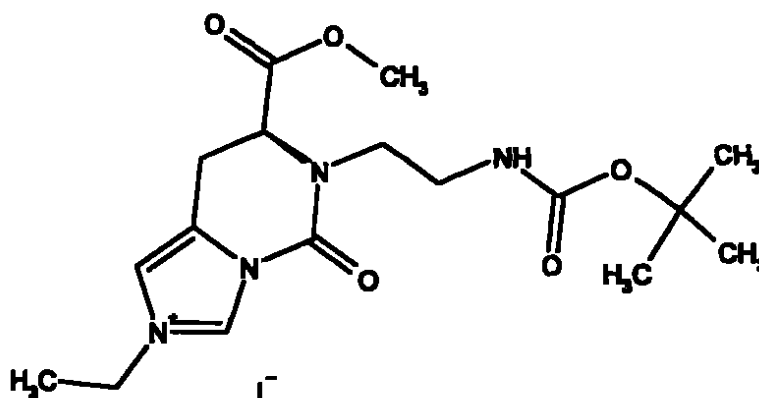
LRMS : m/z 635.3 (MH^+)

Anal. Found: C, 69.51; H, 6.06; N, 8.69. $C_{37}H_{38}N_4O_4S \cdot 0.25H_2O$ requires C, 69.51; H, 6.07; N, 8.59%.

$[\alpha]_D = -3.73$ (c 0.10, dichloromethane)

Preparation 30

(7S)-6-[2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]ethyl]-2-ethyl-7-(methoxycarbonyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-c]pyrimidin-2-ium iodide



Ethyl iodide (99 μ l, 1.243mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparation 48 (200mg, 0.592mmol) in acetonitrile (5ml) and the mixture was heated at reflux for 17 hours under a nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane : methanol (90:10) to afford the title compound as a white foam, 118mg, 40% yield.

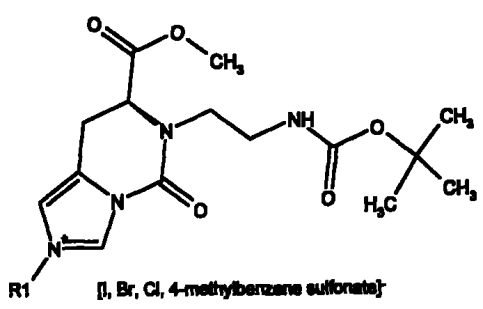
^1H -NMR (D_2O , 300 MHz) δ : 1.27 (s, 9H), 1.42 (t, 3H), 3.22-3.47 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.40 (s, 1H).

LRMS : 366.9 (M^+)

TLC : dichloromethane : methanol : 0.88 ammonia (90 : 10 : 1) R_f = 0.26.

Preparations 31 - 46

The compounds of the following tabulated Preparations of general formula:

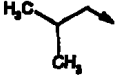


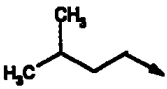
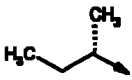
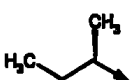
113

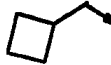
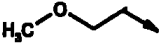
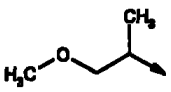
5

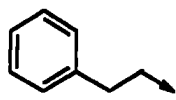
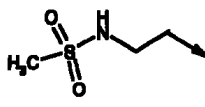
were prepared by a similar method to that of Preparation 30 using the product of Preparation 48 and the appropriate alkylating agent.

Preparation No.	Alkylating agent	R ¹	Yield (%)	Analytical Data

31	<i>n</i> -Propyl bromide (3eq)		44	¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.20 (s, 9H), 1.75 (q, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.30 (s, 1H).
32	<i>n</i> -Butyl bromide (3eq)		46	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0.82 (t, 3H), 1.22 (q, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.60 (m, 2H), 3.27-3.47 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.40 (s, 1H). LRMS : m/z 385.3 (M ⁺)
33	<i>n</i> -Pentyl bromide (5eq)		55	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0.72 (t, 3H), 1.03-1.13 (m, 4H), 1.22 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 3.17-3.40 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.33 (s, 1H). LRMS : 408.4 (M ⁺)
34	2-Bromopropane (5eq)		9	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1.28 (s, 9H), 1.47 (d, 6H), 3.20-3.40 (m, 5H), 3.57 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 7.45 (s, 1H). LRMS : m/z 381.2 (M ⁺)
35	1-Iodo-2-methylpropane (5eq)		32	¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz) δ: 0.82 (d, 6H), 1.27 (s, 9H), 2.07 (m, 1H), 3.25-3.45 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.37 (s, 1H). LRMS : m/z 394.9 (M ⁺)

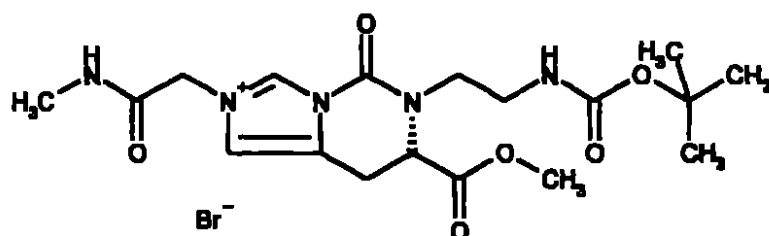
36	1-Bromo-3-methylbutane (5eq)		51	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0.83 (d, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 3.25-3.47 (m, 4H), 3.57 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.39 (s, 1H). LRMS : m/z 409.0 (M ⁺)
37	(1R)-1-methylpropyl 4-methylbenzene sulfonate (1.1eq) J. Org. Chem. 1983, 48, 4527.		19	¹ H-NMR (D ₂ O, 300MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.45 (d, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.22-3.42 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, 2H). LRMS : m/z 395.9 (M ⁺)
38	(1S)-1-methylpropyl 4-methylbenzene sulfonate (1.1eq) J. Org.Chem. 1974, 39, 1515.		20	¹ H-NMR (D ₂ O, 300MHz) δ: 0.77 (t, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.45 (d, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.22-3.42 (m, 4H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, 2H). LRMS : m/z 395.1 (M ⁺)

39	(Bromomethyl) cyclopropane (5eq)		57	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0.40 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.25 (s+m, 10H), 3.18 -3.50 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.02 (d, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.43 (s, 1H). LRMS : m/z 393.0 (M ⁺)
40	(Bromomethyl) cyclobutane (5eq)		35	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1.27 (s, 9H), 1.62-2.07 (m, 6H), 2.73 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.33 (s, 1H). LRMS : m/z 407.9 (M ⁺)
41	1-Bromo-2- methoxyethane (3eq)		73	¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz) δ: 1.27 (s, 9H), 3.20-3.50 (m, 8H), 3.57 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.40 (s, 1H).
42	1-Bromo propan- 3-ol (3eq)		73	¹ H-NMR (D ₂ O, 300MHz) δ: 1.30 (s, 9H), 2.05 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 4H), 3.58 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.41 (s, 1H). LRMS : m/z 397.3 (M ⁺)
43	(±)-2-Methoxy-1- methylethyl 4- methylbenzene sulfonate ¹ (2eq)		30	¹ H-NMR (D ₂ O, 400 MHz) δ: 1.27 (s, 9H), 1.43 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 7H), 3.57-3.72 (s+m, 5H), 3.95 (br m, 1H), 4.60-4.80 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.59 (d, 2H).

44	(2-Bromoethyl) benzene		33	¹ H-NMR (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1.27 (s, 9H), 3.06-3.40 (m, 6H), 3.52 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.26 (m, 4H). LRMS : m/z 443.3 (M ⁺)
45	Allyl bromide (5eq)		76	¹ H-NMR (D ₂ O, 300MHz) δ: 1.22 (s, 9H), 3.20-3.38 (m, 4H), 3.44-3.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.70 (m, 3H), 5.29 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.81-5.98 (m, 1H), 7.30 (s, 1H). LRMS : m/z 379.2 (M ⁺)
46	N-(2-bromoethyl) Methane sulfonamide (1.5eq) JACS 1951, 73, 3100		29	¹ H-NMR (D ₂ O, 300MHz) δ: 1.30 (s, 9H), 2.95 (s, 3H), 3.24-3.58 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.42 (s, 1H). LRMS : m/z 460.7 (M ⁺)

Footnote:

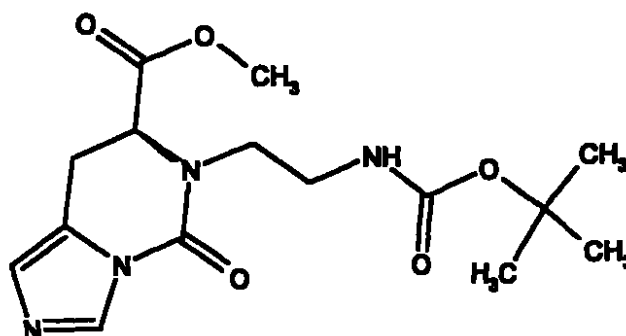
1. Product of Preparation 81.

Preparation 47(7S)-6-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-7-(methoxycarbonyl)-2-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrimidin-2-ium bromide

A mixture of the product from Preparation 48 (300mg, 0.89mmol) and 2-bromo-*N*-methylacetamide (Heterocycles 1995, 41, 2427) (270mg, 1.78mmol) in acetonitrile (7ml) was heated at 80°C for 72 hours. The cooled reaction was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane : methanol (95:5 to 90:10). The product was triturated with ether to afford the title compound as a white solid, 380mg, 87% yield.

¹H-NMR (D₂O, 300MHz) δ: 1.30 (s, 9H), 2.71 (s, 3H), 3.23-3.47 (m, 5H), 3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.00 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H).

LRMS : m/z 410.4 (M⁺)

Preparation 48Methyl (7S)-6-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrimidine-7-carboxylate

Carbonyldiimidazole (156mg, 0.959mmol) was added to a stirred solution of the product from Preparation 16 (300mg, 0.959mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5ml) and the mixture was heated at 60-70°C for 17 hours. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure, the residue was dissolved in saturated

aqueous sodium hydrogen carbonate solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane:methanol (95:5), to afford the title compound as a colourless oil, 210mg, 67% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ : 1.40 (s, 9H), 3.20–3.60 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.82 (br m, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

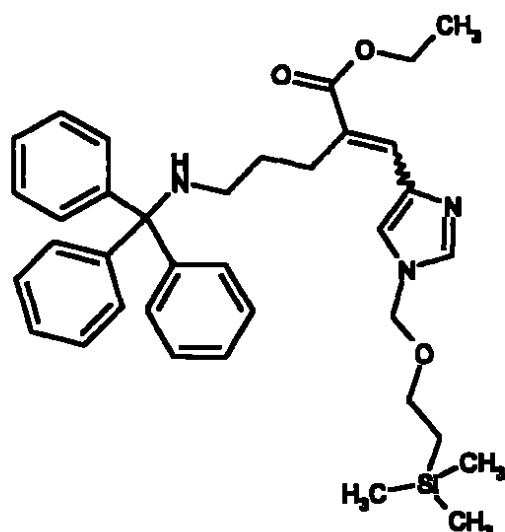
LRMS : m/z 339 (MH^+)

$[\alpha]_D = +39.2$ (c 0.12, dichloromethane)

TLC : ethyl acetate:methanol (95:5) $R_f = 0.79$

Preparation 49

Ethyl (2*E* and 2*Z*)-3-(1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-2-[3-(tritylamino)propyl]-2-propenoate



The geometric isomers of the title compound were obtained in 32% and 38% yield respectively, from the compound from Preparation 60, and the aldehyde from Preparation 68, following a similar procedure to that described in Preparation 52.

Isomer 1, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.97 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 4.19 (q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.15–7.32 (m, 12H), 7.43 (d, 6H).

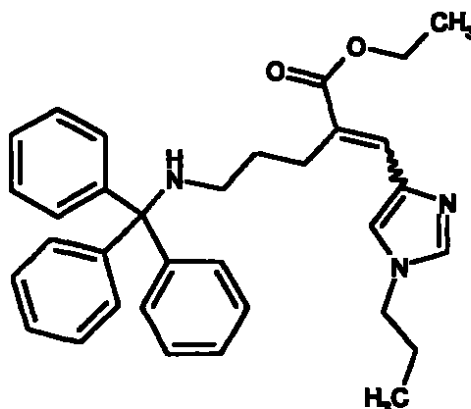
LRMS : m/z 598.5 (MH^+)

and isomer 2, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.01 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.19 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 6H), 7.45 (d, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).

LRMS : m/z 596.3 (MH^+)

Preparation 50

Ethyl (2E and 2Z)-3-(1-*n*-propyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[3-(tritylamino)propyl]-2-propenoate



A solution of the compound from Preparation 60 (5.9g, 11.3mmol) in tetrahydrofuran (100ml) was added to an ice-cooled solution of sodium hydride (457mg, 80% dispersion in mineral oil, 11.3mmol) in tetrahydrofuran (100ml), and the mixture stirred for 45 minutes. A solution of the aldehyde from Preparation 66 (1.56g, 11.3mmol) in tetrahydrofuran (100ml) was then added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was diluted with aqueous ammonium chloride solution, the layers separated, and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3x). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : pentane (40:60 to 60:40), to give the two geometric isomers of the title compound, 1.87g, 33% yield (isomer 1):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.92 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.78 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.10-7.28 (m, 12H), 7.42 (d, 6H).

LRMS : m/z 508.2 (MH^+)

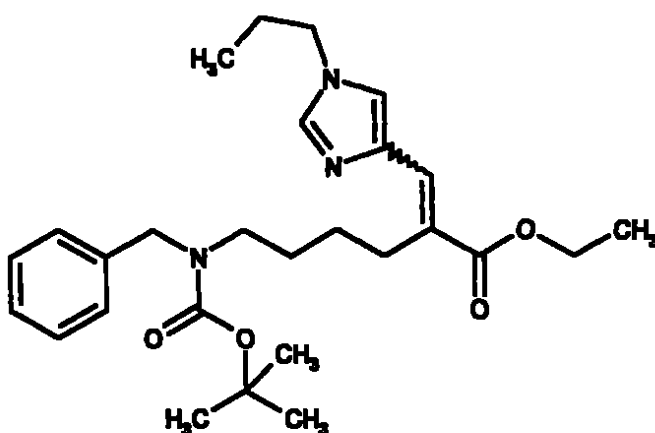
and 2.40g, 42% yield (isomer 2):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.28 (m, 7H), 7.44 (d, 6H), 7.76 (s, 1H).

LRMS : m/z 508.4 (MH^+)

Preparation 51

Ethyl (2*E* and 2*Z*)-2-[4-[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]butyl]-3-(1-*n*-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)-2-propenoate



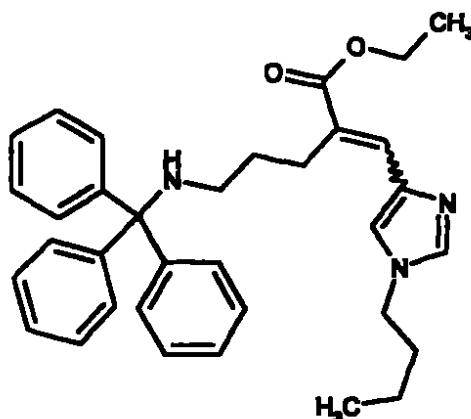
The geometric isomers of the title compound were obtained in 24% and 21% yield respectively, from the compound of Preparation 59, and the aldehyde from Preparation 66, following the procedure described in Preparation 52.

Isomer 1, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.37-1.58 (m, 13H), 1.80 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H).

LRMS : m/z 470.3 (MH^+)

Isomer 2, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.94 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.38-1.58 (m, 13H), 1.80 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.40 (br s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H).

LRMS : m/z 470.3 (MH^+)

Preparation 52**Ethyl (2E and 2Z)-3-(1-*n*-butyl-1H-imidazol-4-yl)-2-[3-(tritylamino)propyl]-2-propenoate**

A solution of the compound from Preparation 60 (1g, 2.6mmol) in tetrahydrofuran (20ml) was added to an ice-cooled solution of sodium hydride (108mg, 60% dispersion in mineral oil, 2.6mmol) in tetrahydrofuran (20ml), and the solution stirred for 45 minutes. The aldehyde from Preparation 67 (400mg, 2.6mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was then added, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution and the mixture extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene, adsorbed onto silica, and purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : pentane (20:80 to 40:60), to give the two geometric isomers of the title compound, 390mg, 29% yield (isomer 1):

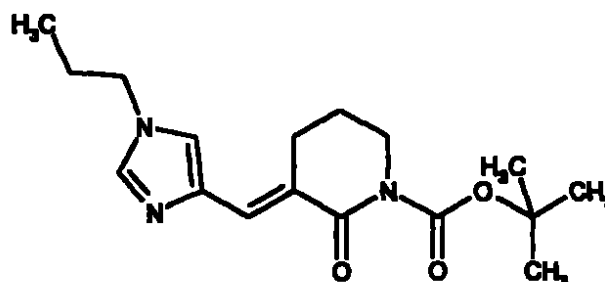
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.94 (t, 3H), 1.28 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 2.18 (t, 2H), 2.55 (br s, 1H), 2.97 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.09-7.30 (m, 12H), 7.42 (d, 6H).

LRMS : m/z 522 (MH^+)

and 400mg, 30% yield (isomer 2):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.94 (t, 3H), 1.30 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 2.19 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.22 (q, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 7H), 7.46 (d, 6H), 7.75 (s, 1H).

LRMS : m/z 523.1 ($\text{M}+2\text{H}^+$)

Preparation 53**tert-Butyl (3E)-2-oxo-3-[(1-n-propyl-1H-imidazol-4-yl)methylene]-1-piperidinecarboxylate**

A solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran (43.5ml, 1M, 43.5mmol) was added dropwise to a cooled (-78°C) solution of *tert*-butyl 2-oxo-1-piperidinecarboxylate (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424) (8.7g, 43.5mmol) in tetrahydrofuran (120ml) and, once addition was complete, the solution was allowed to warm to 0°C, and stirred for an hour. The solution was re-cooled to -78°C, a solution of the aldehyde from Preparation 66 (4g, 28.9mmol) in tetrahydrofuran (40ml) was added, and the reaction was then allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was stirred for 18 hours and then partitioned between water and ethyl acetate. The phases were separated and the organic phase was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane : methanol (95:5), to give the title compound as a single geometric isomer, 4g, 43% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.89 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.78 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

LRMS : m/z 320.3 (MH⁺)

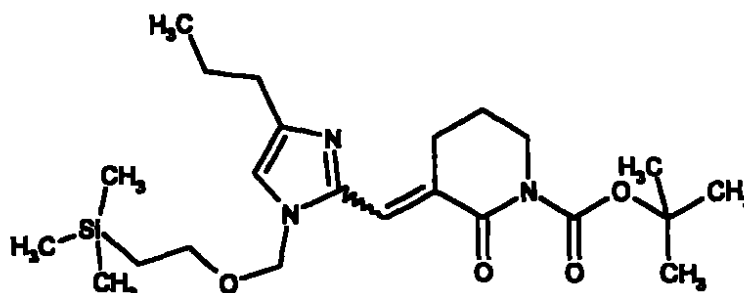
Alternative method of synthesis for title compound in Preparation 53

The compound from Preparation 99 (76.5g, 227mmol) was dissolved in dichloromethane (300ml), the solution was cooled to 0°C, and triethylamine (57g, 560mmol) was added. Methanesulphonyl chloride (23.7g, 207mmol) in dichloromethane (15ml) was then added slowly to the stirred solution over 0.5 hours whilst maintaining the reaction temperature between 0-5°C. The reaction was then

allowed to warm to room temperature and was stirred for 3 hours. The reaction mixture was then quenched into water (315ml) and the organic phase separated. The aqueous phase was then extracted with dichloromethane (1x50ml) and the combined organic extracts were washed with water (1x100ml), dried and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a solid, 58.0g, 88% yield.

Preparation 54

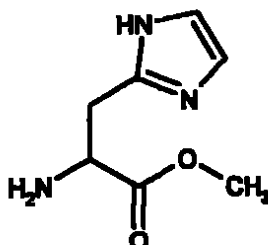
tert-Butyl (3*E* or 3*Z*)-2-oxo-3-[4-*n*-propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl)methylene]-1-piperidinecarboxylate or
tert-Butyl (3*E* or 3*Z*)-2-oxo-3-[5-*n*-propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-imidazol-2-yl)methylene]-1-piperidinecarboxylate



The title compound was obtained as a single stereoisomer in 10% yield from the aldehydes from Preparation 69 and 70, and *tert*-butyl 2-oxo-1-piperidinecarboxylate (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424), following a similar procedure to that described in Preparation 53, except hexane : ether (50:50) was used as the column eluant.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: -0.03 (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 0.98 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.77 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

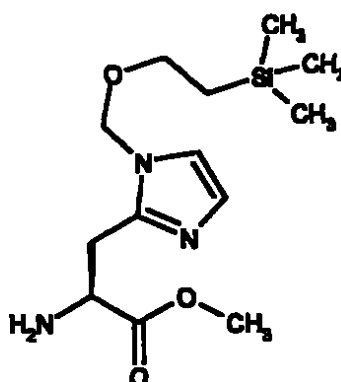
LRMS : m/z 450.6 (MH⁺)

Preparation 55**Methyl (2RS)-2-amino-3-(1H-imidazol-2-yl)propanoate**

A mixture of the alkene from Preparation 57 (366mg, 12mmol) and 10% palladium on charcoal (50mg) in methanol (8ml) was hydrogenated at 3.5 atm and 50°C for 18 hours. The cooled mixture was filtered through Arbocel™, washing through with methanol, and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford the title compound, 200mg, 98% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 3.65 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (t, 1H), 7.55 (s, 2H).

LRMS : m/z 170.3 (MH⁺)

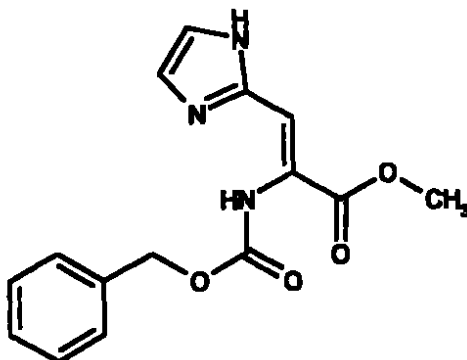
Preparation 56**Methyl (2S)-2-amino-3-(1-([2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl)-1H-imidazol-2-yl)propanoate**

The product from Preparation 58 (950mg, 2.40mmol) was treated with aqueous hydrochloric acid (48ml, 0.25N HCl, 12.0mmol) and the resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was then basified with 0.88 ammonia to pH=9, and extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate : methanol : 0.88 ammonia (95:5:0.5) to give the title compound, 600mg, 83% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: -0.03 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.20 (dd, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.23 (dd, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).
LRMS : m/z 300.2 (MH⁺)

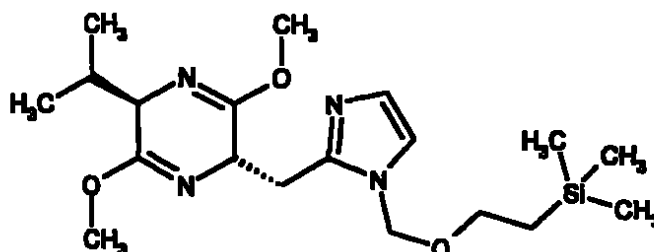
Preparation 57

Methyl (2Z)-2-[(benzyloxy)carbonylamino]-3-(1H-imidazol-2-yl)-2-propenoate



A mixture of methyl 2-[(benzyloxy)carbonylamino]-3-(dimethoxyphosphoryl)propanoate (1g, 30mmol) in tetrahydrofuran (7ml) was stirred at -40°C and tetramethylguanidine (380mg, 33mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -40°C for 20 minutes and then imidazole-2-carboxaldehyde (317mg, 33mmol) was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred at room temperature for 18h. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with water and then brine. The organic phase was then dried (MgSO₄), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : pentane (30:70 to 80:20), to give the title compound, 366mg, 40% yield.

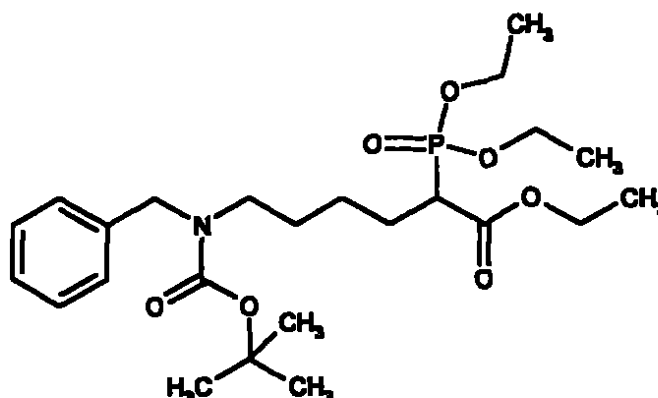
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 3.77 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.10 (br s, 2H), 7.35 (m, 5H), 10.2 (br s, 1H).
LRMS : m/z 301.9 (MH⁺)

Preparation 58**(2R,5R)-2-isopropyl-3,6-dimethoxy-5-[(1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2,5-dihydropyrazine**

A solution of (2R)-2-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazine (111mg, 0.60mmol) in tetrahydrofuran (2.5ml) was cooled to -78°C and treated with n-butyl lithium (0.388ml, 1.6M in hexanes, 0.62mmol). The reaction was stirred at -78°C for 45 minutes and the organic solution from Preparation 73 was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred for a further 18 hours. The reaction was then quenched by the addition of methanol and then the solvent was removed by evaporation under reduced pressure. The residue was diluted with water and ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with further ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were then dried (Na_2SO_4), filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : hexane (50:50 to 100:0), to give the title compound, 40mg, 17% yield.

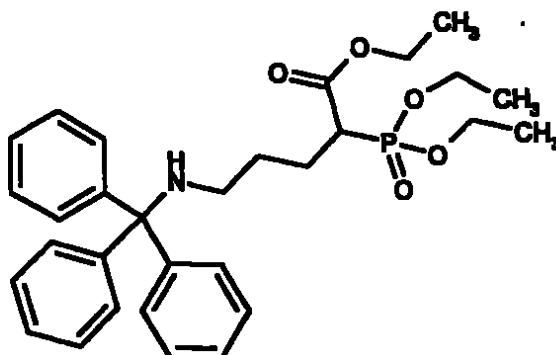
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : -0.03 (s, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.84 (t, 2H), 1.00 (d, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.44 (t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.29 (dd, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.95 (s, 1H).

LRMS : m/z 394.8 (MH^+)

Preparation 59**Ethyl (2*RS*)-6-[benzyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-2-(diethoxyphosphoryl)hexanoate**

Triethyl phosphonoacetate (2.6ml, 12.9mmol) was added to a solution of sodium hydride (576mg, 14.2mmol) in tetrahydrofuran (75ml), and the solution stirred at room temperature for 30 minutes. A solution of the iodide from Preparation 64 (5.0g, 12.9mmol) in tetrahydrofuran (10ml), and 18-crown-6 (40mg) were added, and the reaction heated under reflux for 18 hours. Aqueous ammonium chloride solution was added to the cooled reaction, and the mixture extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of ethyl acetate : pentane (40:60 to 100:0), to give the title compound, 2.69g, 49% yield.

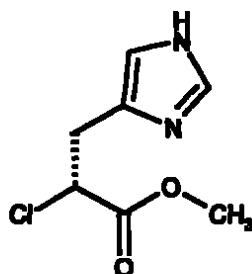
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.21-1.37 (m, 9H), 1.38-1.58 (m, 13H), 1.80 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.80-2.98 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 4.16-4.24 (m, 6H), 4.40 (s, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H).

Preparation 60**Ethyl (2*RS*)-2-(diethoxyphosphoryl)-5-(tritylamino)pentanoate**

The title compound was prepared in 34% yield from the bromide from Preparation 62, following a similar procedure to that described in Preparation 59.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.28 (m, 11H), 1.84-2.02 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.93 (m, 1H), 4.17 (m, 6H), 7.18 (m, 3H), 7.24 (m, 6H), 7.44 (d, 6H).

LRMS : m/z 524.4 (MH⁺)

Preparation 61**Methyl (2*R*)-2-chloro-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoate**

A cold solution of sodium nitrite (2.63g, 38mmol) in water (5ml) was added dropwise to a stirred suspension of D-histidine (2g, 11.5mmol) in concentrated hydrochloric acid (30ml) at -5°C. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour and then at room temperature for 17 hours. The mixture was cooled and basified with aqueous ammonium hydroxide solution (2N) until pH = 4-5. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure to afford (2*R*)-2-chloro-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz) δ: 3.25 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

LRMS : m/z 175.0 (MH⁺)

[α]_D = +13.51 (c 0.093, methanol)

Hydrogen chloride gas was bubbled through a stirred suspension of (2*R*)-2-chloro-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoic acid in methanol (60ml) at 0°C for 20 minutes and the suspension was stirred at room temperature for 17 hours. The solvent was then removed by evaporation under reduced pressure and the chilled residue was suspended in cold aqueous saturated sodium bicarbonate solution (20ml) and extracted with dichloromethane (4x20ml). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether and the resultant solution concentrated under reduced pressure to afford the title compound as an oil, 350mg, 14% yield.

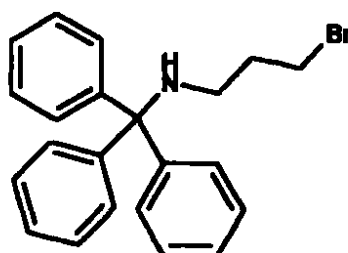
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 3.20 (dd, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.59 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H).

LRMS : m/z 189.0 (MH⁺)

[α]_D = +2.13 (c 0.16, methanol)

Preparation 62

N-(3-bromopropyl)-*N*-tritylamine

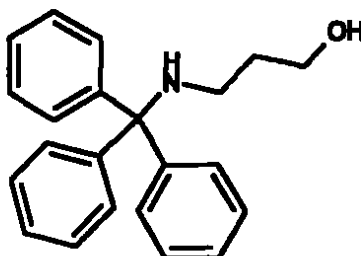


Triphenylphosphine (121g, 0.46mol) was added portionwise to an ice-cooled solution of the alcohol from Preparation 63 (139g, 0.44mol) and carbon tetrabromide (153g, 0.46mol) in dichloromethane (1360ml) and, once addition was complete, the reaction was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction was diluted with water, the layers separated, and the aqueous phase extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of hexane : ethyl acetate (99:1 to 95:5), to afford the title compound, 81.5g, 49% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.02 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.27 (m, 6H), 7.46 (d, 6H).

Preparation 63

3-Hydroxy-N-phenyl-1-propanamine



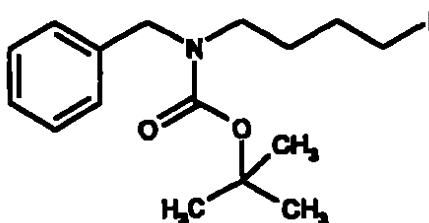
A mixture of 3-amino-1-propanol (51ml, 0.66mol), chlorotriphenylmethane (184g, 0.66mol) and triethylamine (92ml, 0.66mol) in dichloromethane (1000ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was diluted with water and the layers separated. The aqueous phase was extracted with further dichloromethane (2x) and the combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was triturated well with diisopropyl ether, and the resulting solid was filtered and dried. This solid was then triturated with methanol, the suspension filtered, and the filtrate concentrated under reduced pressure, to give the title compound as a white solid, 139.1g, 66% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.70 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.25 (m, 6H), 7.42 (d, 6H).

LRMS : m/z 318.4 (MH^+)

Preparation 64

tert-Butyl benzyl (4-iodobutyl)carbamate



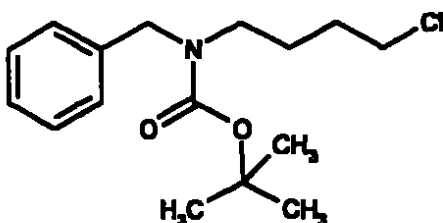
A mixture of the chloride from Preparation 65 (9.3g, 31.3mmol) and sodium iodide (14.9g, 100mmol) in acetone (200ml) was heated under reflux for 18 hours. The cooled reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue partitioned between ether and water. The layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic extracts were then dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a yellow oil, 10.5g, 87% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.40-1.65 (m, 11H), 1.79 (m, 2H), 3.19 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H).

LRMS : m/z 390 (MH^+)

Preparation 65

tert-Butyl benzyl (4-chlorobutyl)carbamate

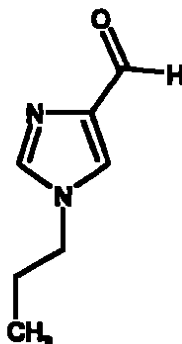


Tert-butyl benzylcarbamate (J. Org. Chem. 1993, 58, 56) (9.1g, 44mmol) was added to a solution of sodium hydride (2.14g, 53mmol) in tetrahydrofuran (160ml), and the solution stirred at room temperature for 20 minutes. 1-Bromo-4-chlorobutane (5.07ml, 44mmol) was then added and the reaction heated under reflux for 18 hours. The cooled reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution, and the mixture extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with acetate:pentane (95:5), to afford the title compound as a clear oil, 6.1g, 47% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.45 (s, 9H), 1.58-1.80 (m, 4H), 3.14-3.30 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.25 (m, 5H).

LRMS : m/z 298.0 (MH^+)

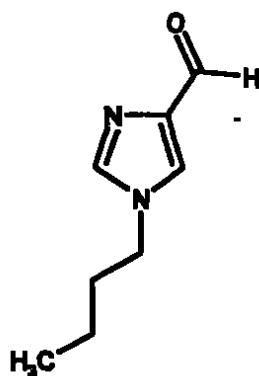
87

Preparation 661-Propyl-1H-imidazole-4-carboxaldehyde

Imidazole-4-carboxaldehyde (30g, 0.31mol) was added portionwise to a solution of sodium hydride (13.9g, 60% dispersion in mineral oil, 0.348mol) in tetrahydrofuran (450ml), and the solution stirred for 45 minutes. n-Propyl bromide (31.2ml, 0.344mol) was then added portionwise, followed by 18-crown-6 (150mg), and the reaction heated under reflux for 18 hours. Aqueous ammonium chloride solution was added to the cooled reaction, and the mixture extracted with ethyl acetate (2x) and dichloromethane (2x). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate : pentane (40:60), to give the title compound, 20.2g, 47% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 0.80 (t, 3H), 1.76 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.70 (s, 1H).

LRMS : m/z 277.3 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$

Preparation 671-n-Butyl-1H-imidazole-4-carboxaldehyde

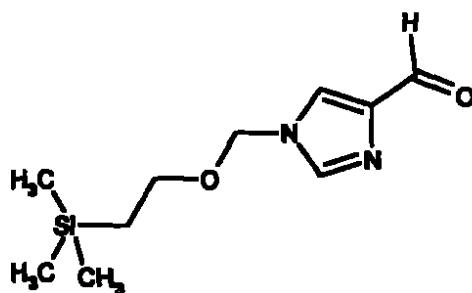
Imidazole-4-carboxaldehyde (10g, 104mmol) was added portionwise to a solution of sodium hydride (4.58g, 60% dispersion in mineral oil, 114mmol) in tetrahydrofuran (150ml), and the solution stirred for 30 minutes. *n*-Butyl bromide (15.7g, 114mmol) was added portionwise, followed by 18-crown-6 (50mg), and the reaction heated under reflux for 18 hours. Aqueous ammonium chloride solution was added to the cooled reaction and the mixture extracted with ethyl acetate (2x) and dichloromethane (2x). The combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of pentane : ethyl acetate (50:50 to 25:75), to give the title compound, 4.45g, 28% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.97 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

LRMS : m/z 153.3 (MH⁺)

Preparation 68

1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-1*H*-imidazole-4-carboxaldehyde



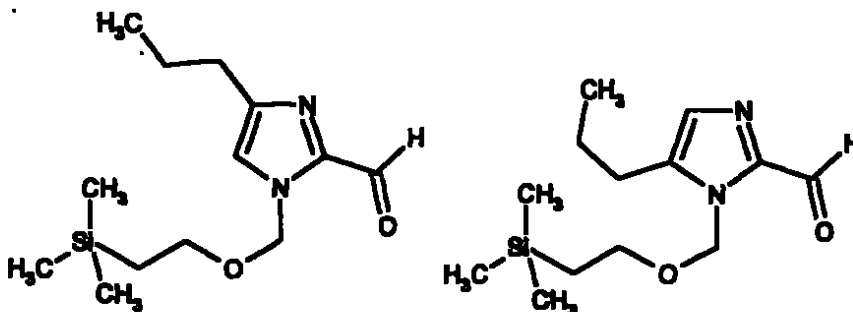
Imidazole-4-carboxaldehyde (1g, 10.4mmol) was added portionwise to a solution of sodium hydride (463mg, 60% dispersion in mineral oil, 11.4mmol) in *N,N*-dimethylformamide (15ml), and the solution stirred for 30 minutes at room temperature. 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (2.03ml, 11.4mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution, and the mixture extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with methanol:ethyl acetate (3:97), to give the title compound, 1.8g, 77% yield.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.92 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

Preparations 69 and 70

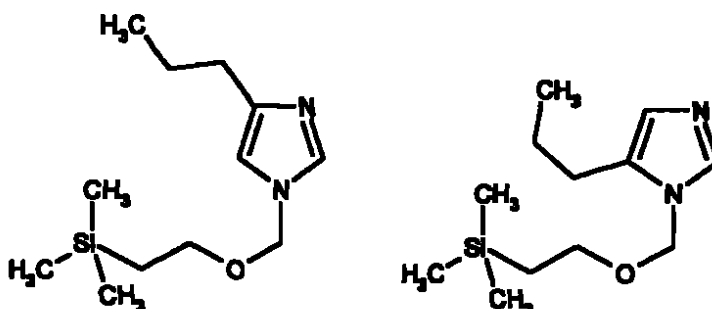
4-Propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1H-imidazole-2-carboxaldehyde and 5-Propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1H-imidazole-2-carboxaldehyde



n-Butyl lithium (11.9ml, 1.6M in hexanes, 19.14mmol) was added dropwise to a cooled (-40°C) solution of the imidazoles from Preparations 71 and 72 (4.6g, 19.14mmol) in tetrahydrofuran (75ml) and, once addition was complete, the resulting red solution was stirred for 20 minutes. *N,N*-Dimethylformamide (1.36ml, 19.14mmol) was added dropwise over 15 minutes, and the reaction then allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride, extracted with ether and the combined organic extracts were concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with hexane:ethyl acetate (75:25), to give the title compounds of Preparations 69 and 70 respectively in a 3:1 regioisomeric mixture, 3.4g, 66% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : -0.02 (s, 9H), 0.84-1.02 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 5.75 (s, 1.5H), 5.80 (s, 0.5H), 6.98 (s, 0.25H), 7.10 (s, 0.75H), 9.75 (s, 0.25H), 9.77 (s, 0.75H).

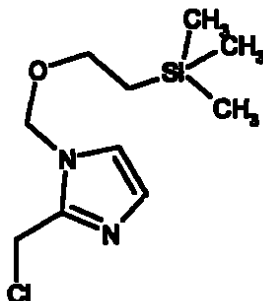
LRMS : m/z 269.0 (MH^+)

Preparations 71 and 724-*n*-Propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1*H*-imidazoleand5-*n*-Propyl-1-[2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1*H*-imidazole

A solution of the imidazole from Preparation 76 (4.9g, 44.6mmol) in tetrahydrofuran (20ml) was added dropwise to a solution of sodium hydride (1.96g, 80% dispersion in mineral oil, 49.1mmol) in tetrahydrofuran (20ml) and, once addition was complete, the solution was stirred for an hour. The solution was cooled to 0°C and 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (8.28ml, 46.8mmol) was added dropwise over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between ether and water, the layers separated, and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residual brown oil was purified by column chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane : methanol (95:5), to afford the title compounds of Preparation 71 and 72 respectively in a regioisomeric mixture of 3:1, 7g, 65% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.0 (s, 9H), 0.90 (m, 3H), 1.65 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.74 (s, 0.75H), 6.80 (s, 0.25H), 7.28 (s, 1H).

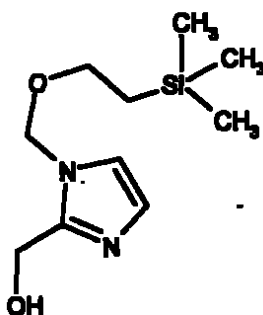
LRMS : m/z 241.1 (MH⁺)

Preparation 732-(Chloromethyl)-1-([2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1H-imidazole

A solution of the alcohol (150mg, 0.66mmol) from Preparation 74 in dichloromethane (3.7ml) was treated with triethylamine (0.138ml, 0.99mmol). Methanesulfonyl chloride (0.061ml, 1.79mmol) was then added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction was then diluted with water and extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and filtered. A small aliquot of the resultant solution was concentrated under reduced pressure to provide a sample of the title compound for characterisation. The remaining organic solution was concentrated to a small volume (0.5ml) and diluted with tetrahydrofuran (5ml). This organic solution was used directly in Preparation 58.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.00 (s, 9H), 0.94 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.01 (s, 2H).

LRMS : m/z 247 (MH^+)

Preparation 74(1-([2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl]-1H-imidazol-2-yl)methanol

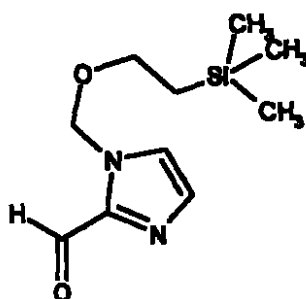
A solution of the aldehyde (2.3g, 10.2mmol) from Preparation 75 in methanol (30ml) was cooled to -20°C . Sodium borohydride (462mg, 12.2mmol) was added portionwise to the stirred solution and the reaction was allowed to warm to room temperature over 1 hour. The reaction was quenched by the addition of aqueous

ammonium chloride solution and the resultant mixture was extracted with dichloromethane (2x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a beige solid, 2.15g, 93% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : -0.03 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 3.52 (t, 2H), 4.71 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.97 (s, 1H).

Preparation 75

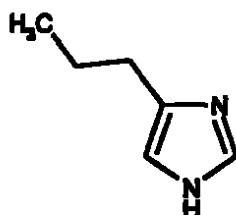
1-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-imidazole-2-carboxaldehyde



Sodium hydride (463mg, 60% dispersion in mineral oil, 11.4mmol) was washed with hexane under an atmosphere of dry nitrogen. *N,N*-Dimethylformamide (15 ml) was added, the resultant mixture was stirred at room temperature and imidazole-2-carboxaldehyde (1g, 10.4mmol) was added portionwise. The reaction was then stirred for 1.5 hours, 2-(trimethylsilyl)ethoxy methyl chloride (2.03ml, 11.4mmol) was added, and the resultant mixture was then stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was quenched by the addition of aqueous ammonium chloride solution and the resultant mixture then extracted with ethyl acetate (2x). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered, concentrated under reduced pressure and then azeotroped with xylene to give the title compound, 2.3g, 98% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : -0.03 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 5.77 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

Preparation 76
4-Propyl-1H-imidazole

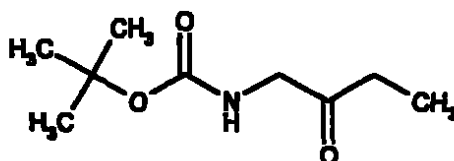


A mixture of 2-bromopentanal (15g, 91mmol) (Bull. Chim. Soc. Fr. 1973, 1465) and formamide (32ml, 806mmol) were heated at 180°C for 8 hours, then allowed to cool. Excess formamide was removed by vacuum distillation, and the residue partitioned between aqueous sodium bicarbonate solution and ethyl acetate. The layers were separated, and the organic phase was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (93:7 to 90:10), to give the title compound, 9g, 90% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.98 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

LRMS : m/z 221 (2M+H)⁺

Preparation 77
tert-Butyl N-(2-oxobutyl)carbamate



Ethyl magnesium bromide (1M solution in tetrahydrofuran, 13.7ml, 13.7mmol) was added to a stirred solution of *tert*-butyl 2-[methoxy(methyl)amino]-2-oxoethylcarbamate (Synth. Commun. 1988, 18, 2273) (1g, 4.58mmol) in tetrahydrofuran (25ml) at 0°C then stirred at 0°C for 15 minutes. The solution was allowed to warm to room temperature and was stirred for 45 minutes. Ethyl acetate (5ml) was added, followed by saturated ammonium chloride solution. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine. The organic phase was then dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure.

The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of hexane:ethyl acetate (85:15 to 70:30), to afford the title compound as a colourless oil, 730mg, 84% yield.

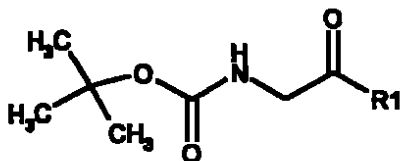
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.45 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 5.22 (br s, 1H).

LRMS : m/z 187.9 (MH^+), 204.9 (MNH_4^+)

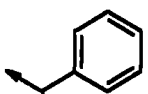
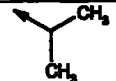
TLC: hexane : ethyl acetate (70:30) R_f = 0.41

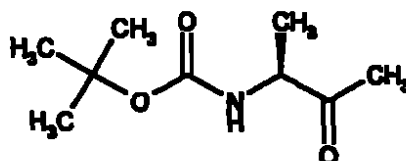
Preparations 78 and 79

The compounds of the following tabulated Preparations of the general formula:



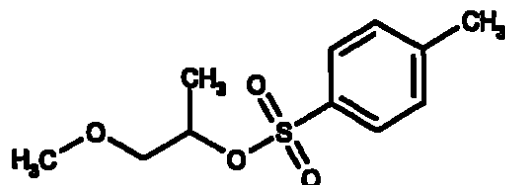
were prepared by a similar method to that of Preparation 77 using *tert*-butyl 2-[methoxy(methyl)amino]-2-oxoethylcarbamate (Synth. Commun. 1988, 18, 2273 and the appropriate Grignard starting materials.

Preparation	R ¹	Yield (%)	Analytical Data
78		12	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 3.72 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H).
79		58	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 1.15 (d, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.82 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 5.25 (br s, 1H).

Preparation 80***tert*-Butyl (1*S*)-1-methyl-2-oxopropylcarbamate**

Methyl magnesium bromide (3.0M solution in diethyl ether, 4.3ml, 12.9mmol) was added to a stirred solution of *tert*-butyl (1*S*)-2-[methoxy(methyl)amino]-1-methyl-2-oxoethylcarbamate (Tetrahedron: Asymmetry 1996, 7, 985) (1g, 4.3mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (20ml) at -80 °C under a nitrogen atmosphere. The mixture was allowed to warm to 0°C and to then room temperature and was stirred at room temperature for 1 hour. Aqueous saturated ammonium chloride was added and aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x 76ml). The combined organic extracts were then washed with saturated aqueous ammonium chloride solution and brine. The organic phase was then dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a solvent gradient of dichloromethane : methanol (99:1 to 98:2), to afford the title compound as a colourless solid, 412mg, 51% yield.

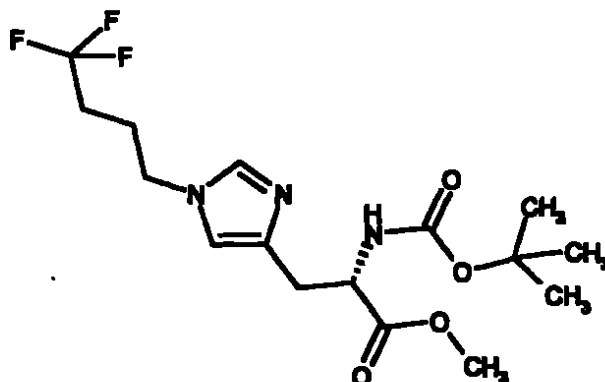
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1.35 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H).

Preparation 81**(±)-2-Methoxy-1-methylethyl 4-methylbenzenesulfonate**

A solution of 1-methoxy-2-propanol in dichloromethane (2.3g, 25.5mmol) (25ml) and pyridine (5ml) was cooled to between -5 and 0°C . 4-Methylbenzenesulfonyl chloride (5.35g, 28.1mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at 0°C for 15 minutes. The mixture was then stirred at room temperature for 18 hours. Ice was added and the mixture was stirred for 1 hour. The organic phase was separated, washed with 10% aqueous sulfuric acid (4x) and water (1x), and then dried (MgSO_4) and filtered. The filtrate was purified by column chromatography on silica gel eluting with dichloromethane. The solution obtained was dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the title compound as a colourless oil, 4.3g, 69% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.27 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

LRMS : m/z 262.0 (MNH_4^+)

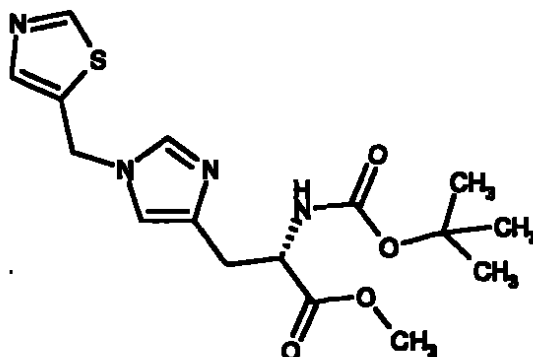
Preparation 82Methyl (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-[1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1*H*-imidazol-4-yl]propanoate

Cesium carbonate (1.95g, 6mmol) and 1-bromo-4,4,4-trifluorobutane (954mg, 5mmol) were added to a solution of methyl (2*S*)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoate (1.08g, 4mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5ml), and the reaction stirred at 70°C for 3 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (150ml) and water (50ml). The layers were separated, the organic phase dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of cyclohexane:ethyl acetate (100:0 to 0:100) to afford the title compound as an oil, 840mg, 55% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.01 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

LRMS : m/z 380.3 (MH⁺)

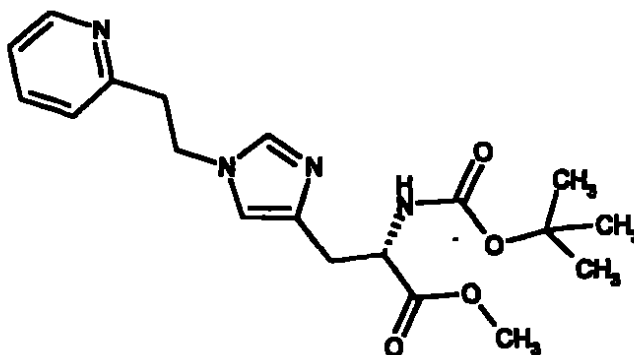
[α]_D = -0.81 (c 0.148, methanol)

Preparation 83Methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[1-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]propanoate

The title compound was obtained as an oil in 20% yield, from methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoate and 5-(chloromethyl)-1,3-thiazole hydrochloride (EP 373891), following a similar procedure to that described in preparation 82, except methanol:ethyl acetate (10:90) was used as the column eluant.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 3.03 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

LRMS : m/z 367.1 (MH⁺)

Preparation 84Methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-[1-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]propanoate

The title compound was obtained in 16% yield, from methyl (2S)-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoate and 2-(2-

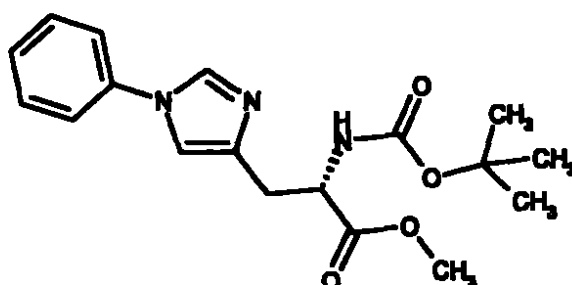
romoethyl)pyridine hydrobromide (J. Het. Chem. 1973, 10, 39) following a similar procedure to that described in preparation 82, except methanol:ethyl acetate was used as the column eluant.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.95 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.58 (d, 1H).

LRMS : m/z 375.2 (MH⁺)

Preparation 85

Methyl (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(1-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)propanoate



Phenylboronic acid (2.44g, 20mmol), copper acetate (2.72g, 15mmol), 4Å molecular sieves (3g) and pyridine (1.62ml, 20mmol) were added to a solution of methyl (2S)-2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoate (2.69g, 10mmol) in dichloromethane (80ml), and the reaction mixture stirred at room temperature whilst bubbling through compressed air, for 2 days. A solution of ethylenediaminetetraacetic acid (5g, 17mmol) in saturated sodium bicarbonate solution (200ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 20 minutes. The phases were separated, the aqueous layer extracted with dichloromethane (2x100ml), and the combined organic extracts dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was azeotroped with toluene (300ml), and then purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (100:0 to 40:60), to afford the title compound as a yellow gum, 1.87g, 52% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.42 (s, 9H), 3.05-3.19 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.78 (s, 1H).

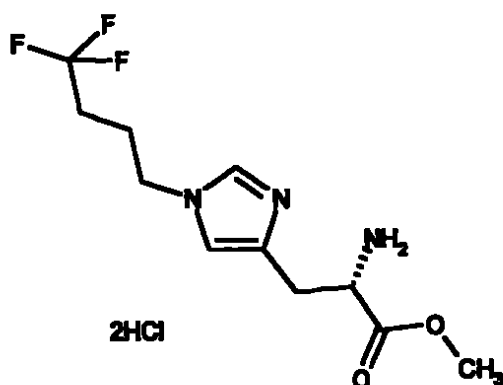
HRMS : m/z 346.1 (MH⁺)

Anal. Found: C, 60.59; H, 6.58; N, 11.57. C₁₈H₂₃N₃O₄•0.75H₂O requires C, 60.24; H, 6.88; N, 11.71%.

$[\alpha]_D^{25} = +10.64$ (c 0.126, methanol)

Preparation 86

Methyl (2S)-2-amino-3-[1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-imidazol-4-yl]propanoate dihydrochloride

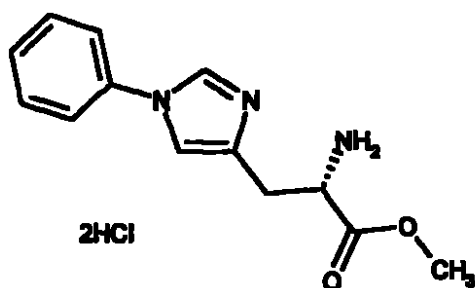


1M Hydrochloric acid in dioxan (5ml) was added to the protected amine from preparation 82 (830mg, 2.19mmol), in an ice-cooled flask. The solution was allowed to warm to room temperature, and stirred for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue azeotroped with ethyl acetate (3x100ml), then dried *in vacuo*, to afford the title compound as a white foam in quantitative yield.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 2.00-2.19 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.17 (t, 2H), 4.37 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).

HRMS : m/z 280.1 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +14.60$ (c 0.1, methanol)

Preparation 87Methyl (2S)-2-amino-3-[1-phenyl-1H-imidazol-4-yl]propanoate dihydrochloride

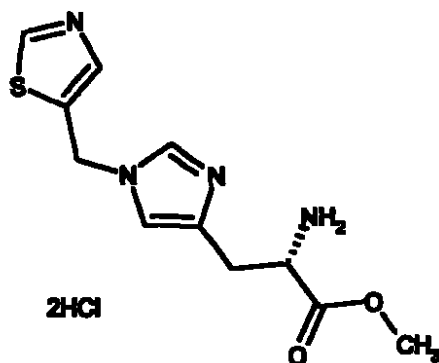
The title compound was obtained in 90% yield as a yellow solid, after trituration from diethyl ether, from the protected amine from preparation 85, following a similar procedure to that described in preparation 86.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ: 3.40 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.42 (t, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

HRMS : m/z 246 (MH⁺)

Anal. Found: C, 47.86; H, 5.51; N, 12.61. C₁₃H₁₇N₃O₂Cl₂•1.0H₂O requires C, 47.72; H, 5.54; N, 12.84%.

[α]_D = +12.55 (c 0.11, methanol)

Preparation 88Methyl (2S)-2-amino-3-[1-(1,3-thiazol-5-ylmethyl)-1H-imidazol-4-yl]propanoate dihydrochloride

4M Hydrochloric acid in dioxan (6ml) was added to the protected amine from preparation 83 (1.3g, 3.5mmol) in an ice-cooled flask. Water (5ml) followed by concentrated hydrochloric acid were then added, and the solution stirred at room

temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and azeotroped with ethanol to afford the title compound, 1.2g, 100% yield.

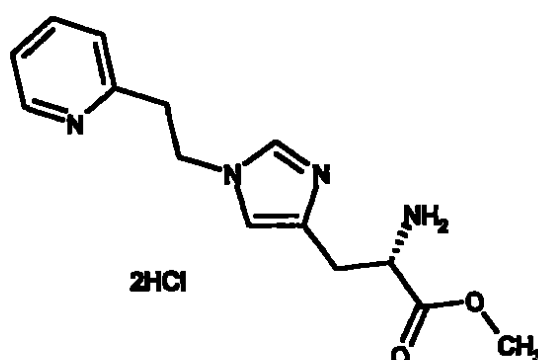
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 3.30-3.46 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

LRMS : m/z 267.0 (MH⁺)

$[\alpha]_D^{25} = +14.60$ (c 0.1, methanol)

Preparation 89

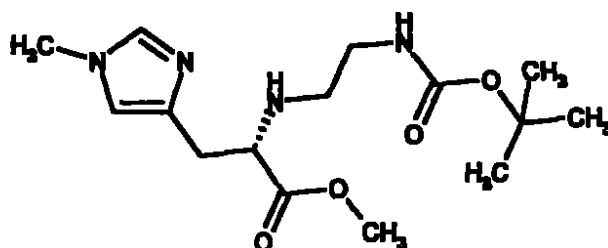
Methyl (2S)-2-amino-3-[1-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-1H-imidazol-4-yl]propanoate dihydrochloride



The title compound was obtained as a gum in 95% yield, from the protected amine from preparation 84, following the procedure described in preparation 88.

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 3.30 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.61 (m, 2H).

LRMS : m/z 275.1 (MH⁺)

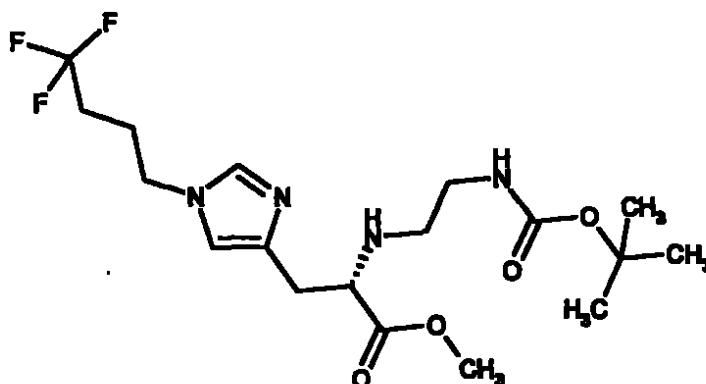
Preparation 90**Methyl (2S)-2-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)amino)-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propanoate**

Methyl (2S)-2-amino-3-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)propanoate dihydrochloride (1.06g, 4mmol), sodium acetate (1.3g, 16mmol) and 4Å molecular sieves (500mg) were added to a solution of *tert*-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate (637mg, 4mmol) in methanol (10ml), and the solution stirred for 10 minutes. Sodium cyanoborohydride (1.3g, 16mmol) was then added, and the reaction stirred at room temperature for 72 hours. 2M Hydrochloric acid (2ml) and water (50ml) were added, and the solution then basified using saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate (5x100ml), the combined organic extracts dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:methanol:diethylamine (100:0:0 to 96:2:2) to afford the title compound as a colourless oil, 220mg, 17% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.62 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.38 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

LRMS : m/z 327.2 (MH⁺)

[α]_D = -1.48 (c 0.108, methanol)

47
96Preparation 91Methyl (2S)-2-({2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl}amino)-3-[1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1*H*-imidazol-4-yl]propanoate

4Å Molecular sieves (500mg) and *tert*-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate (350mg, 2.2mmol) were added to a solution of the amine from preparation 86 (780mg, 2.2mmol) in methanol (5ml), and the mixture stirred for 20 minutes. Sodium cyanoborohydride (276mg, 4.4mmol) was added, and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. 2M Hydrochloric acid (5ml) was added, the mixture then neutralised using sodium bicarbonate solution, and filtered through Arbocel®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between ethyl acetate (100ml) and water (20ml). The layers were separated and the organic layer was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:methanol (100:0 to 90:10) to afford the title compound as a colourless oil, 300mg, 32% yield.

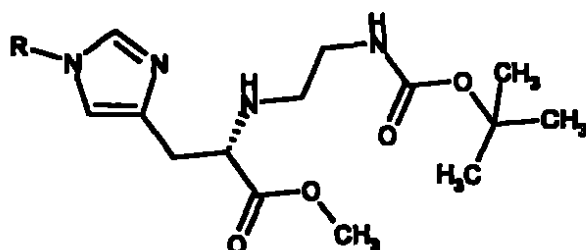
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.02 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.60 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

LRMS : m/z 423.2 (MH⁺)

[α]_D = +2.0 (c 0.1, methanol)

Preparations 92 to 94

The following compounds of general structure:



were prepared from the appropriate amines (preparations 87-89) and *tert*-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate, following a similar procedure to that described in preparation 91.

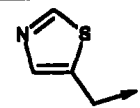
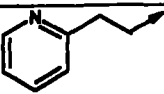
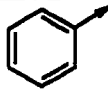
97

W/O 02/14285

153

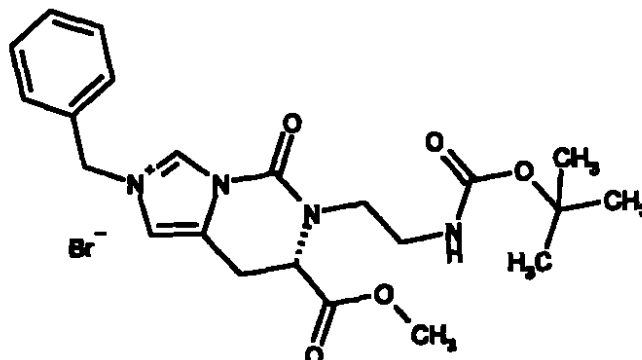
PCT/IB01/01425

98

Prep.	R	Yield (%)	Data
92 ¹		12 oil	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.38 (s, 9H), 2.58 (m, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.77 (s, 1H). LRMS : m/z 410.0 (MH ⁺)
93		35 oil	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.42 (s, 9H), 2.60 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 3.18 (m, 4H), 3.58 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 5.41 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.58 (d, 1H). LRMS : m/z 418.2 (MH ⁺) [α] _D = +2.52 (c 0.103, methanol)
94 ²		10 gum	¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.41 (s, 9H), 2.65 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 5.38 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.78 (s, 1H). LRMS : m/z 388.2 (MH ⁺)

1 = the product was further purified by column chromatography on silica gel, using ethyl acetate:methanol:diethylamine (90:5:5) as eluant

2 = the product was additionally purified by column chromatography on reverse phase polystyrene gel using water:methanol (100:0 to 0:100) as eluant

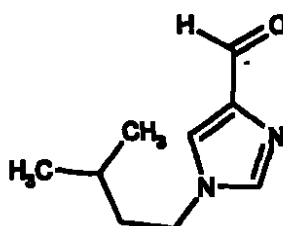
Preparation 95**(7S)-2-Benzyl-8-[2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]ethyl]-7-(methoxycarbonyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-*c*]pyrimidin-2-ium bromide**

Benzyl bromide (119 μ l, 1mmol) was added to a solution of the compound from preparation 48 (270mg, 0.8mmol) in acetonitrile (5ml), and the mixture heated at 60°C for 18 hours. The cooled mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:methanol (100:0 to 90:10) to afford the title compound, 299mg, 59% yield.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.28 (s, 9H), 3.18 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.42 (dd, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.08 (s, 1H).

LRMS : m/z 430 (M⁺)

$[\alpha]_D = +42.09$ (c 0.096, methanol)

Preparation 96**1-Isopentyl-1*H*-imidazole-4-carboxaldehyde**

A mixture of sodium hydride (20g, 60% dispersion in mineral oil, 0.5mol) in tetrahydrofuran (300ml) was cooled to 0°C, and 2-imidazolecarboxaldehyde (45g, 0.47mol) was added portionwise over 30 minutes. Once addition was complete, the

reaction was stirred at 0°C for 30 minutes, then allowed to warm to room temperature. 1-Bromo-3-methylbutane (60.8ml, 0.5mol) and 18-crown-6 (140mg) were added, and the reaction was heated at reflux for 18 hours. The cooled reaction was quenched by the addition of water (400ml), and the resulting mixture extracted with dichloromethane (800ml in total). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residual orange oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane:methanol (40:60:0 to 100:0:0 to 98:0:2) to afford the title compound, 19.6g.

Further purification of impure fractions using a Biotage® silica gel column, and ethyl acetate:cyclohexane (40:60) as eluant afforded a further 11.4g of the title compound.

Combination of the two batches provided 31g of the title compound, 41% yield.

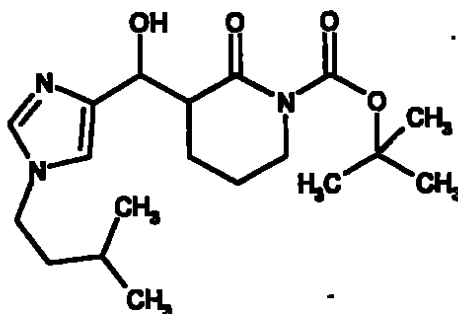
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.90 (d, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.63 (dt, 2H), 3.97 (t, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

LRMS : m/z 189 (MNa⁺)

Anal. Found: C, 63.73; H, 8.43; N, 16.36. C₉H₁₄N₂O;0.2H₂O requires C, 63.65; , 8.55; N, 16.50%.

Preparation 97

tert-Butyl 3-[hydroxy(1-isopentyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-2-oxo-1-piperidinecarboxylate



Lithium diisopropylamide (6.5ml, 2M in heptane/tetrahydrofuran/ethylbenzene, 13mmol) was added dropwise over 5 minutes to a cooled (-78°C) solution of *tert*-butyl 2-oxo-1-piperidinecarboxylate (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721) (2.6g, 13mmol) in tetrahydrofuran (25ml), so as to maintain a temperature below -70°C. Once addition was complete, the solution was stirred for 30 minutes, then allowed to warm to -10°C, and stirred for a further 30 minutes,

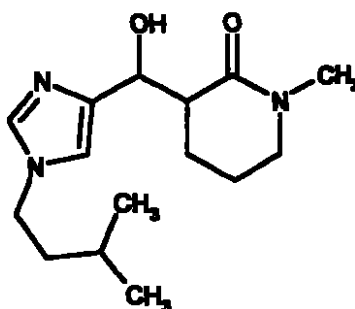
before recooling to -78°C . A solution of the aldehyde from preparation 96 (1.66g, 10mmol) in tetrahydrofuran (5ml) was added dropwise so as to maintain the temperature below -70°C , and once addition was complete, the reaction was stirred for 30 minutes. Saturated ammonium chloride solution (30ml) was added, the mixture allowed to warm to room temperature and then partitioned between water and ethyl acetate. The layers were separated, the aqueous phase extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:diethylamine:methanol (100:0:0 to 88:6:6) to afford the title compound, 1.1g, 30% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (mixture of diastereoisomers) δ : 0.90 (d, 6H), 1.46-1.64 (m, 13H), 1.76 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.84 (t, 2H), 4.08, 4.90 (2xm, 1H), 4.58, 5.34 (2xm, 1H), 6.85 (2xs, 1H), 7.35 (2xs, 1H).

LRMS : m/z 388 (MNa^+)

Preparation 98

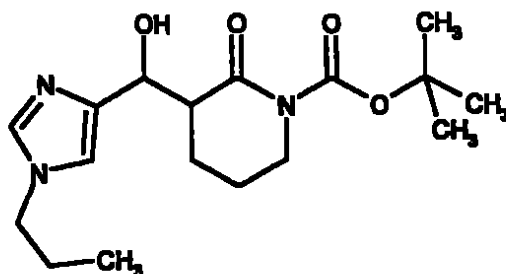
3-[Hydroxy(1-isopentyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-1-methyl-2-piperidinone



The title compound was obtained in 67% yield from the aldehyde from preparation 96 and 1-methyl-2-piperidinone, following the procedure described in preparation 97.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (mixture of diastereoisomers) δ : 0.88 (2xd, 6H), 1.35-1.82 (m, 7H), 2.67, 2.81 (m, 1H), 2.88, 2.94 (2xs, 3H), 3.18, 3.22 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.83 (2xs, 1H), 7.32 (2xs, 1H).

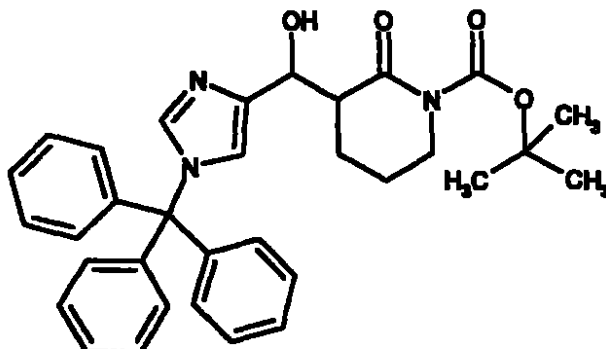
LRMS : m/z 302 (MNa^+)

Preparation 99*tert*-Butyl 3-[hydroxy(1-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-2-oxo-1-piperidinecarboxylate

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (244ml, 1M in tetrahydrofuran, 244mmol) was added dropwise over an hour to a cooled (-75°C) solution of *tert*-butyl 2-oxo-1-piperidinecarboxylate (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721) (48.7g, 244mmol) in tetrahydrofuran (200ml) under nitrogen, so as to maintain the temperature below -70°C. The mixture was warmed to 0°C, stirred for 90 minutes, then re-cooled to -75°C. A solution of the imidazole from preparation 66 (26.0g, 188mmol) in tetrahydrofuran (86ml) was added dropwise over 30 minutes, and once addition was complete, the reaction was stirred for 2 hours at -75°C. The mixture was poured into 15% aqueous citric acid solution (650ml), and extracted with ethyl acetate (3x250ml). The aqueous solution was basified to pH 8 using 10% sodium hydroxide, and extracted with dichloromethane (3x250ml). These organic extracts were dried and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a pale yellow solid, 54.1g.

The ethyl acetate extracts from above were combined, evaporated under reduced pressure and the residue re-suspended in 10% aqueous citric acid solution (100ml). This was extracted with ethyl acetate (3x50ml), and the aqueous basified to pH 8 using 10% sodium hydroxide solution. The aqueous solution was extracted with dichloromethane (3x50ml), and these organic extracts dried and evaporated under reduced pressure to give additional product as a pale yellow solid, 22.4g. Overall yield of the title compound was thus 76.5g, 93% yield.

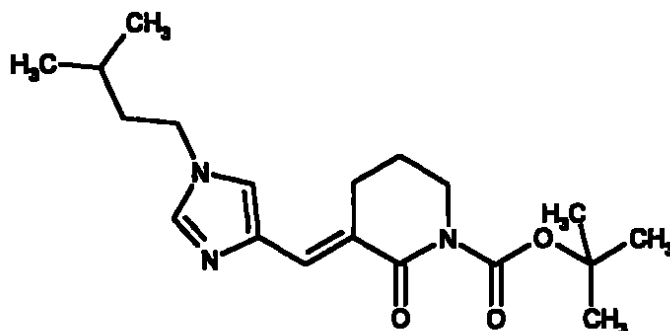
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) (mixture of diastereoisomers) δ: 0.88 (t, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.78 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.82 (t, 2H), 5.38 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

Preparation 100*tert*-Butyl 3-hydroxy(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl-2-oxo-1-piperidinecarboxylate

Lithium diisopropylamide (8ml, 1.5M in cyclohexane, 12mmol) was added dropwise over 5 minutes to a cooled (-78°C) solution of *tert*-butyl 2-oxo-1-piperidinecarboxylate (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721) (1.99g, 10mmol) in tetrahydrofuran (40ml), so as to maintain a temperature below -70°C . Once addition was complete, the solution was stirred for 20 minutes. A solution of 1-tritylimidazole-4-carboxaldehyde (J. Med. Chem. 1977, 20, 721) (4.06g, 12mmol) in tetrahydrofuran (60ml) was added slowly, and once addition was complete, the reaction was stirred at -78°C for 2 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution (50ml) was added, the mixture allowed to warm to room temperature and then partitioned between water (50ml) and ethyl acetate (300ml). The phases were separated, the organic layer dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound, 5.3g, 99% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (mixture of diastereoisomers) δ : 1.50 (2xs, 9H), 1.60-1.81 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.10, 4.90 (2xm, 1H), 4.62, 5.40 (2xm, 1H), 6.80 (2xs, 1H), 7.14 (m, 6H), 7.25-7.40 (m, 10H).

LRMS : m/z 538 (MH^+)

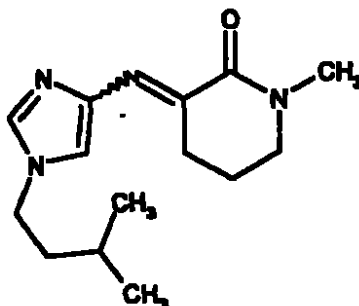
Preparation 101*tert*-Butyl (3*E*)-3-[(1-isopentyl-1*H*-imidazol-4-yl)methylene]-2-oxo-1-piperidinecarboxylate

Triethylamine (1.25ml, 9.0mmol) and methanesulphonyl chloride (256 μ l, 3.3mmol) were added to a solution of the compound from preparation 97 (1.1g, 3.0mmol) in dichloromethane (15ml), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The solution was poured into water (200ml), and extracted with ethyl acetate (300ml). The organic extract was dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of pentane:ethyl acetate (25:75 to 0:100) to afford the title compound as a white solid, 430mg, 41% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.92 (d, 6H), 1.52 (s, 9H), 1.56 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.73 (dd, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

LRMS : m/z 348.1 (MH⁺)

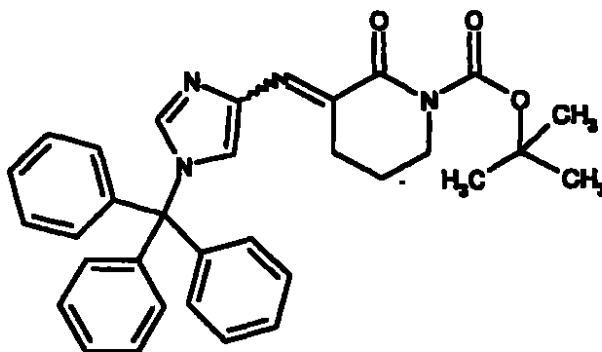
Anal. Found: C, 65.47; H, 8.49; N, 12.05. C₁₉H₂₉N₃O₃ requires C, 65.68; H, 8.41; N, 12.09%.

Preparation 102**(3E)-3-[(1-isopentyl-1H-imidazol-4-yl)methylene]-1-methyl-2-piperidinone****and****(3Z)-3-[(1-isopentyl-1H-imidazol-4-yl)methylene]-1-methyl-2-piperidinone**

The title compound was obtained as a yellow solid in 46% yield, from the compound from preparation 98, following a similar procedure to that described in preparation 101, except ethyl acetate:diethylamine:methanol (100:0:0 to 96:2:2) was used as the column eluant.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ (mixture of isomers): 0.94 (d, 6H), 1.58 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

LRMS : m/z 262 (MH⁺)

Preparation 103**tert-Butyl (3E)-2-oxo-3-[(1-tributyl-1H-imidazol-4-yl)methylene]-1-piperidinecarboxylate****and****tert-Butyl (3Z)-2-oxo-3-[(1-tributyl-1H-imidazol-4-yl)methylene]-1-piperidinecarboxylate**

Triethylamine (2.78ml, 20.0mmol) and methanesulphonyl chloride (773μl, 10.0mmol) were added to an ice-cooled solution of the compound from preparation 100 (5.3g, 10.0mmol) in dichloromethane (50ml), and the reaction stirred at room temperature

101

for 18 hours, and a further 4 hours at reflux. The cooled solution was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of toluene:ethyl acetate (100:0 to 20:80) to afford the title compound, 2.6g, 50% yield.

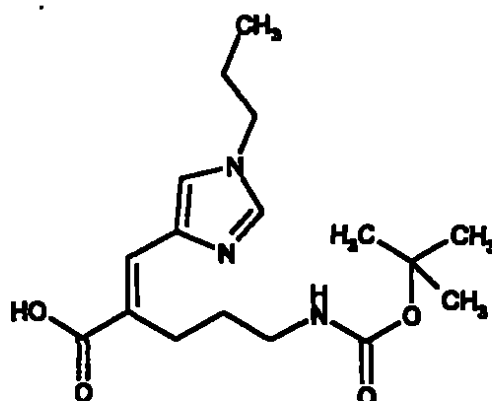
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ (mixture of isomers): 1.54 (xs, 9H), 1.85 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (m, 6H), 7.30 (m, 9H), 7.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H).

LRMS : m/z 520.1 (MH^+)

Anal. Found: C, 76.40; H, 6.51; N, 7.85. $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$ requires C, 76.28; H, 6.40; N, 8.09%.

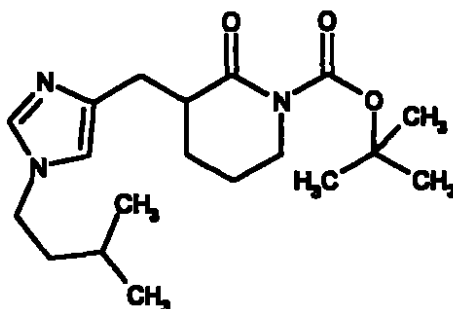
Preparation 104

(2E)-2-[3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]propyl]-3-(1-propyl-1H-imidazol-4-yl)-2-propenoic acid



A solution of sodium hydroxide (171.3g, 4.28M) in water (4.55L) was added to a solution of the compound from preparation 53 (455g, 1.42M) in tetrahydrofuran (2.275L), and the reaction stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove the tetrahydrofuran and the remaining aqueous solution was adjusted to pH 5 using glacial acetic acid. The resulting precipitate was granulated in an ice-bath for 1 hour, then filtered, washed with water and dried *in vacuo*. This solid was recrystallised from isopropanol and water to afford the title compound as a white solid, 304g, 63% yield.

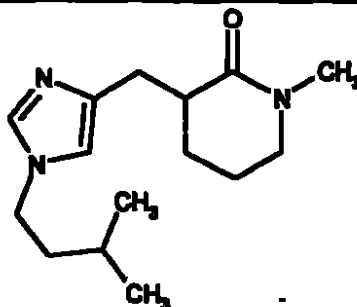
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 0.81 (t, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.97 (bs, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.02 (bs, 1H).

Preparation 105**(±)-tert-Butyl 3-[(1-isopentyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-2-oxo-1-piperidinecarboxylate**

The alkene from preparation 101 (430mg, 1.25mmol), and 10% palladium on charcoal (Degussa® 101) (100mg) in ethanol (10ml) was hydrogenated at 60psi and room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, washing through with ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colourless oil, 420mg, 97% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.89 (d, 6H), 1.50 (m, 10H), 1.62 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

LRMS : m/z 350 (MH⁺)

Preparation 106**(±)-3-[(1-isopentyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-1-methyl-2-piperidinone**

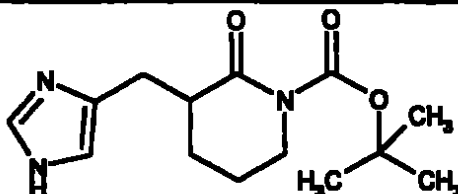
The title compound was obtained as a colourless oil in 24% yield, from the alkenes from preparation 102, following a similar procedure to that described in preparation 105, except the product was additionally purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:diethylamine:methanol (100:0:0 to 90:5:5).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.94 (d, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.22 (m, 3H), 3.85 (t, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

LRMS : m/z 264 (MH^+)

Preparation 107

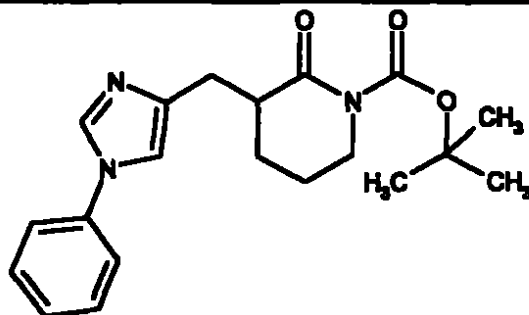
($\pm$)-*tert*-Butyl 3-(1*H*-imidazol-4-ylmethyl)-2-oxo-1-piperidinecarboxylate



A mixture of the alkenes from preparation 103 (2.4g, 4.6mmol) and 10% palladium on charcoal (Degussa® 101) (200mg) in ethanol (400ml) was hydrogenated at 50°C and 60 psi for 18 hours. TLC analysis showed starting material remaining, so additional 10% palladium on charcoal (Degussa® 101) (100mg) was added, and the mixture hydrogenated for a further 72 hours. The mixture was filtered through Arbocel®, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of dichloromethane:ethyl acetate:methanol (100:0:0 to 0:100:0 to 0:90:10) to afford the title compound as a solid, 1.2g, 93% yield.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.46-1.62 (m, 10H), 1.81 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

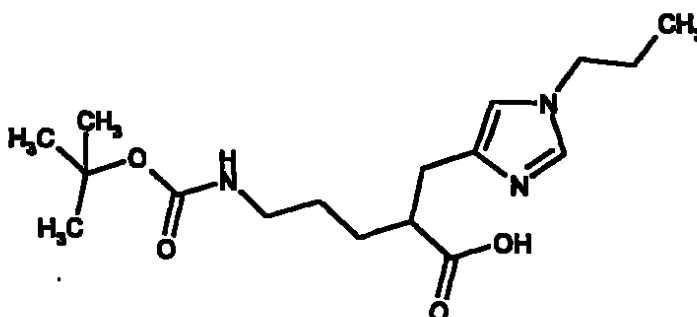
LRMS : m/z 280 (MH^+)

Preparation 108**(±)-*tert*-Butyl 2-oxo-3-[(1-phenyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]-1-piperidinecarboxylate**

Phenylboronic acid (366mg, 3mmol), 4Å molecular sieves (1g), copper acetate (408mg, 2.25mmol) and pyridine (243μl, 3mmol) were added to a solution of the imidazole from preparation 107 (419mg, 1.5mmol) in dichloromethane (10ml), and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 hours in the presence of a slow stream of compressed air. The air flow was then stopped, and the reaction was stirred for a further 18 hours at room temperature. A solution of ethylenediaminetetraacetic acid (2g) in aqueous sodium bicarbonate solution (10ml) was added, the mixture stirred for 10 minutes, then diluted with dichloromethane (100ml). The layers were separated, the organic phase dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using an elution gradient of ethyl acetate:pentane (50:50 to 80:20) to afford the title compound as a gum, 253mg, 47% yield.

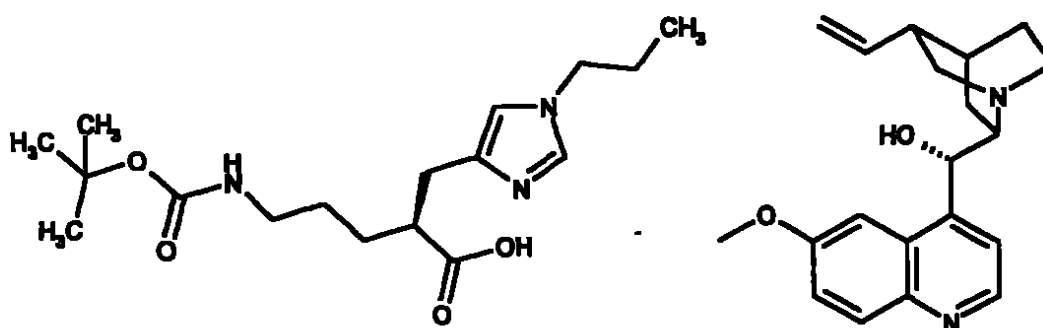
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.52 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.22 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.77 (s, 1H).

LRMS : m/z 356.1 (MH⁺)

Preparation 109**(±)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid**

A mixture of the compound from preparation 104 (302g, 0.895M) and 5% palladium on charcoal (30g) in ethanol (3.0L) was hydrogenated at 60 psi and 60°C for 18 hours. The cooled reaction was filtered through Arbocel® and the filtrate evaporated under reduced pressure to give a colourless oil. This was crystallised from ethyl acetate and pentane, to afford the title compound as a white solid, 291.7g, 96% yield.

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 0.90 (t, 3H), 1.42 (m, 10H), 1.58 (m, 2H), 1.66-1.86 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.63 (bs, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H).

Preparation 110**(2*S*)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2-[(1-propyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]pentanoic acid with quinidine**

A mixture of the acid from preparation 104 (20g, 59mmol), quinidine (19.23g, 59mmol) and methanol (160ml) in a pressure vessel was purged with nitrogen, and then hydrogen to a pressure of 3 psi. The vessel was heated to 60°C, a solution of

[(*R*)-iPrFerroLANE Rh(COD)]BF₄ (Chirotech Technology Limited) (9.8mg, 0.012mmol) in deoxygenated methanol (1ml) was added, and the reaction mixture hydrogenated at 145 psi for 40 hours. The cooled solution was concentrated under reduced pressure and the crude product dissolved in ethyl acetate, with warming to 60°C. On cooling to room temperature with stirring, precipitation occurred, and the solid was filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound, 29.8g, 76% yield (94% ee determined by CE).

Alternative method of synthesis for title compound in preparation 110

A mixture of the acid from preparation 109 (50g, 147mmol) and quinidine (47.8g, 147mmol) in ethyl acetate (1.75L) was heated at 50°C on a steam bath, until a solution was obtained. The solution was warmed to 60°C, the heat removed and the solution allowed to cool, then stirred at room temperature for 18 hours. The resulting precipitate was filtered, washed with ethyl acetate and dried at 80°C *in vacuo* to afford the title compound as a white solid, 45.1g, 46% yield.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.83 (t, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.45-1.62 (m, 5H), 1.65-1.80 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.00-3.14 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 5.17-5.25 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 6.07-6.18 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

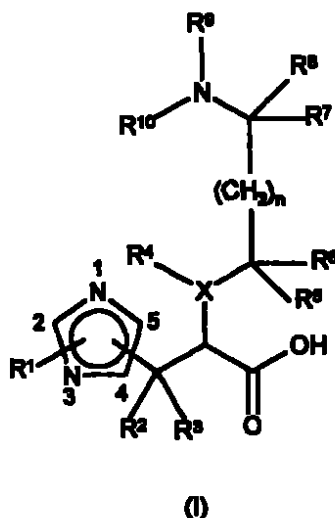
LRMS : m/z 340 (MH⁺), 325 (quinidineH⁺)

Anal. Found: C, 65.82; H, 8.17; N, 10.32. C₃₇H₅₃N₅O₈•0.5H₂O requires 66.05; H, 8.08; N, 10.41%.

[α]_D = +121.36 (c 0.15, methanol)

Claims

1) Compounds of formula (I)



Where:

X is N or CH

n is 0 to 3

R¹ is:

- a) C₁₋₆ alkyl, straight chain or branched chain,
- b) C₁₋₆ alkenyl, straight chain or branched chain,
- c) C₁₋₆ alkynyl, straight chain or branched chain,
- d) Heterocycle,
- e) Aromatic heterocycle,
- f) Aryl;
- g) hydrogen;

said groups (a), (b) and (c) optionally further substituted by: C₃₋₇ cycloalkyl, aryl, aromatic heterocycle, heterocycle, OR¹¹, NR¹¹R¹², S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², halo and NHSO₂R¹¹,

where R¹ may be attached at any position on the imidazole ring,

R² and R³ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₆ alkyl, optionally further substituted by OR¹¹, halo; or

wherein R² and R³ may be joined to form a link, said link is C₂₋₆ alkylene,

R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, optionally further substituted by C_{3-7} cycloalkyl, aryl, OR^{11} , halo and R^{11} ; or

wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, wherein said link is C_{1-4} alkylene, optionally further substituted by OR^{11} , halo and R^{11} ,

R^5 and R^6 are selected from:

hydrogen, aryl, C_{1-6} alkyl, said alkyl optionally further substituted by C_{3-7} cycloalkyl, aromatic heterocycle, heterocycle, aryl, OR^{11} , R^{11} and halo; or

wherein R^{10} and either of R^5 or R^6 may be joined to form a link, wherein said link is a C_{1-3} alkylene, optionally further substituted by OR^{11} , halo, R^{11} and aryl; or

wherein R^5 and R^6 may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-6} alkylene,

R^7 and R^8 are independently selected from:

hydrogen, C_{1-6} alkyl, optionally further substituted by OR^{11} , halo, aryl and R^{11} ; or

wherein R^7 and R^8 may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-6} alkylene,

R^9 and R^{10} are independently selected from:

Hydrogen, $C(NR^{11})NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} alkyl, said alkyl optionally substituted by OR^{11} , halo, aryl and R^{11} ; or

wherein R^9 and R^{10} may be joined to form a link, wherein said link is C_{2-6} alkylene,

R^{11} and R^{12} are each independently selected from hydrogen or C_{1-6} alkyl; or when forming a $NR^{11}R^{12}$ moiety, R^{11} and R^{12} may also be joined to form a link wherein said link is C_{2-6} alkylene,

p is 0, 1 or 2

Wherein:

Aryl is defined as a 6-14 membered aromatic carbocycle, optionally further substituted by R^{11} , halo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}CO_2R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}SO_2R^{12}$, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$,

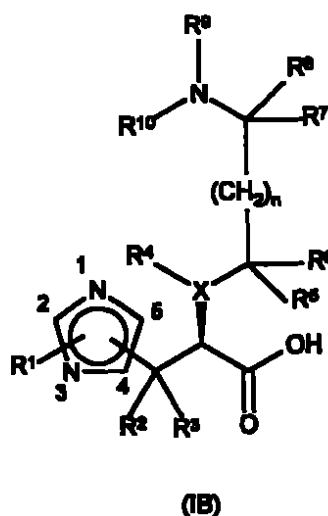
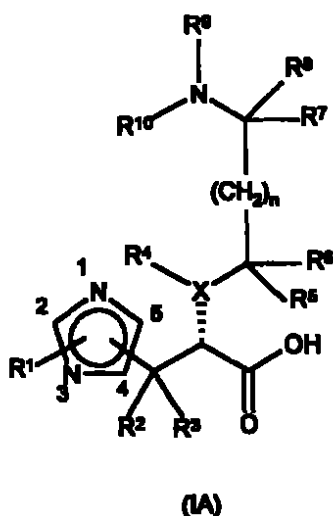
Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 7 membered ring, containing from 1 to 3 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said heterocycle group

optionally substituted by OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$,

Heterocycle is defined as a 3-8 membered ring containing from 1-3 heteroatoms, each independently selected from O, S and N, said ring being saturated or partially saturated, said heterocycle group optionally substituted by OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalkyl, O(haloalkyl), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$,

Or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof.

2) A compound of formula (I) as claimed in claim 1 wherein the compound possesses the stereochemistry of a compound of formulae (IA) or (IB)



3) A compound of formula (IA) as claimed in claim 2.

4) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-3 wherein the imidazole is 1,4 disubstituted wherein the R^1 group is attached to N1.

5) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-3 wherein the imidazole is 2,4 disubstituted wherein the R^1 group is attached to C4.

6) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-5 wherein R^1 is an aryl group, C_{1-6} alkenyl group or a C_{1-6} alkyl group, wherein said alkyl group is

optionally substituted by one or more groups selected from CO_2R^{11} , OR^{11} , aryl, C_{3-7} cycloalkyl, $\text{NHSO}_2\text{R}^{11}$, halo and aromatic heterocycle.

- 7) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-6 wherein R^1 is C_{1-3} alkyl.
 - 8) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-7 wherein R^2 and R^3 are hydrogen.
 - 9) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-8 wherein R^4 is independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl; or wherein R^4 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.
 - 10) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-9 wherein R^4 is hydrogen.
 - 11) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-10 wherein R^5 and R^6 are preferably independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl, said alkyl group optionally substituted by phenyl; or wherein R^5 and R^{10} may be joined to form a link, said link is C_{1-3} alkylene.
 - 12) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-11 wherein R^5 and R^6 are hydrogen.
 - 13) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-12 wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.
 - 14) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-13 wherein R^7 and R^8 are hydrogen.
 - 15) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-14 wherein R^9 and R^{10} are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl; or wherein R^{10} and R^4 may be joined to form a link, said link is C_{2-3} alkylene.
-

pb

16) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-15 wherein R^9 and R^{10} are hydrogen.

17) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-16 wherein R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl.

18) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-17 wherein R^{11} and R^{12} are independently selected from hydrogen and CH_3 .

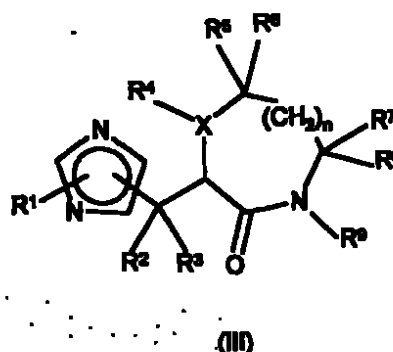
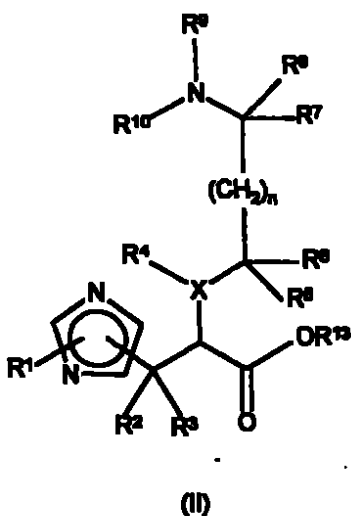
19) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-18 wherein X is CH.

20) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-19 wherein n is 0.

21) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-20 wherein aryl is phenyl.

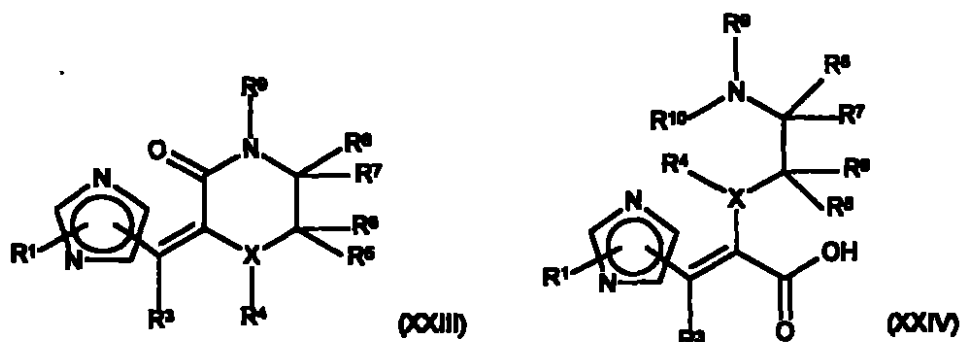
22) A compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-21 wherein Aromatic heterocycle is defined as a 5 to 6 membered ring, containing from 1 to 2 heteroatoms, each independently selected from O, S and N.

23) Compounds of formula (II) and (III)



Wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and X are as described in any one of claims 1-22, R^9 and R^{10} are as described in any one of claims 1-22 or additionally one or both groups may be a suitable nitrogen protecting group and R^{13} is an appropriate oxygen protecting group.

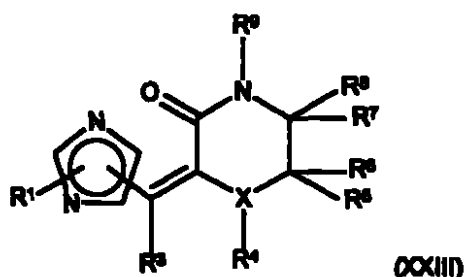
24) Compounds of formula (XXIII) and (XXIV)



Where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} and Z are as described in any one of claims 1-22, R^4 is hydrogen, X is CH and R^9 is as described in any one of claims 1-22, or is an appropriate nitrogen protecting group.

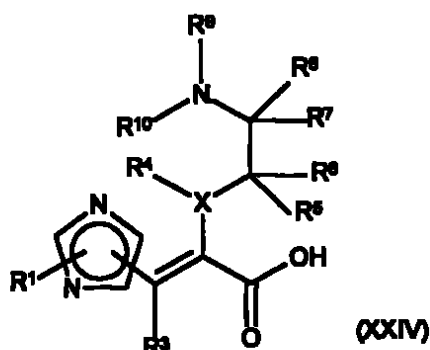
25) A process for the preparation of a compound of formulae (IA) or (IB) according to any one of claims 2-22 which comprises the steps of

- a) hydrolysis of a compound of formula (XXIII)



Where R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are as described in any one of claims 1-22, R^4 is hydrogen, n is 0, X is CH and R^9 is as described in any one of claims 1-22, or is an appropriate nitrogen protecting group;

To give a compound of formula (XXIV)



Wherein R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n, X and R⁹ are as hereinbefore defined and R¹⁰ is hydrogen;

- b) hydrogenating the compound of formula (XXIV) so obtained; then
- c) resolving the enantiomeric mix to give compounds of formulae (IA) and (IB); then
- d) optionally removing the nitrogen protecting group when R⁹ is a nitrogen protecting group; and
- e) optionally converting said compound of formulae (IA) or (IB) to a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26) The process as claimed in claim 25 wherein said hydrogenation is an asymmetric hydrogenation.

27) A composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22 and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

28) A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22 for use as a medicament.

29) The use of a TAF1a inhibitor in the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a condition selected from thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body.

30) The use as claimed in claim 29 wherein the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22.

31) The use as claimed in any one of claims 29 or 30 where the condition is a thrombotic condition selected from myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminating intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events following surgical revascularisation or intervention.

32) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is atherosclerosis.

33) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is adhesions or dermal scarring.

34) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is cancer.

35) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is a fibrotic condition selected from cystic fibrosis, pulmonary fibrotic diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), fibromuscular dysplasia, fibrotic lung disease, fibrin deposits in the eye during ophthalmic surgery and arthritis.

36) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is an inflammatory disease selected from asthma, endometriosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis and atopic dermatitis and neurodegenerative diseases, Alzheimers and Parkinsons.

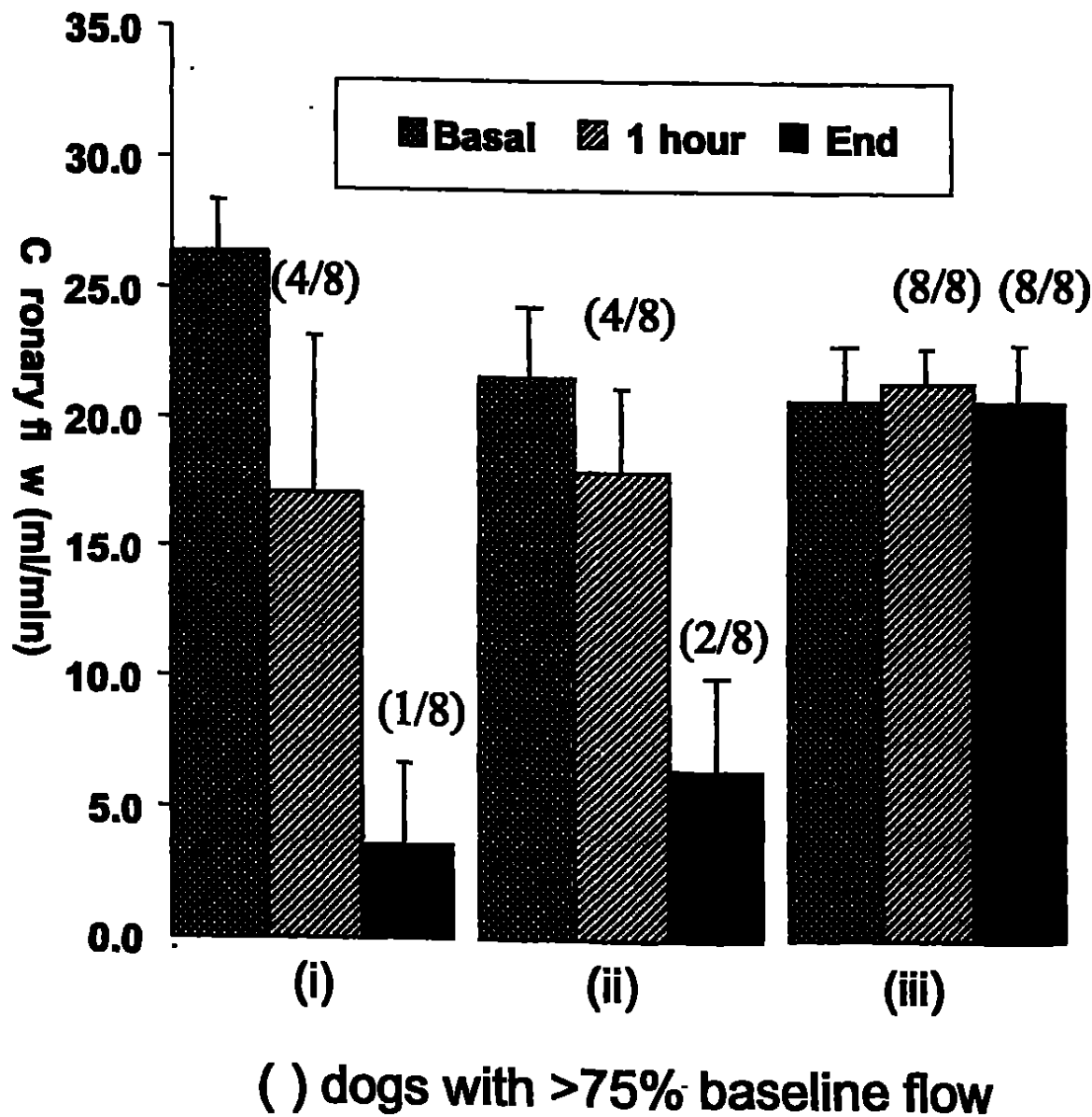
- 37) The use as claimed in any one of claims 29 and 30 wherein the condition is one which benefits from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body selected from hypertension, angina, heart failure, pulmonary hypertension, renal failure and organ failure.
- 38) The use of a TAFIa inhibitor in the preparation of a medicament in combination with an antithrombotic for the treatment of thrombosis.
- 39) The use as claimed in claim 38 wherein the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22.
- 40) The use as claimed in any one of claims 38 and 39 where the antithrombotic is a profibrinolytic.
- 41) The use as claimed in any one of claims 38, 39 and 40 where the antithrombotic is recombinant tissue plasminogen activator (tPA).
- 42) A method of treating or preventing thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body which comprises administering a therapeutically effective amount of a TAFIa inhibitor and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof to a patient in need of such treatment.
- 43) A method of treating or preventing thrombosis, atherosclerosis, adhesions, dermal scarring, cancer, fibrotic conditions, inflammatory diseases and those conditions which benefit from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof as claimed in any one of claims 1-22 to a patient in need of such treatment.

- 44) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is a thrombotic condition selected from myocardial infarction, deep vein thrombosis, stroke, young stroke, cerebral infarction, cerebral thrombosis, cerebral embolism, peripheral vascular disease, angina and other forms of acute coronary syndromes, disseminating intravascular coagulation, sepsis, pulmonary embolism, embolic events secondary to cardiac arrhythmias and the prevention of cardiovascular events following surgical revascularisation or intervention.
- 45) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is adhesions or dermal scarring.
- 46) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is atherosclerosis.
- 47) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is cancer.
- 48) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is fibrotic condition selected from cystic fibrosis, pulmonary fibrotic diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), fibromuscular dysplasia, fibrotic lung disease, fibrin deposits in the eye during ophthalmic surgery and arthritis.
- 49) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is inflammatory disease selected from asthma, endometriosis, inflammatory bowel diseases, psoriasis and atopic dermatitis and neurodegenerative diseases, Alzheimers and Parkinsons.
- 50) A method as claimed in any one of claims 42 and 43 where the condition is one which benefits from maintaining or enhancing bradykinin levels in the body selected from hypertension, angina, heart failure, pulmonary hypertension, renal failure and organ failure.

- 51) A method of treating or preventing thrombosis, which comprises administering a therapeutically effective amount of a TAFIa inhibitor in combination with an antithrombotic to a patient in need of such treatment.
- 52) A method as claimed in claim 51 wherein the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22.
- 53) The method as claimed in claims 51 and 52 where the antithrombotic is an profibrinolytic.
- 54) The method as claimed in any one of claims 51, 52 and 53 where the antithrombotic is recombinant tissue plasminogen activator (tPA)
- 55) The use of TAFIa inhibitors and/or TAFI inhibitors as a coating on intravascular devices.
- 56) The use as claimed in claim 55 where the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-22.
- 57) An intravascular device coated with a TAFIa inhibitor.
- 58) An intravascular device as claimed in claim 57 where the TAFIa inhibitor is a compound of formula (I) as claimed in any one of claims 1-22.
- 59) A kit comprising:
- a) a composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof as claimed in any one of claims 1-22 and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier;
 - b) a composition comprising an antithrombotic and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; and
 - c) a container

FIG 1

Graph to compare effect of (i) aspirin and tPA, (ii) tPA; and (iii) TAFIa inhibitor and tPA on blood flow post-reperfusion.



Compuestos farmacéuticos

La presente invención describe una serie de imidazoles sustituidos como inhibidores de IFATa, útiles en el tratamiento de enfermedades.

5

El inhibidor de la fibrinólisis activable de trombina, IFAT, es una glicoproteína de 60 kDa encontrada en el plasma humano. Se conoce también como procarboxipeptidasa B, carboxipeptidasa B, carboxipeptidasa B de plasma, 10 carboxipeptidasa U y carboxipeptidasa R. Desempeña un papel intrínseco en el proceso de coagulación sanguínea, durante el cual se transforma en una forma activada IFATa, la cual actúa sobre la matriz de fibrina que comprende un coágulo sanguíneo en desarrollo para prevenir su disolución. Los 15 desequilibrios en el proceso de coagulación se cree que son el origen de un número grande y dispar de afecciones patológicas que están ligadas por un aumento indeseado de fibrina. La escala del aumento de fibrina está determinada por el delicado equilibrio entre dos cascadas bioquímicas 20 en el cuerpo humano: las cascadas de coagulación y de fibrinólisis. Estas cascadas son una parte integral del mantenimiento de la homeostasis.

Para mantener la homeostasis en la sangre, los mamíferos 25 han desarrollado mecanismos de reparación del cuerpo en

caso de daño vascular. Los vasos sanguíneos dañados se contraerán para reducir el flujo sanguíneo a la zona. Se agregarán las plaquetas para reducir la pérdida de sangre de la zona, seguidas del fibrinógeno que se polimerizará y formará un coágulo de fibrina. Este coágulo cubrirá la zona de daño vascular, evitando la pérdida de sangre. Después de que se ha reparado el vaso sanguíneo, el coágulo se disolverá. La cascada de coagulación es responsable de la formación de un coágulo; la cascada de fibrinólisis es responsable de la disolución del coágulo.

Los estudios han mostrado que estos dos procesos están ligados intrínsecamente mediante la generación de α -trombina. La α -trombina es el producto final de la cascada de coagulación sanguínea y es la responsable de la conversión del fibrinógeno soluble en plasma en una matriz de fibrina insoluble. La fibrina polimerizada proporciona un tapón homeostático que evita la pérdida de sangre del sitio de daño vascular y proporciona una matriz provisional que potencia el proceso posterior de reparación. Además de mediar la coagulación, la α -trombina reduce también la velocidad a la que se rompen los coágulos de sangre por la serínproteasa plasmina. La actividad anti-fibrinolítica de la α -trombina resulta de su activación del IFAT. El IFAT circula en el plasma normal a una concentración de

aproximadamente 75 nM en forma inactiva. La trombina convierte el zimógeno inactivo en el IFAT activo (IFATa), reacción que aumenta aproximadamente 1250 veces la trombomodulina. Una vez activado, el IFATa corta ambos
5 residuos de arginina y lisina C terminales del coágulo de fibrina en desarrollo. La retirada de los aminoácidos dibásicos de la superficie de la matriz de fibrina atenúa la lisis del coágulo al inhibir la unión de los mediadores clave de la fibrinólisis: el activador de plasminógeno de
10 tejido (APt) y su sustrato, el plasminógeno, que es el precursor de la plasmina. Tanto el APt como el plasminógeno contienen un motivo estructural llamado dominio kringle que se une estrechamente a los residuos de lisina C terminales. La retirada de estos sitios de unión evita la formación de
15 un complejo ternario entre APt, plasminógeno y fibrina, y esto inhibe la conversión de plasminógeno en plasmina, protegiendo así al coágulo de una rápida degradación.

Puede observarse que si el equilibrio entre coagulación y
20 fibrinólisis está a favor de la coagulación, habrá una mayor cantidad de fibrina presente de lo normal. Esto hace más probable que el sujeto desarrolle una o más de las afecciones en las que está implicado el aumento de trombos. Mediante el uso de un inhibidor de IFATa, el IFATa no será
25 capaz de actuar sobre el coágulo de fibrina en desarrollo

como se describió anteriormente para inhibir la fibrinólisis del coágulo. Así, un inhibidor de IFATa servirá para potenciar la cascada de fibrinólisis.

- 5 El uso de inhibidores de IFAT para tratar ciertas afecciones es conocido en la técnica. Aunque el uso de inhibidores de IFATa para tratar dichas afecciones es desconocido, se han identificado ciertos inhibidores débiles no específicos de IFATa.

10

El documento USA 5993815 reseña el uso de un péptido que se une al zimógeno IFAT, inhibiendo la activación del zimógeno IFAT, para tratar aquellas enfermedades en las que se corta una arginina o lisina C-terminal de un péptido
15 intacto. Las enfermedades adecuadas son artritis, sepsis, trombosis, apoplejías, trombosis de venas profundas e infartos de miocardio. El péptido utilizado es un anticuerpo o un fragmento funcionalmente activo. El péptido debe utilizarse en una cantidad que promueva la
20 fibrinólisis in vivo.

- McKay et al. Biochemistry, 1978, 17, 401, describe el ensayo de una serie de compuestos como inhibidores competitivos de la carboxipeptidasa bovina B de origen
25 pancreático. Se midió la inhibición mediante la eficacia

del inhibidor en la protección de la tirosina y ácido glutámico del centro activo de la carboxipeptidasa bovina B de la alquilación irreversible con bromoacetil-D-arginina o bromoacetamidobutilguanidina. Se sugiere que dichos
5 inhibidores podrían actuar como potenciadores de la bradiquinina.

Las enzimas bovinas de origen pancreático son muy diferentes de las encontradas en plasma humano, de modo que
10 no se esperaría que los inhibidores de unas inhibieran las otras. Además, dichos inhibidores están dirigidos a una utilidad muy diferente. Consiguientemente, la referencia anterior no contiene reseñas de inhibidores de IFATa o de su utilidad.

15

Redlitz et al., J. Clin. Invest., 1995, 96, 2534, muestra la implicación de la carboxipeptidasa B de plasma (pCPB, ó IFAT) en la formación de coágulos. Se siguió la lisis de coágulos sanguíneos en ausencia y en presencia de pCPB,
20 encontrándose que la presencia de pCPB retardaba la lisis del coágulo. Para confirmar que el pCPB era el responsable, se realizaron dos reacciones de control: una cuando se repitió el experimento de lisis en presencia de pCPB y un inhibidor de carboxipeptidasa, PCI, y una segunda cuando
25 se realizó la reacción de lisis en presencia de plasma del

que se había retirado el pCB. En ambos casos la lisis prosiguió sin inhibiciones.

Boffa et al., J. Biol. Chem. 1988, 273, 2127 compara IFAT
5 e IFATa de plasma y recombinante con respecto a la glicosilación, estabilidad térmica y propiedades enzimáticas. Se determinaron las constantes de inhibición para tres inhibidores competitivos: ácido ϵ -aminocaproico (ϵ -ACA), ácido 2-guanidinoetilmercaptosuccínico (GEMSA) e
10 inhibidor de carboxipeptidasa de patata (PCI).

Existe un gran número de carboxipeptidasas, caracterizadas por cortar el aminoácido C terminal de un péptido. Pueden dividirse en ácidas, neutras o básicas, dependiendo del
15 tipo de aminoácido que corten. Las carboxipeptidasas básicas cortan arginina, lisina e histidina. El IFATa es un subconjunto específico de carboxipeptidasas básicas. En términos de la presente invención, los inhibidores descritos anteriormente por Redlitz et al. y Boffa et al.,
20 son demasiado débiles, no específicos o inadecuados por otra razón como para ser considerados inhibidores de IFATa para aplicación terapéutica. Además, aunque el papel del IFATa en la lisis de coágulos está explicado, no hay sugerencias de que puedan utilizarse los inhibidores de
25 IFATa para tratar enfermedades.

El documento WO00/66550 describe una amplia clase de compuestos útiles como inhibidores de carboxipeptidasa U. Los inhibidores de carboxipeptidasa U se postulan para facilitar la fibrinólisis, y así se reseña que los compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas. No hay datos para apoyar esta afirmación, aunque se dan detalles de un ensayo adecuado.

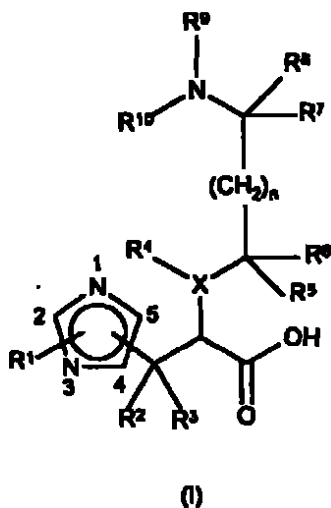
El documento WO00/66152 describe formulaciones que contienen un inhibidor de carboxipeptidasa U y un inhibidor de trombina. Los inhibidores de carboxipeptidasa U adecuados son los del documento WO 00/66550. Se reseña que las formulaciones son principalmente útiles en el tratamiento de afecciones trombóticas.

La presente invención describe una clase de inhibidores de IFATa. Existen grandes ventajas en el uso de un inhibidor de IFATa frente a un inhibidor de IFAT. El IFAT se activa a IFATa mediante reacción con trombina. Un inhibidor de IFAT debe evitar que estos dos grandes péptidos se junten para reaccionar en el sitio apropiado. Hasta la fecha, se han descrito sólo péptidos grandes que pueden interferir con esta reacción (documento USA-5993815). Sin embargo, se ha descubierto que el sitio activo en IFATa, responsable de la reacción con un coágulo en desarrollo, es pequeño,

y así puede bloquearse mediante una molécula pequeña, una con un peso molecular inferior a 1.000, preferiblemente inferior a 500. Es una gran ventaja tener un compuesto de bajo peso molecular como "componente activo" en un medicamento. Están asociados a biodisponibilidad oral y los pacientes prefieren habitualmente formulaciones orales. Además existe el potencial para los péptidos terapéuticos de inducir una respuesta inmune. Es improbable que esto sea un problema con una molécula pequeña. Las moléculas pequeñas son también generalmente más estables en plasma y proporcionan así una mayor duración de acción. Es improbable que sea este el caso con moléculas mayores, particularmente péptidos. Por estas razones, se prefiere un inhibidor de IFATa. La invención proporciona una potente clase de inhibidores de IFATa.

La presente invención proporciona como conjunto preferido de inhibidores de IFATa, los compuestos de fórmula (I)

9



10 en la que:

X es N ó CH,

n es 0 a 3,

R¹ es:

- a) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- 15 b) alquenilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- c) alquinilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- d) heterociclo,
- e) heterociclo aromático,
- f) arilo,
- 20 g) hidrógeno;

estando los citados grupos (a), (b) y (c) opcionalmente
sustituídos adicionalmente con: cicloalquilo C₃₋₇, arilo,
heterociclo aromático, heterociclo, OR¹¹, NR¹¹R¹², S(O)_pR¹¹,
OC(O)R¹¹, CO₂R¹¹, CONR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², halo y NHSO₂R¹¹,

25 pudiendo estar R¹ unido en cualquier posición en el anillo

de imidazol.

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido
5 adicionalmente con OR^{11} , halo; o
pudiendo estar R^2 y R^3 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno C_{2-6} .

R^4 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido
10 adicionalmente con cicloalquilo C_{3-7} , arilo, OR^{11} , halo y R^{11} ;
o

pudiendo estar R^4 y R^{10} unidos para formar un enlace, siendo dicho enlace alquileno C_{1-4} , opcionalmente sustituido
15 adicionalmente con OR^{11} , halo y R^{11} ,

R^5 y R^6 se seleccionan de:
hidrógeno, arilo, alquilo C_{1-6} , estando el citado alquilo
opcionalmente sustituido adicionalmente con cicloalquilo
20 C_{3-7} , heterociclo aromático, heterociclo, arilo, OR^{11} , R^{11} y
halo; o

pudiendo estar R^{10} y cualquiera de R^5 ó R^6 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace un alquileno C_{1-3} ,
opcionalmente sustituido adicionalmente con OR^{11} , halo, R^{11}
25 y arilo; o

pudiendo estar R^5 y R^6 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno C_{24} .

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de:

- 5 hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido adicionalmente con OR^{11} , halo, arilo y R^{11} ; o
pudiendo estar R^7 y R^8 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno C_{24} .

- 10 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de:

hidrógeno, $C(NR^{11})NR^{11}R^{12}$, alquilo C_{1-6} , estando el citado alquilo opcionalmente sustituido con OR^{11} , halo, arilo y R^{11} ; o
pudiendo estar R^9 y R^{10} unidos para formar un enlace, siendo
15 el citado enlace alquileno C_{24} .

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno ó alquilo C_{1-6} ; o cuando forman un resto $NR^{11}R^{12}$, R^{11} y R^{12} pueden estar también unidos para formar un enlace,
20 siendo el citado enlace alquileno C_{24} .

p es 0, 1 ó 2

En la que:

Arilo se define como un carbociclo aromático de 6 a 14 miembros, opcionalmente sustituido adicionalmente con R^{11} ,
25 halo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}CO_2R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}SO_2R^{12}$, CN,

haloalquilo, O(haloalquilo), S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, SO₂NR¹¹R¹²,
C(O)NR¹¹R¹².

5 Heterociclo aromático se define como un anillo de 5 a 7
miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionado
cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado
grupo heterociclo opcionalmente sustituido con OR¹¹, NR¹¹R¹²,
CO₂R¹¹, NR¹¹CO₂R¹², R¹¹, halo, CN, haloalquilo, O(haloalquilo),
S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², SO₂NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹².

10

Se define heterociclo como un anillo de 3 a 8 miembros que
contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno
independientemente de O, S y N, estando el citado anillo
saturado o parcialmente saturado, estando el citado grupo
15 heterociclo opcionalmente sustituido adicionalmente con
OR¹¹, NR¹¹R¹², CO₂R¹¹, NR¹¹CO₂R¹², R¹¹, halo, CN, haloalquilo,
O(haloalquilo), S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², SO₂NR¹¹R¹²,
C(O)NR¹¹R¹².

20 Los compuestos de fórmula (I) incluyen iones dipolares,
sales, profármacos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente
aceptables de éstos.

Halo incluye grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

25

Alquilo incluye cadena lineal y cadena ramificada.

Un carbociclo aromático de 6 a 14 miembros incluye fenilo, naftilo, indenilo, antrilo y fenantrilo.

5

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente mezclando soluciones de un compuesto de fórmula (I) y el ácido o base deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

10

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y las sales de bases de éstos.

15

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, y son ejemplos las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato.

20

25

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc y dietanolamina.

5

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al., J, Pharm. Sci., 1977, 66, 1.

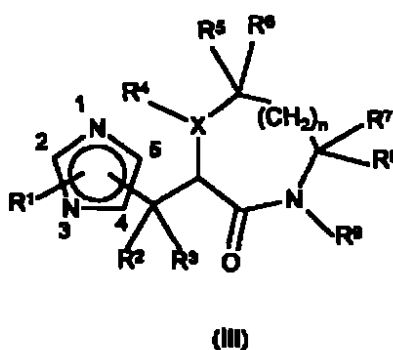
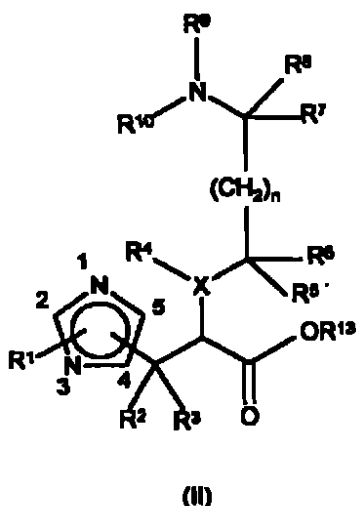
10 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de éstos.

Están también incluidos en el presente alcance de los compuestos de fórmula (I) los polimorfos de éstos.

15 Se observará también que los compuestos de la invención incluirán profármacos de éstos: los derivados farmacéuticamente aceptables de (I) en los que los grupos funcionales enumerados explícitamente anteriormente se han modificado para proporcionar profármacos, que pueden
20 convertirse en el compuesto original in vivo. Dichos profármacos se discuten en Drugs of Today, 1983, 19, 499-538 y en Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1975, vol. 10, cap. 31, 306-326. Los profármacos adecuados incluyen compuestos de fórmula (II) y (III).

25

5



10 en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X y Z son como se describieron anteriormente, R^9 y R^{10} son como se describieron anteriormente o además uno o ambos grupos pueden ser un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R^{13} es un grupo protector de oxígeno apropiado. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen carbamatos, particularmente grupos BOC y bencilo.

Los grupos protectores de oxígeno apropiados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen grupos alilo, arilo y alquilo, estando el citado grupo alquilo opcionalmente sustituido con arilo o cicloalquilo C_{3-7} , o más específicamente, grupos tales como bencilo, pivaloiloximetilo (POM) y alquilo C_{1-6} . Se hace referencia también en la presente memoria a "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wutz,

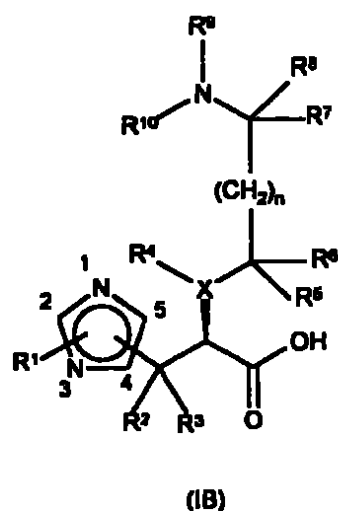
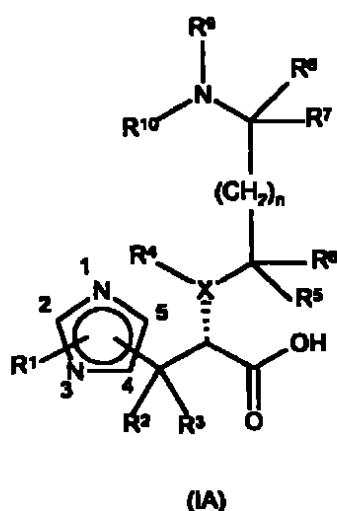
Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o más átomos de carbono asimétricos y existen por lo tanto en dos o más formas estereoisoméricas. Cuando los compuestos de fórmula (I) contienen un grupo alquenilo o alquenileno, puede aparecer también isomería cis (E) y trans (Z). La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, las formas tautoméricas individuales de éstos, junto con mezclas de éstos.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos que poseen la estereoquímica mostrada a continuación

15

20



Son particularmente preferidos los compuestos de fórmula (IA).

25

La separación de diastereoisómeros o de isómeros cis y trans puede conseguirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de fórmula (IA) ó (IB) o una sal o derivado adecuado de éste. Puede prepararse también un enantiómero individual de un compuesto de fórmulas (IA) ó (IB) a partir del intermedio correspondiente ópticamente puro o mediante resolución, tal como mediante HPLC del correspondiente racemato, utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas mediante reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado. Se hace referencia en la presente memoria a "Enantiomers, Racemates and Resolutions", J. Jacques y A. Collet, publicado por Wiley, NY, 1981; y "Handbook of Chiral Chemicals", capítulo 8, Ed. D. Ager y M. Dekker, ISBN: 0-8247-1058-4.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen aquellos en que el grupo imidazol está sustituido en cualquier posición con R¹ y en las posiciones C2 a C4 con el fragmento de aminoácido. Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula (I), en la que R¹ está unido a N1 del resto de imidazol, de modo que proporcionan imidazol (1,4)-

disustituido y los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ está unido a C4 del imidazol, de modo que proporcionan imidazol (2,4)-disustituido.

5 Preferiblemente, R¹ es un grupo arilo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alquenilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆, estando los citados grupos alquilo o alquenilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de: un grupo cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo,
10 heterociclo aromático, OR¹¹, CO₂R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹², SO₂NR¹¹R¹², halo, OC(O)R¹¹, arilo ó S(O)_pR¹¹, siendo p de 0 a 2.

Más preferiblemente, R¹ es un grupo arilo, un grupo alquenilo C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆, estando el citado
15 grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: CO₂R¹¹, OR¹¹, arilo, cicloalquilo C₃₋₇, NHSO₂R¹¹, halo, heterociclo aromático.

Todavía más preferiblemente, R¹ es un grupo CF₃ ó un grupo alquilo C₁₋₆, estando el citado alquilo opcionalmente
20 sustituido con un grupo cicloalquilo C₃₋₇, heterociclo aromático, OR¹¹, CO₂R¹¹, NR¹¹SO₂R¹² ó arilo.

Aún más preferiblemente, R¹ es alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con un grupo cicloalquilo C₃₋₄ o grupo arilo.

Lo más preferiblemente, R¹ es alquilo C₁₋₃.

Preferiblemente, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,4}$.

Lo más preferiblemente R^2 y R^3 son hidrógeno.

- 5 Preferiblemente, R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,4}$, estando el citado alquilo opcionalmente sustituido con fenilo; o R^4 y R^{10} pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,3}$.
- 10 Más preferiblemente, R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$; o R^4 y R^{10} pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,3}$.
- Todavía más preferiblemente, R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno; o R^4 y R^{10} pueden estar
- 15 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,3}$.
- Lo más preferiblemente, R^4 es hidrógeno.

- Preferiblemente, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente
- 20 de hidrógeno y alquilo $C_{1,4}$, estando el citado grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo; o R^5 y R^{10} pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{1,3}$.

- Más preferiblemente, R^5 y R^6 se seleccionan
- 25 independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$, estando el

citado grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo;
o R^5 y R^{10} pueden estar unidos para formar un enlace, siendo
el citado enlace alquilenos C_2 .

Todavía más preferiblemente, R^5 y R^6 se seleccionan
5 independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$.

Lo más preferiblemente, R^5 y R^6 son hidrógeno.

Preferiblemente, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente
de hidrógeno y alquilo $C_{1,4}$, estando el citado alquilo
10 opcionalmente sustituido con fenilo.

Más preferiblemente, R^7 y R^8 se seleccionan
independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,4}$.

Todavía más preferiblemente, R^7 y R^8 se seleccionan
independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$.

15 Aún más preferiblemente, R^7 y R^8 se seleccionan
independientemente de hidrógeno y CH_3 .

Lo más preferiblemente, R^7 y R^8 son hidrógeno.

Preferiblemente, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente
20 de hidrógeno, $C(NH)NH_2$ y alquilo $C_{1,4}$; o R^{10} y R^4 pueden estar
unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace
alquilenos $C_{2,3}$.

Más preferiblemente, R^9 y R^{10} se seleccionan
independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$; o R^{10} y R^4
25 pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado

enlace alquileo $C_{1,3}$.

Todavía más preferiblemente, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$.

Lo más preferiblemente R^9 y R^{10} son hidrógeno.

5

Preferiblemente, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$.

Más preferiblemente, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno y CH_3 .

10

X es preferiblemente CH.

n es preferiblemente 0 ó 1.

n es lo más preferiblemente 0.

15

Arilo es preferiblemente fenilo, estando opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de: R^{11} , halo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NHSO_2R^{11}$, CN ó haloalquilo.

Lo más preferiblemente, arilo es fenilo.

20

El heterociclo aromático se define preferiblemente como un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado grupo heterociclo opcionalmente

25

sustituido con 1-3 grupos seleccionados de: OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$,

$\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{II}}$, R^{I} , halo, CN, haloalquilo, $\text{O}(\text{haloalquilo})$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{I}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$.

Más preferiblemente, el heterociclo aromático se define
5 como un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2
heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente de
O, S y N, estando el citado grupo heterociclo opcionalmente
sustituido con 1-3 grupos seleccionados de: OR^{I} , $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$,
 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{II}}$, R^{I} , halo, CN, haloalquilo, $\text{O}(\text{haloalquilo})$,
10 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{I}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$.

Lo más preferiblemente, heterociclo aromático se define
como un anillo de 5 a 6 miembros, que contiene de 1 a 2
heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de
15 O, S y N.

Preferiblemente, se define heterociclo como un anillo de
3-8 miembros que contiene 1-2 heteroátomos, seleccionado
cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado
20 anillo saturado o parcialmente saturado, estando el citado
grupo heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos
seleccionados de: OR^{I} , $\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{II}}$, R^{I} , halo, CN,
haloalquilo, $\text{O}(\text{haloalquilo})$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{I}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{I}}$, $\text{NR}^{\text{I}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{II}}$,
 $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}}$.

Más preferiblemente, se define heterociclo como un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado anillo saturado o parcialmente saturado, estando el citado grupo heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de: OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, CO_2R^{11} , $NR^{11}CO_2R^{12}$, R^{11} , halo, CN, haloalquilo, O(haloalquilo), $S(O)_pR^{11}$, $OC(O)R^{11}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$.

10 Lo más preferiblemente, se define heterociclo como un anillo de 5-6 miembros que contiene 1-2 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado anillo saturado o parcialmente saturado.

15 Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

Acido (+)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]-pentanoico

20 (ejemplo 2)

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-[(1-n-butil-1H-imidazol-4-il)-metil]pentanoico

(ejemplo 5)

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico

25

(ejemplo 7)

Acido (+) - (2S) - 5-amino-2- (1H-imidazol-4-il)metil)pentanoico

(ejemplo 9)

Acido (2S) - 2- [(2-aminoetil) amino] - 3- (1-n-propil-1H-

5 imidazol-4-il)propanoico

(ejemplo 25)

Acido (2S) - 2- [(2-aminoetil) amino] - 3- (1-n-butyl-1H-imidazol-

4-il)propanoico

(ejemplo 26)

10 Acido (2S) - 2- [(2-aminoetil) amino] - 3- (1-n-isobutyl-1H-

imidazol-4-il)propanoico

(ejemplo 29)

Acido (2S) - 2- [(2-aminoetil) amino] - 3- (1-n-isopentil-1H-

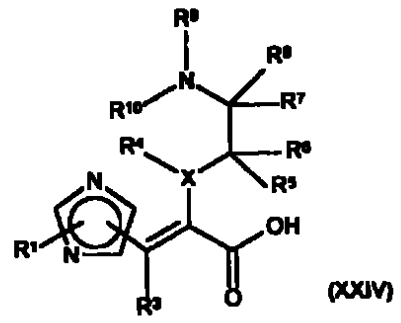
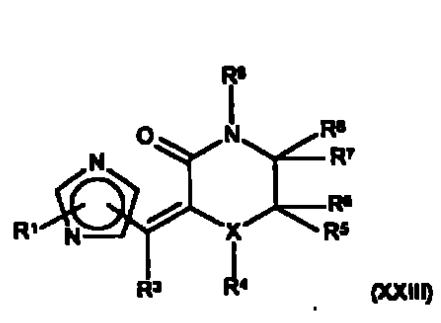
imidazol-4-il)propanoico

15 (ejemplo 30)

Se prefiere particularmente el ácido (+) - (2S) - 5-amino-2-
[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico (ejemplo 7).

20 La presente invención incluye también compuestos de fórmula
(XXIII) y (XXIV)

5



en las que R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se describieron anteriormente, R⁴ es hidrógeno, n es 0, X es CH y R⁹ es como se describió anteriormente o es un grupo protector de nitrógeno apropiado. Los grupos protectores de nitrógeno apropiados incluyen carbamatos, particularmente grupos BOC y bencilo. Estos compuestos son particularmente útiles como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I).

15

La invención proporciona además procedimientos para la preparación de los compuestos de la invención, que se describen a continuación y en la sección de ejemplos y preparaciones. El experto observará que los compuestos de la invención podrían prepararse mediante procedimientos distintos de los descritos en la presente memoria, mediante adaptación de los procedimientos descritos en la presente memoria y/o adaptación de una multitud de procedimientos conocidos en la técnica. Se entiende que los procedimientos de transformación sintética indicados específicamente en

25

Resultará evidente para los expertos en la técnica que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar protegerse y desprotegerse durante la síntesis de una sustancia de la invención. Esto puede conseguirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1991.

(II)

25

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X son como se describieron anteriormente, R^9 y R^{10} son como se describieron anteriormente, además uno o ambos pueden ser un grupo protector de nitrógeno adecuado y R^{11} es un grupo protector de oxígeno apropiado,
5 con un reactivo adecuado para retirar el citado grupo protector de oxígeno.

Los grupos protectores de oxígeno apropiados incluyen
10 grupos alilo y grupos alquilo, estando los citados grupos alquilo opcionalmente sustituidos con grupos arilo.

Los reactivos y condiciones adecuadas para retirar dichos grupos son bien conocidas por los expertos en la técnica
15 y pueden incluir hidrólisis e hidrogenación.

Cuando R^9 y/o R^{10} son un grupo protector de nitrógeno, puede ser necesario retirar el citado grupo protector de nitrógeno después de la reacción de (II) con un reactivo
20 adecuado para retirar el citado grupo protector de oxígeno. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, así como las condiciones adecuadas para su retirada.

25 Los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ,

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{13} y X son como se describieron anteriormente y R^2 es hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y (VI) según el siguiente esquema de reacción:

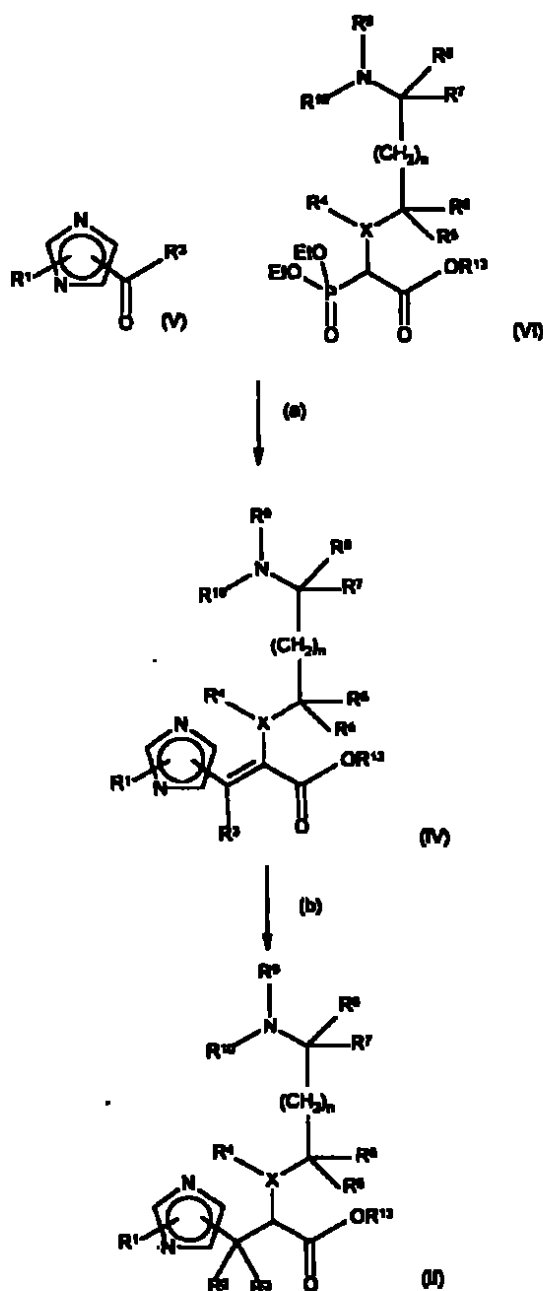
5

10

15

20

25



Los compuestos de fórmula (IV) pueden formarse mediante la etapa (a) del procedimiento, una reacción de Wadsworth-Emmons entre compuestos de fórmula (V) y (VI). Esta puede realizarse en condiciones convencionales, tales como las descritas en Org. Synth. Coll. Vol., 1988, 6, 358 y 1993, 8, 265. Las condiciones adecuadas incluyen la formación del anión fosfonato con una base adecuada tal como NaH a 0°C de temperatura y reacción después con 1 eq. del aldehído apropiado a temperatura ambiente durante 18 horas. Un disolvente adecuado sería tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (II) pueden formarse mediante la etapa (b) del procedimiento, una hidrogenación. Esta puede llevarse a cabo mediante un procedimiento tal como hidrogenación catalítica, por ejemplo Pd al 10%/C a 4 atmósferas en un disolvente alcohólico (metanol o etanol) de temperatura ambiente a 60°C durante entre 4 y 72 horas; o mediante reducción con hidruro de metal activado, por ejemplo 30 eq. de NaBH₄, 1,5 a 2,5 eq. de CuCl, en metanol, a temperatura ambiente durante 2 horas. El procedimiento puede llevarse a cabo también proporcionando una hidrogenación asimétrica del enlace alqueno. Dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica y se discuten en "Asymmetric Synthesis Methodology", capítulo 9, Ed. D. Ager y M. East, CRC Press, 1996, ISBN: 0-8493-

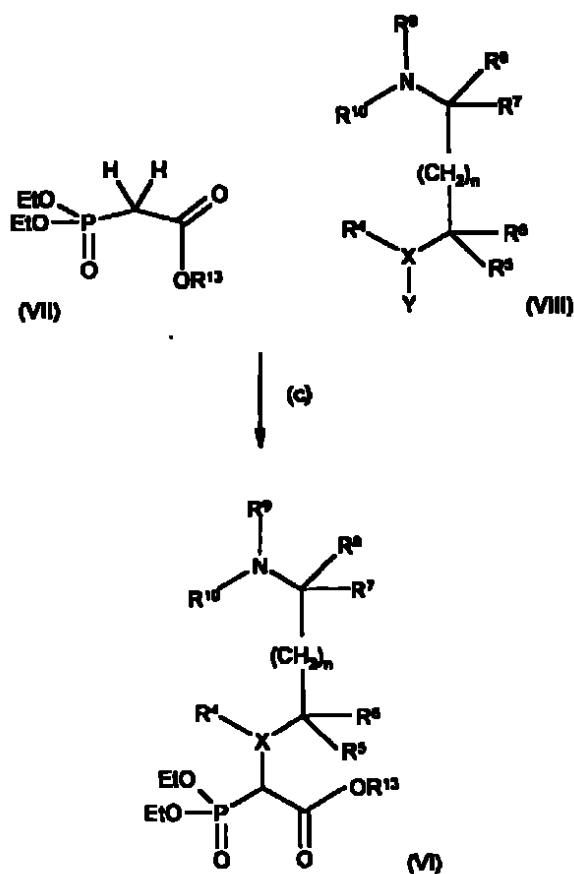
8492-9.

Los compuestos de fórmula (V) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante una serie de procedimientos de la bibliografía bien conocidos por un experto en la técnica. Se hace referencia a las preparaciones descritas en la presente memoria y a G. Shapiro et al., Heterocycles, 1995, 41, 215; L.A. Reiter, J. Org. Chem., 1987, 52, 2714; B.H. Lipshutz et al., Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4095; F. Aldebbagh et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 7937; y S.M. Abdelaal, J. Het. Chem. 1995, 32, 903.

Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{13} son como se describieron anteriormente, y X es CH, pueden prepararse según el siguiente esquema:

20

25



Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VII) y (VIII) en las que Y es halo, en las condiciones de la etapa (c) del procedimiento, una reacción de alquilación. Esta puede

20 llevarse a cabo en condiciones convencionales, típicamente se trata 1 eq. de (VII) con 1,1 eq. de NaH antes de la reacción con (VIII), 18-corona-6 (cat), a reflujo durante 18 horas.

25 Los compuestos de fórmula (VI), en la que R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,

R^{10} y R^{13} son como se describieron anteriormente, R^4 es un grupo protector de nitrógeno adecuado y X es N, pueden prepararse utilizando el esquema de reacción descrito anteriormente.

5

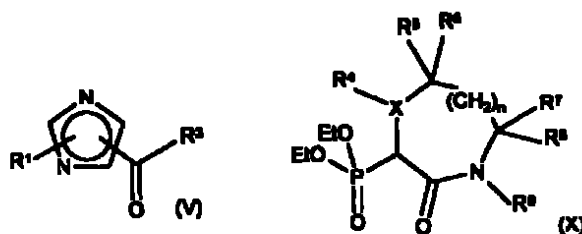
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también tratando un compuesto de fórmula (III) en las condiciones de reacción de una hidrólisis de lactama. Las condiciones adecuadas incluyen las de la etapa (d) del procedimiento, una hidrólisis de lactama. Esta puede realizarse en condiciones convencionales, típicamente en condiciones básicas, por ejemplo LiOH acuoso en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 4-18 horas.

15 Los compuestos de fórmula (III), en la que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{13} , X y Z son como se describieron anteriormente y R^2 es hidrógeno, pueden prepararse mediante el siguiente procedimiento:

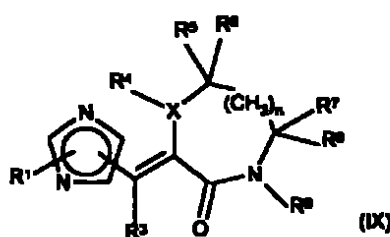
20

25

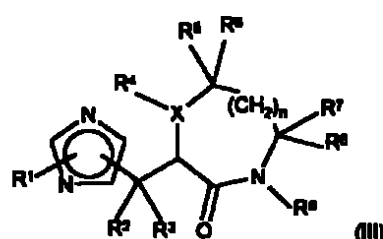
33



5



10

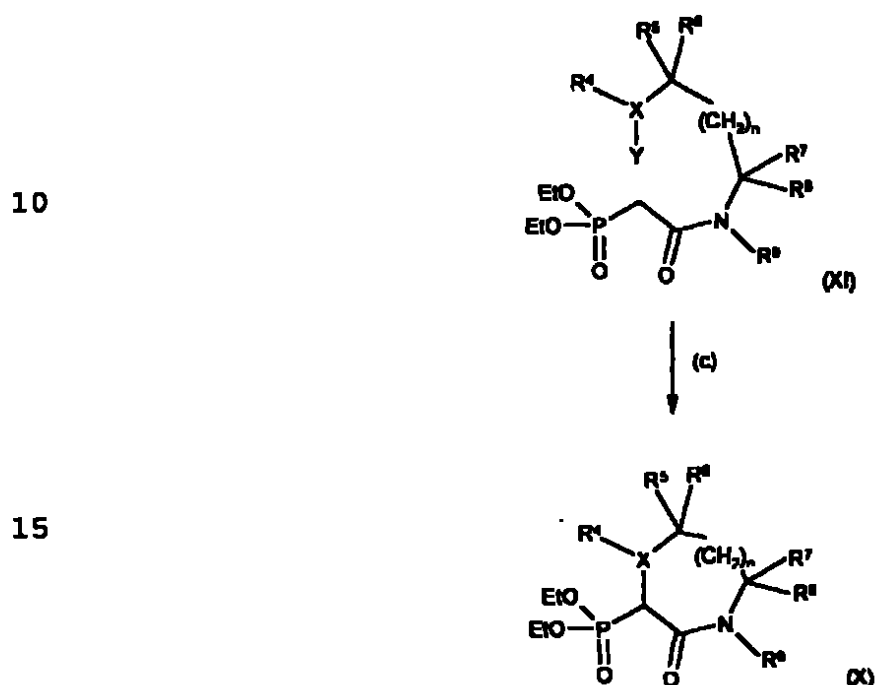


15

Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (V) y (X) en las condiciones de la etapa (a) del procedimiento descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (IX) en las condiciones de la etapa (b) del procedimiento descrito anteriormente.

25

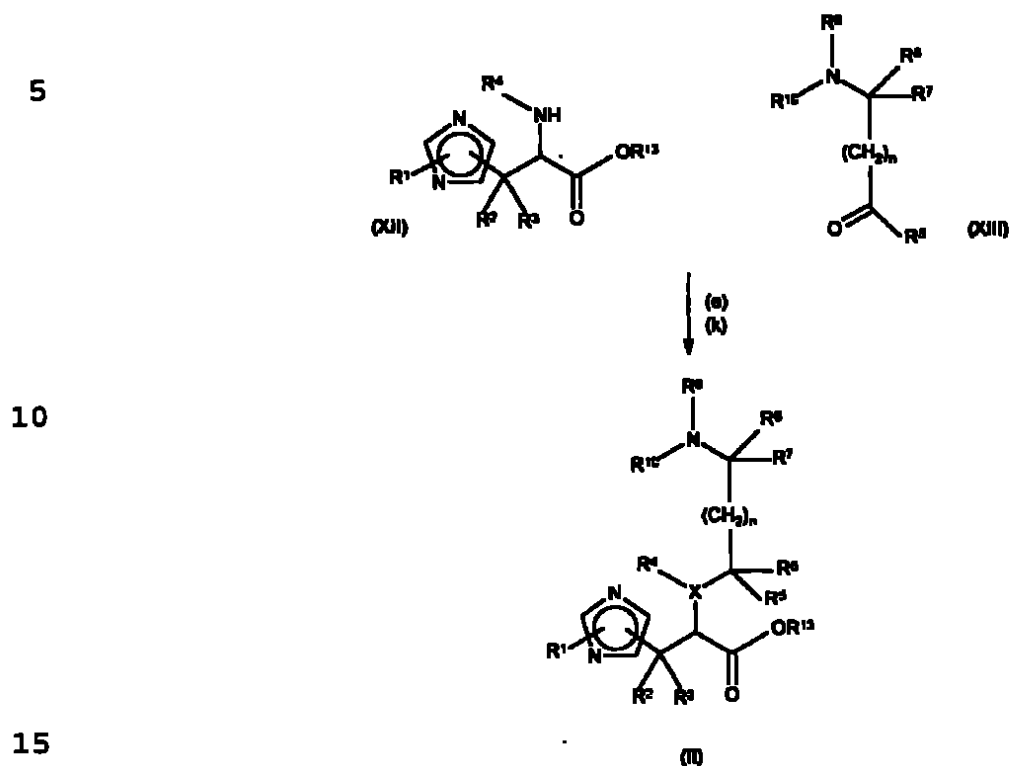
Los compuestos de fórmula (X), en la que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{13} son como se describieron anteriormente, con la condición de que R^9 y R^{10} no pueden estar unidos y X es CH, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI) en la que Y es halo, según el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) en las condiciones de la etapa (c) del procedimiento descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} y R^{13} son como se describieron anteriormente, R^9 es como anteriormente o es un grupo protector de nitrógeno

adecuado, X es N y R⁶ es hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) y (XIII), según el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XII) y (XIII) en las condiciones de la etapa (e) del procedimiento, una reacción de alquilación reductora, realizada en condiciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica. Las condiciones adecuadas incluirían la reacción de (XII) y (XIII) en presencia de acetato de sodio y cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R⁹ es H pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmulas (II) en las que R⁹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado mediante la etapa (k) opcional del procedimiento, la retirada de un

5 grupo protector de nitrógeno; las condiciones apropiadas para la retirada de grupos protectores de nitrógeno P¹ se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., 1991. Las condiciones apropiadas incluyen:

10 Desprotección de BOC: Acido clorhídrico 6N acuoso de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, durante entre 1 y 3 horas;

Desprotección de bencilo: reducción con metal en disolución, por ejemplo Na, NH₃ líquido, -78°C de

15 temperatura.

Los compuestos de fórmula (XIII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

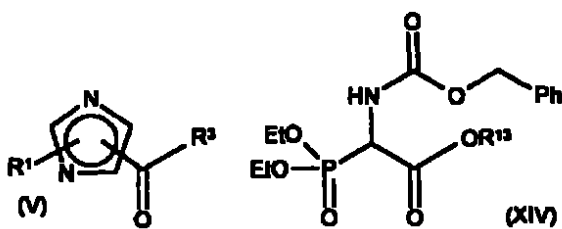
20

Los compuestos de fórmula (XII) anteriores están comercialmente disponibles. Como alternativa, cuando R¹, R³, R⁴ y R¹³ son como se describieron anteriormente, y R² es hidrógeno, pueden prepararse mediante la ruta descrita en

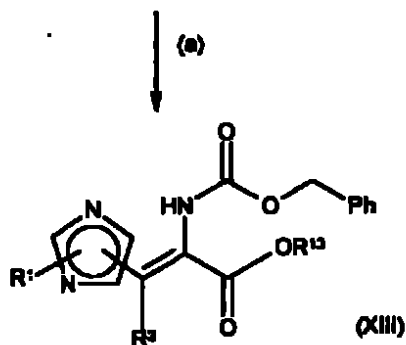
25 Helv. Chim. Acta, 1994, 77, 1395 o como se describe a

continuación:

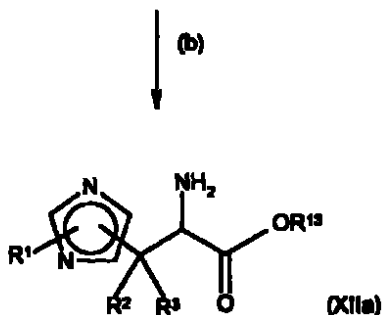
5



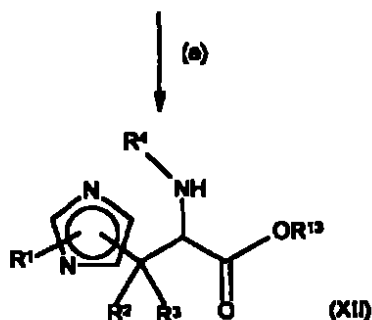
10



15



20



Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (V) y (XIV) en las condiciones de la etapa (a) del procedimiento descrito

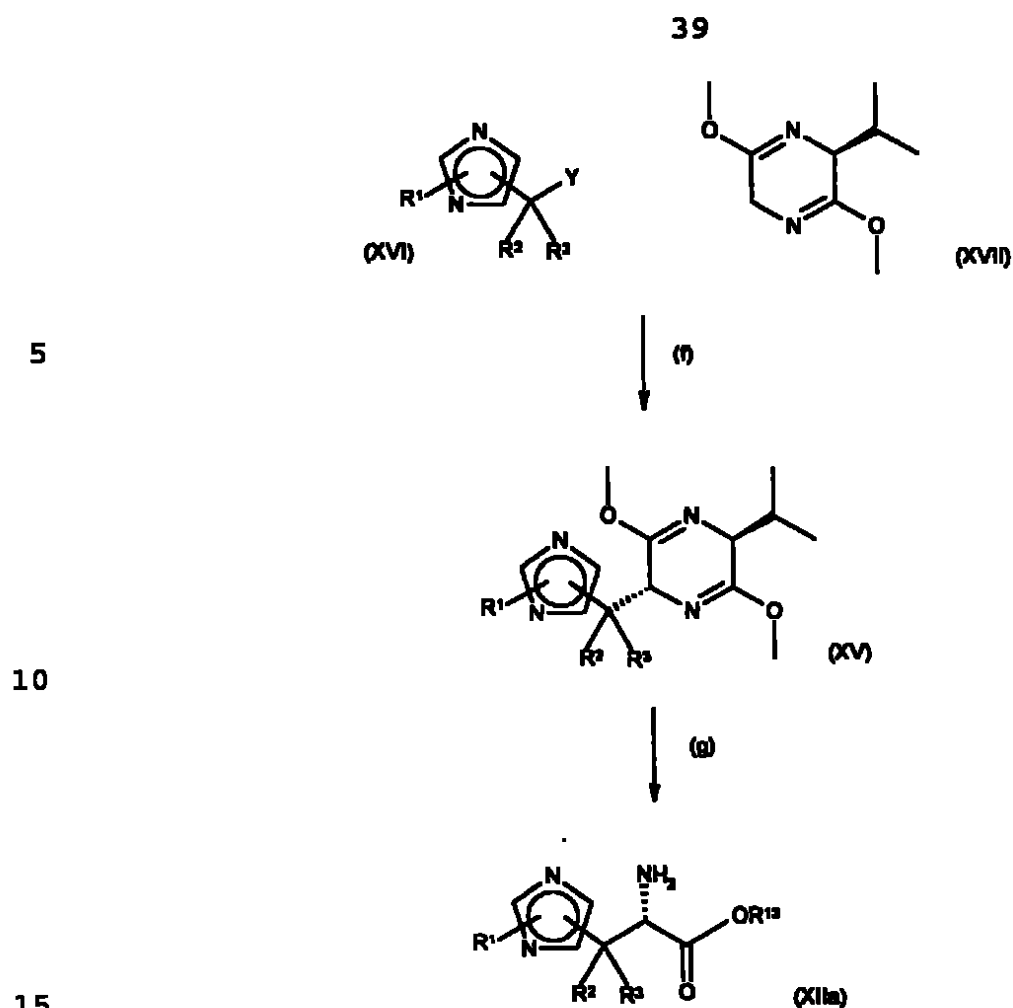
anteriormente. Los compuestos de fórmula (XIIa) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XIII) en las condiciones de la etapa (b) de procedimiento descrito anteriormente. Si se requiere un compuesto de
5 fórmula (XII) en el que R^4 no sea hidrógeno, pueden prepararse entonces compuestos de fórmula (XII) mediante la reacción de compuestos de fórmula (XIIa) en las condiciones de la etapa (e) del procedimiento descrito anteriormente.

10

Los compuestos de fórmula (XIIa), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se describieron anteriormente, con la condición de que R^2 y R^3 no están ligados y R^3 es metilo, pueden prepararse también asimétricamente a partir de un compuesto de fórmula
15 (XVI) en la que Y es halo, según el siguiente esquema de reacción:

20

25



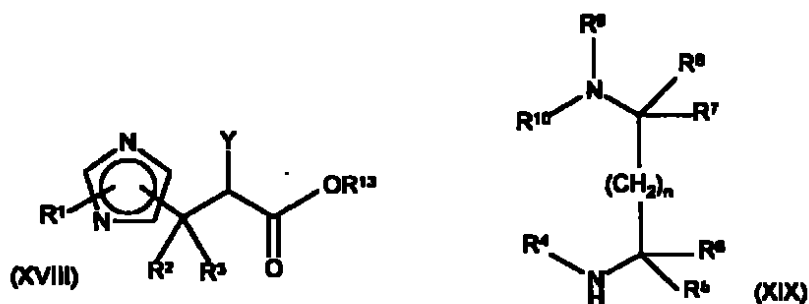
Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XVII) y (XVI) en las condiciones de la etapa (f) del procedimiento, una reacción de alquilación asimétrica de Schollkopf, que comprende la reacción de un haluro con un auxiliar quiral de Schollkopf desprotonado adecuado (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 798). Las condiciones adecuadas son tratar el auxiliar de Schollkopf en tetrahidrofurano a -78°C de temperatura con BuLi, seguido de la adición de (XVI) y después 24 horas

a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (XIIa) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XV) en las condiciones de la etapa (g) del procedimiento, una reacción de hidrólisis, descritas en Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 798. Las condiciones adecuadas son 5 eq. de ácido clorhídrico acuoso 0,25N a temperatura ambiente durante 2 horas.

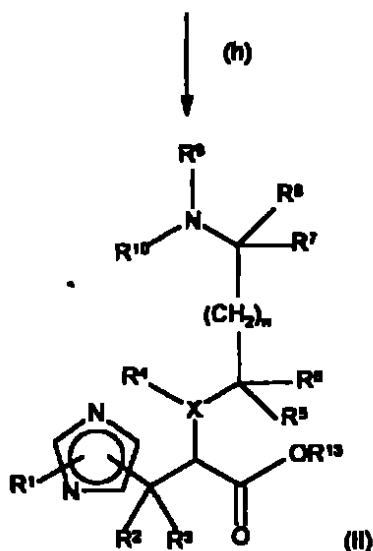
Los compuestos de fórmula (XII) pueden obtenerse mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica o como se ilustra en los ejemplos. Debe observarse que los compuestos de fórmula (XII), y los intermedios de éstos en los que R^1 no es H, pueden producirse mediante el acoplamiento de compuestos de fórmula (XII), e intermedios de éstos en los que R^1 es H, con un reactivo apropiado que contiene R^1 , siendo R^1 como se discutió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{13} son como se describieron anteriormente y X es nitrógeno, pueden prepararse también a partir de compuestos de fórmula (XIX) y (XVIII) en las que Y es halo mediante el procedimiento descrito en el siguiente esquema de reacción:

5



10



15

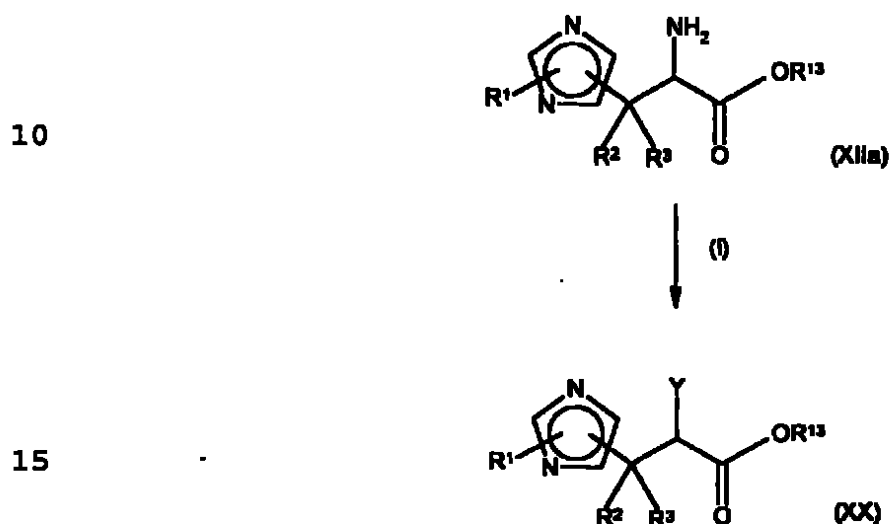
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XVIII) y (XIX) en las condiciones de la etapa (h) del procedimiento, una reacción de alquilación, haciendo reaccionar un exceso de amina con el haluro. Las condiciones adecuadas son 6 eq. de (XIX) y 1 eq. de (XVIII) en acetonitrilo a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de 18 horas a reflujo.

25

Los compuestos de fórmula (XIX) pueden prepararse mediante una serie de rutas de la bibliografía, bien conocidas por

un experto en la técnica, y además están comercialmente disponibles.

Los compuestos de fórmula (XX) en la que R¹, R², R³ y R¹³ son como se describieron anteriormente, con la condición de que R² y R³ no están unidos, pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en el siguiente esquema de reacción:



Los compuestos de fórmula (XX) pueden prepararse mediante la reacción de compuestos de fórmula (XIIa) en las condiciones de la etapa (i) del procedimiento, una reacción de diazotización/halogenación, que comprende la conversión del grupo amina en un grupo diazol, seguida de la reacción con un haluro adecuado, típicamente in situ. Las condiciones adecuadas son tratar 1 eq. de amina con 3,3 eq. de NaNO₂ en ácido clorhídrico concentrado:agua (30:5) a

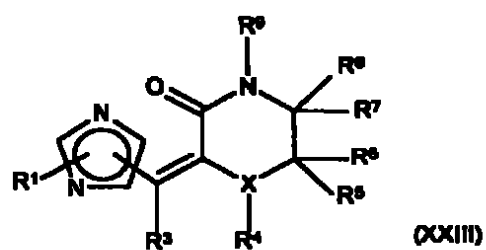
20

25

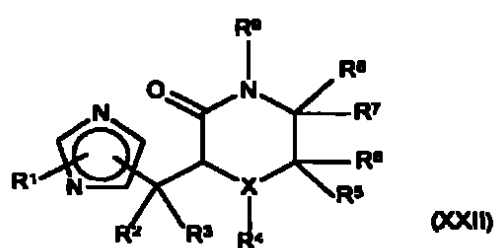
-5°C de temperatura, después 17 horas a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmulas (IA) y (IB) en las que R¹, R³,
5 R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se describieron anteriormente, R²,
R⁴ y R¹⁰ son hidrógeno, R⁹ es como se describió anteriormente
o es un grupo protector de nitrógeno adecuado, n es 0 y X
es CH, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula
(XXIII), tanto de los isómeros E como Z, según el siguiente
10 esquema:

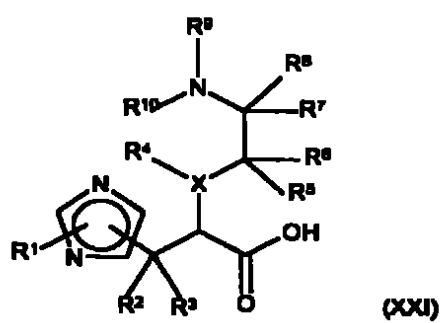
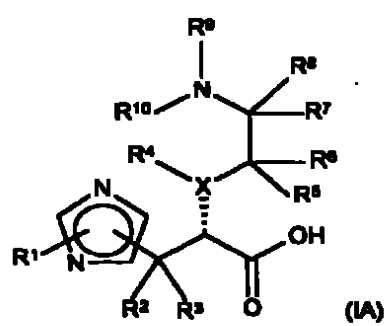
44



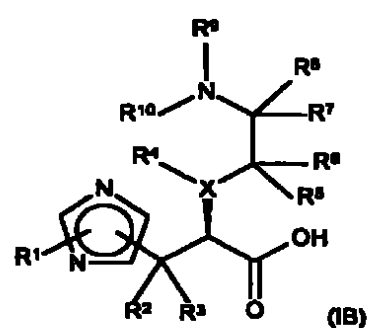
(b)



(d)

(g)
(k)

(IA)



(IB)

Los compuestos de fórmula (XXII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) en las condiciones de la etapa (b) del procedimiento, como se describió anteriormente. Los grupos protectores de nitrógeno
5 apropiados incluyen carbamatos, particularmente grupos BOC y bencilo. La etapa (b) del procedimiento puede realizarse también asimétricamente, utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

10 Los compuestos de fórmula (XXI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXII) en las condiciones de la etapa (d) del procedimiento, una reacción de hidrólisis de lactama que puede realizarse en condiciones ácidas o básicas según sea apropiado.

15

Los compuestos de fórmulas (IA) y (IB) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXI) en las condiciones de la etapa (j) del procedimiento, la resolución de enantiómeros, seguida de la etapa (k) opcional del
20 procedimiento, la retirada del grupo protector de nitrógeno, cuando R⁹ es un grupo protector de nitrógeno.

En la etapa (j) del procedimiento, pueden prepararse los enantiómeros individuales de un compuesto de fórmulas (IA)
25 ó (IB) mediante resolución, tal como por HPLC, del

correspondiente racemato, utilizando un soporte quiral adecuado o mediante cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas mediante reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado. Se hace referencia en la presente memoria a "Enantiomers, Racemates and Resolutions", J. Jacques y A. Collet, publicado por Wiley, NY, 1981; y "Handbook of Chiral Chemicals", capítulo 8, Ed. D. Ager y M. Dekker, ISBN: 0-8247-1058-4.

10

Los compuestos de fórmulas (IA) ó (IB) en las que R⁹ es H pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmulas (IA) ó (IB) en las que R⁹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado mediante la etapa (k) opcional del procedimiento, la retirada de un grupo protector de nitrógeno; las condiciones apropiadas para la retirada de los grupos protectores de nitrógeno R⁹ se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons Inc., (1991). Las condiciones apropiadas incluyen:

20

Desprotección de BOC: Acido clorhídrico 6N acuoso de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, durante entre 1 y 3 horas;

25

Desprotección de bencilo: reducción con metal en disolución, por ejemplo Na, NH₃ líquido, -78°C de

temperatura.

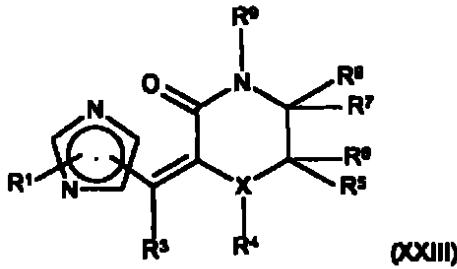
Los compuestos de fórmulas (IA) y (IB), en las que R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X son como se describieron anteriormente y
 5 R^2 , R^4 y R^{10} son hidrógeno y R^9 es como se describió anteriormente o es un grupo protector de nitrógeno adecuado, pueden prepararse también asimétricamente a partir de compuestos de fórmula (XXIII), en la que (XXIII) es el isómero E ó Z, según el esquema de reacción mostrado
 10 a continuación:

15

20

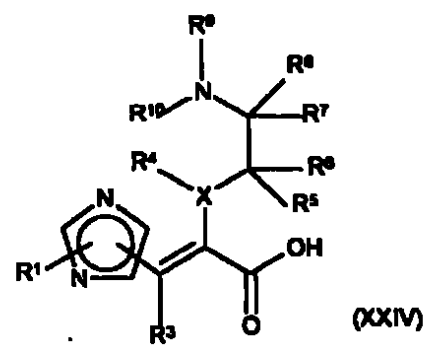
25

48



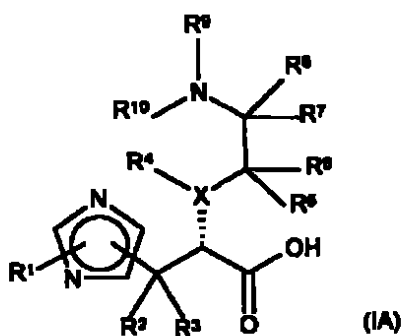
5

(d)

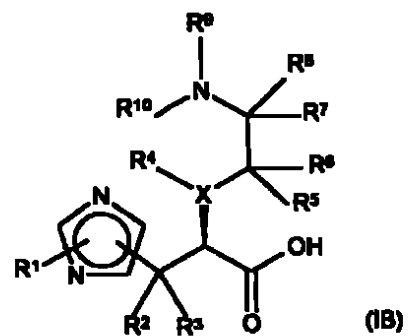


10

(b),
(i),
(k)



15



20

Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIII) en las condiciones de la etapa (d) del procedimiento como se describe anteriormente.

25

Los compuestos de fórmula (IA) ó (IB) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) en las condiciones de las etapas del procedimiento (b), una hidrogenación, (j) la resolución de los enantiómeros y opcionalmente (k), la
5 retirada del grupo protector de nitrógeno P¹ cuando R⁹ es un grupo protector de nitrógeno. Las etapas (b), (j) y (k) del procedimiento se describen anteriormente.

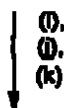
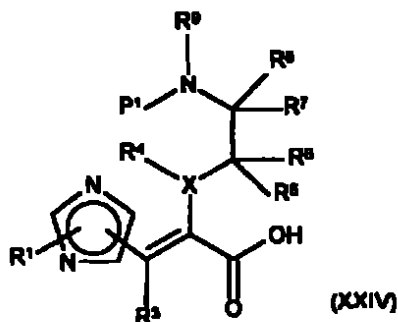
En una realización alternativa, los compuestos de fórmula
10 (IA) en la que R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰ y X son como se describieron anteriormente, R² y R⁴ son hidrógeno y R⁹ es como se describió anteriormente o puede ser un grupo protector de nitrógeno apropiado, pueden prepararse también
15 asimétricamente a partir de compuestos de fórmula (XXIV), siendo (XXIV) el isómero E ó Z, según el esquema de reacción mostrado a continuación.

20

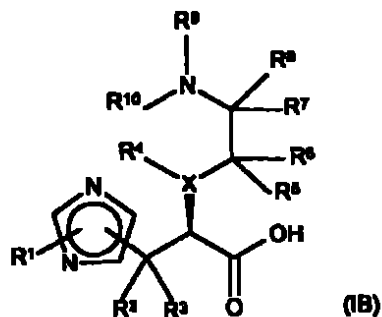
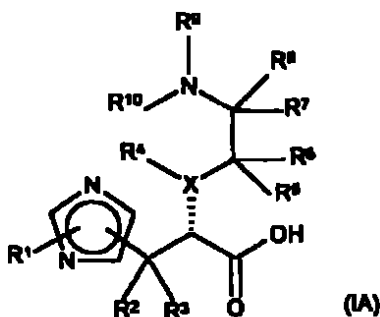
25

50

5



10



15 Los compuestos de fórmulas (IA) ó (IB) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIV) en las condiciones de las etapas del procedimiento (l), una hidrogenación asimétrica, (j), la resolución de los enantiómeros, y opcionalmente (k), la retirada del grupo protector de

20 nitrógeno cuando R⁹ es un grupo protector de nitrógeno. La etapa (j) del procedimiento es opcional y dependiente del grado de selectividad enantiomérica obtenido en la etapa (l). La etapa (j) del procedimiento puede realizarse también in situ durante la etapa del procedimiento (l). Las

25 etapas del procedimiento (j) y (k) se describen

anteriormente y se ilustran adicionalmente en los ejemplos.

Los procedimientos utilizados para realizar la etapa (1) del procedimiento son bien conocidos por los expertos en la técnica y se discuten en "Asymmetric Synthetic Methodology", capítulo 9, Ed. D. Ager y M. East, CRC Press, 1996, ISBN: 0-8493-8492-9, así como se ilustran adicionalmente en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (XXIII) en la que R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X son como se describieron anteriormente o un grupo protector de nitrógeno adecuado, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y (XXVI) según el esquema de reacción siguiente:

15

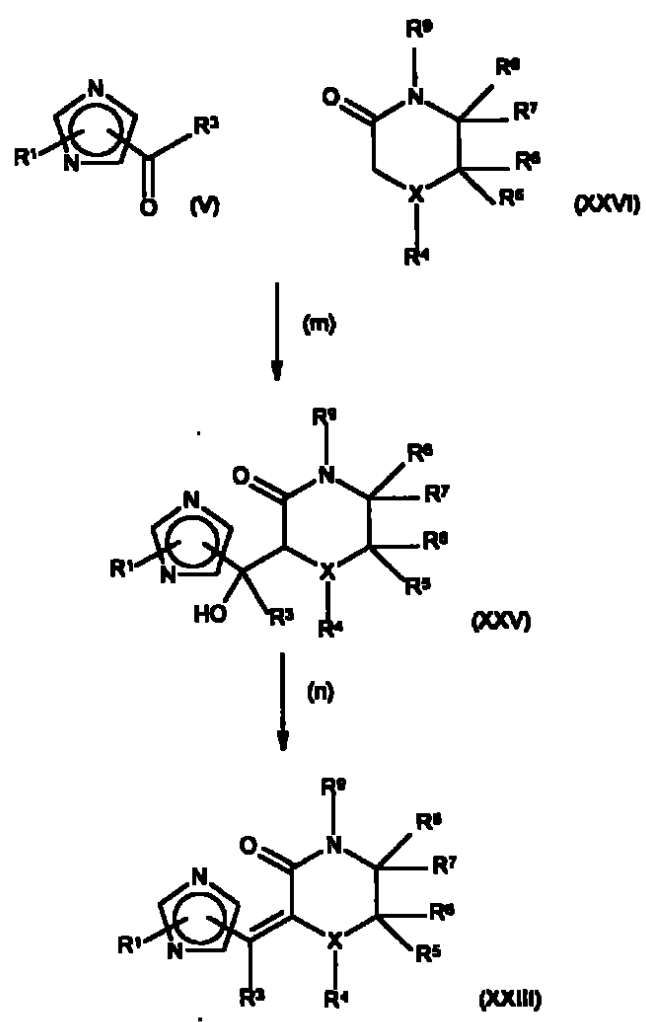
20

25

5

10

15



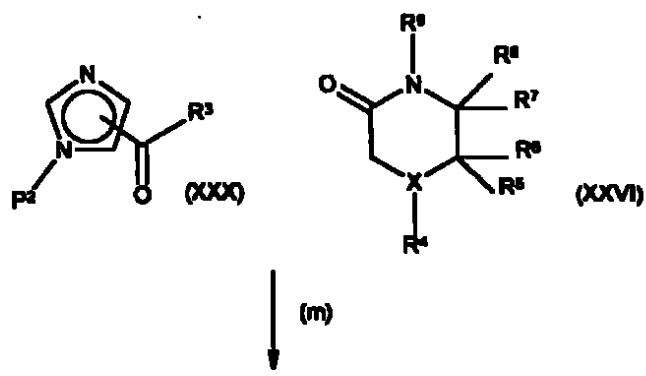
20

25

Los compuestos de fórmula (XXV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (V) y (XXVI) en las condiciones de la etapa (m) del procedimiento, una reacción de tipo Aldol. Las condiciones adecuadas para dicha reacción son bien conocidas por un experto en la técnica. Se hace referencia también en la presente memoria a "Advanced Organic Chemistry" (4ª edición) de Jerrey March, John Wiley and Sons, Inc.

Los compuestos de fórmula (XXIII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXV) en las condiciones de la etapa (n) del procedimiento, una reacción de eliminación. (XXV) puede tratarse de modo que el grupo hidroxí se retire directamente en una reacción de deshidratación, o puede eliminarse habiendo sido transformado primero en un buen grupo salineto, tal como un grupo tosilato o mesilato.

Los compuestos de fórmula (XXII) en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y X son como se describieron anteriormente, R⁹ es como se describió anteriormente o un grupo protector de nitrógeno y n es 0, pueden prepararse también a partir de compuestos de fórmula (XXX) y (XXVI) según el esquema siguiente:



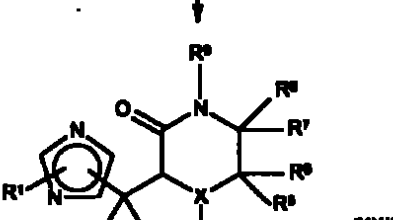
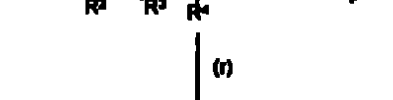
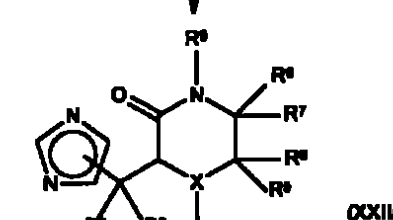
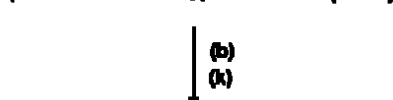
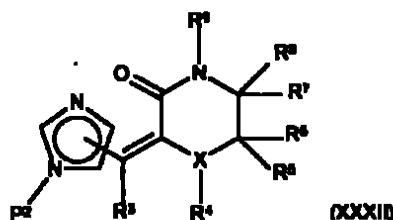
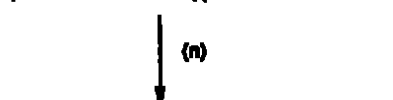
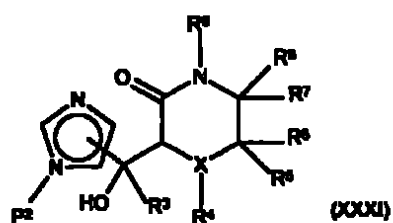
54

5

10

15

20



Los compuestos de fórmula (XXXI) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVI) y fórmula (XXX), en las que R³ es como se describió anteriormente y P² es un grupo protector de nitrógeno adecuado, en las condiciones de la

etapa (m) del procedimiento como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XXXII) pueden prepararse a
5 partir de compuestos de fórmula (XXXI) en las condiciones de la etapa (n) del procedimiento como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XXIIa) en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
10 R^6 , R^7 , R^8 y X son como se describieron anteriormente, R^9 es como se describió anteriormente o un grupo protector de nitrógeno, n es 0 y R^1 es hidrógeno, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXXII) en las condiciones de la etapa (b) del procedimiento, seguida de la etapa (k)
15 del procedimiento, ambas como se describieron anteriormente.

Los compuestos de fórmula (XXII) en la que R^1 no es hidrógeno pueden obtenerse a partir de compuestos de
20 fórmula (XXIIa) en las condiciones de la etapa (r) del procedimiento, una reacción de acoplamiento. Las condiciones adecuadas incluyen las descritas en las etapas (h) ó (p) del procedimiento, referentes a reacciones de alquilación así como a reacciones de arilación bien
25 conocidas por el experto. Las condiciones de alquilación

adecuadas pueden incluir:

1,5 eq. de base (Cs_2CO_3) y 1,25 eq. de agente alquilante (por ejemplo R^1Br) en DMF a 70°C de temperatura durante 3 horas.

5 Las condiciones de arilación adecuadas pueden incluir:

2 eq. de $\text{R}^1\text{-B(OH)}_2$, 1,5 eq. de catalizador acetato de cobre (II), 2 eq. de piridina en DCM, durante 2 días en corriente de aire comprimido. (P.Y.S. Lam et al., Tetrahedron Lett. 39, 2941, 1998).

10

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se describieron anteriormente, R^4 es hidrógeno y X es nitrógeno, con la condición de que uno de R^9 y R^{10} no es hidrógeno y R^1 está unido a un átomo de N de imidazol, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXIX) según el esquema de reacción siguiente:

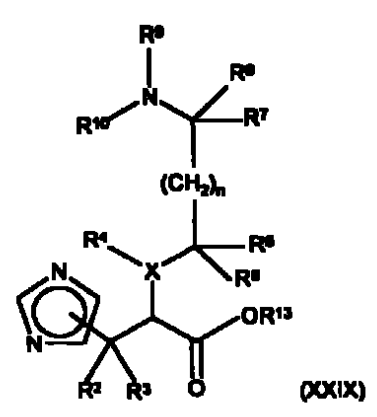
15

20

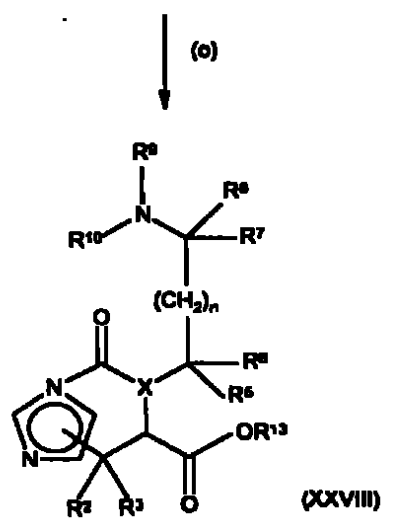
25

57

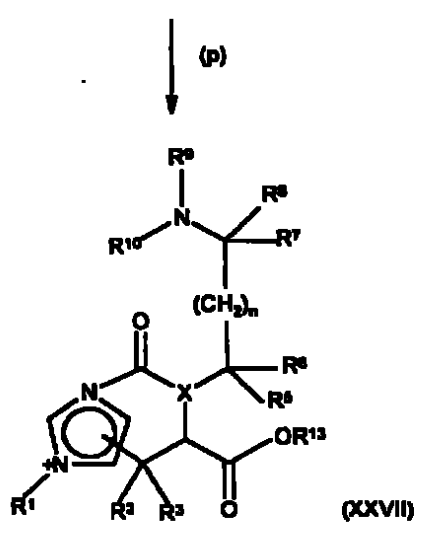
5



10

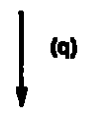


15

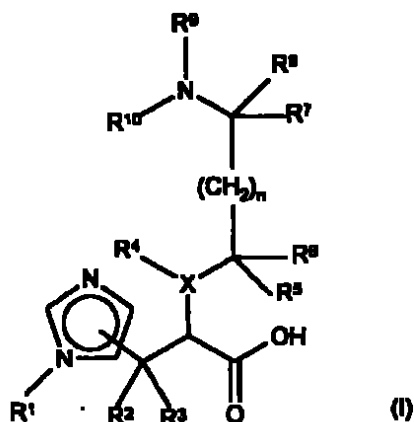


20

25



5



Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden prepararse a
 10 partir de compuestos de fórmula (XXIX), en la que R⁴ es
 hidrógeno y uno de R⁹ ó R¹⁰ no es hidrógeno, mediante la
 etapa (o) del procedimiento, una reacción de carbonilación.
 La reacción puede realizarse en condiciones convencionales,
 tales como las descritas en Tetrahedron 1996, 52, 5363. Las
 15 condiciones apropiadas incluyen la reacción de 1 eq. de
 (XXIX) con 1 eq. de carbonildiimidazol en N,N-
 dimetilformamida a 60°C de temperatura durante 17 horas.

Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden prepararse a
 20 partir de compuestos de fórmula (XXVIII) mediante la etapa
 (p) del procedimiento, una reacción de alquilación. Esta
 puede realizarse en condiciones convencionales, por ejemplo
 haciendo reaccionar (XXVIII) con un agente alquilante tal
 como un haluro de alquilo, opcionalmente en presencia de
 25 un catalizador, en un disolvente adecuado. Las condiciones

adecuadas incluyen el tratamiento de 1 eq. de (XXVIII) con 2 eq. de R^1-Cl en acetonitrilo a reflujo durante 18 horas.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XXVII) en las condiciones de la etapa (q) del procedimiento, una reacción de desprotección hidrolítica. El material de partida se trata con un ácido acuoso, preferiblemente ácido clorhídrico ó sulfúrico.

10 Los compuestos de fórmula (XXIX) pueden prepararse mediante las rutas descritas en este documento, en la que R^1 es en cambio hidrógeno.

15 Todas las reacciones y preparaciones anteriores de materiales de partida nuevos utilizados en los procedimientos anteriores son convencionales y los reactivos y condiciones de reacción apropiadas para su actuación o preparación, así como los procedimientos para el aislamiento de los productos deseados serán bien
20 conocidos por los expertos en la técnica, con referencia con los precedentes de la bibliografía y los ejemplos y preparaciones de éstos.

25 La presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente

aceptables de éstos para uso como un medicamento.

La invención proporciona adicionalmente el uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada de trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo.

Preferiblemente, el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria. Consiguientemente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada de trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo.

Adicionalmente, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de trombosis, aterosclerosis,

adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IFATa y de sales, solvatos y profármcos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

Preferiblemente, el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria. Consiguientemente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

Las afecciones trombóticas están entre la causa más común de muerte en el mundo desarrollado. Existe un gran número

de agentes antitrombóticos disponible para tratar estas afecciones. La mayoría de los agentes funcionan reduciendo la formación de trombos. Todos estos agentes están asociados a grados variables de efectos secundarios hemorrágicos adversos. Consiguientemente, los pacientes tratados de esta manera requerirán un control regular para evitar acontecimientos hemorrágicos adversos.

Existe la necesidad de un antitrombótico que sea eficaz pero que no cause hemorragias. Sin embargo, esto parecería imposible dada la contradicción inherente entre detener la formación de coágulos para prevenir enfermedades trombóticas, y permitir la formación de coágulos para prevenir la hemorragia del paciente.

Sorprendentemente, esto se ha resuelto mediante los compuestos de la presente invención, que son una clase de inhibidores de IFATa. Las terapias más convencionales actúan inhibiendo la coagulación o la activación de plaquetas. Los inhibidores de IFATa trabajan potenciando la fibrinólisis y por lo tanto la velocidad a la que se disuelve el coágulo. Esto tiene el efecto de desplazar el equilibrio entre coagulación y fibrinólisis, a favor de la fibrinólisis. La mayoría de los trombos clínicamente relevantes son subagudos, es decir, se forman lentamente

con el tiempo. El efecto de desplazar el equilibrio a favor de la fibrinólisis es que estos coágulos se disuelven antes de que se hagan clínicamente significativos.

- 5 En caso de daño vascular, el equilibrio se desplaza a favor de la coagulación. Las primeras respuestas del cuerpo de vasoconstricción y aglutinación de plaquetas permanecen intactas con el uso de inhibidores de IFATa. El cuerpo activa entonces rápidamente la cascada de la coagulación.
- 10 El efecto de ésta es desplazar temporalmente el equilibrio hacia la coagulación y permitir la formación de un tapón homeostático utilizando fibrina. Después de que se ha sellado la herida vascular, el cuerpo revierte a su equilibrio antes de la herida.
- 15 La presente invención proporciona también el uso de inhibidores de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trombosis, particularmente de infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, enfermedad
- 20 vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada, sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios de arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos
- 25 cardiovasculares después de cirugía de intervención.

- Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a carboxipeptidasa N de >50:1, preferiblemente de >1000:1, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente los inhibidores de IFATa citados son no peptídicos.
- 10 Preferiblemente, el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria. Consiguientemente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección trombótica
- 15 seleccionada de infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada,
- 20 sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios de arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos cardiovasculares después de cirugía de revascularización o intervención.
- 25 La invención proporciona también un procedimiento de

tratamiento o prevención de trombosis, particularmente infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada, sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios de arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos cardiovasculares después de cirugía de intervención, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

15

Los sujetos con afecciones tromboticas que son adecuadas para tratamiento con la presente invención incluyen aquellas afecciones asociadas a hipercoagulabilidad. Estas incluirían, aunque no limitadas a ellas: mutación del factor V, deficiencia de antitrombina III, deficiencias de proteína C y proteína S, policitemia vera, cofactor 11 de heparina y sujetos que exhiben hiperhomocisteinemia o homocisteinuria.

25 La presente invención incluye también como afección

trombótica la mejora del funcionamiento del órgano observada después del trasplante, al reducir la coagulación de la sangre y conservar así su funcionamiento.

- 5 Los fenómenos cardiovasculares después de cirugía de intervención incluyen afecciones tales como restenosis o reoclusión después de intervenciones tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea, injerto, colocación de stent, cirugía de bypass coronario o
10 cualquier otra forma de revascularización o intervención quirúrgica.

En la presente invención, la coagulación intravascular diseminada incluye todas las afecciones que den como
15 resultado la activación intravascular del procedimiento de coagulación. Esto podría aparecer de forma aguda mediante la liberación de sustancias procoagulantes (por ejemplo emergencias obstétricas, mordedura de serpiente, malignidad de herida por aplastamiento), por contacto anormal de la
20 sangre (por ejemplo infecciones, quemaduras, circulación extracorpórea, injertos) o mediante la generación de procoagulantes en la sangre (reacciones de transfusión, leucemia); o crónicamente (por ejemplo, toxemia, hipertensión maligna, cirrosis hepática grave).

La trombosis de venas profundas comprende también lo que se conoce como "síndrome de la clase turista", en el que se forman coágulos en sujetos forzados a soportar estados constreñidos durante un periodo de tiempo, tales como aquellos que se sientan en asientos constreñidos de clase turista en un avión.

La presente invención proporciona también el uso de inhibidores de IFATa y/o inhibidores de IFAT como recubrimiento sobre dispositivos intravasculares tales como catéteres residentes para diálisis, válvulas cardíacas de sustitución o stents arteriales; y como recubrimiento sobre dispositivos de circulación sanguínea extracorpórea tales como máquinas de diálisis de corazón, pulmón y riñón, para evitar la trombosis, particularmente el infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada, sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios de arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos cardiovasculares tales como restenosis después de cirugía de intervención, tales como angioplastia coronaria transluminal percutánea, injerto, colocación de stent, cirugía de bypass coronario o

177

cualquier otra forma de revascularización o intervención quirúrgica. Se prefieren particularmente como recubrimiento compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos.

5

Consiguientemente, la presente invención proporciona el uso de inhibidores de IFATa y/o inhibidores de IFAT como recubrimiento sobre dispositivos intravasculares.

10 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como recubrimiento sobre dispositivos intravasculares.

La invención incluye dispositivos intravasculares, cuya
15 porción intravascular está recubierta con un inhibidor de IFATa y/o un inhibidor de IFAT; y dispositivos de circulación sanguínea extracorpórea tales como máquinas de diálisis de corazón, pulmón y riñón, en las que la parte que se pone en contacto con la sangre de los sujetos está
20 recubierta con un inhibidor de IFATa y/o un inhibidor de IFAT. Se prefieren particularmente los dispositivos de circulación sanguínea intravascular o extracorpórea recubiertos con compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de
25 éstos. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe

tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N de $>50:1$, preferiblemente $>1000:1$, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente los inhibidores de IFATa son no peptídicos.

Consiguientemente, la presente invención proporciona un dispositivo intravascular recubierto con un inhibidor de IFATa.

Además, la presente invención proporciona un dispositivo intravascular recubierto con un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en un modelo de reperfusión arterial coronaria utilizando un procedimiento similar al descrito en W.E. Rote et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 1994, 23, 203, y se encontraron eficaces.

Los inhibidores de IFATa son también útiles en el tratamiento de aterosclerosis. La aterosclerosis es una afección común en sujetos que sufren enfermedad vascular periférica, resistencia a insulina y el grupo de afecciones representado habitualmente como "síndrome X". El síndrome

X es un término utilizado a menudo para agrupar conjuntamente una serie de enfermedades interrelacionadas. La primera etapa del síndrome X está constituida por resistencia a la insulina, niveles anormales de colesterol y triglicéridos, obesidad e hipertensión. Cualquiera de estas afecciones puede utilizarse para diagnosticar el inicio del síndrome X. La enfermedad puede entonces progresar, conduciendo una afección al desarrollo de otra afección del grupo. Por ejemplo, la resistencia a la insulina está asociada a altos niveles de lípidos, hipertensión y obesidad. La enfermedad se extiende entonces, con el desarrollo de cada afección adicional aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades más graves. Esto puede progresar hasta el desarrollo de diabetes, enfermedades renales y enfermedades cardíacas. Estas enfermedades pueden conducir a apoplejía, infarto de miocardio e insuficiencia de órganos.

El tratamiento convencional de la isquemia miocárdica en enfermedades arteriales coronarias clínicamente estables está diseñada predominantemente para reducir la carga de trabajo cardíaco y potenciar el flujo sanguíneo. Dichos enfoques reducen claramente la isquemia miocárdica, aumentando así la calidad de vida. Sin embargo, estas estrategias tienen poco efecto sobre la patogénesis de la

aterosclerosis coronaria, que es un proceso crónico de remodelado continuo del árbol vascular en respuesta a grados variables de daño vascular.

5 Se ha destacado últimamente el papel en la formación de trombos en la patofisiología de la angina de pecho estable por parte de diversos grupos independientes. La formación de trombos no oclusivos no sólo limita el flujo de sangre, sino que debido a la lisis endógena incompleta, puede
10 incorporarse en la pared arterial como material de placa solidificado, potenciando el proceso aterosclerótico. La administración a largo plazo de un inhibidor de IFATa previene la formación de trombos, y proporciona por lo tanto un tratamiento seguro y eficaz que alivia los
15 síntomas de la angina de pecho. Sin trombos presentes, no pueden incorporarse a la pared arterial y así, un inhibidor de IFATa perjudica la progresión de la enfermedad.

La presente invención proporciona también el uso de
20 compuestos de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de aterosclerosis.

25 La invención proporciona también un procedimiento para el

tratamiento o la prevención de aterosclerosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente
5 necesitado de tratamiento.

La invención proporciona además el uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de aterosclerosis.
10 Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N de $>50:1$, preferiblemente $>1000:1$,
15 utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, los citados inhibidores de IFATa son no peptídicos.

La aterosclerosis se asume que incluye tanto enfermedad
20 arterial coronaria primaria como secundaria, en las que la aterosclerosis limita el suministro de sangre al corazón. La prevención primaria de la enfermedad arterial coronaria significa la prevención del inicio de complicaciones isquémicas tales como infarto de miocardio en pacientes sin
25 historial de enfermedad arterial coronaria, pero que tienen

uno o más factores de riesgo. La prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria significa la prevención de complicaciones isquémicas en pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, tales como pacientes que
5 han tenido un infarto de miocardio anterior.

Los inhibidores de IFATa son también eficaces en la inhibición de la maduración y progresión de tumores. La metástasis es un proceso complejo y multifactorial que no
10 se comprende todavía por completo. Consiguientemente, aunque sin desear ceñirse a ninguna teoría, se cree que el sistema hemostático está implicado a diversos niveles con la patología del cáncer, incluyendo la neovascularización, la expansión de células del tumor primario, la invasión del
15 suministro sanguíneo, la adherencia a la pared del vaso y el crecimiento en el sitio metastásico. Se cree que la eficacia de los inhibidores de IFATa se basa en la capacidad de reducir la deposición de fibrina alrededor de tumores sólidos, e inhibir así los procesos anteriores.

20

La presente invención proporciona también el uso de compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

25

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento o prevención del cáncer que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

Además, la invención proporciona también el uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N de >50:1, preferiblemente >1000:1, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, los citados inhibidores de IFATa son no peptídicos.

Los inhibidores de IFATa son también eficaces en la prevención de la formación de adherencias en el cuerpo. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos y traumas físicos dan como resultado hemorragias en la cavidad entre los tejidos. La sangre que se recoge en estos sitios se coagula después formando trombos ricos en fibrina. Estos trombos cruzan los huecos entre tejidos adyacentes y actúan como

focos para la acumulación de células inflamatorias y fibroblastos. Los fibroblastos invasores extienden una matriz extracelular rica en colágeno que refuerza la adhesión de los tejidos, produciendo un fuerte enlace que puede restringir entonces el movimiento. Las adherencias se han caracterizado según su localización y pueden surgir después de cualquier cirugía, por ejemplo abdominal, ortopédica, neurológica, cardiovascular y ocular. Esta adherencia inapropiada de tejidos después de cirugía o trauma es una cuestión importante que puede conducir a diversos resultados, por ejemplo "molestias y dolores", "punzadas", inflamación local, restricción de la movilidad, dolor, obstrucción intestinal y a veces en los casos más graves, muerte. En caso de cirugía ginecológica, puede dar como resultado infertilidad. Además, los coágulos que forman trombos ricos en fibrina están implicados en la cicatrización dérmica y la restenosis.

Sin ceñirse a ninguna teoría, se cree que la formación de adherencia puede potenciarse debido a una deficiencia en la fibrinólisis que da como resultado una formación de coágulos potenciada y mantenida. El tratamiento con un inhibidor de IFATa peri- y/o post-intervención quirúrgica puede potenciar la fibrinólisis de los trombos ricos en fibrina y por tanto inhibir la formación, acreción y

estabilización de trombos, e inhibir por lo tanto la formación de adherencias. Puede observarse que un inhibidor de IFATa administrado sistémica o localmente en forma de una aplicación tópica es beneficioso para una serie de procedimientos quirúrgicos. Además, puede observarse que la administración de un inhibidor de IFATa puede tratar adherencias resultantes de otras formas de trauma físico no quirúrgico cuando éste ha causado hemorragia interna. Los ejemplos de dichos traumas podrían incluir heridas en deportes o cualquier otra que dé como resultado una laceración, corte, contusión o dureza del cuerpo.

La presente invención proporciona también el uso de compuestos de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de adherencias o cicatrices dérmicas.

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento o prevención de adherencias o cicatrices dérmicas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

Además la invención proporciona también el uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de adherencias o cicatrices dérmicas. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N de $>50:1$, preferiblemente $>1000:1$, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, los citados inhibidores de IFATa son no peptídicos.

El IFATa se une y descompone la bradiquinina (Tan et al., Biochemistry 1995, 34, 5811). Existen muchas afecciones que son conocidas por beneficiarse del mantenimiento o la potenciación de los niveles de bradiquinina. Consiguientemente, la presente invención proporciona también el uso de compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones que se benefician del mantenimiento o la potenciación de bradiquinina.

La invención proporciona también un procedimiento de tratamiento o prevención de afecciones que se benefician

del mantenimiento o la potenciación de bradiquinina, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

Las afecciones conocidas por beneficiarse del mantenimiento o la potenciación de los niveles de bradiquinina incluyen: enfermedades tales como hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal e insuficiencia de órganos.

Los inhibidores de IFATa son eficaces en el tratamiento de cualquier afección en la que la fibrosis sea un factor contribuyente. Consiguientemente, la presente invención proporciona también el uso de inhibidores de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedad fibrótica. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N de $>50:1$, preferiblemente $>1000:1$, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, los citados

inhibidores de IFATa son no peptídicos. Los compuestos particularmente preferidos son compuestos de fórmula (I) y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos.

5

Las afecciones fibróticas adecuadas incluyen fibrosis quística, enfermedades fibróticas pulmonares, por ejemplo enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EOCP), síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), displasia fibromuscular, enfermedad pulmonar fibrótica y depósitos de fibrina en el ojo durante cirugía oftálmica.

10

Consiguientemente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente memoria, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección fibrótica seleccionada de fibrosis quística, enfermedades fibróticas pulmonares, por ejemplo enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EOCP), síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), displasia fibromuscular, enfermedad pulmonar fibrótica y depósitos de fibrina en el ojo durante cirugía oftálmica, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste a un paciente necesitado de tratamiento.

15

20

25

Los inhibidores de IFATa son eficaces en el tratamiento de la inflamación. Consiguientemente, la presente invención proporciona también el uso de inhibidores de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la

5 prevención de inflamación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una K_i inferior a 20 μM , utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, el citado inhibidor de IFATa debe tener una selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa

10 N de >50:1, preferiblemente >1000:1, utilizando el ensayo descrito a continuación. Preferiblemente, los citados inhibidores de IFATa son no peptídicos. Los compuestos particularmente preferidos son compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente

15 aceptables de éstos.

En particular, la invención puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias tales como asma, artritis, endometriosis, enfermedad

20 inflamatoria del intestino, psoriasis y dermatitis atópica y para enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer y Parkinson.

Consiguientemente, la presente invención proporciona el uso

25 de un compuesto de fórmula (I) y de sales, solvatos y

profármacos farmacéuticamente aceptables de éste en la
preparación de un medicamento para el tratamiento de una
enfermedad inflamatoria seleccionada de asma, artritis,
endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino,
5 psoriasis y dermatitis atópica y enfermedades
neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson.

La invención proporciona también un procedimiento de
tratamiento o prevención de una enfermedad inflamatoria
10 seleccionada de asma, artritis, endometriosis, enfermedad
inflamatoria del intestino, psoriasis y dermatitis atópica
y enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y
Parkinson, que comprende la administración de una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y
15 las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente
aceptables de éste a un paciente necesitado de tratamiento.

Se observará que todas las referencias en la presente
memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo,
20 paliativo y profiláctico.

Los compuestos de la presente invención se han ensayado
utilizando el siguiente ensayo. Para determinar el grado
de inhibición de IFATa, se incubaron los compuestos con
25 IFAT activado, y se expresó la cantidad de inhibición en

términos de K_i . Este ensayo está basado en el descrito en Boffa et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, 2127.

Ensayo para la inhibición de IFATa

5

i) Activación de IFAT

Se activó IFAT humano (recombinante o purificado) mediante la incubación de 20 μ l de solución madre (360 μ g/ml) con 10 μ l de trombina humana (10 unidades NIH/ml), 10 μ l de trombomodulina de conejo (30 μ g/ml), 6 μ l de cloruro de calcio (50 mM) en 50 μ l de tampón HEPES 20 mM (ácido N-[2-hidroxietil]piperazin-N-[2-etanosulfónico]) que contenía cloruro de sodio 150 mM y TWEEN 80 al 0,01% (monooleato de polioxietilensorbitán) a pH 7,6 durante 20 minutos a 22°C de temperatura. Al final del periodo de incubación, se neutralizó la trombina mediante la adición de 10 μ l de PPACK (D-Phe-Pro-Arg clorometilcetona) (100 nM). Se almacenó la solución de IFATa en hielo durante 5 minutos y finalmente se diluyó con 175 μ l de tampón HEPES.

20

ii) Determinación de K_i (IFATa)

K_i calculada

Se realizaron una serie de diluciones diferentes del compuesto de ensayo en agua. Se añadieron a 20 μ l de cada dilución, 150 μ l de tampón HEPES y 10 μ l de IFATa, que se

25

- pre-incubaron entonces durante 15 minutos a 24°C de temperatura. Se añadió entonces a cada dilución 20 μ l de furilacrililoil-alanil-lisina (FAAL) a una concentración convencional. Se midió el recambio de sustrato mediante la
- 5 lectura de la absorbancia de la mezcla de reacción a 330 nm cada 15 segundos durante 30 minutos. Se realizó la reacción a 24°C y se mezclaron las muestras durante 3 segundos antes de cada lectura de absorbancia.
- 10 Se representó entonces una gráfica de % de inhibición frente a concentración de compuesto de ensayo, de la cual se calculó el valor de IC₅₀. El valor de Ki puede calcularse entonces utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.
- 15 Se utilizaron dos controles, positivo y negativo, para comprobar la exactitud de los resultados en cada caso. Para el primer control, se realizó el ensayo como anteriormente, pero con 20 μ l de agua más que una dilución del compuesto de ensayo. Esto mostró la inhibición mínima. Para el
- 20 segundo control, se realizó el ensayo como anteriormente, pero con una cantidad eficaz de un inhibidor de carboxipeptidasa no específico en vez de una dilución del compuesto de ensayo. Esto mostró la inhibición máxima.
- 25 Si los dos controles no demostraron la inhibición mínima

y máxima respectivamente, entonces los resultados se descartaron y se volvió a analizar el compuesto de ensayo.

Utilizando el ensayo anterior, se encontró que los
5 compuestos de la presente invención eran inhibidores
potentes y selectivos de IFATa. Todos los compuestos tenían
un valor de K_i inferior a 20 μ M. El valor de K_i específico
de ciertos compuestos se detalla a continuación:

10 Acido ($\pm$)-6-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]-
hexanoico

(Ejemplo 3) K_i = 310 nM

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)-
15 metil]pentanoico

(Ejemplo 7) K_i = 13 nM

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1H-imidazol-4-
il)propanoico

20 (Ejemplo 11) K_i = 344 nM

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-[1-(1,3-tiazol-5-
ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propanoico

(ejemplo 45) K_i = 197 nM

Se ha determinado también la selectividad de los compuestos de la presente invención hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N. Esto se realizó calculando la K_i de los compuestos de la presente invención para carboxipeptidasa N, y después comparándola con la K_i para IFATa. Se calculó la K_i utilizando el ensayo para el cálculo de la K_i de IFATa, pero sustituyendo los 10 μ l de IFATa por 10 μ l de carboxipeptidasa N humana.

10 Los compuestos de la presente invención exhiben una fuerte selectividad hacia IFATa frente a la carboxipeptidasa N del orden de $>50:1$.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de IFATa, cuya utilidad está basada en la prevención de la reacción entre un trombo en desarrollo e IFATa.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son también capaces de unirse a una molécula de IFAT, en el sitio implicado en la reacción entre IFATa y el coágulo en desarrollo. El uso de inhibidores de IFATa como se describe anteriormente en términos de alcance y utilidad incluye dichos inhibidores de IFATa que se unen a IFAT.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también conjuntamente con otros antitrombóticos, incluyendo antiplaquetas, anticoagulantes y profibrinolíticos. Los antitrombóticos adecuados incluyen: aspirina, Plavix™, ticlopidina, warfarina (coumarin™), heparina no fraccionada, hirudina (Lepirudin™), estreptoquinasa, uroquinasa, activador de plasminógeno de tejido recombinante (APt), dipiridamol, Reopro™, Aggrastat™ e Integrilin™. Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también conjuntamente con antihipertensivos y con agentes para tratar la dislipidemia tales como estatinas, por ejemplo Lipitor™. Las clases de fármacos adecuadas adicionalmente para coadministración incluyen inhibidores del factor X y antiarrítmicos tales como amiodarona o digoxina.

La presente invención proporciona el uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento, en combinación con un antitrombótico para el tratamiento de la trombosis.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormente en la preparación de un medicamento, en combinación con un antitrombótico para el tratamiento de la trombosis.

En una realización preferida, el antitrombótico es un profibrinolítico.

En una realización más preferida, el antitrombótico es activador de plasminógeno de tejido recombinante (APt).

5

La presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de trombosis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IFATa en combinación con un antifibrinolítico a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

10

La presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento o prevención de trombosis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste en combinación con un profibrinolítico a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

15

20

En una realización preferida, el antitrombótico es un profibrinolítico.

En una realización más preferida, el antitrombótico es un activador de plasminógeno de tejido recombinante (APt).

25

La presente invención proporciona un ensayo que comprende:

- 5 a) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describió anteriormetne y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;
- b) una composición que comprende un antitrombótico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y
- c) un envase.

10 Los componentes del estuche pueden administrarse separada, simultánea o secuencialmente.

Se investigó la capacidad de un inhibidor de IFATa utilizado junto con un antitrombótico de lisar trombos
15 utilizando procedimientos quirúrgicos similares a los descritos en J. Cardiovasc. Pharmacol. Feb 1994, 23(2), 194-202 y 203-211.

Se diseñó el estudio con 4 grupos (8 perros/grupo):

- 20 (i) pretratamiento con aspirina/infusión de vehículo;
- (ii) sin pretratamiento/infusión de vehículo;
- (iii) sin pretratamiento/inhibidor de IFATa; y
- (iv) pretratamiento con aspirina/inhibidor de IFATa.

25 Procedimiento

El pretratamiento con aspirina fue de 325 mg al día durante 3 días. Se administró el inhibidor de IFATa (compuesto del ejemplo 7) en forma de una dosis de carga seguida de una infusión continua, con el objetivo de alcanzar una concentración libre en plasma en estado estacionario de 4.000 nM ($220 \times IC_{40}$ para IFATa, in vitro). Treinta minutos después de iniciar la infusión del vehículo o compuesto, se suministró una corriente eléctrica al diámetro interno de la arteria coronaria circunfleja izquierda (LCX) para causar daño endotelial y estimular la producción de un trombo. Se dejaron madurar los trombos durante 1 horas antes de intentar lisar los trombos y causar la reperfusión de vasos con el APt. Se administraron secuencialmente un total de 4 inyecciones en bolo de APt (cada una 0,45 mg/kg iv) en intervalos de 15 minutos. Se controló entonces el flujo sanguíneo a través de la arteria coronaria durante 2 horas adicionales, de modo que se evaluara la patencia del vaso. Se midieron el tiempo hasta la oclusión del vaso y la reperfusión y se analizó la cantidad y calidad del flujo sanguíneo después de la reperfusión post-vaso. Además, se evaluó también el efecto del tratamiento sobre las hemorragias quirúrgicas, el tiempo de coagulación activado, las hemorragias cutáneas y la agregación de plaquetas.

Resultados

Se describen los datos en la fig. 1. De la fig. 1 pueden observarse que:

- 1) El APt solo es superior a la combinación de APt y aspirina.
5
- 2) La combinación de un inhibidor de IFATa y APt es bastante superior a APt solo.
- 3) La mejora del flujo sanguíneo coronario por el inhibidor de IFATa se mantuvo durante todo el periodo de reperfusión (165 minutos) con un flujo sanguíneo significativamente mayor comparado con los respectivos controles. Notablemente, el inhibidor de IFATa aumentó significativamente la proporción de animales en los que el flujo era >75% de la línea base al final del protocolo. Al final del experimento, sólo 2/8 perros en el grupo sin pretratamiento/vehículo y 1/8 perros del grupo de pretratamiento con aspirina/vehículo eran patentes. En contraposición, los vasos dañados eran patentes en 8/8 perros en el grupo de tratamiento con inhibidor de IFATa.
10
15
20
- 4) No hubo ningún efecto de los tratamientos sobre el tiempo de hemorragia quirúrgica, de hemorragia cutánea, tiempo de coagulación activada o agregación de plaquetas inducida por ADP ni pre- ni post-
25

tratamiento.

La combinación (iv) no se considera aquí.

- 5 La presente combinación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero se administrarán generalmente mezclados con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable adecuado con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica convencional.

- 15 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata,
20 retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada.

Dichos comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio y glicina,
25 disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón

de maíz, patata o tapioca), glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
5 hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma de acacia. Adicionalmente, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

10 Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para
15 suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) pueden estar combinados con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, material colorante o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y
20 glicerina, y combinaciones de éstos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también en forma de una cápsula de gelatina blanda o dura rellena de líquido o suspensión. Dichas cápsulas se preparan
25 generalmente con gelatina, glicerina, agua y sorbitol. Las

cápsulas duras se distinguen de las blandas porque contienen menos agua y tienen así una cubierta correspondientemente más fuerte. Los excipientes adicionales adecuados para uso en dichas cápsulas incluyen
5 propilenglicol, etanol, agua, glicerol y aceites comestibles.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía parenteral, por ejemplo intravenosa, intraarterial,
10 intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse mediante técnicas de infusión. Para dicha administración parenteral, se utilizan preferiblemente en forma de una solución acuosa estéril que
15 puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficiente para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben estar adecuadamente tamponadas (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales
20 adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también
25 por vía intranasal o mediante inhalación y se suministran

convenientemente en forma de una presentación de inhalador de polvo seco o de pulverizador de aerosol de envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un impulsor adecuado, por ejemplo

5 diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134ATM) ó 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EATM), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la

10 unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo que utilice una mezcla de etanol y el

15 impulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (preparados por ejemplo con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador, pueden formularse para contener una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I)

20 y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse por vía tópica en forma de gel, hidrogel,

25 loción, solución, crema, ungüento o polvos medicinales. Los

compuestos de fórmula (I) pueden administrarse también por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo mediante el uso de un parche dérmico. Pueden administrarse también por vía pulmonar o rectal.

5

Pueden administrarse también por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de bencilalconio. Como alternativa, pueden formularse en un ungüento como vaselina.

15 Para aplicación tópica, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, parafina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxoetileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoesterato de sorbitán, un
20 polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera
25

de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse también en
5 combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas son
conocidas por formar complejos de inclusión y de no
inclusión con moléculas del fármaco. La formación de un
complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la
solubilidad, la velocidad de disolución, la
10 biodisponibilidad y/o la estabilidad de una molécula de
fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son
generalmente útiles en general para la mayoría de las
formas de dosificación y vías de administración. Como
alternativa para la complejación directa con el fármaco,
15 puede utilizarse la ciclodextrina como aditivo auxiliar,
por ejemplo como vehículo, diluyente o solubilizante. Las
alfa, beta y gammaciclodextrinas son las más utilizadas
habitualmente y se describen ejemplos adecuados en los
documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

20

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes
ejemplos no limitantes.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto
25 de fusión Gallenkamp utilizando tubos capilares de vidrio

y no están corregidos. A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, utilizando disolventes anhidros disponibles comercialmente. "Amoniaco 0,88" representa una solución acuosa de amoniaco disponible comercialmente de aproximadamente 0,88 de densidad relativa. La cromatografía en capa fina se realizó sobre placas de gel de sílice Merck pre-recubiertas (60 F254) y se llevó a cabo la cromatografía en columna de gel de sílice utilizando gel de sílice de 40-63 μm (gel de sílice Merck 60). La cromatografía de intercambio iónico se llevó a cabo utilizando la resina de intercambio iónico especificada que se había prelavado con agua desionizada. Los espectros de RMN de protón se midieron en un espectrofotómetro Varian Inova 300, Varian Inova 400 o Varian Mercury 400 en los disolventes especificados. En los espectros de RMN, sólo se reseñan los protones intercambiables que destacan claramente de los picos de disolvente. Los espectros de masas de baja resolución se registraron en un Fisons Trio 1000, utilizando ionización positiva de termopulverización, o un Finnigan Navigator, utilizando ionización positiva o negativa de electropulverización. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un Bruker Apex II FT-MS utilizando ionización positiva de electropulverización. Los análisis de combustión fueron realizados por Exeter

Analytical UK. Ltd., Uxbridge, Middlesex. Las rotaciones ópticas se determinaron a 25°C de temperatura utilizando un polarímetro Perkin Elmer 341, utilizando los disolventes y concentraciones especificados. Los compuestos de los
 5 ejemplos designados como isómeros ópticos (+) ó (-) se asignan basándose en el signo de la rotación óptica cuando se determina en agua desionizada.

Abreviaturas y definiciones

10

Arbocel™ Agente de filtración, de J. Rettenmaier & Sohne, Alemania

Amberlyst™ 15 Resina de intercambio iónico, disponible en Aldrich Chemical Company

15 atm Presión en atmósferas (1 atm=760 torr)

Biotage™ Cromatografía realizada utilizando un cartucho de gel de sílice Flash 75, de Biotage, Reino Unido

BOC Grupo terc-butiloxycarbonilo

20 a Ancho

c Concentración utilizada para medidas de rotación óptica en g por 100 ml (1 mg/ml es c 0,10)

cat Catalítico

25 d Doblete

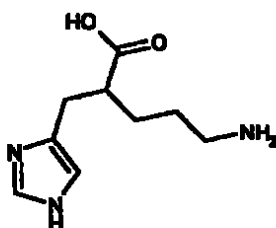
	dd	Doblete de dobletes
	Degussa ^(R)	Paladio al 10% sobre carbón activado, tipo
	101 Company	Degussa E101, disponible de Aldrich Chemical Company
5	DOWEX ^(R)	Resina de intercambio iónico, de Aldrich Chemical Company
	ee	Exceso enantiomérico
	HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución (barrido positivo de ionización por electropulverización)
10	Hyflo TM	Hyflo super cel ^(R) , de Aldrich Chemical Company
	líq	Líquido
	LRMS	Espectroscopía de masas de baja resolución (electropulverización o barrido positivo de ionización por termopulverización)
15	LRMS (ES ⁻)	Espectroscopía de masas de baja resolución (barrido negativo de ionización por electropulverización)
20	m	multiplete
	m/z	Pico de espectro de masas
	Gel MC1 TM	Polímero altamente poroso, CHP20P 75-150 μ m, de Mitsubishi Chemical Corporation
	q	Cuartete
25	Rf	Factor de retención en TLC

100

s	Singlete
Sep-Pak ^(R)	Cartucho de gel de sílice C18 de fase inversa, Waters Corporation
t	Triplete
5 TLC	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico

Ejemplo 1Acido (+)-5-amino-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)pentanoico

10



- 15 Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas una mezcla del éster de la preparación 1 (150 mg, 0,25 mmol) en dioxano (2 ml) e hidróxido de sodio acuoso (2 ml, 2N). Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso (6 ml, 6N), y se calentó la reacción a reflujo durante 24 horas.
- 20 Se purificó la mezcla enfriada mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), utilizando un gradiente de elución de agua desionizada: amoniac 0,88 (100:0 a 97:3). Se trituró el producto con metanol proporcionando el compuesto de título en forma de
- 25 un sólido blanco, 28 mg, 57% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 1,44-1,75 (m, 4H), 2,48 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,90 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

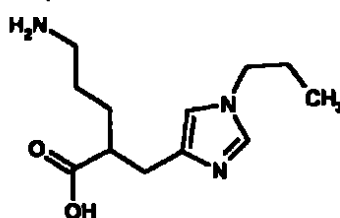
HRMS: m/z 198,1242 (MH⁺), calc. 198,1237.

5

Ejemplo 2

Acido (+)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)-metil]pentanoico

10



15

20

25

Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas una mezcla del éster de la preparación 2 (85 mg, 0,17 mmol) en dioxano (1 ml) e hidróxido de sodio acuoso (1 ml, 2N). El análisis TLC mostró que quedaba material de partida, de modo que se calentó la solución a 70°C de temperatura durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2 ml, 6N) a la solución enfriada y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis TLC mostró que quedaba material de partida, de modo que la reacción se agitó a 70°C de temperatura durante 2 horas adicionales. Se extrajo la mezcla enfriada con hexano y se purificó la solución acuosa restante mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un

gradiente de disolvente de agua desionizada:amoniac 0,88
(100:0 a 97:3). Se disolvió el producto en el volumen
mínimo de agua desionizada y se liofilizó, proporcionando
el compuesto del título en forma de una goma, 18 mg, 43%
5 de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,45-1,70 (m, 4H),
1,79 (m, 2H), 2,43-2,60 (m, 2H), 2,76-2,95 (m, 3H), 3,90
(t, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

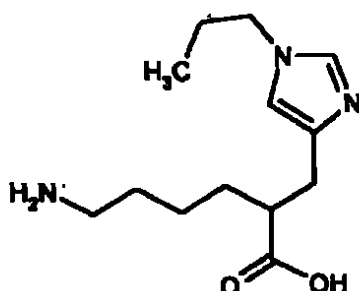
HRMS: m/z 240,1713 (MH⁺), calc. 240,1706.

10

Ejemplo 3

Acido (+)-6-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4- 11)metil]hexanoico

15



20 Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla
de la amina protegida de la preparación 3 (17 mg, 0,05
mmol) en ácido clorhídrico acuoso (2 ml, 6N). Se purificó
directamente la solución mediante cromatografía de
intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un
25 gradiente de disolvente de agua desionizada:amoniac 0,88

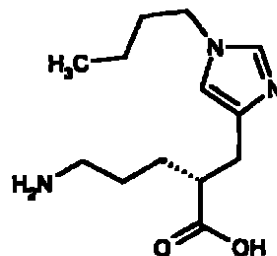
(100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título, 7 mg, 55% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 3H), 1,42 (m, 3H), 1,62 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

HRMS: m/z 254,1870 (MH⁺), calc. 254,1863.

Ejemplo 4

Acido (-)-(2R)-5-amino-2-[(1-n-butil-1H-imidazol-4-il)-metil]pentanoico



Se agitó a 50°C de temperatura durante 3 horas una mezcla del éster de la preparación 6 (185 mg, 0,35 mmol) en dioxano (6 ml) e hidróxido sodio acuoso (6 ml, 2N). Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso (12 ml, 6N), y se agitó la reacción a 70°C de temperatura durante 18 horas adicionales. Se lavó la mezcla enfriada con éter y se purificó la solución acuosa mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88

(100:0 a 95:5). Se destiló azeotrópicamente el producto completamente con éter y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 45 mg, 51% de rendimiento.

5 RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,48-1,79 (m, 6H), 2,45-2,61 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

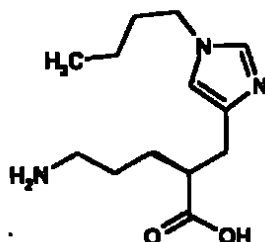
HRMS: m/z 254,1873 (MH⁺), calc. 254,1863.

10

Ejemplo 5

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-[(1-n-butil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico

15



20

Se obtuvo el compuesto del título con un 35% de rendimiento a partir del éster de la preparación 7, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,97 (t, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,48-1,79 (m, 6H), 2,45-2,61 (m, 2H), 2,79-2,95 (m, 3H), 3,95 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

HRMS: m/z 254,1874 (M⁺), calc. 254,1863.

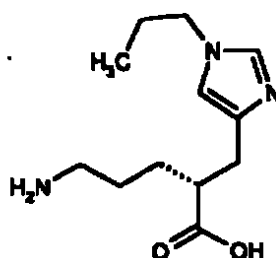
25

[α]_D = + 3,7 (c 0,14, agua desionizada)

$[\alpha]_D = -5,2$ (c 0,15, metanol)

Ejemplo 6

Acido (-)-(2R)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico



Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una solución de la amina protegida de la preparación 9 (1,01 g, 2,97 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (15 ml, 6N). Se purificó la solución directamente mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título, 680 mg, 94% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0,84 (t, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,42-2,57 (m, 2H), 2,86 (m, 3H), 3,83 (t, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

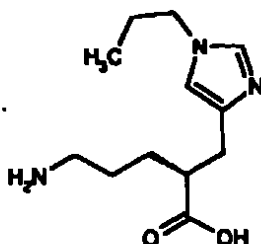
HRMS: m/z 262,1533 (MNa⁺), calc. 262,1526.

Anal. encont.: C 58,04, H 8,93, N 16,92. C₁₂H₂₁N₃O₂·0,5H₂O requiere C 58,04, H 8,93, N 16,92%.

$[\alpha]_D$: -2,53 (c 0,15, agua desionizada)

Ejemplo 7

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico



Se añadieron hidróxido de litio monohidratado (1,1 g, 28 mmol) y agua (28 ml) a una solución de la lactama de la preparación 11 (3 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se neutralizó la solución utilizando ácido clorhídrico acuoso (6N), después se añadió ácido adicional (15 ml, 6N), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se purificó directamente la mezcla mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 2,1 g, 94% de rendimiento. Se trituyó este completamente con acetona, se retiró el sobrenadante y se secó el sólido residual a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma

de un sólido blanco.

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,60 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 2,26-2,40 (m, 2H), 2,57 (dd, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

5 HRMS: m/z 240,1699 (MH⁺), calc. 240,1706.

Anál. calc.: C 58,90, H 8,90, N 17,17. C₁₂H₂₁N₃O₂·0,3H₂O requiere C 58,88, H 8,92, N 16,99%.

[α]_D = +2,80 (c 0,14, agua desionizada)

[α]_D = -4,9 (c 0,16, metanol)

10 [α]_D = -5,0 (c 0,10, etanol)

Procedimiento alternativo para el ejemplo 7

Se ajustó a pH 10 una suspensión de la sal de quinidina de
15 la preparación 110 (19 g, 28,6 mmol) en agua (95 ml)
utilizando una solución de hidróxido de sodio 5N, y se
extrajo la mezcla con diclorometano (1x40 ml, 2x20 ml). Se
acidificó la suspensión acuosa restante utilizando ácido
clorhídrico 5N hasta pH 0,5, y se agitó la solución a
20 temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó la
solución sobre una columna de resina de intercambio iónico
Dowex^(R) HCR-S (40 g), utilizando un gradiente de elución de
agua:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3). Se suspendió la espuma
resultante con acetona (20 ml), se filtró el sólido y se
25 secó a vacío a 40°C de temperatura, proporcionando el

217

compuesto del título en forma de un sólido blanco, 4,6 g, 68% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,87 (t, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,44-2,59 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 3,88 (t, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).

LRMS: m/z 240 (MH⁺)

HRMS: m/z 240,1705 (MH⁺), calc. 240,1706.

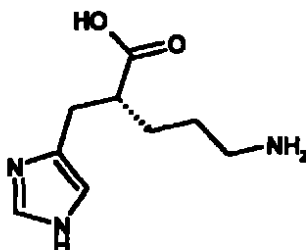
Anál. calc.: C 49,10, H 9,34, N 14,31. C₁₂H₂₁N₃O₂·3H₂O requiere C 49,13, H 9,28, N 14,32%.

10

Ejemplo 8

Acido (-)-(2R)-5-amino-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)pentanoico

15



Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla de la amina protegida de la preparación 12 (85 mg, 0,14 mmol) an hidróxido de sodio acuoso (1 ml, 2N) y dioxano (1 ml). El análisis TLC mostró que quedaba material de partida, de modo que se añadió hidróxido de sodio acuoso adicional (1 ml, 2N), y se agitó la reacción a 50°C de temperatura durante 18 horas. Se enfrió la mezcla y se

25

trató con ácido clorhídrico acuoso (5 ml, 6N). Se agitó entonces la solución a 80°C de temperatura durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió hexano y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separaron las capas, y se purificó la fase acuosa directamente mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoniaco 0,88 (100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título, 20 mg, 73% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1,40-1,68 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

HRMS: m/z 198,1243 (MH⁺), calc. 198,1237.

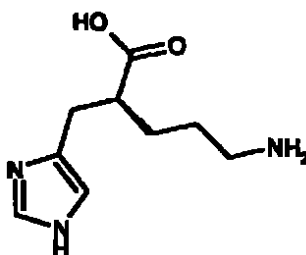
[α]_D²⁰ -6,0 (c 0,1 mg/ml, agua desionizada).

15

Ejemplo 9

Acido (+)-(2S)-5-amino-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)pentanoico

20



Se obtuvo el compuesto del título con un 96% de rendimiento a partir de la amina protegida de la preparación 13,

25

siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 8.

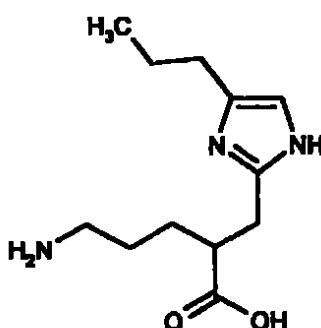
RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1,45 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

5 HRMS: m/z 220,1064 (MNa⁺), calc. 220,1056.

Ejemplo 10

Acido (+)-5-amino-2-[(4-n-propil-1H-imidazol-2-il)metil]pentanoico

10



15

Se agitó a reflujo durante 1,5 horas una mezcla de la amina protegida de la preparación 14 (108 mg, 0,23 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (1,5 ml, 6N). Se purificó directamente la solución enfriada mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 96:4), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 30 mg, 55% de rendimiento.

25 RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,62

111

(m, 5H), 2,48 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H).

HRMS: m/z 240,1718 (MH⁺), calc. 240,1707.

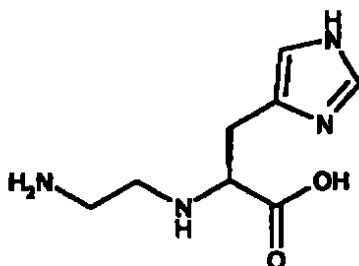
Anál. calc.: C 54,04, H 8,97, N 15,68. C₁₂H₂₁N₃O₂·1,5 H₂O

5 requiere C 54,12, H 9,08, N 15,78%.

Ejemplo 11

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)aminol]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

10



15

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (17 ml) a una solución agitada del producto de la preparación 16 (2,58 g, 8,2 mmol) en metanol:agua (27 ml:14 ml). La reacción era ligeramente exotérmica con desprendimiento de dióxido de carbono gaseoso. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando un aceite incoloro que se secó a vacío durante la noche. Se trató el aceite resultante con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1N) hasta que la solución estuvo a pH 8. Se añadió

20

25

221

una porción adicional de solución acuosa de hidróxido de sodio (1N, 30 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 72 horas. Se concentró la solución a presión reducida hasta 10 ml y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:solución de amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3). Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo que se disolvió en agua desionizada (15 ml) y se liofilizó durante la noche, proporcionando una espuma. Se disolvió este material en agua desionizada:metanol (95:5) y se purificó adicionalmente utilizando cromatografía en gel MC1TM (55 g), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:metanol (95:5), proporcionando el compuesto del título, 1,13 g, 69% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ : 2,61-2,87 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

LRMS: m/z 199,2 (MH⁺).

Anál. calc.: C 43,36, H 7,51, N 25,12. C₈H₁₄N₄O₂·1,3 H₂O requiere C 43,35, H 7,54, N 25,28%.

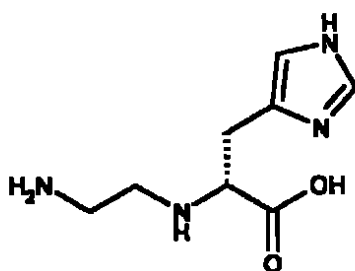
[α]_D + 1,74 (c 0,12, agua desionizada).

Ejemplo 12

Acido (2R)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1H-imidazol-4-

22

113

il)propanoico

5

Se preparó el compuesto del título a partir del producto de la preparación 17, utilizando el procedimiento descrito para el ejemplo 11.

10

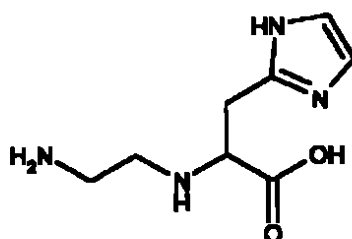
RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ : 2,57-2,82 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 3,22 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

$[\alpha]_D = -1,0$ (c 0,10, agua desionizada).

15

Ejemplo 13

Acido (+)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1H-imidazol-2-

il)propanoico

20

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una solución agitada del producto de la preparación 18 (105 mg, 0,34 mmol) en metanol:agua (2 ml: 1 ml) y se agitó la

25

mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se trató el residuo con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1N) hasta que la solución estuvo a pH 7. Se añadió una porción adicional de la solución acuosa de hidróxido de sodio (1N, 5 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 72 horas. Se sometió entonces la solución de reacción a cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con agua desionizada:amoníaco 0,88 (97:3). Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando un residuo sólido blanco. Se disolvió este material en agua desionizada:metanol (95:5) y se purificó adicionalmente utilizando cromatografía con gel MClTM, eluyendo con agua desionizada:metanol (95:5), proporcionando el compuesto del título, 4 mg, 6% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 2,74-2,98 (m, 4H), 3,13 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 6,95 (s, 2H).

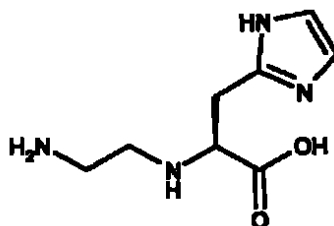
20

Ejemplo 14

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1H-imidazol-2-il)propanoico

25

115



5

Se trató el producto de la preparación 19 (200 mg, 0,45 mmol) con ácido clorhídrico acuoso (6N, 4 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de elución de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3). Se liofilizó entonces el material aislado, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma, 62 mg, 69% de rendimiento.

15

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 2,71-2,98 (m, 4H), 3,13 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 6,92 (s, 2H).

HRMS: m/z 199,1184 (MH⁺), calc. 199,1190.

20

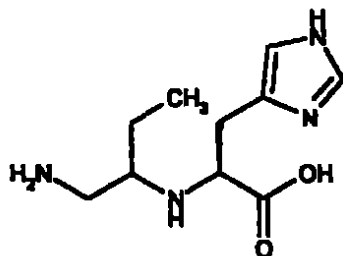
Ejemplo 15

Acido (2S)-2-{[(1R ó S)-1-(aminometil)propilamino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

25

225

116



5

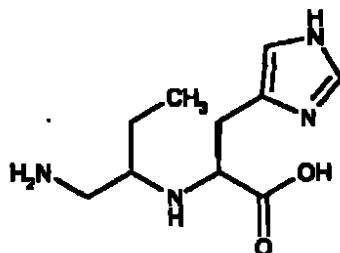
Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético a una solución agitada del producto de la preparación 21 (91 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno. Se disolvió el material resultante en una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 ml, 2N) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se purificó entonces la solución mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título, 37,3 mg, 62% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0,81 (t, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 3,33 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

HRMS: m/z 227,1511 (MH⁺), calc. 227,1503.

Ejemplo 16

Acido (2S)-{[(1S ó R)-1-(aminometil)propil]amino}-3-(1H-
imidazol-4-il)propanoico



Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético a una solución agitada del producto de la preparación 22 (167 mg, 0,49 mmol) en diclorometano (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno. Se disolvió el material resultante en una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 ml, 2N) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se purificó entonces la solución mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título, 38,7 mg, 35% de rendimiento.

227

118

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,73 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,53 (t, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

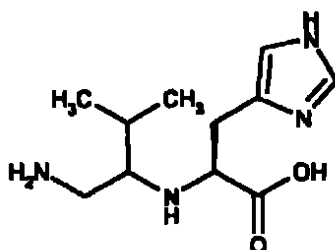
HRMS: m/z 227,1500 (MH⁺), calc. 227,1502.

5

Ejemplo 17

Acido (2S)-2-{[(1RS)-1-(aminometil)-2-metilpropil]-
amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

10



Se añadió ácido trifluoracético (2 ml) a una solución
15 agitada del producto de la preparación 23 (100 mg, 0,28
mmol) en diclorometano (1 ml) y se agitó la mezcla a
temperatura ambiente durante 17 horas. Se retiró entonces
el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se
destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno. Se
20 disolvió el residuo entonces en una solución acuosa de
hidróxido de sodio (2M, 2 ml) y se agitó a temperatura
ambiente durante 72 horas. Se purificó entonces la solución
mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R)
50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua
25 desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3). Se purificó

adicionalmente el material purificado (35 mg) mediante cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa (C18 Sep-Pak^(R)), eluyendo con agua desionizada, y después se liofilizó proporcionando el compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros), 20 mg, 30% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz), mezcla de diastereoisómeros, δ : 0,67-0,90 (4xd, 6H), 2,40-3,40 (m, 7H), 6,85-6,95 (2xs, 1H), 7,72-7,62 (2xs, 1H).

HRMS: m/z 241,1661 (MH⁺), calc. 241,1659.

TLC: metanol:acetato de etilo:amoniac 0,88:ácido acético:agua (60:12:4:4:8).

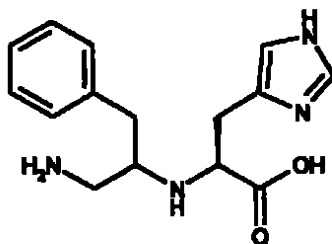
Rf= 0,52 y 0,44.

15

Ejemplo 18

Acido (2S)-2-{[(1RS)-2-amino-1-benciletillamino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

20



Se añadió ácido trifluoracético (2 ml) a una solución agitada del producto de la preparación 24 (100 mg, 0,25 mmol) en diclorometano (1 ml) y se agitó la mezcla a

229

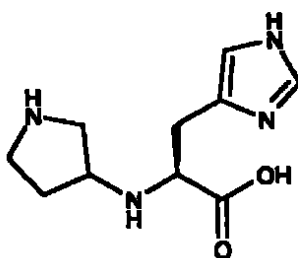
120

temperatura ambiente durante 17 horas. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno. Se disolvió el residuo entonces en una solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se purificó entonces la solución mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3) y se liofilizó el material aislado proporcionando el compuesto del título, 41 mg, 58% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 2,48-2,72 (m, 2H), 2,77-3,10 (m, 3H), 3,25-3,47 (2xm, 1H), 3,31 (d, 2H), 6,80 (2xs, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H), 7,55-7,63 (2xs, 1H).
HRMS: m/z 289,1662 (MH⁺), calc. 289,1659.

Ejemplo 19

Acido (2S)-3-(1H-imidazol-4-il)-2-[(3RS)-pirrolidinil-amino]propanoico



Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,7 ml, 5N) a una solución agitada de la preparación 20 (200 mg, 0,8 mmol) en agua desionizada (20 ml) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche.

- 5 Se purificó entonces la solución mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma rosa, 90 mg, 50% de rendimiento.

10

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz), mezcla de diastereoisómeros, δ : 1,67 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,05-3,38 (m, 5H), 6,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H).

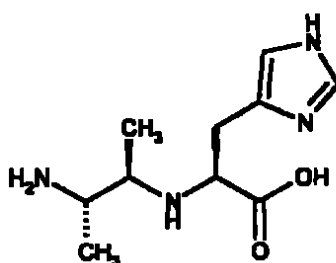
LRMS: m/z 225,3 (MH⁺)

- 15 $[\alpha]_D = +1,57$ (c 0,076, agua desionizada).

Ejemplo 20

Acido (2S)-2-{-[(1R,2S)-2-amino-1-metilpropil]amino}-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

20



- 25 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml,

2N) a una solución agitada del producto de la preparación 26 (260 mg, 7,64 mmol) en dioxano (2 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (al 50% en volumen, 4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se purificó entonces la solución mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3), proporcionando un sólido blanco que se disolvió en agua desionizada y se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice en fase inversa (C18 Sep-Pak^(R)), eluyendo con agua desionizada, proporcionando el compuesto del título, 15 mg, 9% de rendimiento.

15

RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 0,93 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 2,62-2,80 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,61 (s, 1H).

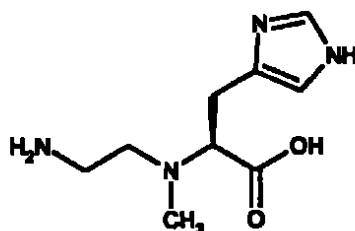
HRMS: m/z 227,1506 (MH⁺), calc. 227,1502.

20

Ejemplo 21

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)(metil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico

25



5

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución agitada del producto de la preparación 27 (900 mg, 2,8 mmol) en metanol:agua desionizada (10 ml:8 ml) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando un aceite marrón claro que se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio en exceso (1N) y se agitó durante 17 horas. Se concentró la solución a presión reducida y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico

15

20

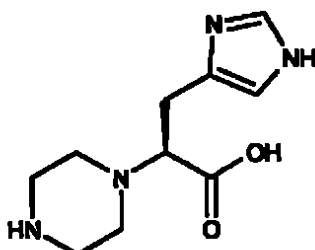
(DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 96:4), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 381 mg, 60% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60-3,37 (m, 6H), 6,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 22

Acido (2S)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(1-piperazinil)-propanoico

25



5

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (5N, 170 μ l) a una solución agitada del producto de la preparación 28 (50 mg, 0,012 mmol) en agua (unas pocas gotas) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se sometió entonces la solución a cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), y se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se suspendió el residuo en dietiléter y se volvió a evaporar, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 17 mg, 73% de rendimiento.

10

15

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ : 2,62-2,98 (m, 6H), 3,05-3,30 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

20

HRMS: m/z 225,1338 (MH⁺), calc. 225,1346.

$[\alpha]_D = +14,84$ (c 0,062, agua desionizada)

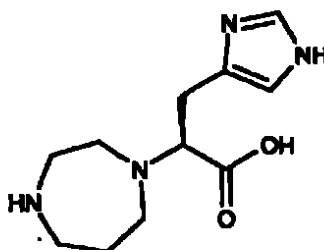
TLC: metanol:acetato de etilo:amoníaco 0,88:ácido acético:agua (60:12:4:4:8)

R_f = 0,20.

25

Ejemplo 23Acido (2S)-2-(1,4-Diacepan-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)-
propanoico

5



10

15

20

Se añadió homopiperazina (1,86 g, 18,6 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 61 (350 mg, 1,86 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se agitó la solución durante 2 horas a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 18 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua (3x20 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida, se disolvió el aceite resultante en agua desionizada y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®] 50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolventes de agua desionizada:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beis, 300 mg, 68% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ : 1,83 (m, 2H), 2,70-3,23 (m, 10H), 3,40 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

25

LRMS: m/z 239,2 (MH⁺)

Anál. encont.: C 50,79, H 7,85, N 21,31. $C_{11}H_{18}N_4O_2 \cdot 1,25 H_2O$ requiere C 50,66, H 7,92, N 21,48%.

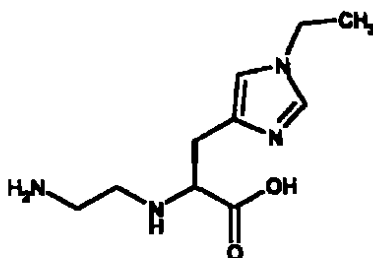
$[\alpha]_D^{25} +2,47$ (c 0,24, agua desionizada).

5

Ejemplo 24

Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1-etil-1H-imidazol-4-il)propanoico

10



Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a una
15 solución agitada del producto de la preparación 30 (118 mg,
0,32 mmol) en agua (5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo
durante 17 horas. Se dejó enfriar la mezcla hasta
temperatura ambiente y se retiró el disolvente mediante
evaporación a presión reducida. Se purificó el residuo
20 mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX[®]
50WX8-200), eluyendo con agua desionizada:amoníaco 0,88
(97:3). Se liofilizó el material aislado proporcionando el
compuesto del título, 34 mg, 47% de rendimiento.

25 RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 1,40 (t, 3H), 2,75-3,02 (m, 6H),

127

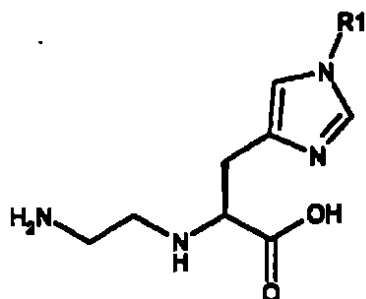
3,33 (m, 1H), 3,98 (q, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

HRMS: m/z 227,1492 (MH⁺); calc. 227,1503.

Ejemplos 25-40

- 5 Se prepararon los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados de fórmula general:

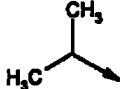
10

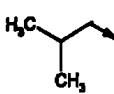
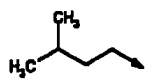


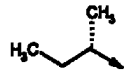
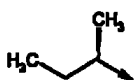
- 15 mediante un procedimiento similar al del ejemplo 24, utilizando los productos correspondientes de las preparaciones 31-46.

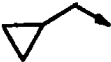
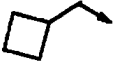
N° ejemplo	R ¹	Rendimiento (%)	Datos analíticos
25 ¹		55	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,78 (q, 2H), 2,77-3,01 (m, 6H), 3,31 (m, 1H), 3,90 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,52 (s, 1H). LRMS: m/z 241,1 (MH ⁺)

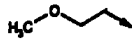
26 ¹		82	RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,70 (t, 3H), 1,05 (q, 2H), 1,57 (m, 2H), 2,57-2,73 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3,08 (t, 1H), 3,78 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H). HRMS: m/z 255,1824 (MH⁺), calc. 255,1816 Anál. encont.: C 55,79, H 8,65, N 21,96. C₁₂H₂₂N₄O₂·0,22 H₂O requiere C 55,80, H 8,76, N 21,69%

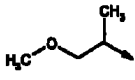
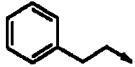
27 ¹		38	RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 2,78-3,05 (m, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,93 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H). HRMS: m/z 269,1978 (MH⁺), calc. 269,1972. Anál. encont.: C 54,21, H 8,83, N 19,32. C₁₃H₂₄N₄O₂·1,2 H₂O requiere C 53,85, H 9,18, N 19,32%.
28 ²		96	RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 1,45 (d, 6H), 2,72-3,03 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H). HRMS: m/z 241,1662 (MH⁺), calc. 241,1659.

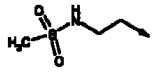
29 ¹		54	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0,90 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,77-3,03 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). HRMS: m/z 255,1825 (MH ⁺), calc. 255,1816
30 ¹		65	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0,93 (d, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 2,73-3,05 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,97 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,53 (s, 1H). HRMS: m/z 269,1980 (MH ⁺), calc. 269,1972. Anál. encont.: C 51,94, H 8,99, N 18,53. C ₁₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·1,80 H ₂ O requiere C 51,60, H 9,26, N 18,52%

31 ^{1,3}		3	RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,66 (t, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,66-2,84 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H). HRMS: m/z 255,1827 (MH⁺), calc. 255,1816
32 ^{1,4}		27	RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,66 (t, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 3,29 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H). HRMS: m/z 255,1825 (MH⁺), calc. 255,1816

33		10	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 0,37 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,20 (m, 1H), 2,75-3,03 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H). HRMS: m/z 253,1661 (MH ⁺), calc. 253,1659
34 ¹		53	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ: 1,70-2,10 (m, 6H), 2,60-3,10 (m, 7H), 3,35 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). HRMS: m/z 267,1822 (MH ⁺), calc. 267,1816. Anál. calc.: C 53,74, H 8,43, N 19,30. C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·1,3H ₂ O requiere C 53,92, H 8,50, N 19,34%.

35		2,5	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 300 MHz) δ : 2,75-2,93 (m, 5H), 2,98 (dd, 1H), 3,33 (s+m, 4H), 3,62 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s, 1H). HRMS: m/z 257,1607 (MH ⁺), calc. 257,1608
36 ¹		55	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ : 1,90 (m, 2H), 2,64-2,82 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 3,28 (t, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,57 (s, 1H). HRMS: m/z 257,1618 (MH ⁺), calc. 257,1608. Anál. encont.: C 47,43, H 7,81, N 19,98. C ₁₁ H ₂₀ N ₄ O ₃ ·1,3 H ₂ O requiere C 47,23, H 8,14, N 20,03%

37 ²		28	RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,43 (d, 3H), 2,82 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,55 (d, 2H), 4,38 (q, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,58 (s, 1H). HRMS: m/z 271,1770 (MH⁺), calc. 271,1765
38 ¹		42	RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 2,61-3,13 (m, 8H), 3,31 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,13-7,40 (m, 4H). HRMS: m/z 303,1823 (MH⁺), calc. 303,1816. Anál. encont.: C 58,13, H 7,51, N 17,06. C₁₀H₁₂N₄O₂·1,6 H₂O requiere C 58,02, H 7,67, N 16,92%

39		64	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 2,78-3,01 (m, 5H), 3,34 (m, 2H), 4,58 (d, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,54 (s, 1H). HRMS: m/z 239,1510 (MH ⁺), calc. 239,1503. Anál. calc.: C 50,64, H 7,56, N 21,03. C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ ·1,3 H ₂ O requiere C 50,48, H 7,93, N 21,41%
40		14	RMN- ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ: 2,78-3,00 (m, 9H), 3,35 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,58 (s, 1H). HRMS m/z 320,1391 (MH ⁺), calc. 320,1387.

Notas al margen:

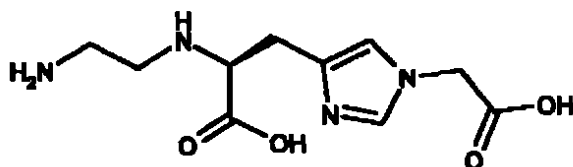
- 5
1. Uso de ácido sulfúrico concentrado (4M) en lugar de ácido clorhídrico concentrado (6M)
 2. Uso de ácido sulfúrico concentrado (2M) en lugar de ácido clorhídrico concentrado (6M)
 3. Se purificó el producto aislado adicionalmente utilizando una columna Hypersil Hupercarb™

de 5 μ m, utilizando un gradiente de elución de agua:ácido trifluoroacético:acetonitrilo (100:0,1:0 a 50:0,05:50), y después se volvió a someter a cromatografía de intercambio iónico (como en el ejemplo 24).

4. Se purificó adicionalmente el producto como se describe en la nota (3), pero utilizando un gradiente de elución de agua:ácido trifluoroacético:metanol (100:0,1:0 a 50:0,05:50).
- 5

Ejemplo 41Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-[1-(carboximetil)-1H-imidazol-4-il]propanoico

5



10

Se disolvió el producto de la preparación 47 (145 mg, 0,296 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (4 ml) y se calentó la solución a reflujo durante 18 horas. Se purificó la mezcla enfriada directamente mediante cromatografía de intercambio iónico (DOWEX^(R) 50WX8-200), eluyendo con amoníaco 0,88:agua (3:97). Se trituró el aceite resultante con metanol, proporcionando un sólido que se liofilizó, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 61 mg, 77% de rendimiento.

15

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 2,80 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

20

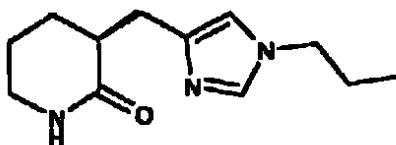
HRMS: m/z 257,1255 (MH⁺), calc. 257,1245.

Anál. encont.: C 42,66, H 6,63, N 20,29. C₁₀H₁₆N₄O₄·1,3 H₂O require C 42,95, H 6,70, N 20,03%.

Ejemplo 42

25

(2S)-3-[(1-n-Propil-1H-imidazol-4-il)metil]-2-piperidinona



5 Se trató el compuesto de la preparación 11 (500 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (15 ml) con ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró entonces la mezcla de reacción a presión reducida y se neutralizó el residuo
10 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se concentró entonces hasta sequedad la mezcla resultante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco
15 0,88 (99,8:0:0,2 a 94,8:5:0,2), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 250 mg, 73% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ: 0,87 (t, 3H), 1,39-1,84 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H),
20 3,21 (m, 2H), 3,77 (t, 2H), 5,61 (s a, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

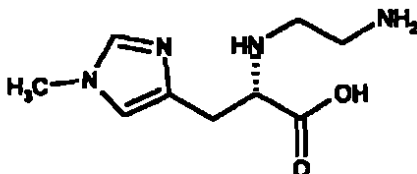
LRMS: m/z 222 (MH⁺).

Anál. calc.: C 61,44, H 8,85, N 17,86. C₁₂H₁₉N₃O·0,75 H₂O requiere C 61,38, H 8,80, N 17,89%.

25 [α]_D = -51,6 (c 0,095, metanol).

Ejemplo 43Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoico

5



10

15

20

25

Se añadió una solución de hidróxido de sodio 2M (0,61 ml, 1,22 mmol) a una solución del aminoácido protegido de la preparación 90 (200 mg, 0,61 mmol) en dioxano (2 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y se agitó la solución durante 24 horas adicionales, después se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua y se purificó mediante cromatografía en columna sobre resina de intercambio iónico Amberlyst^(R) 15, eluyendo con una solución acuosa al 5% de amoniac. Se obtuvo el producto después de liofilizar en forma de una goma, 80 mg, 55% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ : 2,61-2,79 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

LRMS (ES⁻): m/z 211 (M-H)⁻

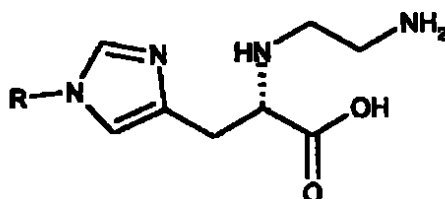
$[\alpha]_D = -5,83$ (c 0,12, metanol)

Anál. encont.: C 45,63, H 7,68, N 23,15, C₉H₁₆N₄O₂·1,45 H₂O requiere C 45,35, H 7,99, N 23,50%.

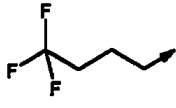
Ejemplos 44 a 47

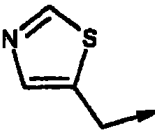
Se prepararon los siguientes ejemplos de estructura general:

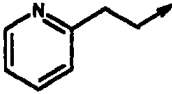
5

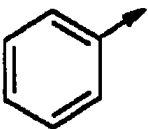


a partir de los correspondientes aminoácidos protegidos
(preparaciones 91-94), siguiendo un procedimiento similar
10 al descrito en el ejemplo 43.

Ejemplo	R	Rend. (%)	Datos
44 ¹		47 sólido blanco	RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1,99 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 3,32 (t, 1H), 3,98 (t, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,58 (s, 1H). LRMS: m/z 309 (MH⁺) $[\alpha]_D = -0,75$ (c 0,16 metanol) Anál. calc.: C 45,25, H 6,31, N 17,53. C₁₂H₁₉F₂N₄O₂·0,5 H₂O requiere C 45,42, H 6,35, N 17,66%

45 ²	 <chem>Cc1ccsc1</chem>	49 sólido blanco	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ : 2,63-2,81 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,84 (s, 1H). LRMS (ES ⁺): m/z 294 (M-H) ⁺ [α] _D ²⁰ = -5,00 (c 0,10, metanol) Anál. calc.: C 46,27, H 5,81, N 21,91. C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂ S·1,0 H ₂ O requiere C 45,94, H 6,12, N 22,32%

46		52 sólido	RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 2,28 (dd, 1H), 2,68 (m, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,18 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H). LRMS: m/z 326 (MNa⁺) [α]_D²⁰ -4,17 (c 0,12, metanol) Anál. encont.: C 56,28, H 7,15, N 21,68. C₁₃H₁₁N₃O₂·1,0 H₂O requiere C 56,06, H 7,21, N 21,79%

47		65 sólido beis	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ: 2,70-2,90 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,92 (s, 1H). LRMS: m/z 297 (MNa ⁺) [α] _D : +8,45 (c 0,09, metanol) Anál. calc.: C 55,68; H 6,95, N 18,29. C ₁₄ H ₁₁ N ₄ O ₂ ·1,5 H ₂ O requiere C 55,80, H 7,02, N 18,59%

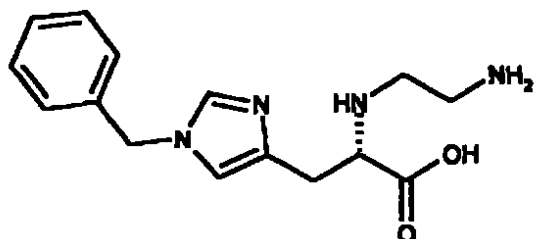
1= se utilizó agua como eluyente de la columna

2= se purificó el producto sobre resina de intercambio iónico DOWEX[®] 50WX8-200, utilizando

5 agua:amoníaco 0,88 (95:5) como eluyente

Ejemplo 48Acido (2S)-2-[(2-aminoetil)amino]-3-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)propanoico

5



Se calentó a 115°C de temperatura durante 36 horas una
10 solución del compuesto de la preparación 95 (288 mg, 0,57
mmol) en ácido sulfúrico 4M (10 ml). Se neutralizó la
solución enfriada utilizando una solución de hidróxido de
sodio 1M, después se pasó a través de una columna de
intercambio iónico Amberlyst^(®) 15, eluyendo con amoníaco
15 acuoso al 5%. Se obtuvo el producto en forma de una goma
después de liofilización, 70 mg, 39% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 2,40 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,58
(m, 4H), 3,14 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,14 (d,
2H), 7,22 (m, 3H), 7,50 (s, 1H).

20 LRMS: m/z 289 (MH⁺)

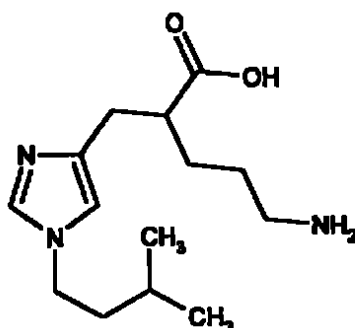
[α]_D = +1,00 (c 0,14, metanol)

Anál. calc.: C 56,96, H 7,17, N 17,63. C₁₅H₂₀N₄O₂·1,5 H₂O
requiere C 57,13, H 7,35, N 17,77%.

25

Ejemplo 49Acido (+)-5-amino-2-[(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico

5



10 Se añadió una solución de hidróxido de sodio (192 mg, 4,80 mmol) en agua (6 ml) a una solución del compuesto de la preparación 105 (420 mg, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se agitó vigorosamente la reacción durante 72 horas. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado (6

15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (50 ml), y se purificó la solución mediante cromatografía en columna sobre resina de intercambio iónico Amberlyst^(R) 15, utilizando un gradiente de elución de agua:amoníaco 0,88 (100:0 a 98:2), proporcionando el compuesto del título, 120 mg, 35% de rendimiento.

20 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ : 0,72 (d, 6H), 1,23-1,40 (m, 3H), 1,46 (m, 4H), 2,30-2,43 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,42 (s, 1H).

25

LRMS (ES⁻): m/z 266 (M-H)⁻.

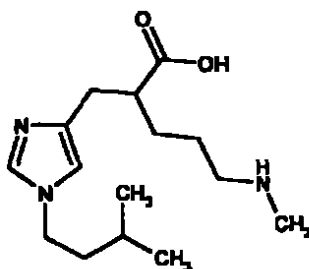
Anál. calc.: C 58,60, H 9,62, N 14,56. C₁₄H₂₅N₃O₂·1,0 H₂O
requiere C 58,92, H 9,54, N 14,72%.

5

Ejemplo 50

Acido (+)-2-[(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]-5- (metilamino)pentanoico

10



15

20

Se calentaron a reflujo durante 18 horas una solución del compuesto de la preparación 106 (170 mg, 0,65 mmol) en dioxano (1 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2 ml). Se concentró la mezcla enfriada a presión reducida a temperatura ambiente, y se disolvió el residuo en agua (50 ml). Se purificó la solución mediante cromatografía en columna sobre resina de intercambio iónico Amberlyst[®] 15, utilizando un gradiente de elución de agua:amoníaco 0,88 (100:0 a 98:2). La liofilización proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 120 mg, 66% de rendimiento.

25

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 0,75 (d, 6H), 1,25-1,42 (m, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,34-2,44 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,62 (dd,

1H), 2,86 (m, 2H), 3,82 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,43 (s, 1H).

LRMS: m/z 282,2 (MH⁺)

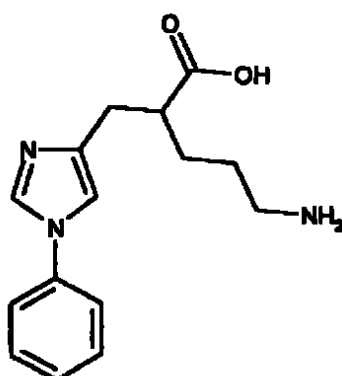
Anál. encont.: C 58,56, H 9,73, N 13,61. C₁₅H₂₇N₃O₂·1,45 H₂O

5 requiere C 58,59, H 9,80, N 13,66%.

Ejemplo 51

Acido (+)-5-amino-2-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]- pentanoico

10



15

Se añadió una solución de hidróxido de litio (2 ml, 1M, 2 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 108 (240 mg, 0,68 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó la solución a presión reducida, se disolvió el residuo en agua, y se purificó la solución mediante cromatografía en columna sobre resina de

20

25

intercambio iónico Amberlyst[®] 15, utilizando un gradiente de elución de agua:amoníaco 0,88 (100:0 a 95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca, 88 mg, 45% de rendimiento.

5 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 1,43 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,83 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,88 (s, 1H).

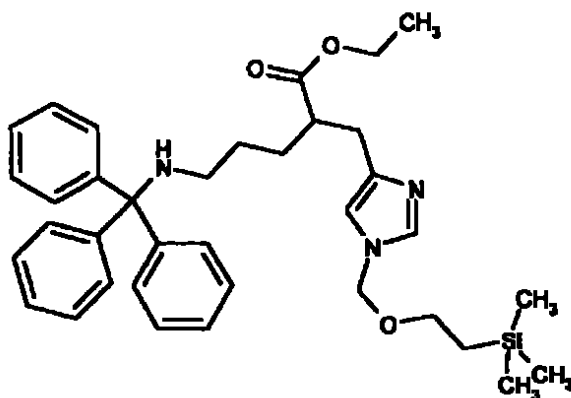
LRMS: m/z 296 (MNa⁺)

10 Anál. encont.: C 62,21, H 7,01, N 14,55. C₁₅H₁₉N₃O₂·1,0 H₂O requiere C 61,84, H 7,27, N 14,42%.

Preparación 1

2-[(1-{[2-(Trimetilsilil)etoxilmetil]-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(tritilamino)pentanoato de (+)-etilo

15



20

Se hidrogenó a 1,5 atm y temperatura ambiente durante 72 horas una mezcla de alquenos de la preparación 49 (460 mg, 0,77 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (100 mg) en etanol

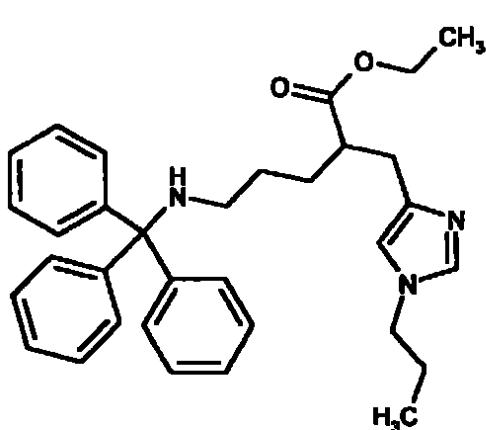
25

(25 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de Arbocel™, se lavó con etanol (200 ml) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el aceite residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo:pentano (50:50) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 150 mg, 33% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0,02 (s, 9H), 0,95 (t, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,64-2,79 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 3,42 (t, 2H), 4,09 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,22 (m, 7H), 7,42 (d, 6H).

Preparación 2

2-[(1-n-Propil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(tritolamino)-pentanoato de (+)-etilo

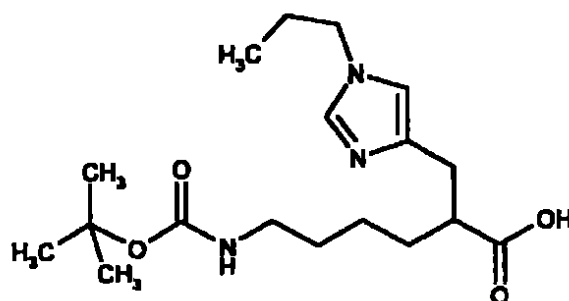


Se añadió en porciones borohidruro de sodio (7,2 g, 190

mmol) durante 2 horas a una solución de alquenos de la
preparación 50 (3,2 g, 6,3 mmol) y cloruro de cobre (I)
(928 mg, 9,5 mmol) en metanol (120 ml), manteniendo la
temperatura de reacción a aproximadamente 45°C, y se agitó
5 la reacción a esta temperatura durante 2 horas (se
añadieron dos porciones adicionales de cloruro de cobre (I)
(310 mg, 3,1 mmol) después de aproximadamente 40 y 80
minutos). Se filtró la mezcla de reacción a través de
Arbocel™ y se concentró el filtrado a presión reducida. Se
10 repartió el residuo entre acetato de etilo y agua, se
separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato
de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos
(Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Se purificó
el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre
15 gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de
acetato de etilo:pentano (50:50 a 100:0), proporcionando
el compuesto del título, 2 g, 62% de rendimiento.
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,88 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,55
(m, 4H), 1,76 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,62-2,80 (m, 2H),
20 2,86 (dd, 1H), 3,79 (t, 2H), 4,07 (q, 2H), 6,60 (s, 1H),
7,18 (m, 3H), 7,24 (m, 7H), 7,43 (d, 6H).
LRMS: m/z 510 (MH⁺).

Preparación 3

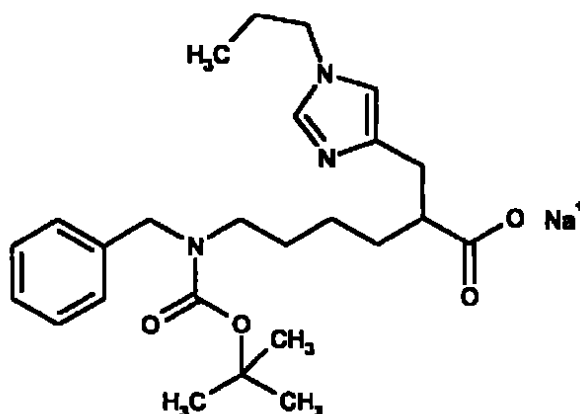
25 Acido (+)-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-n-propil-

1H-imidazol-4-il)metilhexanoico

Se añadió una solución del compuesto de la preparación 4 (32 mg, 0,07 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y etanol (50 μl) a una solución enfriada (a -78°C) de sodio (20 mg, 0,87 mmol) en amoníaco 0,88 (3 ml), y se agitó la solución durante 15 minutos, hasta que desapareció el color azul. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente, se evaporó el amoníaco y después se concentró la solución restante a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de intercambio iónico sobre resina DOWEX^(R) (50WX8-200), eluyendo con un gradiente de disolvente de agua:amoníaco 0,88 (100:0 a 97:3), proporcionando el compuesto del título, 17 mg, 69% de rendimiento.

RMN- ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ : 0,90 (t, 3H), 1,42 (m, 13H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,57-2,68 (m, 2H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

LRMS: m/z 354,3 (MH^+).

Preparación 46-[Bencil(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]hexanoato de sodio

10

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 ml, 2N) a una solución del éster de la preparación 5 (50 mg, 0,106 mmol) en dioxano (2 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1), proporcionando el compuesto del título, 32 mg, 65% de rendimiento.

20

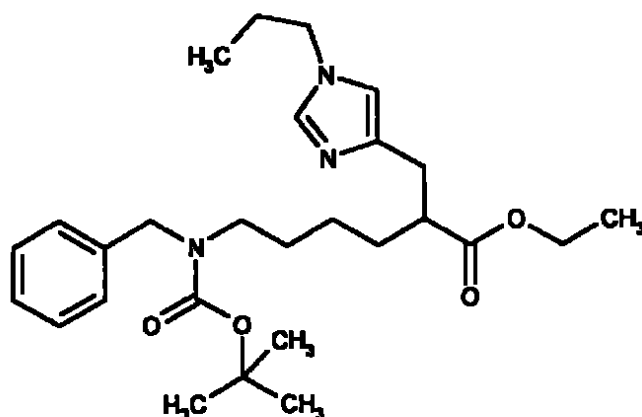
RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 0,88 (t, 3H), 1,15-1,57 (m, 15H), 1,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H).

25

LRMS: m/z 444,7 (MH⁺).

Preparación 5

6-[Bencil(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]hexanoato de (+)-etilo



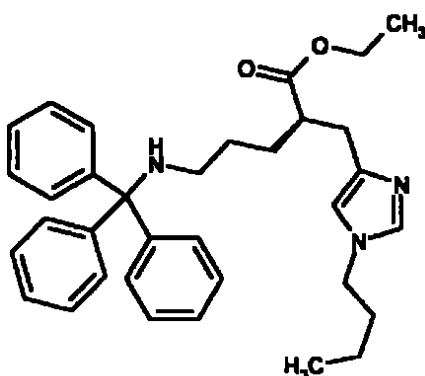
Se hidrogenó a 1 atm y temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de los alquenos de la preparación 51 (620 mg, 1,32 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (70 mg) en metanol (50 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de Aebocel™, y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de una goma transparente, que se utilizó sin purificación adicional.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,38-1,66 (m, 13H), 1,78 (m, 2H), 2,61-2,80 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 3,04-3,22 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 4,06 (q, 2H), 4,40 (s a, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,18-7,37 (m, 6H).

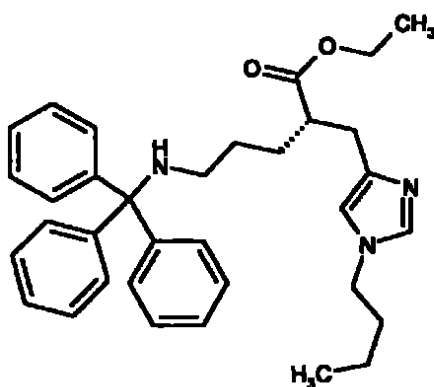
LRMS: m/z 472,4 (MH⁺).

Preparación 6

(2R)-2-[(1-n-Butil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-
(tritolamino)pentanoato de etilo

y Preparación 7

(2S)-2-[(1-n-Butil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-
(tritolamino)pentanoato de etilo



Se resolvió el compuesto racémico de la preparación 8 mediante HPLC, utilizando una columna Chiracel^(R) OD 250 (20 mm) y hexano:etanol:dietilamina (85:15:0,45) como eluyente a una velocidad de 10 ml/minuto, proporcionando el compuesto del título de la preparación 6, 98% ee.

266

157

Tiempo de retención: 13,36 minutos.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,45-1,78 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,62-2,79 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,81 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,24 (m, 7H), 7,43 (d, 6H)

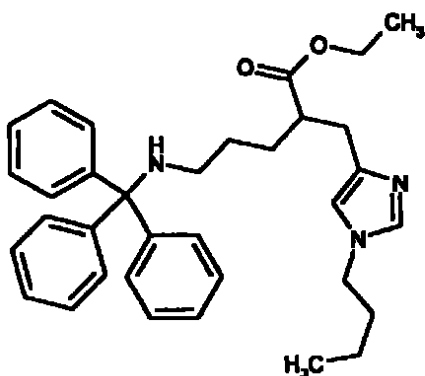
y el compuesto del título de la preparación 7, 94,2% ee,

Tiempo de retención: 14,91 minutos.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,45-1,78 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,62-2,79 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,81 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,24 (m, 7H), 7,43 (d, 6H).

Preparación 8

2-[(1-n-Butil-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(tritolamino)-pentanoato de (+)-etilo



Se añadió en porciones borohidruro de sodio (871 mg, 23 mmol) durante 1 hora a una solución del alqueno de la preparación 52 (400 mg, 0,76 mmol) y cloruro de cobre (I)

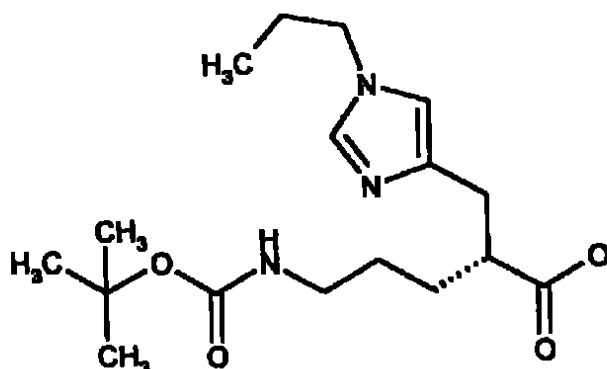
(112 mg, 1,15 mmol) en metanol (15 ml). El análisis TLC
mostró que quedaba material de partida, de modo que se
añadieron cloruro de cobre (I) (75 mg, 0,76 mmol) y
borohidruro de sodio (290 mg, 7,7 mmol) adicionales, y se
5 agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas
adicionales. Se filtró la mezcla de reacción a través de
Arbocel™, se concentró el filtrado a presión reducida y se
repartió el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se
separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato
10 de etilo (2x), se secaron los extractos orgánicos reunidos
(Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida,
proporcionando el compuesto del título, 185 mg, 47% de
rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,27
15 (m, 2H), 1,48-1,77 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 2,62-2,79 (m,
2H), 2,88 (dd, 1H), 3,82 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 6,60 (s,
1H), 7,17 (m, 3H), 7,24 (m, 7H), 7,43 (d, 6H).

Preparación 9

20 (2R)-5-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-2-[(1-n-propil-1H-
imidazol-4-il)metil]pentanoato de litio

5



10

15

Se añadieron agua (2 ml) e hidróxido de litio monohidratado (81 mg, 1,93 mmol) a una solución de la lactama de la preparación 10 (207 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 23 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:0 a 90:10:1), proporcionando el compuesto del título, 200 mg, 92% de rendimiento.

20

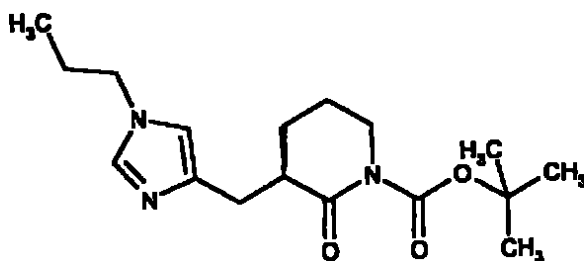
RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,45-1,62 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H).

LRMS (ES⁻): m/z 338 (M-H)⁻.

Preparación 10

25

(3R)-2-Oxo-3-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-yl)methyl]-1-piperidinecarboxilato de (-)-terc-butilo

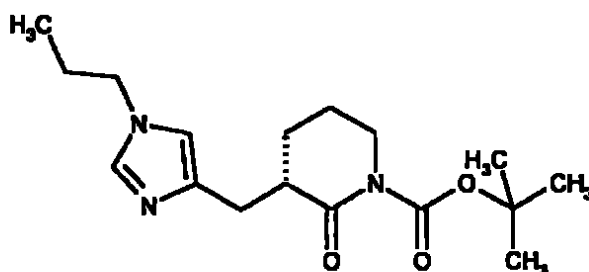


5

y Preparación 11

(3S)-2-Oxo-3-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-
piperidincarboxilato de (+)-terc-butilo

10



15 Se hidrogenó a 4 atm y 60°C de temperatura durante 18 horas una mezcla del alqueno de la preparación 53 (6,6 g, 20,6 mmol) y negro de paladio (700 mg) en etanol (120 ml). Se filtró la mezcla enfriada a través de Arbocel™, se lavó con acetato de etilo, y se concentró el filtrado a presión

20 reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3), proporcionando el racemato de los compuestos del título en forma de un aceite amarillo, 4,3 g, 65% de rendimiento. Se resolvió este

25 compuesto racémico mediante HPLC utilizando una columna

Chiracel^(R) OG 250 (20 mm) y hexano:isopropanol (70:30) como eluyente a una velocidad de 10 ml/minuto, proporcionando el compuesto del título de la preparación 10, 1,56 g, 99,5% ee.

5 Tiempo de retención: 10,10 minutos.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0,92 (t, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,65-2,88 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

10 LRMS:m/z 322,5 (MH⁺).

$[\alpha]_D = -34,34$ (C 0,12, diclorometano)

y el compuesto del título de la preparación 11, 1,56 g, 98,9% ee,

Tiempo de retención: 15,23 minutos.

15 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 0,92 (t, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 2,63-2,85 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,90-3,98 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

LRMS: m/z 322,3 (MH⁺)

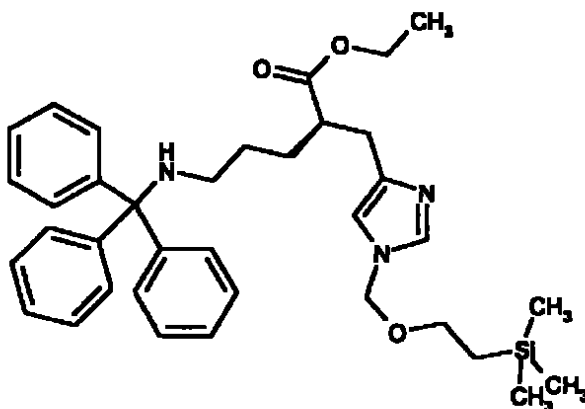
20 $[\alpha] = + 27,7$ (c 0,22, diclorometano)

Preparación 12

(2R)-2-[(1-{[2-Trimetilsilil]etoxilmetil}-1H-imidazol-4-il)metil]-5-(tritolamino)pentanoato de etilo

162

5

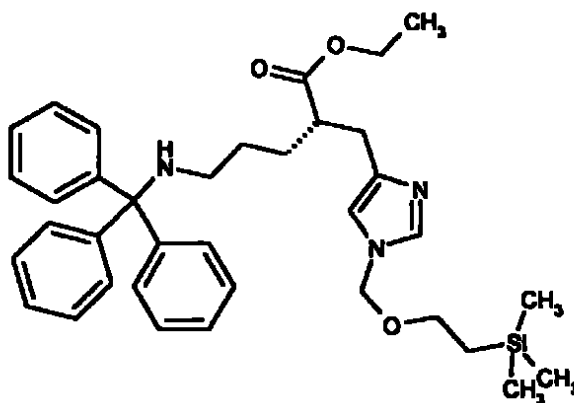


y Preparación 13

10

(2S)-2-[(1-([2-trimethylsilyl]ethoxymethyl)-1H-imidazol-4-yl)methyl]-5-(tritylamino)pentanoate of ethyl

15



20

Se resolvió el compuesto de la preparación 1 mediante HPLC, utilizando una columna Chiracel^(R) OD 250 (20 mm) y hexano:isopropanol:dietilamina (90:10:0,5) como eluyente a 10 ml/minuto, proporcionando el compuesto del título de la preparación 12, con un 25% de rendimiento, 99,4% ee.

25

Tiempo de retención: 16,90 minutos.

RMN-H (CDCl₃, 400 MHz) δ : -0,02 (s, 9H), 0,95 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,44-1,66 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 3,42 (t, 2H), 4,09 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,22 (m, 7H), 7,42 (d, 6H).

LRMS: m/z 598,7 (MH⁺)

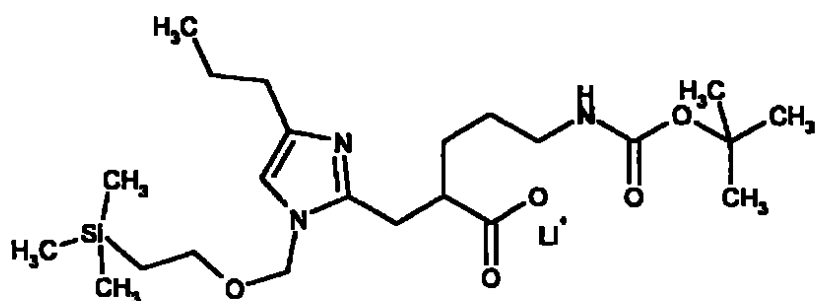
y el compuesto del título de la preparación 13, con un 36% de rendimiento, 96,5% ee.

Tiempo de retención: 22,27 minutos.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : -0,02 (s, 9H), 0,95 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,44-1,66 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 3,42 (t, 2H), 4,09 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,22 (m, 7H), 7,42 (d, 6H).

Preparación 14

5-[(terc-Butoxicarbonil)aminol-2-[(4-propil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxilmetil]-1H-imidazol-2-il)-metil]pentanoato de litio



Se añadió hidróxido de litio monohidratado (42 mg, 0,99 mmol) a una solución de la lactama de la preparación 15 (150 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1,5 ml), y se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (90:10) como eluyente, proporcionando el compuesto del título, 108 mg, 70% de rendimiento.

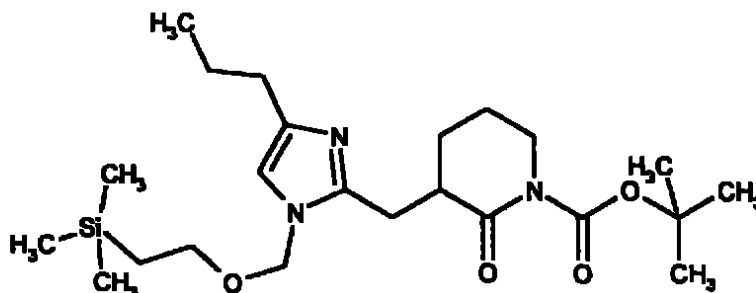
RMN-¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ : 0,00 (s, 9H), 0,96 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,54 (m, 3H), 1,63 (m, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,16 (dd, 1H), 3,60 (t, 2H), 5,34 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,07 (s, 1H).
LRMS: m/z 470,3 (MH⁺).

15

Preparación 15

2-Oxo-3-[(4-n-propil-1-([2-(trimetilsilil)etoxilmetil]-1H-imidazol-2-il)metil]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo

20



25

Se obtuvo el compuesto del título con un 75% de rendimiento a partir del alqueno de la preparación 54, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 10/11.

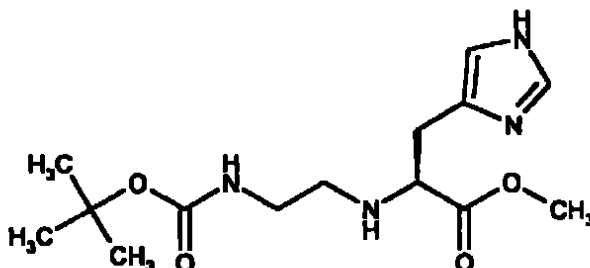
5 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: -0,02 (s, 9H), 0,82-0,98 (m, 5H), 1,50 (s, 9H), 1,60 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,74 (dd, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 6,59 (s, 1H).

10 LRMS: m/z 452,4 (MH⁺).

Preparación 16

(2S)-2-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

15



20

Se añadieron éster metílico de L-histidina (7,93 g, 32,8 mmol) y acetato de sodio (10,75 g, 131 mmol) a una solución agitada de N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (5,22 g, 32,8 mmol) en metanol (100 ml). Se añadieron tamices

25 moleculares de 4Å y cianoborohidruro de sodio (4,12 g, 65,6

mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2N, 4 ml) y se alcalinizó entonces la mezcla con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a pH 10. Se filtró la mezcla para retirar el sólido, que se lavó con metanol. Se retiró el metanol mediante evaporación a presión reducida y se extrajo la solución acuosa residual con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se secaron entonces los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (96:4 a 92:8), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 8,07 g, 79% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,22 (s a, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,02 (s a, 2H), 7,91 (s, 1H).

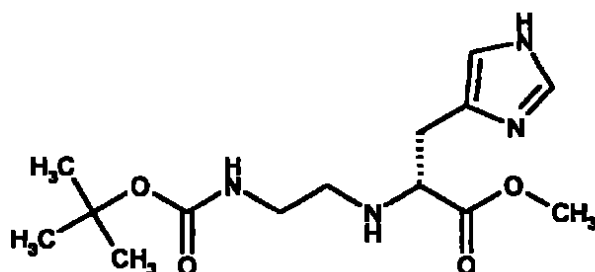
LRMS: m/z 313,1 (MH⁺).

20

Preparación 17

(2R)-2-((2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil)amino)-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

25



5

Se preparó el compuesto del título a partir de éster metílico de D-histidina, según el procedimiento descrito en la preparación 16.

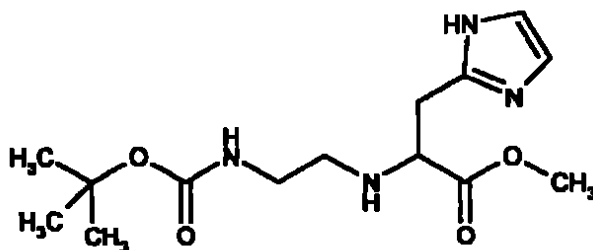
10 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,57 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

LRMS: m/z 313 (MH⁺).

15

Preparación 18

2-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(1H-imidazol-2-il)propanoato de (+)-metilo



20

25

Se disolvió una solución de la amina de la preparación 55 (183 mg, 10,8 mmol) en metanol (7 ml) y se añadió N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (172 mg, 10,8 mmol). Se

añadieron acetato de sodio (354 mg, 43,2 mmol), tamices
moleculares de 4Å y después cianoborohidruro de sodio (135
mg, 21,6 mmol), y se agitó la mezcla resultante a
temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió entonces
5 ácido clorhídrico acuoso (2N, 1 ml), se agitó completamente
la mezcla de reacción y después se alcalinizó con una
solución acuosa saturada de carbonato de sodio a pH 10. Se
filtró entonces la mezcla resultante para retirar el sólido
y se extrajo el filtrado con acetato de etilo (2x). Se
10 secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se
filtraron y se concentraron después a presión reducida. Se
purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre
gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de
metanol:diclorometano (1:99 a 5:95), proporcionando el
15 compuesto del título, 105 mg, 31% de rendimiento.
RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 2,58 (m, 1H), 2,74
(m, 1H), 3,11 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 7,10 (s,
2H).

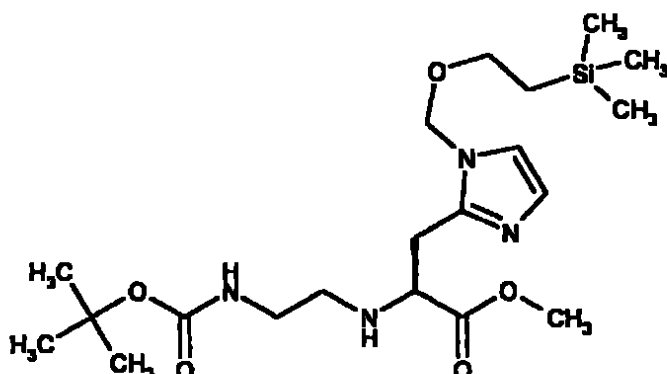
20

Preparación 19

(2S)-2-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(1-
{[2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-2-
il)propanoato de metilo

25

5



Se disolvió una solución de la amina de la preparación 56 (120 mg, 0,40 mmol) en metanol (3,5 ml) y se añadió N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (51 mg, 0,33 mmol). Se añadieron acetato de sodio (131 mg, 1,60 mmol), tamices moleculares de 4Å y después cianoborohiduro de sodio (50 mg, 0,80 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió entonces ácido clorhídrico acuoso (1N, 1 ml), se agitó la mezcla de reacción por completo y después se alcalinizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a pH 10. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2x) y se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (55:5:0,5), proporcionando el compuesto del título, 30 mg, 21% de rendimiento.

RMN-H (CDCl₃, 300 MHz) δ : -0,02 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 1,29

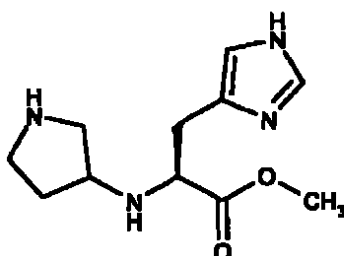
(s, 9H), 2,63 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 5,21 (dd, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,97 (s, 1H),

5 LRMS: m/z 443,3 (MH⁺).

Preparación 20

(2S)-3-(1H-Imidazol-5-il)-2-[(3RS)-pirrolidinilaminol]-
propanoato de metilo

10



15 Se hidrogenó una solución del producto de la preparación
25 (0,4 g, 1,22 mmol) en ácido acético (30 ml) sobre
catalizador de paladio (al 10% sobre carbón, 50 mg) a 50°C
de temperatura y 3,5 atm durante 72 horas. Se filtró la
solución sobre ArbocelTM/HyfloTM y se concentró el filtrado
20 a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en
diclorometano y se extrajo con una solución acuosa saturada
de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml). Se concentró la fase
acuosa a presión reducida y se trituro el sólido blanco
resultante con acetato de etilo en caliente (2 x 50 ml),
25 después con metanol en caliente (2 x 50 ml). Se reunieron

los extractos de metanol y se evaporaron a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (80:20:2) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (80:20:5), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite naranja, 200 mg, 70% de rendimiento.

RMN-¹H (300 MHz, D₂O), mezcla de diastereoisómeros, δ: 1,70 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 3,10-3,47 (m, 4H), 3,58 (2xs, 2x1/2H), 3,61 (m, 1H), 6,98 (2xs, 2x1/2H), 8,00 (2xs, 2x1/2H).

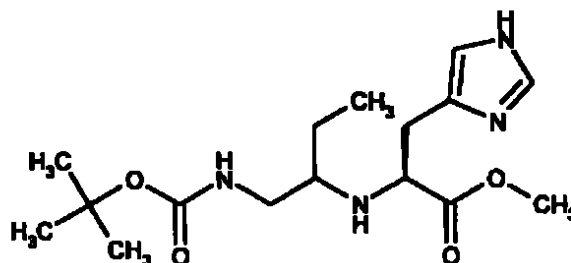
HRMS: m/z 239,1514 (MH⁺), calc. 239,1503.

15

Preparaciones 21 y 22

(2S)-2-(((1R ó S)-1-(((terc-Butoxicarbonil)aminometil)-propil)aminol-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo y (2S)-2-(((1S ó R)-1-(((tercbutoxicarbonil)aminometil)-propil)aminol-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

20



25

Se añadieron diclorhidrato de éster metílico de L-histidina (945 mg, 3,9 mmol) y acetato de sodio (1,28 g, 15,6 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 77 (730 mg, 3,9 mmol) en metanol (50 ml). Se añadieron tamices
5 moleculares de 4Å y cianoborohidruro de sodio (491 mg, 7,8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado hasta 10 ml a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2N, 2 ml) y se agitó la mezcla durante 2 minutos.
10 Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna
15 sobre gel de sílice (columna Biotage™), eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (95:5 a 90:10), proporcionando el compuesto del título de la preparación 21, 178 mg, 13% de rendimiento.
RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0,90 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 2,30 (m a, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,20 (m a, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,21 (s a, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).
LRMS: m/z 341,2 (MH^+)
TLC: diclorometano:metanol (90:10), R_f = 0,48.

Y la preparación 22, 271 mg, 20% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,82 (t, 3H), 1,23-1,42 (m, 2H),
1,45 (s, 9H), 2,50 (m a, 1H), 2,80 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H),
3,03-3,18 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,30 (s a,
5 1H), 6,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

LRMS: m/z 341,3 (MH⁺)

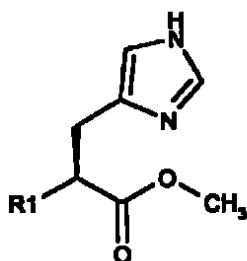
TLC: diclorometano:metanol (90:10) R_f= 0,41.

Preparaciones 23-26

10

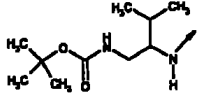
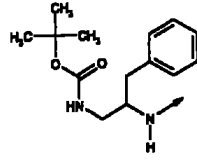
Se prepararon los compuestos de las siguientes
preparaciones tabuladas de fórmula general:

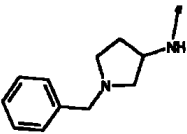
15



20

mediante un procedimiento similar al de la preparación,
utilizando diclorhidrato de éster metílico de L-histidina
y los materiales de partida aldehído/cetona apropiados
(productos de las preparaciones 78-80 ó 1-bencil-3-
pirrolidinona comercialmente disponible).

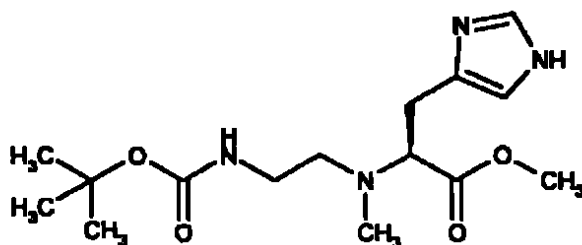
N° prep.	R ¹	Rend. (%)	Datos analíticos
23		48	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz), mezcla de diastereoisómeros, δ: 0,78-0,98 (4xd, 6H), 1,43 (2xs, 9H), 1,69 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,78-3,28 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 3,73 (2xs, 3H), 5,20 (s a, 1H), 6,82 (2xs, 1H), 7,58 (2xs, 1H). TLC: acetato de etilo:metanol (90:10) Rf= 0,27
24		45	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz), mezcla de diastereoisómeros, δ: 1,45 (2xs, 9H), 2,50-3,30 (m, 7H), 3,45-3,70 (2xm, 1H), 3,63-3,73 (2xs, 3H), 5,07 (m a, 1H), 6,65-6,78 (2xs, 1H), 7,10-7,58 (m + 2xs, 6H). LRMS: m/z 402,6 (MH ⁺)

25	 <chem>N[C@@H]1CCCN(C1)Cc2ccccc2</chem>	37	RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz), mezcla de diastereoisómeros, δ: 1,53 (m, 1H), 2,00 (m, 1/2H), 2,13 (m, 1/2H), 2,30-2,60 (m, 2H), 2,63-2,81 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,67 (s, 1/2H), 3,73 (s, 1/2H), 6,80 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,41 (s, 1/2H), 7,47 (s, 1/2H). LRMS: m/z 329,4 (MH⁺) Anál. calc.: C 65,69, H 7,41, N 16,95. C₁₈H₂₄N₂O₂ requiere C 65,83, H 7,37, N 17,06%

Preparación 27

(2S)-2-[[2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil](metil)-
aminol-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

5



Se agitó una solución de (2S)-3-(4-imidazolidinil)-2-
10 (metilamino)propanato de metilo (1 g, 4,55 mmol), N-(2-
oxoetil)carbamato de terc-butilo (833 mg, 5,23 mmol),
acetato de sodio (1,494 g, 18,22 mmol) y cianoborohidruro
de sodio (572 mg, 9,10 mmol) en metanol (30 ml) a 0°C de
temperatura en atmósfera de nitrógeno. Se dejó calentar la
15 mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió después ácido
clorhídrico acuoso (5 ml, 1N), seguido de una solución
acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. Se filtró la
solución y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo.
Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera,
20 se secaron (MgSO₄), se filtraron y después se concentraron
a presión reducida. Se purificó el residuo mediante
cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con
diclorometano:metanol (100:5), proporcionando el compuesto
del título, 900 mg, 61% de rendimiento.

25

178

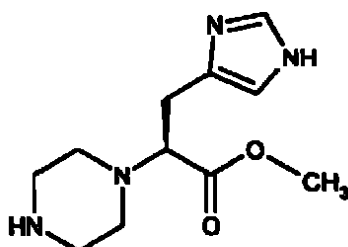
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,43 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,30 (m a, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

5 LRMS: m/z 327,1 (MH⁺).

Preparación 28

(2S)-3-(1H-Imidazol-4-il)-2-(1-piperazinil)propanoato de metilo

10



15

Se añadió el producto de la preparación 29 (200 mg, 0,315 mmol) a una suspensión de ácido 4-hidroxibenzoico (0,22 g, 1,5 mmol) en una solución de bromuro de hidrógeno (al 45% en ácido acético, 5 ml) a 0°C de temperatura, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió agua desionizada (20 ml), proporcionando una suspensión que se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se concentró entonces la solución acuosa residual a presión reducida. Se cristalizó la espuma naranja resultante con metanol:acetato de etilo, proporcionando la sal tri-

20

25

bromhidrato del compuesto del título en forma de un sólido incoloro, 82 mg, 54% de rendimiento. P.f.: 211-213°C.

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 2,80 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,15 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,73 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).

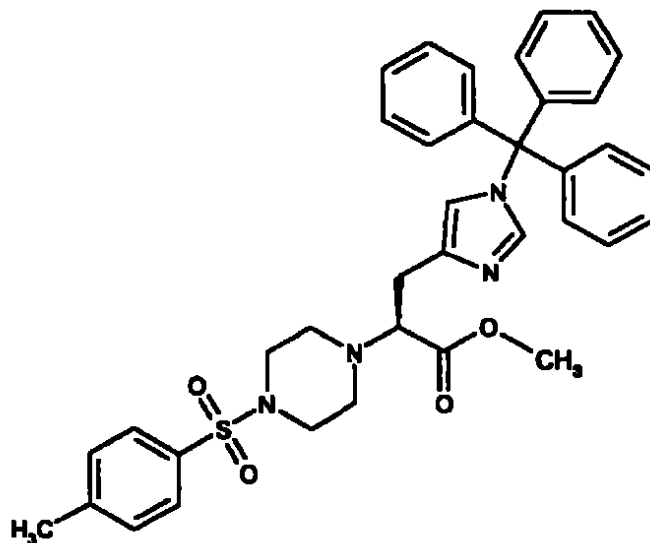
LRMS: m/z 239,2 (MH⁺)

Anál. calc.: C 27,37, H 4,45, N 11,36. C₁₁H₁₈N₄O₂·3 HBr requiere C 27,47, H 4,40, N 11,65%.

[α]_D²⁰ -32,92 (c 0,11, metanol).

Preparación 29

(2S)-2-(4-[(4-Metilfenil)sulfonil]-1-piperazinil)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo



Se agitó una suspensión de (2S)-2-amino-3-(1-tritil-1H-

imidazol-4-il)propanoato de metilo (1 g, 2,4 mmol) en diisopropiletilamina (5 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió N,N-bis-(2-cloroetil)-4-metil-bencenosulfonamida (720 mg, 2,4 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla y se diluyó con acetonitrilo. Se concentró la solución resultante a presión reducida, se suspendió el residuo en una solución acuosa de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera (3 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y después se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (99:1). Se disolvió el material aislado en éter y se concentró la solución resultante a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma incolora, 300 mg, con un 19% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 2,42 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,97 (m, 5H), 3,57 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,07 (m, 6H), 7,50 (m, 12H), 7,62 (2xs, 2H).

LRMS: m/z 635,3 (MH^+)

Anál. encont.: C 69,51, H 6,06, N 8,69. $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{S} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

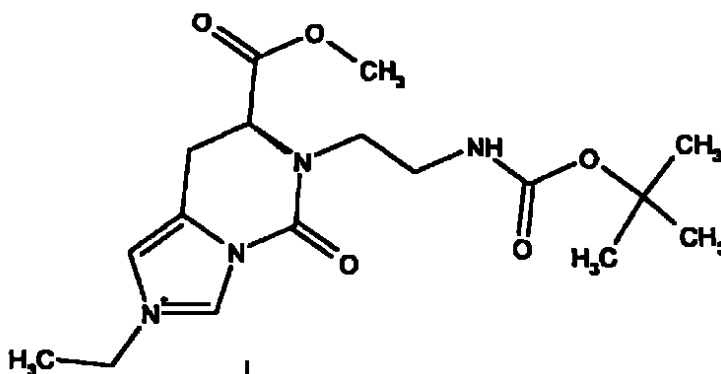
requiere C 69,51, H 6,07, N 8,59%.

$[\alpha]_D = -3,73$ (c 0,10, diclorometano)

Preparación 30

5 Yoduro de (7S)-6-{2-[(terc-butoxicarbonil)aminoetil]-2-etil-7-(metoxycarbonil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-
imidazo[1,5-c]pirimidin-2-ilo

10



15 Se añadió yoduro de etilo (99 μ l, 1,243 mmol) a una
solución agitada del producto de la preparación 48 (200 mg,
0,592 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se calentó a reflujo
la mezcla durante 17 horas en atmósfera de nitrógeno. Se
dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se
20 retiró el disolvente mediante evaporación a presión
reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía
sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol
(90:10), proporcionando el compuesto del título en forma
de una espuma blanca, 118 mg, 40% de rendimiento.

25

182

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1,27 (s, 9H), 1,42 (t, 3H), 3,22-3,47 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,40 (s, 1H).

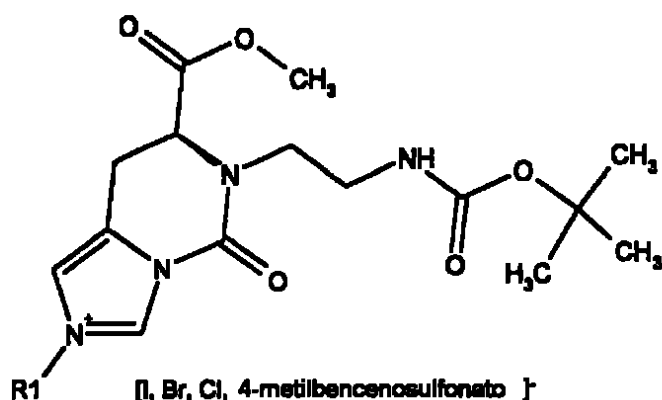
LRMS: 366,9 (M⁺)

5 TLC: diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1), R_f=0,26.

Preparaciones 31-46

Se prepararon los compuestos de las siguientes
10 preparaciones de fórmula general:

15



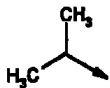
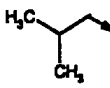
20

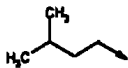
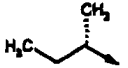
mediante un procedimiento similar al de la preparación 30,
utilizando el producto de la preparación 48 y el agente
alquilante apropiado.

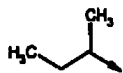
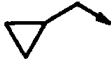
5

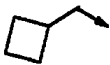
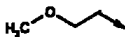
N° prepa ració n	Agente alquilante	R ¹	Rend. (%)	Datos analíticos
31	bromuro de n-propilo (3 eq.)		44	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ: 0,75 (t, 3H), 1,20 (s, 9H), 1,75 (q, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,30 (s, 1H)

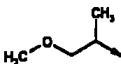
32	bromuro de n-butilo (3 eq.)		46	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0,82 (t, 3H), 1,22 (q, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,80 (m, 2H), 3,27-3,47 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,40 (s, 1H) LRMS: m/z 395,3 (M ⁺)
33	bromuro de n-pentilo (5 eq.)		55	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0,72 (t, 3H), 1,03-1,13 (m, 4H), 1,22 (s, 9H), 1,75 (m, 2H), 3,17-3,40 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 4,68 (m, 1H), 7,33 (s, 1H). LRMS: 409,4 (M ⁺)

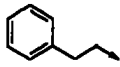
34	2-bromopropano (5 eq.)		9	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1,28 (s, 9H), 1,47 (d, 6H), 3,20-3,40 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 7,45 (s, 1H). LRMS: m/z 381,2 (M ⁺)
35	1-yodo-2-metilpropano (5 eq.)		32	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ: 0,82 (d, 6H), 1,27 (s, 9H), 2,07 (m, 1H), 3,25-3,45 (m, 4H), 3,57 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,00 (d, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,37 (s, 1H) LRMS: m/z 394,9 (M ⁺)

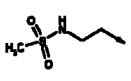
36	1-bromo-3-metilbutano (5 eq.)		51	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ : 0,83 (d, 6H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 3,25-3,47 (m, 4H), 3,57 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,73 (m, 1H), 7,39 (s, 1H). LRMS: m/z 409,0 (M ⁺)
37	4-metil-bencenosulfonato de (1R)-1-metilpropilo (1,1 eq.) J. Org. Chem. 1983, 48, 4527		19	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ : 0,77 (t, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (d, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 4H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,60 (d, 2H). LRMS: m/z 395,9 (M ⁺)

38	4-metilbencenosulfonato de (1S)-1-metilpropilo (1,1 eq.) J. Org. Chem. 1974, 39, 1515		20	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0,77 (t, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (d, 3H), 1,79 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,22-3,42 (m, 4H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,60 (d, 2H). LRMS: m/z 395,1 (M ⁺)
39	(bromometil)ciclopropano (5 eq.)		57	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 0,40 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 1,25 (s+m, 10H), 3,18-3,50 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,02 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,43 (s, 1H). LRMS: m/z 393,0 (M ⁺)

40	(bromometil)ciclo butano (5 eq.)		35	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ : 1,27 (s, 9H), 1,62-2,07 (m, 6H), 2,73 (m, 1H), 3,20- 3,45 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,17 (d, 2H), 4,72 (m, 1H), 7,33 (s, 1H). LRMS: m/z 407,9 (M ⁺)
41	1-bromo-2- metoxietano (3 eq.)		73	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ : 1,27 (s, 9H), 3,20-3,50 (m, 8H), 3,57 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,40 (s, 1H)

42	1-bromopropan-3-ol (3 eq.)		73	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ : 1,30 (s, 9H), 2,05 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 4H), 3,58 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,78 (m, 1H), 7,41 (s, 1H). LRMS: m/z 397,3 (M ⁺)
43	4-metilbenceno-sulfonato de ($\pm$)-2-metoxi-1-metiletilo ¹ (2 eq.)		30	RMN- ¹ H (D ₂ O, 400 MHz) δ : 1,27 (s, 9H), 1,43 (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,20-3,45 (m, 7H), 3,57-3,72 (s+m, 5H), 3,95 (m a, 1H), 4,60-4,80 (m, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,59 (d, 2H)

44	(2-bromoetil)- benceno		33	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1,27 (s, 9H), 3,06-3,40 (m, 6H), 3,52 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,26 (m, 4H) LRMS: m/z 443,3 (M ⁺)
45	Bromuro de alilo (5 eq.)		76	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1,22 (s, 9H), 3,20-3,38 (m, 4H), 3,44-3,57 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,70 (m, 3H), 5,29 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,81- 5,98 (m, 1H), 7,30 (s, 1H). LRMS: m/z 379,2 (M ⁺)

46	N-(2-bromoetil)- metanosulfonamida (1,5 eq.) JACS 1951, 73, 3100		29	RMN- ¹ H (D ₂ O, 300 MHz) δ: 1,30 (s, 9H), 2,95 (s, 3H), 3,24-3,56 (m, 7H), 3,64 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,42 (s, 1H) LRMS: m/z 460,7 (M ⁺)

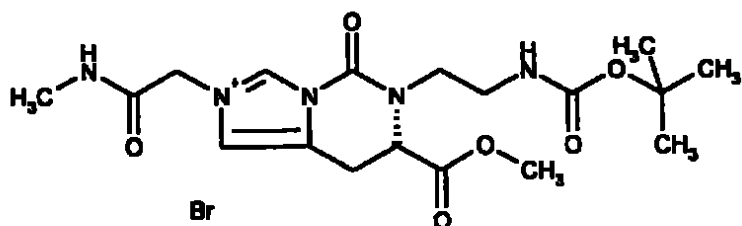
Notas al margen:

- 1 El producto de la preparación 81

Preparación 47

Bromuro de (7S)-6-{2-[(terc-butoxicarbonil)aminoetil]-
7-(metoxycarbonil)-2-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-5-oxo-
5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-c]pirimidin-2-io

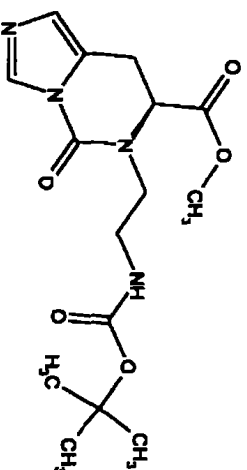
5



- 10 Se calentó a 80°C de temperatura durante 72 horas una mezcla del producto de la preparación 48 (300 mg, 0,89 mmol) y 2-bromo-N-metilacetamida (Heterocycles 1995, 41, 2427) (270 mg, 1,78 mmol) en acetonitrilo (7 ml). Se concentró la reacción enfriada a presión reducida y se
- 15 purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (95:5 a 90:10). Se trituró el producto con éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 380 mg, 87% de rendimiento.
- 20 RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ: 1,30 (s, 9H), 2,71 (s, 3H), 3,23-3,47 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,00 (s a, 2H), 7,38 (s, 1H).
 LRMS: m/z 410,4 (M⁺).

25

193

Preparación 48178) -6-(2-[(terc-Butoxycarbonil)amino]etil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-c]pirimidin-7-carboxilato
de metilo

Se añadió carbonildimidazol (156 mg, 0,959 mmol) a una solución agitada del producto de la preparación 16 (300 mg, 0,959 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se calentó la mezcla a 60-70°C de temperatura durante 17 horas. Se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida, se disolvió el residuo en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se filtraron y después se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 210 mg, 67% de rendimiento.

RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) δ : 1,40 (s, 9H), 3,20-3,60 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,82 (m a, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

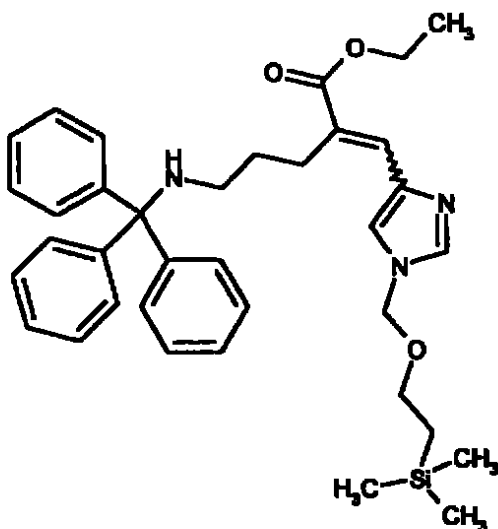
LRMS: m/z 339 (MH⁺)

5 $[\alpha]_D = +39,2$ (c 0,12, diclorometano)

TLC: acetato de etilo:metanol (95:5) R_f = 0,79.

Preparación 49

10 (2E y 2Z)-3-(1-([2-(Trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-4-il)-2-[3-(tritolamino)propil]-2-propenoato de etilo



20

Se obtuvieron los isómeros geométricos del compuesto del título con un 32% y 38% respectivamente de rendimiento, a partir del compuesto de la preparación 60 y el aldehído de la preparación 68, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 52.

25

Isómero 1, RMN-¹ (CDCl₃, 300 MHz) δ: -0,02 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,78 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,40 (s a, 1H), 2,97 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 4,19 (q, 2H), 5,20 (s, 2H), 7,15-7,32 (m, 12H), 7,43 (d, 6H).

5 LRMS: m/z 596,5 (MH⁺)

e isómero 2, RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: -0,01 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,19 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,24 (m, 6H), 7,45 (d, 6H), 7,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).

10

LRMS: m/z 596,3 (MH⁺).

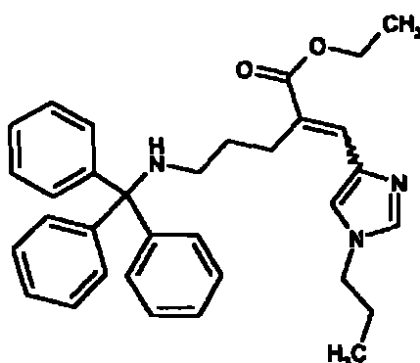
Preparación 50

(2E y 2Z)-3-(1-n-Propil-1H-imidazol-4-il)-2-[3-

15

(tritolamino)propil]-2-propenoato de etilo

20



25

Se añadió una solución del compuesto de la preparación 60 (5,9 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a una solución enfriada con hielo de hidruro de sodio (457 mg,

dispersión al 60% en aceite mineral, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió entonces una solución del aldehído de la preparación 66 (1,56 g, 11,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se dejó calentar entonces la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se diluyó la mezcla con una solución acuosa de cloruro de amonio, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (40:60 a 60:40), proporcionando los dos isómeros geométricos del compuesto del título, 1,87 g, 33% de rendimiento (isómero 1):

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,92 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,18 (q, 2H), 7,10-7,28 (m, 12H), 7,42 (d, 6H).
LRMS: m/z 508,2 (MH⁺)

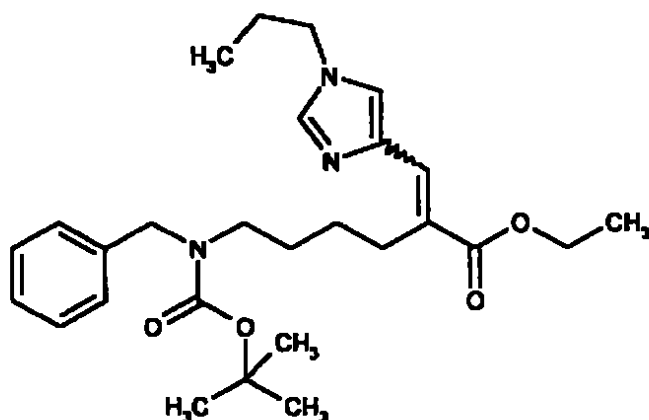
y 2,40 g, 42% de rendimiento (isómero 2):

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,95 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,28 (m, 7H), 7,44 (d, 6H), 7,76 (s, 1H).
LRMS: m/z 508,4 (MH⁺).

Preparación 51

(2E y 2Z)-2-{4-[Bencil(terc-butoxicarbonil)amino]butil}-
3-(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)-2-propenoato de etilo

5



10

15

Se obtuvieron los isómeros geométricos del compuesto del título con un 24% y 21%, respectivamente, de rendimiento a partir del compuesto de la preparación 59 y el aldehído de la preparación 66, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 52.

20

Isómero 1. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ; 0,96 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,37-1,58 (m, 13H), 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).

25

LRMS: m/z 470,3 (MH⁺)

Isómero 2. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,38-1,58 (m, 13H), 1,80 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,40 (s a, 2H), 6,70

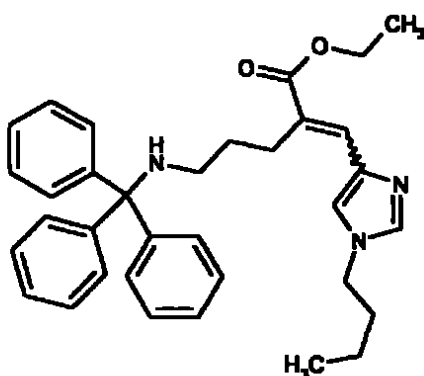
(s, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H).

LRMS: m/z 470,3 (MH⁺).

Preparación 52

5 (2E y 2Z)-3-(1-n-Butil-1H-imidazol-4-il)-2-[3-(tritolamino)propil]-2-propenoato de etilo

10



Se añadió una solución del compuesto de la preparación 60
 15 (1 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una solución
 enfriada con hielo de hidruro de sodio (106 mg, dispersión
 al 60% en aceite mineral, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (20
 ml), y se agitó la solución durante 45 minutos. Se añadió
 entonces el aldehído de la preparación 67 (400 mg, 2,6
 20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se dejó agitar la
 reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se
 inactivó la reacción mediante la adición de una solución
 acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con
 acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos
 25 reunidos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión

reducida. Se disolvió el residuo en tolueno, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (20:80 a 40:60), proporcionando los dos isómeros geométricos del compuesto del título, 390 mg, 29% de rendimiento (isómero 1):

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,28 (m, 5H), 1,76 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,97 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,17 (q, 2H), 7,09-7,30 (m, 12H), 7,42 (d, 6H).

LRMS: m/z 522 (MH⁺)

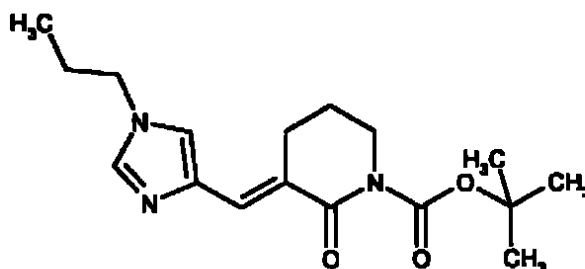
y 400 mg, 30% de rendimiento (isómero 2):

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,94 (t, 3H), 1,30 (m, 5H), 1,76 (m, 4H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,24 (m, 7H), 7,46 (d, 6H), 7,75 (s, 1H).

LRMS: m/z 523,1 (M+2H)⁺

Preparación 53

(3E)-2-Oxo-3-[(1-n-propil-1H-imidazol-4-il)metilen]-1-piperidincarboxilato de terc-butilo



5

Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilisilil)-
amida de litio en tetrahidrofurano (43,5 ml, 1M, 43,5 mmol)
a una solución enfriada (a -78°C) de 2-oxo-1-piperidin-
10 carboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424)
(8,7 g, 43,5 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y, después
de completar la adición, se dejó calentar la solución hasta
0°C de temperatura, y se agitó durante 1 hora. Se volvió
a enfriar la solución a -78°C de temperatura, se añadió una
15 solución del aldehído de la preparación 66 (4 g, 28,9 mmol)
en tetrahidrofurano (40 ml), y se dejó calentar la reacción
hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción
durante 18 horas y después se repartió entre agua y acetato
de etilo. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica
20 (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se
purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre
gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5),
proporcionando el compuesto del título en forma de un solo
isómero geométrico, 4 g, 43% de rendimiento.

25 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,89 (t, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,78

(m, 2H), 1,86 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

LRMS: m/z 320,3 (MH⁺).

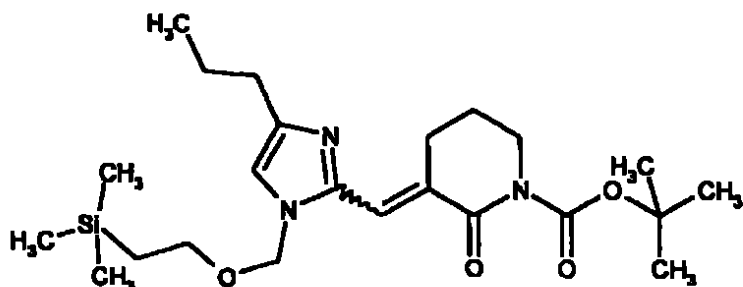
5 Procedimiento alternativo de síntesis para el compuesto
 del título en la preparación 53

Se disolvió el compuesto de la preparación 99 (76,5 g, 227 mmol) en diclorometano (300 ml), se enfrió la solución a
10 0°C de temperatura y se añadió trietilamina (57 g, 560 mmol). Se añadió entonces lentamente cloruro de metanosulfonilo (23,7 g, 207 mmol) en diclorometano (15 ml) a la solución agitada durante 0,5 horas, manteniendo la temperatura de reacción entre 0-5°C. Se dejó calentar
15 entonces la reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. Se inactivó entonces la mezcla de reacción en agua (315 ml), y se separó la fase orgánica. Se extrajo entonces la fase acuosa con diclorometano (1 x 50 ml) y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con agua (1 x 100
20 ml), se secaron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 58,0 g, 88% de rendimiento.

Preparación 54

25 (3E ó 3Z)-2-Oxo-3-[(4-n-propil-1-{[2-(trimetilsilil)-

etoxilmetil}-1H-imidazol-2-il)metilen]-1-
piperidincarboxilato de terc-butilo ó (3E ó 3Z)-2-oxo-3-
[(5-n-propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoxilmetil]-1H-
imidazol-2-il)metilen]-1-piperidincarboxilato de terc-
5 butilo



10

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un solo estereoisómero con un 10% de rendimiento a partir de los aldehídos de la preparación 69 y 70 y 2-oxo-1-
15 piperidincarboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem., 1983, 48, 2424), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 53, excepto que se utilizó hexano:éter (50:50) como eluyente de la columna.

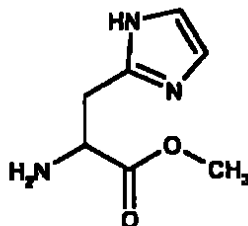
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: -0,03 (s, 9H), 0,88 (t, 2H), 0,98
20 (t, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,77 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

LRMS: m/z 450,6 (MH⁺).

25

Preparación 55(2RS)-2-Amino-3-(1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo

5



Se hidrogenó una mezcla del alqueno de la preparación 57 (366 mg, 12 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (50 mg) en metanol (8 ml) a 3,5 atm y 50°C de temperatura durante 18 horas. Se filtró la mezcla enfriada a través de Arbocel™, lavando con metanol, y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando el compuesto del título, 200 mg, 98% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,65 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,60 (t, 1H), 7,55 (s, 2H).

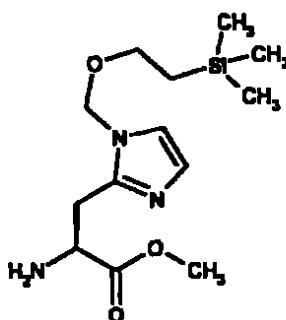
LRMS: m/z 170,3 (MH⁺).

Preparación 56

(2S)-2-Amino-3-(1-{[2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-2-il}propanoato de metilo

25

204



5

10

15

20

Se trató el producto de la preparación 58 (950 mg, 2,40 mmol) con ácido clorhídrico acuoso (48 ml, HCl 0,25N, 12,0 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se alcalinizó entonces la reacción con amoníaco 0,88 a pH 9 y se extrajo con acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron y después se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), proporcionando el compuesto del título, 600 mg, 83% de rendimiento.

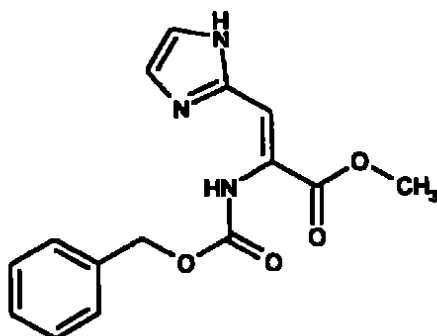
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0,03 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,23 (dd, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,97 (s, 1H).

LRMS: m/z 300,2 (MH^+).

Preparación 57

(2Z)-2-[[(Benciloxi) carbonil] amino]-3-(1H-imidazol-2-il)-2-propenoato de metilo

25



5

Se agitó a -40°C de temperatura una mezcla de 2-
{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(dimetoxifosforil)propanoato
10 de metilo (1 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) y se
añadió tetrametilguanidina (380 mg, 33 mmol). Se agitó la
mezcla de reacción a -40°C de temperatura durante 20
minutos y después se añadió imidazol-2-carboxaldehído (317
mg, 33 mmol). Se dejó calentar entonces la reacción hasta
15 temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente
durante 18 horas. Se retiró después el disolvente a presión
reducida, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se
lavó con agua y después salmuera. Se secó entonces la fase
orgánica (MgSO_4), se filtró y después se concentró a
20 presión reducida. Se purificó el residuo mediante
cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con
un gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano
(30:70 a 80:20), proporcionado el compuesto del título, 366
mg, 40% de rendimiento.

25 RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,77 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,44

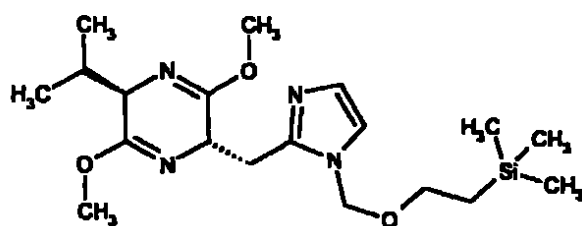
(s, 1H), 7,10 (s a, 2H), 7,35 (m, 5H), 10,2 (s a, 1H).

LRMS: m/z 301,9 (MH⁺).

Preparación 58

5 (2R,5R)-2-Isopropil-3,6-dimetoxi-5-[(1-{[2-(trimetil-
silil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il)metil]-2,5-
dihidropirazina

10



15

20

25

Se enfrió a -78°C de temperatura una solución de (2R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (111 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml), y se trató con n-butil-litio (0,388 ml, 1,6M en hexanos, 0,62 mmol). Se agitó la reacción a -78°C de temperatura durante 45 minutos y se añadió la solución orgánica de la preparación 73. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas adicionales. Se inactivó la reacción mediante la adición de metanol y se retiró el disolvente mediante evaporación a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y acetato de etilo. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional (2x). Se secaron entonces los extractos orgánicos reunidos

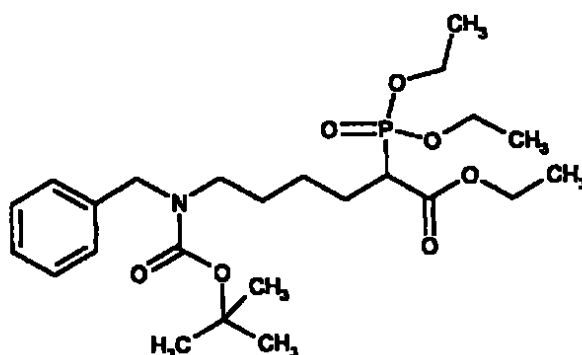
(Na₂SO₄), se filtraron y después se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo:hexano (50:50 a 100:0), proporcionando el compuesto del título, 40 mg, 17% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: -0,03 (s, 9H), 0,65 (d, 3H), 0,84 (t, 2H), 1,00 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,39 (dd, 1H), 3,44 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 5,29 (dd, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,95 (s, 1H).

LRMS: m/z 394,8 (MH⁺).

Preparación 59

(2RS)-6-[Bencil(terc-butoxicarbonil)aminol]-2-(dietoxi-
fosforil)hexanoato de etilo



Se añadió fosfonoacetato de trietilo (2,6 ml, 12,9 mmol) a una solución de hidruro de sodio (576 mg, 14,2 mmol) en

tetrahidrofurano (75 ml), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron una solución del yoduro de la preparación 64 (5,0 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y 18-corona-6 (40 mg), y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se añadió la solución acuosa de cloruro de amonio a la reacción enfriada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando un aceite amarillo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (40:60 a 100:0), proporcionando el compuesto del título, 2,69 g, 49% de rendimiento.

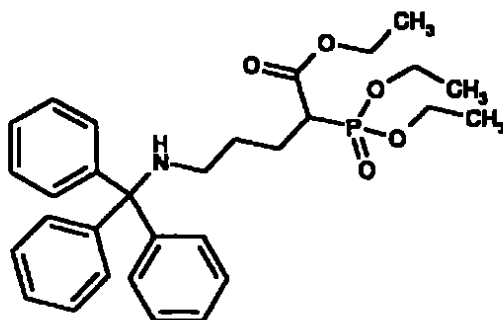
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,21-1,37 (m, 9H), 1,38-1,58 (m, 13H), 1,80 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 4,16-4,24 (m, 6H), 4,40 (s, 2H), 7,18-7,37 (m, 5H).

20

Preparación 60

(2RS)-2-(Dietoxifosforil)-5-(tritolamino)pentanoato de etilo

25



5

Se preparó el compuesto del título con un 34% de
rendimiento a partir del bromuro de la preparación 62,
siguiendo un procedimiento similar al descrito en la
preparación 59.

10

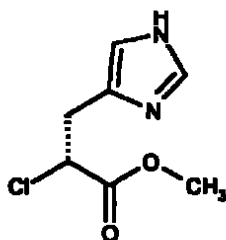
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,28 (m, 11H), 1,84-2,02 (m, 2H),
2,15 (t, 2H), 2,93 (m, 1H), 4,17 (m, 6H), 7,18 (m, 3H),
7,24 (m, 6H), 7,44 (d, 6H).

LRMS: m/z 524,4 (MH⁺).

15

Preparación 61

(2R)-2-Cloro-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo



20

Se añadió gota a gota una solución enfriada de nitrito de
sodio (2,63 g, 38 mmol) en agua (5 ml) a una suspensión
agitada de D-histidina (2 g, 11,5 mmol) en ácido

25

clorhídrico concentrado (30 ml) a -5°C de temperatura. Se agitó la mezcla a 0°C de temperatura durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 17 horas. Se enfrió entonces la mezcla y se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de amonio (2N) hasta pH 4-5. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida, proporcionando ácido (2R)-2-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico.

10 RMN- ^1H (D_2O , 300 MHz) δ : 3,25 (m, 2H), 4,45 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

LRMS: m/z 175,0 (MH^+)

$[\alpha]_{\text{D}} = +13,51$ (c 0,093, metanol)

15 Se purgó cloruro de hidrógeno gaseoso a través de una suspensión agitada de ácido (2R)-2-cloro-3-(1H-imidazol-4-il)propanoico en metanol (60 ml) a 0°C de temperatura durante 20 minutos, y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 17 horas. Se retiró entonces el disolvente mediante evaporación a presión reducida y se suspendió el residuo enfriado en una solución acuosa saturada enfriada de bicarbonato de sodio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en dietiléter

20

25

y se concentró la solución resultante, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 350 mg, 14% de rendimiento.

5 RMN-¹H (CDCl₃, 30 MHz) δ: 3,20 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,59 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

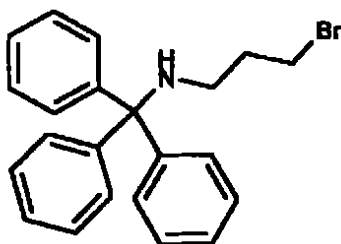
LRMS: m/z 189,0 (MH⁺).

[α]_D = + 2,13 (c 0,16, metanol).

10

Preparación 62

N-(3-Bromopropil)-N-tritilamina



15

Se añadió en porciones trifenilfosfina (121 g, 0,46 mmol) a una solución enfriada con hielo del alcohol de la preparación 63 (139 g, 0,44 mmol) y tetrabromuro de carbono (153 g, 0,46 mmol) en diclorometano (1360 ml) y, después de completar la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la reacción con agua, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión

20

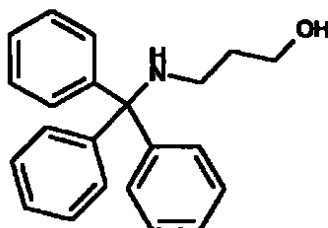
25

reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de hexano:acetato de etilo (99:1 a 95:5), proporcionando el compuesto del título, 81,5 g, 49% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,02 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,27 (m, 6H), 7,46 (d, 6H).

Preparación 63

3-Hidroxi-N-tritil-1-propanamina



15

Se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla de 3-amino-1-propanol (51 ml, 0,66 mol), clorotrifetilmetano (184 g, 0,66 mol) y trietilamina (92 ml, 0,66 mol) en diclorometano (1000 ml). Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano adicional (2x) y se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se trituró el residuo completamente con diisopropiléter y se filtró y secó el sólido resultante. Se trituró entonces este

25

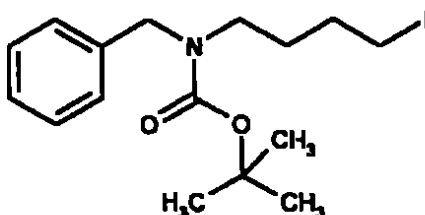
sólido con metanol, se filtró la suspensión y se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 139,1 g, 66% de rendimiento.

5 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,70 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 6H), 7,42 (d, 6H).

LRMS: m/z 318,4 (MH⁺).

Preparación 64

10 Bencil-(4-yodobutil)carbamato de terc-butilo



15

Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla del cloruro de la preparación 65 (9,3 g, 31,3 mmol) y yoduro de sodio (14,9 g, 100 mmol) en acetona (200 ml). Se concentró la mezcla de reacción enfriada a presión reducida y se repartió el residuo entre éter y agua. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con éter. Se secaron entonces los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, 10,5 g, 87% de rendimiento.

20

25

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,40-1,65 (m, 11H), 1,79 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 7,20-7,38 (m, 5H).

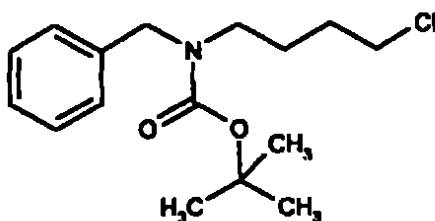
LRMS: m/z 390 (MH⁺).

5

Preparación 65

Bencil-(4-clorobutil)carbamato de terc-butilo

10



Se añadió bencilcarbamato de terc-butilo (J. Org. Chem. 1993, 58, 56) (9,1 g, 44 mmol) a una solución de hidruro de sodio (2,14 g, 53 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml), y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió entonces 1-bromo-4-clorobutano (5,07 ml, 44 mmol) y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se inactivó la reacción enfriada mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato:pentano (95:5), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente,

6,1 g, 47% de rendimiento.

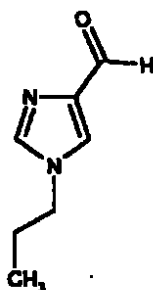
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,45 (s, 9H), 1,58-1,80 (m, 4H), 3,14-3,30 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,25 (m, 5H).

5 LRMS: m/z 298,0 (MH⁺).

Preparación 66

1-Propil-1H-imidazol-4-carboxaldehído

10



15 Se añadió en porciones imidazol-4-carboxaldehído (30 g, 0,31 mol) a una solución de hidruro de sodio (13,9 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 0,348 mol) en tetrahidrofurano (450 ml), y se agitó la solución durante 45 minutos. Se añadió entonces bromuro de n-propilo (31,2

20 ml, 0,344 mmol) en porciones, seguido de 18-corona-6 (150 mg), y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se añadió una solución de cloruro de amonio a la reacción enfriada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x) y diclorometano (2x). Se secaron los extractos orgánicos

25 reunidos (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión

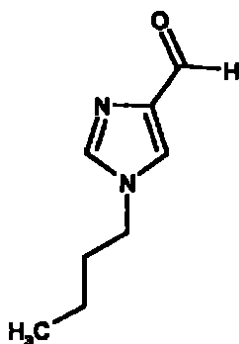
reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (40:60), proporcionando el compuesto del título, 20,2 g, 47% de rendimiento.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 0,80 (t, 3H), 1,76 (m, 2H), 3,98 (t, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 9,70 (s, 1H).
LRMS: m/z 277,3 (2M+H)⁺.

Preparación 67

10 1-n-Butil-1H-imidazol-4-carboxaldehído

15



20

25

Se añadió imidazol-4-carboxaldehído (10 g, 104 mmol) en porciones a una solución de hidruro de sodio (4,56 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 114 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la solución durante 30 minutos. Se añadió bromuro de n-butilo (15,7 g, 114 mmol) en porciones, seguido de 18-corona-6 (50 mg) y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la reacción

enfriada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x) y diclorometano (2x). Se secaron entonces los extractos orgánicos reunidos (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante
5 cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de pentano:acetato de etilo (50:50 a 25:75), proporcionando el compuesto del título, 4,45 g, 28% de rendimiento.

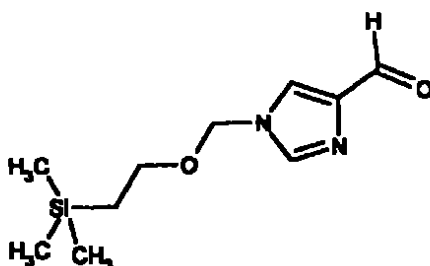
RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,97 (t, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,80
10 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 9,88 (s, 1H).

LRMS m/z 153,3 (MH^+).

Preparación 68

15 1-([2-(Trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-4-
carboxaldehído

20



Se añadió imidazol-4-carboxaldehído (1 g, 10,4 mmol) en
porciones a una solución de hidruro de sodio (463 mg,
25 dispersión al 60% en aceite mineral, 11,4 mmol) en N,N-

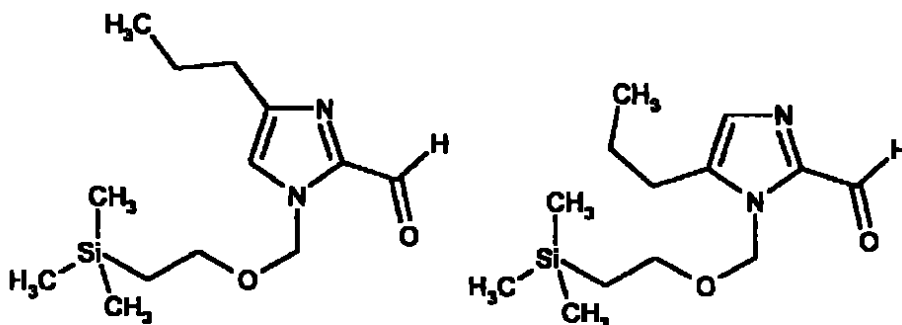
dimetilformamida (15 ml) y se agitó la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,03 ml, 11,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:acetato de etilo (3:97), proporcionando el compuesto del título, 1,8 g, 77% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0,02 (s, 9H), 0,92 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).

Preparaciones 69 y 70

4-Propil-1-([2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-2-carboxaldehído y 5-propil-1-([2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-2-carboxaldehído

5



10

15

20

25

Se añadió gota a gota n-butil-litio (11,9 ml, 1,6M en hexanos, 19,14 mmol) a una solución enfriada (a -40°C) de los imidazoles de las preparaciones 71 y 72 (4,6 g, 19,14 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) y, después de completar la adición, se agitó la solución roja resultante durante 20 minutos. Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (1,36 ml, 19,14 mmol) durante 15 minutos y se dejó calentar entonces la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio acuoso, se extrajo con éter y se concentraron los extractos orgánicos reunidos a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (75:25), proporcionando los compuestos del título de las preparaciones 69 y 70, respectivamente, en una mezcla regioisomérica 3:1, 3,4 g, 66% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : -0,02 (s, 9H), 0,84-1,02 (m, 3H), 1,74 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 5,75 (s, 1,5H),

5,80 (s, 0,5H), 6,98 (s, 0,25H), 7,10 (s, 0,75H), 9,75 (s, 0,25H), 9,77 (s, 0,75H).

LRMS: m/z 269,0 (MH⁺).

5

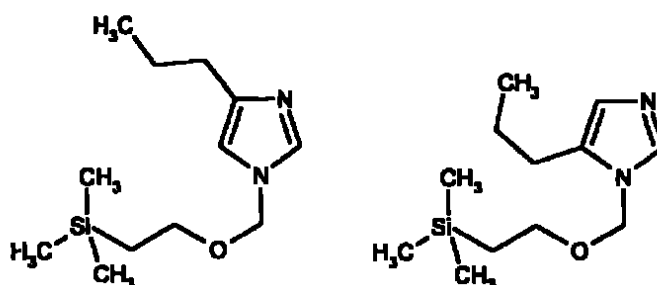
Preparaciones 71 y 72

4-n-Propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol

y

5-n-Propil-1-{[2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol

10



15 Se añadió gota a gota una solución del imidazol de la
preparación 76 (4,9 g, 44,6 mmol) en tetrahydrofurano (20
ml) a una solución de hidruro de sodio (1,96 g, dispersión
al 60% en aceite mineral, 49,1 mmol) en tetrahydrofurano
(20 ml) y, después de completar la adición, se agitó la
20 solución durante 1 hora. Se enfrió la solución a 0°C de
temperatura y se añadió gota a gota cloruro de 2-
(trimetilsilil)etoximetilo (8,28 ml, 46,8 mmol) durante 20
minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura
ambiente durante 18 horas, después se concentró a presión
25 reducida. Se repartió el residuo entre éter y agua, se

separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con éter. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite marrón residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), proporcionando los compuestos del título de la preparación 71 y 72 respectivamente en una mezcla regioisomérica 3:1, 7 g, 65% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 0,0 (s, 9H), 0,90 (m, 3H), 1,65 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,74 (s, 0,75H), 6,80 (s, 0,25H), 7,28 (s, 1H).

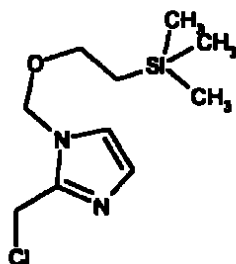
LRMS: m/z 241,1 (MH^+).

15

Preparación 73

2-(Clorometil)-1-([2-(trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol

20



25

Se trató una solución del alcohol (150 mg, 0,66 mmol) de la preparación 74 en diclorometano (3,7 ml) con trietilamina (0,138 ml, 0,99 mmol). Se añadió entonces

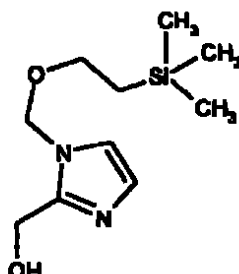
cloruro de metanosulfonilo (0,061 ml, 1,79 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se diluyó entonces la reacción con agua y se extrajo con diclorometano (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se
5 filtraron. Se concentró una pequeña alícuota de la solución resultante a presión reducida, proporcionando una muestra del compuesto del título para caracterización. Se concentró la solución orgánica restante hasta un volumen pequeño (0,5 ml) y se diluyó con tetrahidrofurano (5 ml). Se utilizó
10 directamente esta solución orgánica en la preparación 58. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,00 (s, 9H), 0,94 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 7,01 (s, 2H). LRMS: m/z 247 (MH⁺).

15

Preparación 74

(1-{[2-(Trimetilsilil)etoximetil]-1H-imidazol-2-il}metanol

20



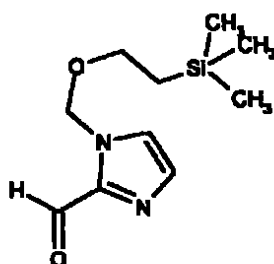
Se enfrió a -20°C de temperatura una solución del aldehído
25 (2,3 g, 10,2 mmol) de la preparación 75 en metanol (30 ml).

Se añadió borohidruro de sodio (462 mg, 12,2 mmol) en porciones a la solución agitada y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se inactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido beis, 2,15 g, 93% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,03 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,97 (s, 1H).

Preparación 75

1-([2-(Trimetilsilil)etoxilmetil]-1H-imidazol-2-carboxaldehído



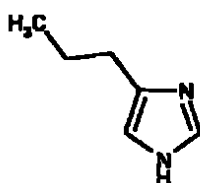
Se lavó hidruro de sodio (463 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 11,4 mmol) con hexano en atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió N,N-dimetilformamida (15 ml), se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se

añadió imidazol-2-carboxaldehído (1 g, 10,4 mmol) en porciones. Se agitó entonces la reacción durante 1,5 horas, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,03 ml, 11,4 mmol) y se agitó entonces la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se inactivó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (2x). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron a presión reducida y después se destilaron azeotrópicamente con xileno, proporcionando el compuesto del título, 2,3 g, 98% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : -0,03 (s, 9H), 0,90 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 9,84 (s, 1H).

Preparación 76

4-Propil-1H-imidazol

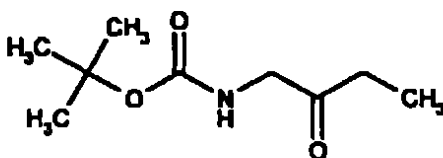


Se calentó a 180°C de temperatura durante 8 horas una mezcla de 2-bromopentanal (15 g, 91 mmol) (Bull. Chim. Soc. Fr. 1973, 1465) y formamida (32 ml, 806 mmol), después se

- dejó enfriar. Se retiró el exceso de formamida mediante destilación a vacío, y se repartió el residuo entre una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se separaron las capas y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (93:7 a 90:10), proporcionando el compuesto del título, 9 g, 90% de rendimiento.
- 10 RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,98 (t, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 6,79 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).
LRMS: m/z 221 (2M+H)⁺.

Preparación 77

- 15 N-(2-Oxobutil)carbamato de terc-butilo



- 20 Se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1M en tetrahydrofurano, 13,7 ml, 13,7 mmol) a una solución agitada de 2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (Synth, Commun. 1988, 18, 2273) (1 g, 4,58 mmol) en tetrahydrofurano (25 ml) a 0°C de temperatura, después se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se dejó calentar
- 25

la solución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se añadió acetato de etilo (5 ml), seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavaron los
5 extractos orgánicos reunidos con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera. Se secó entonces la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida.

Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna
10 sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de hexano:acetato de etilo (85:15 a 70:30), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 730 mg, 84% de rendimiento.

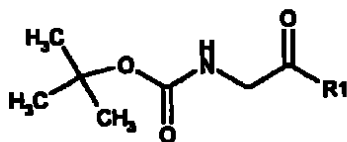
15 RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1,10 (t, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,45 (1, 2H), 4,01 (m, 2H), 5,22 (s a, 1H).

LRMS: m/z 187,9 (MH^+), 204,9 (MNH_4^+)

TLC: Hexano:acetato de etilo (70:30) R_f = 0,41.

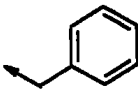
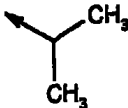
20 Preparaciones 78 y 79

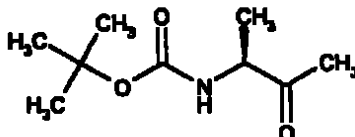
Se prepararon los compuestos de las siguientes preparaciones tabuladas de fórmula general:



227

mediante un procedimiento similar al de la preparación 77, utilizando 2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (Synth. Commun. 1988, 18, 2273 y los materiales de partida de Grignard apropiados).

Preparación	R ¹	Rendimiento (%)	Datos analíticos
78		12	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 3,72 (s, 2H), 4,05 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 7,17-7,40 (m, 5H)
79		58	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ: 1,15 (d, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,82 (d, 1H), 4,07 (d, 2H), 5,25 (s a, 1H)

Preparación 80(1S)-1-Metil-2-oxopropilcarbamato de terc-butilo

5

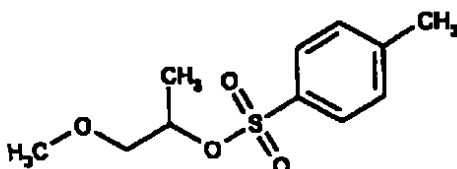
Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 3,0M en dietiléter, 4,3 ml, 12,9 mmol) a una solución agitada de (1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetilcarbamato de
10 terc-butilo (Tetrahedron Asymmetry 1996, 7, 985) (1 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a -60°C de temperatura en atmósfera de nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla hasta 0°C, y después hasta temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió
15 cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la fase acuosa con dietiléter (2 x 76 ml). Se lavaron entonces la extractos orgánicos reunidos con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera. Se secó entonces la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a
20 presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (99:1 a 98:2), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, 412 mg, 51% de rendimiento.

25

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,35 (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,20 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 5,22 (s a, 1H).

Preparación 81

5 4-Metilbencenosulfonato de (+)-2-metoxi-1-metiletilo



- 10 Se enfrió una solución de 1-metoxi-2-propanol en diclorometano (2,3 g, 25,5 mmol) (25 ml) y piridina (5 ml) a entre -5 y 0°C de temperatura. Se añadió gota a gota cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,35 g, 28,1 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C de temperatura durante 15 minutos.
- 15 Se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se separó la fase orgánica, se lavó con ácido sulfúrico acuoso al 10% (4x) y agua (1x) y después se secó (MgSO₄) y se filtró. Se purificó el filtrado mediante
- 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano. Se secó la solución obtenida (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 4,3 g, 69% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,27 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

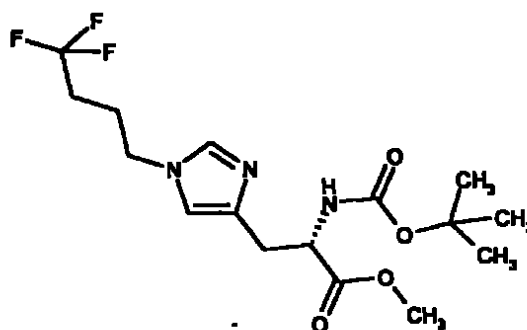
LRMS: m/z 262,0 (MNH_4^+).

5

Preparación 82

(2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo

10



15 Se añadieron carbonato de cesio (1,95 g, 6 mmol) y 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano (954 mg, 5 mmol) a una solución de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (1,08 g, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), y se agitó la reacción a 70°C de
20 temperatura durante 3 horas. Se concentró la mezcla enfriada a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas, se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto
25 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice,

utilizando un gradiente de elución de ciclohexano:acetato de etilo (100:0 a 0:100), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite, 840 mg, 55% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,01 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,57 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

LRMS: m/z 380,3 (MH⁺).

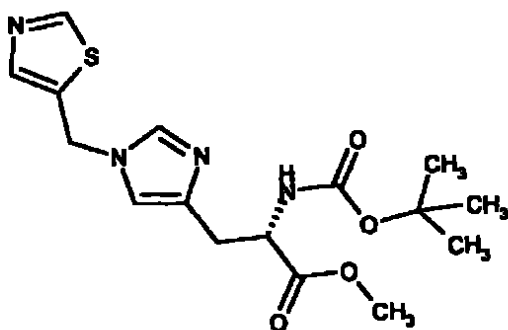
[α]_D = -0,81 (c 0,148, metanol).

10

Preparación 83

(2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo

15



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite con un 20% de rendimiento, a partir de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo y clorhidrato de 5-(clorometil)-1,3-tiazol (documento EP 373891), siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 82, excepto que se utilizó metanol:acetato (10:90) como eluyente de la columna.

25

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 3,03 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,86 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

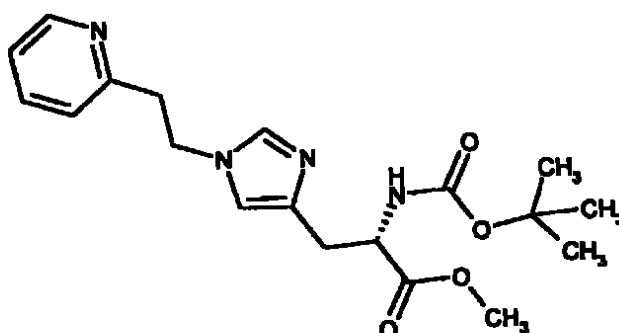
LRMS: m/z 367,1 (MH⁺).

5

Preparación 84

(2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-{1-[2-(2-piridinil)etil]-1H-imidazol-4-il}propanoato de metilo

10



15

Se obtuvo el compuesto del título con un 16% de rendimiento a partir de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo y bromhidrato de 2-(2-bromoetil)piridina (J. Het. Chem. 1973, 10, 39) siguiendo un procedimiento similar la descrito en la preparación 82, excepto que se utilizó metanol:acetato de etilo como eluyente de la columna.

20

25

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,95 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,32 (t, 2H), 4,50 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,15 (m,

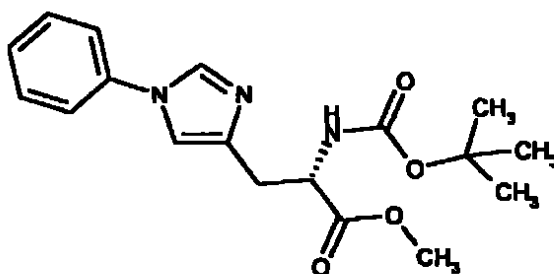
1H), 7,20 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,58 (d, 1H).

LRMS: m/z 375,2 (MH⁺).

Preparación 85

5 (2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-(1-fenil-1H-
 imidazol-4-il)propanoato de metilo

10



Se añadieron ácido fenilborónico (2,44 g, 20 mmol), acetato
de cobre (2,72 g, 15 mmol), tamices moleculares de 4Å (3
15 g) y piridina (1,62 ml, 20 mmol) a una solución de (2S)-2-
[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(1H-imidazol-4-il)propanoato
de metilo (2,69 g, 10 mmol) en diclorometano (60 ml), y se
agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente,
purgando mientras aire comprimido a su través, durante 2
20 días. Se añadió una solución de ácido etilendiamino-
tetraacético (5 g, 17 mmol) en una solución saturada de
bicarbonato de sodio (200 ml) y se agitó la mezcla a
temperatura ambiente durante 20 minutos. Se separaron las
fases, se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 100
25 ml), se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄) y

se concentraron a presión reducida. Se destiló azeotrópicamente el residuo con tolueno (300 ml) y se purificó después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (100:0 a 40:60), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma amarilla, 1,87 g, 52% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,42 (s, 9H), 3,05-3,19 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,78 (s, 1H).

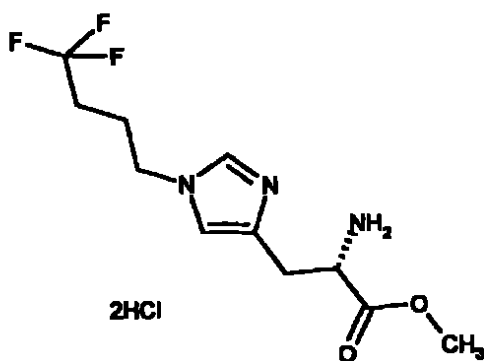
LRMS: m/z 346,1 (MH^+).

Anál. encont.: C 60,59, H 6,56, N 11,57. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$ requiere C 60,24, H 6,88, N 11,71%.

$[\alpha]_D = +10,64$ (c 0,126, metanol).

Preparación 86

Diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo



Se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (5 ml) a la amina protegida de la preparación 82 (830 mg, 2,19 mmol) en un matraz enfriado con hielo. Se dejó calentar la solución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, se destiló azeotrópicamente el residuo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y después se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma blanca con rendimiento cuantitativo.

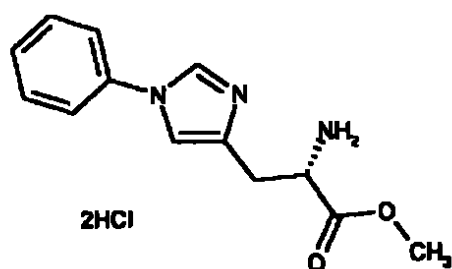
RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ : 2,00-2,19 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,17 (t, 2H), 4,37 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,62 (s, 1H).

LRMS: m/z 280,1 (MH⁺).

$[\alpha]_D = +14,60$ (c 0,1, metanol).

Preparación 87

Diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-[1-fenil-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo



Se obtuvo el compuesto del título con un 90% de rendimiento

en forma de un sólido amarillo, después de tritución con dietiléter, a partir de la amina protegida de la preparación 86, siguiendo un procedimiento similar del descrito en la preparación 86.

5 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 3,40 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,42 (t, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,77 (s, 1H), 9,00 (s, 1H).

LRMS: m/z 246 (MH⁺).

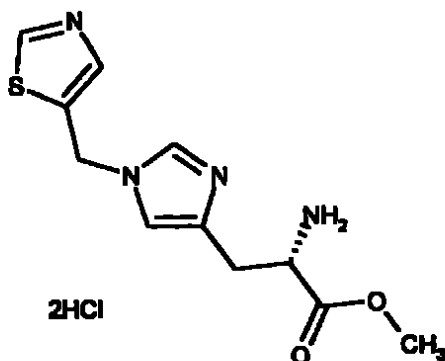
Anál. encont.: C 47,86, H 5,51, N 12,61. C₁₃H₁₇N₃O₂Cl₂·1,0 H₂O requiere C 47,72, H 5,54, N 12,84%.

10 [α]_D = +12,55 (c 0,11, metanol).

Preparación 88

Diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-[1-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo

15



20

Se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (6 ml) a la amina protegida de la preparación 83 (1,3 g, 3,5 mmol) en un matraz enfriado con hielo. Se añadió entonces agua (5 ml)

25 seguida de ácido clorhídrico concentrado, y se agitó la

solución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con etanol, proporcionando el compuesto del título, 1,2 g, 100% de rendimiento.

5 RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,30-3,46 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,43 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

LRMS: m/z 267,0 (MH⁺).

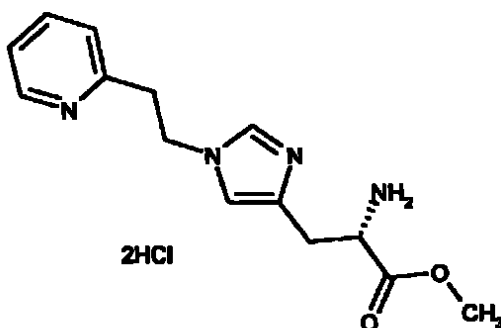
[α]_D = +14,60 (c 0,1, metanol).

10

Preparación 89

Diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-{1-[2-(2-piridinil)-etil]-1H-imidazol-4-il}propanoato de metilo

15



20

Se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma con un 95% de rendimiento, a partir de la amina protegida de la preparación 84, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 88.

25 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,70

(s, 3H), 4,36 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,61 (m, 2H).

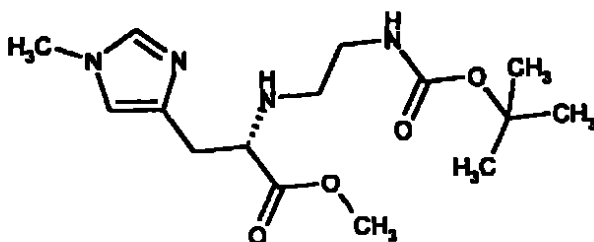
LRMS: m/z 275,1 (MH⁺).

5

Preparación 90

(2S)-2-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo

10



15

20

25

Se añadieron diclorhidrato de (2S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)propanoato de metilo (1,06 g, 4 mmol), acetato de sodio (1,3 g, 16 mmol) y tamices moleculares de 4Å (500 mg) a una solución de N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (637 mg, 4 mmol) en metanol (10 ml), y se agitó la solución durante 10 minutos. Se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (1,3 g, 16 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadieron ácido clorhídrico 2M (2 ml) y agua (50 ml), y se alcalinizó la solución, utilizando una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (5x100 ml), se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión

reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:metanol:dietilamina (100:0:0 a 96:2:2), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 220 mg, 17% de rendimiento.

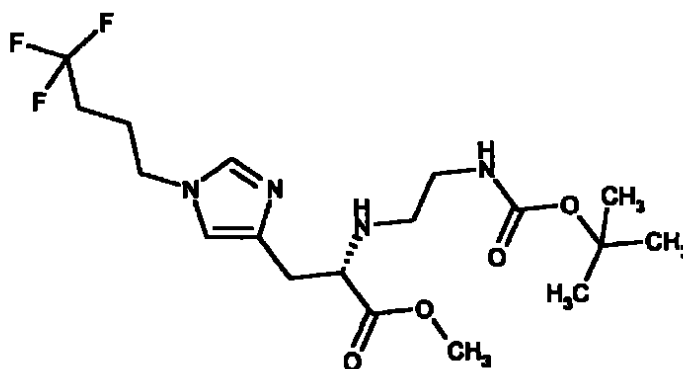
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,62 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 5,38 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

LRMS: m/z 327,2 (MH⁺)

[α]_D = -1,48 (c 0,108, metanol).

Preparación 91

(2S)-2-({2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]etil}amino)-3-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazol-4-il]propanoato de metilo



Se añadieron tamices moleculares de 4Å (500 mg) y N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (350 mg, 2,2 mmol) a una

solución de la amina de la preparación 86 (780 mg, 2,2 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (276 mg, 4,4 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 18 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2M (5 ml), se neutralizó entonces la mezcla utilizando una solución de bicarbonato de sodio y se filtró a través de Arbocel[®]. Se concentró el filtrado a presión reducida y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). Se 10 separaron las capas y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:metanol (100:0 a 90:10), proporcionando el 15 compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 300 mg, 32% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,42 (s, 9H), 2,02 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,60 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 5,40 (m, 1H), 20 6,70 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

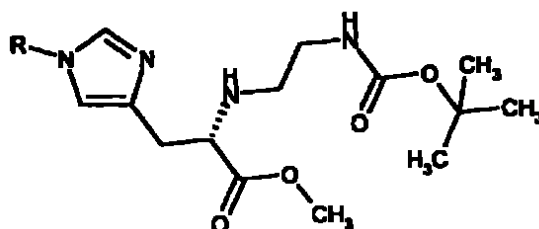
LRMS: m/z 423,2 (MH⁺).

$[\alpha]_D = +2,0$ (c 0,1, metanol).

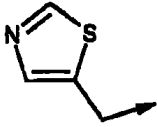
Preparaciones 92 a 94

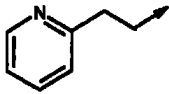
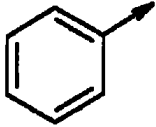
Se prepararon los siguientes compuestos de estructura general:

5



10 a partir de las aminas apropiadas (preparaciones 87-89) y N-(2-oxoetil)carbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 91.

Prep.	R	Rendimiento (%)	Datos
92 ¹		12 aceite	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1,38 (s, 9H), 2,58 (m, 1H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). LRMS: m/z 410,0 (MH ⁺)

93		35 aceite	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,42 (s, 9H), 2,60 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,94 (dd, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,58 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 5,41 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,58 (d, 1H) LRMS: m/z 418,2 (MH ⁺) [α] _D = +2,52 (c 0,103, metanol)
94 ²		10 goma	RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 2,65 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 5,38 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,78 (s, 1H). LRMS: m/z 389,2 (MH ⁺)

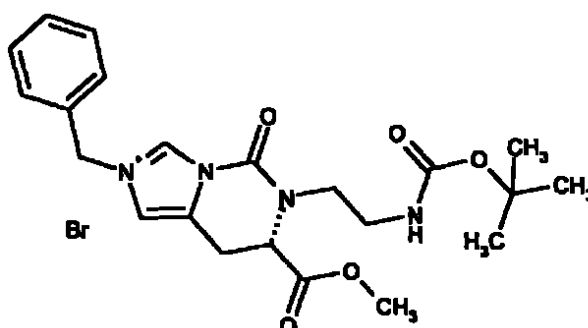
1= se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando acetato de etilo:metanol:dietilamina (90:5:5) como eluyente.

2= se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía en columna en gel de poliestireno de fase inversa, utilizando agua:metanol (100:0 a 0:100) como eluyente.

Preparación 95

Bromuro de (7S)-2-bencil-6-{2-[(terc-butoxi-carbonil)amino]etil}-7-(metoxycarbonil)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-c]pirimidin-2-ilo

5



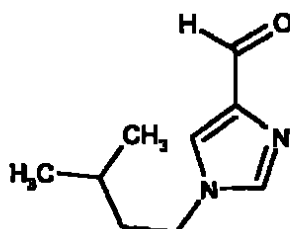
10

Se añadió bromuro de bencilo (119 μ l, 1 mmol) a una solución del compuesto de la preparación 48 (270 mg, 0,8 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y se calentó la mezcla a 60°C de temperatura durante 18 horas. Se concentró la mezcla enfriada a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 90:10), proporcionando el compuesto del título, 299 mg, 59% de rendimiento.

RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1,28 (s, 9H), 3,18 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,42 (dd, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,64 (s, 1H), 10,08 (s, 1H).

LRMS: m/z 430 (M^+).

$[\alpha]_D = +42,09$ (c 0,096, metanol).

Preparación 961-Isopentil-1H-imidazol-4-carboxaldehído

5 Se enfrió a 0°C de temperatura una mezcla de hidruro de sodio (20 g, dispersión al 60% en aceite mineral, 0,5 mol) en tetrahidrofurano (300 ml), y se añadió 2-imidazol-
10 carboxaldehído (45 g, 0,47 mol) en porciones durante 30 minutos. Después de completar la adición, se agitó la reacción a 0°C de temperatura durante 30 minutos, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadieron
15 1-bromo-3-metilbutano (60,8 ml, 0,5 mol) y 18-corona-6 (140 mg), y se calentó la reacción a reflujo durante 18 horas. Se inactivó la reacción enfriada mediante la adición de agua (400 ml), y se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (800 ml en total). Se secaron los extractos
20 orgánicos reunidos (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. Se purificó el aceite naranja residual mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano:metanol (40:60:0 a 100:0:0 a 98:0:2), proporcionando el compuesto
25 del título, 19,6 g.

La purificación adicional de las fracciones impuras utilizando una columna de gel de sílice Biotage^(R), y acetato de etilo:ciclohexano (40:60) como eluyente, proporcionó 11,4 g adicionales del compuesto del título.

5 La combinación de los dos lotes proporcionó 31 g del compuesto del título, 41% de rendimiento.

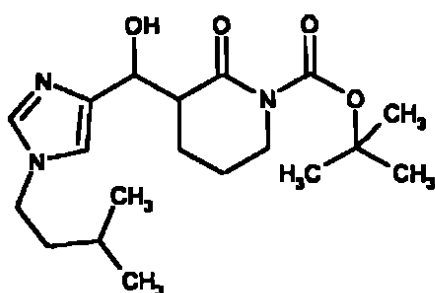
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,90 (d, 6H), 1,52 (m, 1H), 1,63 (dt, 2H), 3,97 (t, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

10 LRMS: m/z 189 (MNa⁺).

Anál. encont.: C 63,73, H 8,43, N 16,36. C₉H₁₄N₂O·0,2 H₂O requiere C 63,65, H 8,55, N 16,50%.

Preparación 97

15 3-[Hidroxi-(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]-2-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo



20

Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (6,5 ml, 2M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 13 mmol) durante 5 minutos a una solución enfriada de 2-oxo-2-

25

piperidincarboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721), (2,6 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Después de completar la adición, se agitó la solución durante 30 minutos, después se dejó calentar hasta -10°C de temperatura y se agitó durante 30 minutos adicionales antes de volver a enfriar a -78°C . Se añadió gota a gota una solución del aldehído de la preparación 96 (1,66 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C , y después de completar la adición, se agitó la reacción durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml), se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió después entre agua y acetato de etilo. Se separaron las capas, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se secaron los extractos orgánicos reunidos (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el aceite amarillo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:dietilamina: metanol (100:0:0 a 88:6:6), proporcionando el compuesto del título, 1,1 g, 30% de rendimiento.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) (mezcla de diastereoisómeros) δ : 0,90 (d, 6H), 1,46-1,64 (m, 13H), 1,76 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 4,08, 4,90

250

(2xm, 1H), 4,58, 5,34 (2xm, 1H), 6,85 (2xs, 1H), 7,35 (2xs, 1H).

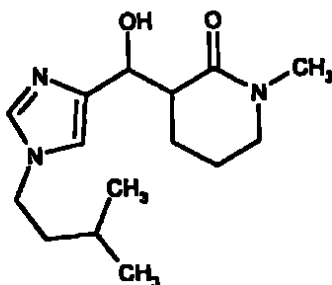
LRMS: m/z 388 (MNa⁺).

5

Preparación 98

3-[Hidroxi-(1-isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-metil-2-piperidinona

10



Se obtuvo el compuesto del título con un 67% de rendimiento a partir del aldehído de la preparación 96 y 1-metil-2-piperidinona, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 97.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereoisómeros) δ: 0,88 (2xd, 6H), 1,35-1,82 (m, 7H), 2,67, 2,81 (m, 1H), 2,88, 2,94 (3xs, 3H), 3,18, 3,22 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,83 (2xs, 1H), 7,32 (2xs, 1H).

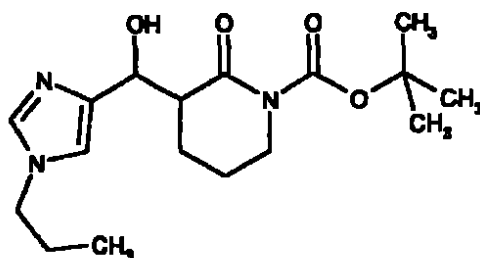
20

LRMS: m/z 302 (MNa⁺).

Preparación 99

25

3-[Hidroxi-(1-propil-1H-imidazol-4-il)metil]-2-oxo-1-

piperidincarboxilato de terc-butilo

5

10

15

20

25

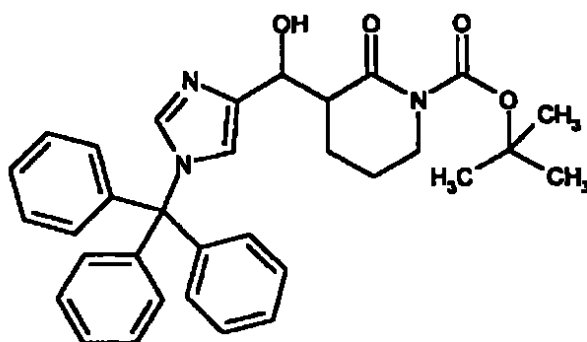
Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (244 ml, 1M en tetrahydrofurano, 244 mmol) durante 1 hora a una solución enfriada (a -75°C) de 2-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721) (48,7 g, 244 mmol) en tetrahydrofurano (200 ml) en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se calentó la mezcla a 0°C de temperatura, se agitó durante 90 minutos, después se volvió a enfriar a -75°C. Se añadió gota a gota una solución de imidazol de la preparación 66 (26,0 g, 188 mmol) en tetrahydrofurano (86 ml) durante 30 minutos, y después de completar la adición, se agitó la reacción durante 2 horas a -75°C de temperatura. Se vertió la mezcla en una solución acuosa al 15% de ácido cítrico (650 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se alcalinizó la solución acuosa a pH 8 utilizando hidróxido de sodio al 10%, y se extrajo con diclorometano (3 x 250 ml). Se secaron estos extractos orgánicos y se concentraron a presión reducida,

proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, 54,1 g.

Se reunieron los extractos anteriores de acetato de etilo, se evaporaron a presión reducida y se resuspendió el residuo en una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (100 ml). Se extrajo ésta con acetato de etilo (3 x 50 ml), y se alcalinizó la fase acuosa a pH 8 utilizando una solución al 10% de hidróxido de sodio. Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 x 50 ml), se secaron estos extractos orgánicos y se evaporaron a presión reducida, proporcionando producto adicional en forma de un sólido amarillo pálido, 22,4 g. El rendimiento global del compuesto del título fue así de 76,5 g, 93% de rendimiento. RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) (mezcla de diastereoisómeros) δ: 0,88 (t, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,78 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,82 (t, 2H), 5,38 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

Preparación 100

3-[Hidroxi-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metil]-2-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo



5

10

15

20

25

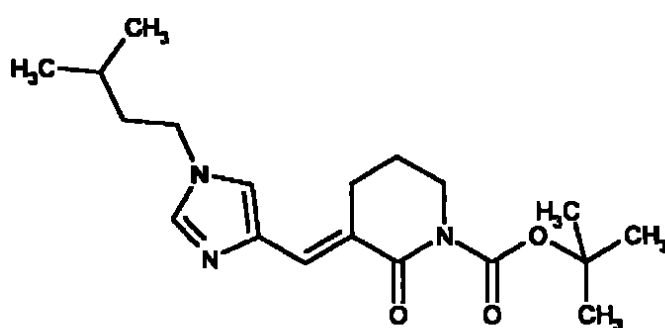
Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (8 ml, 1,5 M en ciclohexano, 12 mmol) durante 5 minutos a una solución enfriada (a -78°C) de 2-oxo-1-piperidincarboxilato de terc-butilo (J. Org. Chem. 1983, 48, 2424; J. Chem. Soc. I, 1989, 721) (1,99 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . Después de completar la adición, se agitó la solución durante 20 minutos. Se añadió lentamente una solución de 1-tritilimidazol-4-carboxaldehído (J. Med. Chem. 1977, 20, 721) (4,06 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), y después de completar la adición, se agitó la reacción a -78°C de temperatura durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se repartió después entre agua (50 ml) y acetato de etilo (300 ml). Se separaron las fases, se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título, 5,3 g, 99% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) (mezcla de diastereoisómeros) δ:
1,50 (2xs, 9H), 1,60-1,81 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,58 (m,
1H), 3,74 (m, 1H), 4,10, 4,90 (2xm, 1H), 4,62, 5,40 (2xm,
1H), 6,80 (2xs, 1H), 7,14 (m, 6H), 7,25-7,40 (m, 10H).

5 LRMS: m/z 538 (MH⁺).

Preparación 101

(3E)-3-[(1-Isopentil-1H-imidazol-4-il)metilen]-2-oxo-1-
piperidincarboxilato de terc-butilo



Se añadieron trietilamina (1,25 ml, 9,0 mmol) y cloruro de
metanosulfonilo (256 μl, 3,3 mmol) a una solución del
compuesto de la preparación 97 (1,1 g, 3,0 mmol) en
diclorometano (15 ml) y se agitó la reacción a temperatura
ambiente durante 18 horas. Se vertió la solución en agua
(200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Se
secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y se concentró
a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante
cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando

un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo (25:75 a 0:100), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 430 mg, 41% de rendimiento.

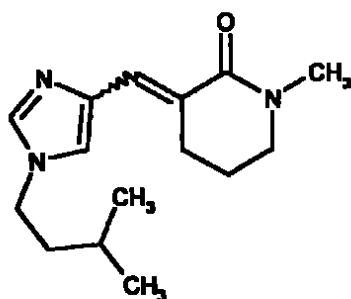
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,92 (d, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,56 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 3,73 (dd, H), 3,92 (t, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

LRMS: m/z 348,1 (MH⁺).

Anál. encont.: C 65,47, H 8,49, N 12,05. C₁₉H₂₉N₃O₃ requiere C 65,68, H 8,41, N 12,09%.

Preparación 102

(3E)-3-[(1-Isopentil-1H-imidazol-4-il)metilen]-1-metil-2-piperidinona y
(3Z)-3-[(1-Isopentil-1H-imidazol-4-il)metilen]-1-metil-2-piperidinona



20

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo con un 46% de rendimiento, a partir del compuesto de la preparación 98, siguiendo un procedimiento similar

25

al descrito en la preparación 101, excepto que se utilizó acetato de etilo:diethylamina:metanol (100:0:0 a 96:2:2) como eluyente de la columna).

5 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (mezcla de isómeros): 0,94 (d, 6H), 1,58 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

LRMS: m/z 262 (MH⁺).

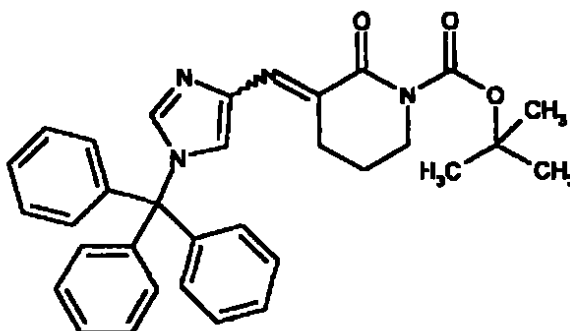
10

Preparación 103

(3E)-2-Oxo-3-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilen]-1-
piperidincarboxilato de terc-butilo y

(3Z)-2-Oxo-3-[(1-tritil-1H-imidazol-4-il)metilen]-1-
piperidincarboxilato de terc-butilo

15



20

Se añadieron trietilamina (2,78 ml, 20,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (773 μl, 10,0 mmol) a una solución enfriada con hielo del compuesto de la preparación 100 (5,3
25 g, 10,0 mmol) en diclorometano (50 ml), y se agitó la

reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, y 4 horas adicionales a reflujo. Se concentró la solución enfriada a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de tolueno:acetato de etilo (100:0 a 20:80), proporcionando el compuesto del título, 2,6 g, 50% de rendimiento.

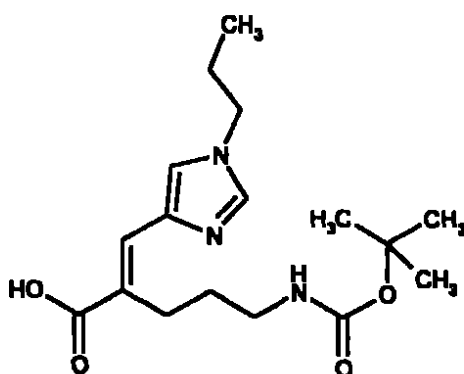
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (mezcla de isómeros): 1,54 (2xs, 9H), 1,85 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (m, 6H), 7,30 (m, 9H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

LRMS: m/z 520,1 (MH⁺).

Anál. encont.: C 76,40, H 6,51, N 7,85. C₃₃H₃₃N₃O₃ requiere C 76,28, H 6,40, N 8,09%.

Preparación 104

Acido (2E)-2-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}-3-(1-propil-1H-imidazol-4-il)-2-propenoico

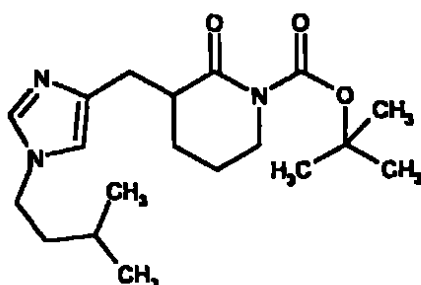


Se añadió una solución de hidróxido de sodio (171,3 g, 4,28M) en agua (4,55 l) a una solución del compuesto de la preparación 53 (455 g, 1,42 M) en tetrahidrofurano (2,275 l), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar el tetrahidrofurano y se ajustó la solución acuosa restante a pH 5 utilizando ácido acético glacial. Se granuló el precipitado resultante en un baño de hielo durante 1 hora, después se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío. Se recristalizó este sólido con isopropanol y agua, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 304 g, 63% de rendimiento.

RMN-¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 0,81 (t, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,56 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,97 (s a, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H).

Preparación 105

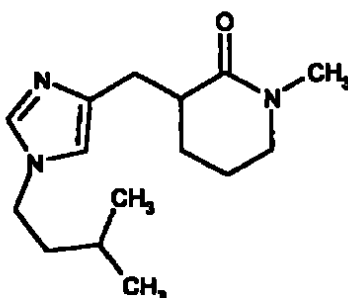
3-[(1-Isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]-2-oxo-1-piperidincarboxilato de (+)-terc-butilo



Se hidrogenó el alqueno de la preparación 101 (430 mg, 1,25 mmol), y paladio al 10% sobre carbón (Degussa^(R) 101) (100 mg) en etanol (10 ml) a 60 psi (414 kPa) y temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla a través de Arbocel^(R), lavando con etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 420 mg, 97% de rendimiento. RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,89 (d, 6H), 1,50 (m, 10H), 1,62 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H). LRMS: m/z 350 (MH⁺).

Preparación 106

(+)-3-[(1-Isopentil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-metil-2-piperidinona



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro con un 24% de rendimiento, a partir de los alquenos de la preparación 102, siguiendo un procedimiento

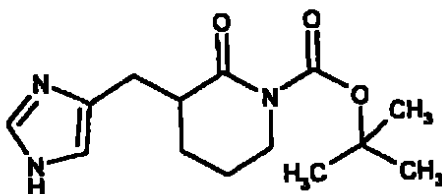
similar al descrito en la preparación 105, excepto que se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:dietilamina:metanol (100:0:0 a 90:5:5).

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0,94 (d, 6H), 1,55 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,22 (m, 3H), 3,85 (t, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

LRMS: m/z 264 (MH⁺).

Preparación 107

3-(1H-imidazol-4-ilmetil)-2-oxo-1-piperidincarboxilato de (+)-terc-butilo



Se hidrogenó una mezcla de los alquenos de la preparación 103 (2,4 g, 4,6 mmol) y paladio al 10% sobre carbón (Degussa[®] 101) (200 mg) en etanol (400 ml) a 50°C de temperatura y 60 psi (414 kPa) durante 18 horas. El análisis TLC mostró que quedaba material de partida, de modo que se añadió paladio al 10% sobre carbono adicional (Degussa[®] 101) (100 mg), y se hidrogenó la mezcla durante

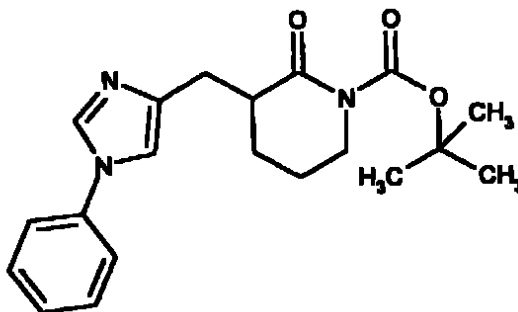
72 horas adicionales. Se filtró la mezcla a través de Arbocel^(R), y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de diclorometano:acetato de etilo:metanol (100:0:0 a 0:100:0 a 0:90:10), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido, 1,2 g, 93% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,46-1,62 (m, 10H), 1,81 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

LRMS: m/z 280 (MH⁺).

Preparación 108

2-Oxo-3-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]-1-piperidincarboxilato de (+)-terc-butilo



Se añadieron ácido fenilborónico (366 mg, 3 mmol), tamices moleculares de 4Å (1 g), acetato de cobre (408 mg, 2,25 mmol) y piridina (243 μl, 3 mmol) a una solución del imidazol de la preparación 107 (419 mg, 1,5 mmol) en

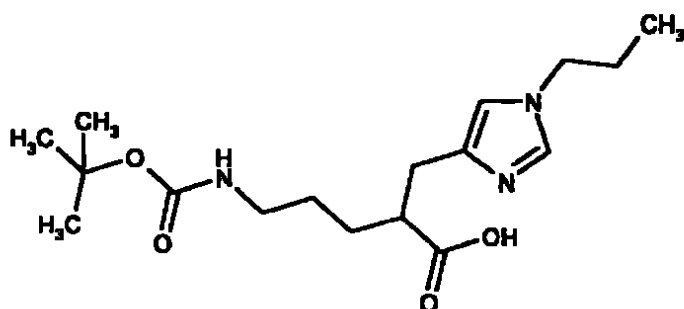
diclorometano (10 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas en presencia de una corriente lenta de aire comprimido. Se paró entonces el flujo de aire, y se agitó la reacción durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. Se añadió una solución de ácido tetraetilendiaminotetraacético (2 g) en una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml), se agitó la mezcla durante 10 minutos y después se diluyó con diclorometano (100 ml). Se separaron las capas, se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando un gradiente de elución de acetato de etilo:pentano (50:50 a 80:20), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma, 253 mg, 47% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,52 (s, 9H), 1,81 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 2H), 3,22 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).

LRMS: m/z 356,1 (MH⁺).

Preparación 109

Acido (+)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico



5

10

15

20

Se hidrogenó una mezcla del compuesto de la preparación 104 (302 g, 0,895M) y paladio al 5% sobre carbón (30 g) en etanol (3,0 l) a 60 psi (414 kPa) y 60°C de temperatura durante 18 horas. Se filtró la reacción enfriada a través de Arbocel^(R) y se evaporó el filtrado a presión reducida, proporcionando un aceite incoloro. Se cristalizó éste con acetato de etilo y pentano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 291,7 g, 96% de rendimiento.

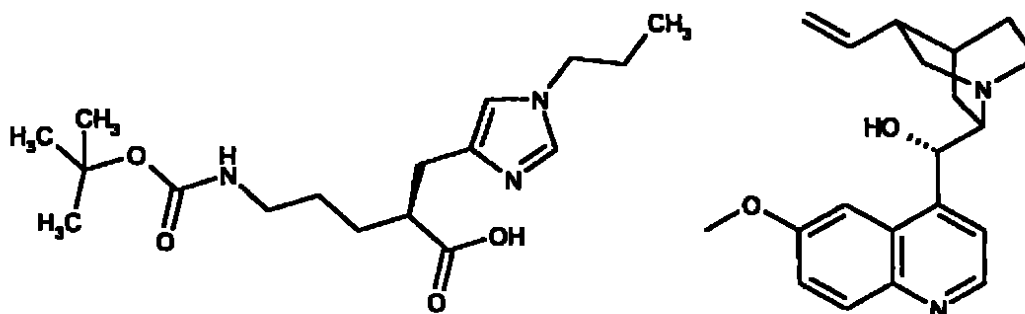
RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 0,90 (t, 3H), 1,42 (m, 10H), 1,58 (m, 2H), 1,66-1,86 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,83 (d, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,84 (t, 2H), 4,63 (s a, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

Preparación 110

Acido (2S)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-[(1-propil-1H-imidazol-4-il)metil]pentanoico con quinidina

25

264



Se purgó una mezcla del ácido de la preparación 104 (20 g, 59 mmol), quinidina (19,23 g, 59 mmol) y metanol (160 ml) en un matraz a presión con nitrógeno, y después con hidrógeno a una presión de 3 psi (20,7 kPa). Se calentó el matraz a 60°C de temperatura, se añadió una solución de [(R)-iPrFerroLANE Rh(COD)]BF₄ (Chirotech Technology Limited) (9,8 mg, 0,012 mmol) en metanol desoxigenado (1 ml), y se hidrogenó la mezcla de reacción a 145 psi (1000,5 kPa) durante 40 horas. Se concentró la solución enfriada a presión reducida y se disolvió el residuo bruto en acetato de etilo, con calentamiento a 60°C de temperatura. Al enfriar hasta temperatura ambiente con agitación, apareció una precipitación, y se filtró el sólido y secó a vacío, proporcionando el compuesto del título, 29,8 g, 76% de rendimiento (94% ee determinado por CE).

Procedimiento alternativo de síntesis para el compuesto del título de la preparación 110

Se calentó a 50°C de temperatura en baño de vapor una mezcla del ácido de la preparación 109 (50 g, 147 mmol) y quinidina (47,8 g, 147 mmol) en acetato de etilo (1,75 l), hasta obtener una solución. Se calentó la solución a 60°C de temperatura, se retiró el calor y se dejó enfriar la solución, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El filtrado resultante se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó a 80°C de temperatura a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 45,1 g, 46% de rendimiento.

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0,83 (t, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,45-1,62 (m, 5H), 1,65-1,80 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 5,17-5,25 (m, 2H), 5,91 (m, 1H), 6,07-6,18 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,72 (d, 1H).

LRMS: m/z 340 (MH⁺), 325 (quinidina-H⁺)

Anál. encont.: C 65,82, H 8,17, N 10,32. C₃₇H₅₃N₅O₆·0,5 H₂O requiere C 66,05, H 6,09, N 10,41%

[α]_D²⁵ + 121,36 (c 0,15, metanol).

375

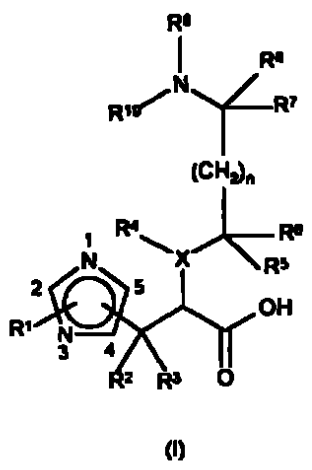
Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1) Compuestos de fórmula (I)

10



15

en la que:

X es N ó CH,

n es 0 a 3,

R¹ es:

20

- a) alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- b) alquenilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- c) alquinilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada,
- d) heterociclo,
- e) heterociclo aromático,
- 25 f) arilo,

g) hidrógeno;

estando los citados grupos (a), (b) y (c) opcionalmente
sustituidos adicionalmente con: cicloalquilo $C_{3,7}$, arilo,
heterociclo aromático, heterociclo, OR^{11} , $NR^{11}R^{12}$, $S(O)_pR^{11}$,
5 $OC(O)R^{11}$, CO_2R^{11} , $CONR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, halo y $NHSO_2R^{11}$,
pudiendo estar R^1 unido en cualquier posición en el anillo
de imidazol;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de
10 hidrógeno, alquilo $C_{1,6}$, opcionalmente sustituido
adicionalmente con OR^{11} , halo; o
pudiendo estar R^2 y R^3 unidos para formar un enlace, siendo
el citado enlace alquileno $C_{2,6}$;

15 R^4 es hidrógeno, alquilo $C_{1,6}$, opcionalmente sustituido
adicionalmente con cicloalquilo $C_{3,7}$, arilo, OR^{11} , halo y R^{11} ;
o
pudiendo estar R^4 y R^{10} unidos para formar un enlace, siendo
dicho enlace alquileno $C_{1,6}$, opcionalmente sustituido
20 adicionalmente con OR^{11} , halo y R^{11} ;

R^5 y R^6 se seleccionan de:

hidrógeno, arilo, alquilo $C_{1,6}$, estando el citado alquilo
opcionalmente sustituido adicionalmente con cicloalquilo
25 $C_{3,7}$, heterociclo aromático, heterociclo, arilo, OR^{11} , R^{11} y

halo; o

pudiendo estar R^{10} y cualquiera de R^5 ó R^6 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace un alquileno $C_{1,3}$, opcionalmente sustituido adicionalmente con OR^{11} , halo, R^{11}

5 y arilo; o

pudiendo estar R^5 y R^6 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,6}$;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de:

10 hidrógeno, alquilo $C_{1,6}$ opcionalmente sustituido adicionalmente con OR^{11} , halo, arilo y R^{11} ; o

pudiendo estar R^7 y R^8 unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,6}$;

15 R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente de:

hidrógeno, $C(NR^{11})NR^{11}R^{12}$, alquilo $C_{1,6}$, estando el citado alquilo opcionalmente sustituido con OR^{11} , halo, arilo y R^{11} ; o

20 pudiendo estar R^9 y R^{10} unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno $C_{2,6}$.

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno ó alquilo $C_{1,6}$; o cuando forman un resto $NR^{11}R^{12}$, R^{11} y R^{12} pueden estar también unidos para formar un enlace, 25 siendo el citado enlace alquileno $C_{2,6}$;

p es 0, 1 ó 2

en la que:

Arilo se define como un carbociclo aromático de 6 a 14 miembros, opcionalmente sustituido adicionalmente con R¹¹,
5 halo, OR¹¹, NR¹¹R¹², NR¹¹CO₂R¹², CO₂R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², CN, haloalquilo, O(haloalquilo), S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, SO₂NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹²;

heterociclo aromático se define como un anillo de 5 a 7
10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos, seleccionado cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado grupo heterociclo opcionalmente sustituido con OR¹¹, NR¹¹R¹², CO₂R¹¹, NR¹¹CO₂R¹², R¹¹, halo, CN, haloalquilo, O(haloalquilo), S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², SO₂NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹²;

15

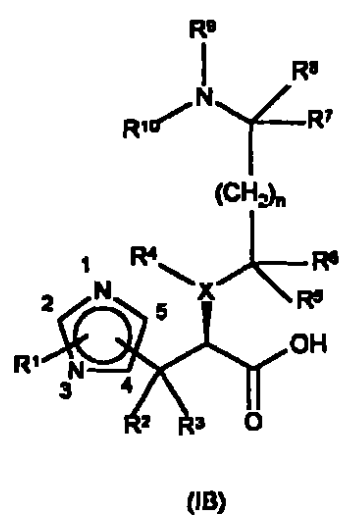
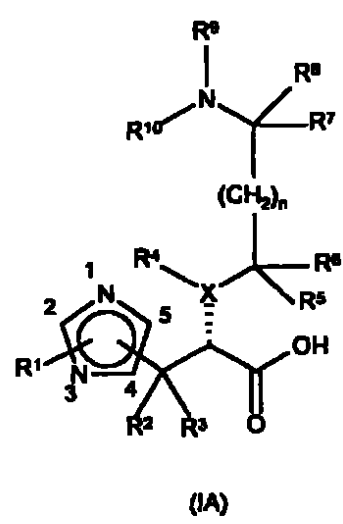
se define heterociclo como un anillo de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno independientemente de O, S y N, estando el citado anillo saturado o parcialmente saturado, estando el citado grupo
20 heterociclo opcionalmente sustituido adicionalmente con OR¹¹, NR¹¹R¹², CO₂R¹¹, NR¹¹CO₂R¹², R¹¹, halo, CN, haloalquilo, O(haloalquilo), S(O)_pR¹¹, OC(O)R¹¹, NR¹¹SO₂R¹², SO₂NR¹¹R¹², C(O)NR¹¹R¹²;

25 o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable

de éstos.

- 2) Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que el compuesto posee la estereoquímica de un
5 compuesto de fórmulas (IA) ó (IB)

10



- 15 3) Un compuesto de fórmula (IA) según la reivindicación 2.

- 4) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el imidazol está 1,4-disustituido, estando el grupo R¹ unido a N1.
20

- 5) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el imidazol está 2,4-disustituido, estando el grupo R¹ unido a C4.

25

- 6) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que R^1 es un grupo arilo, un grupo alquenoilo $C_{1,4}$ o un grupo alquilo $C_{1,6}$, estando el citado grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de CO_2R^{11} , OR^{11} , arilo, cicloalquilo $C_{3,7}$, $NHSO_2R^{11}$, halo y heterociclo aromático.
- 7) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que R^1 es alquilo $C_{1,3}$.
- 8) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que R^2 y R^3 son hidrógeno.
- 9) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo $C_{1,3}$; o en la que R^4 y R^{10} pueden unirse para formar un enlace, siendo el citado enlace alquilenos $C_{2,3}$.
- 10) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que R^4 es hidrógeno.
- 11) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que preferiblemente R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo

C_{1,6}, estando el citado grupo alquilo opcionalmente sustituido con fenilo; o en la que R⁵ y R¹⁰ pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno C_{1,3}.

5

12) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

10

13) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1,4}.

15

14) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

20

15) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1,3}; o en la que R¹⁰ y R⁴ pueden estar unidos para formar un enlace, siendo el citado enlace alquileno C_{2,3}.

25

16) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno.

17) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de

las reivindicaciones 1-16, en la que R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C_{14} .

18) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
5 las reivindicaciones 1-17, en la que R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno y CH_3 .

19) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
10 las reivindicaciones 1-18, en la que X es CH.

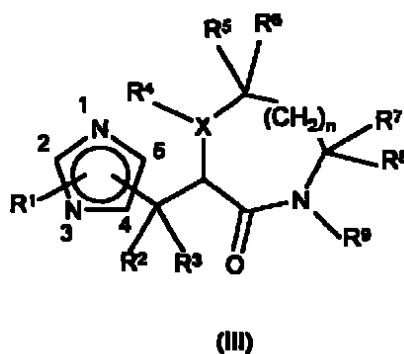
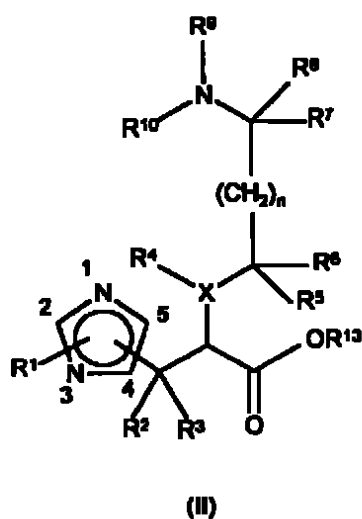
20) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
las reivindicaciones 1-19, en la que n es 0.

21) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
15 las reivindicaciones 1-20, en la que arilo es fenilo.

22) Un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de
las reivindicaciones 1-21, en la que heterociclo aromático
se define como un anillo de 5 a 6 miembros, que contiene
20 de 1 a 2 heteroátomos, seleccionado cada uno
independientemente de O, S y N.

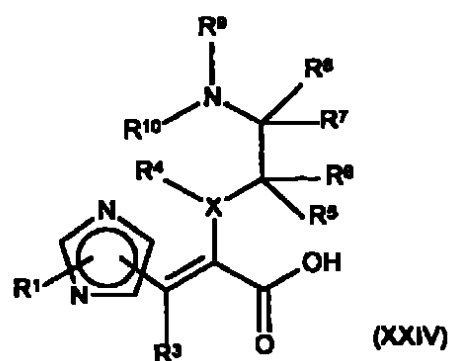
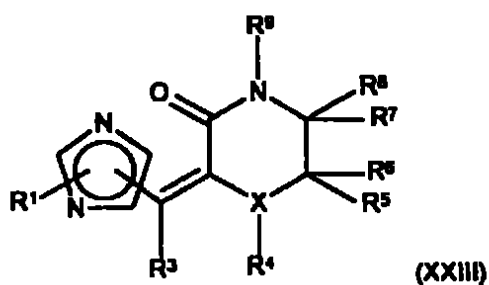
23) Compuestos de fórmula (II) y (III)

5



10 en los que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y X son como se
 describieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1-
 22, R^9 y R^{10} son como se describieron en una cualquiera de
 las reivindicaciones 1-22 o además uno o ambos grupos
 pueden ser un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R^{13}
 15 es un grupo protector de oxígeno apropiado.

24) Compuestos de fórmula (XXIII) y (XXIV)



en las que R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} y Z son como se

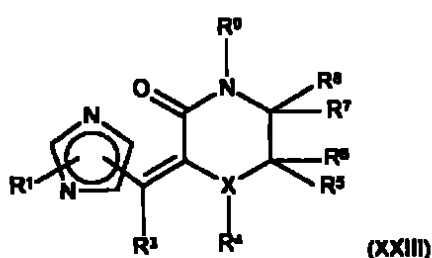
describieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, R^4 es hidrógeno, X es CH y R^9 es como se describió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o es un grupo protector de nitrógeno apropiado.

5

25) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmulas (IA) ó (IB), según una cualquiera de las reivindicaciones 2-22, que comprende las etapas de:

a) hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXIII)

10

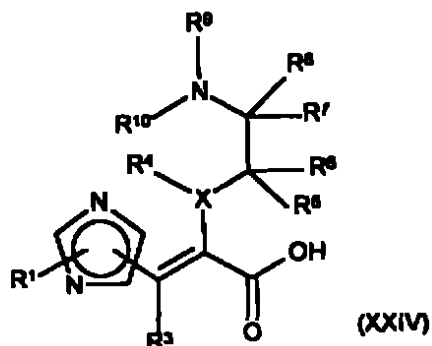


15 en la que R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se describieron en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, R^4 es hidrógeno, n es 0, X es CH y R^9 es como se describió en una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o es un grupo protector de nitrógeno apropiado;

20 proporcionando un compuesto de fórmula (XXIV)

25

5



10

en la que R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, n, X y R⁹ son como se definieron anteriormente en la presente memoria y R¹⁰ es hidrógeno;

15

b) hidrogenación del compuesto de fórmula (XXIV) así obtenido, después

c) resolución de la mezcla enantiomérica, proporcionando compuestos de fórmulas (IA) y (IB); después

d) retirada opcional del grupo protector de nitrógeno cuando R⁹ es un grupo protector de nitrógeno; y

20

e) conversión opcional del citado compuesto de fórmulas (IA) ó (IB) en una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

26) El procedimiento según la reivindicación 25, en el que la citada hidrogenación es una hidrogenación asimétrica.

25

27) Una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

28) Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para uso como un medicamento.

29) El uso de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo.

30) El uso según la reivindicación 29, en el que el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

31) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones

29 ó 30, en el que la afección es una afección trombótica seleccionada de infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada, sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios a arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos cardiovasculares después de cirugía de revascularización o intervención.

32) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es aterosclerosis.

33) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es adherencias o cicatrices dérmicas.

34) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es cáncer.

35) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es una afección fibrótica seleccionada de fibrosis quística, enfermedades fibróticas pulmonares, enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EOCP),

síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), displasia fibromuscular, enfermedad pulmonar fibrótica, depósitos de fibrina en el ojo durante cirugía oftálmica y artritis.

5

36) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es una enfermedad inflamatoria seleccionada de asma, artritis, endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y dermatitis atópica y enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer y Parkinson.

10

37) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 29 ó 30, en el que la afección es cualquiera que se beneficie de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo, seleccionadas de hipertensión, angina, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal e insuficiencia de órganos.

15

38) El uso de un inhibidor de un inhibidor de IFATa en la preparación de un medicamento, en combinación con un antitrombótico para el tratamiento de la trombosis.

20

39) El uso según la reivindicación 38, en el que el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) o una

25

sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

40) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 38
5 y 39, en el que el antitrombótico es un profibrinolítico.

41) El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 38,
39 y 40, en el que el antitrombótico es activador de
plasminógeno en tejido recombinante (APt).

10

42) Un procedimiento de tratamiento o prevención de
trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices
dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades
inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de
15 mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el
cuerpo, que comprende la administración de una cantidad
terapéuticamente eficaz de un inhibidor de IFATa y de
sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables
de éste a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

20

43) Un procedimiento de tratamiento o prevención de
trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices
dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades
inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician de
25 mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el

cuerpo, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y de sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

44) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es una afección trombótica seleccionada de infarto de miocardio, trombosis de venas profundas, apoplejía, apoplejía en jóvenes, infarto cerebral, trombosis cerebral, embolia cerebral, enfermedad vascular periférica, angina y otras formas de síndromes coronarios agudos, coagulación intravascular diseminada, sepsis, embolia pulmonar, fenómenos embólicos secundarios a arritmias cardíacas y la prevención de fenómenos cardiovasculares después de cirugía de revascularización o intervención.

45) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es adherencias o cicatrices dérmicas.

46) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es

aterosclerosis.

47) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es cáncer.

5

48) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es una afección fibrótica seleccionada de fibrosis quística, enfermedades fibróticas pulmonares, enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EOCP), síndrome del distrés respiratorio en adultos (SDRA), displasia fibromuscular, enfermedad pulmonar fibrótica, depósitos de fibrina en el ojo durante cirugía oftálmica y artritis.

10

49) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es una afección inflamatoria seleccionada de asma, artritis, endometriosis, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis y dermatitis atópica y enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer y Parkinson.

15

20

50) Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 42 y 43, en el que la afección es cualquiera que se beneficie de mantener o potenciar los niveles de bradiquinina en el cuerpo, seleccionadas de

25

hipertensión, angina, insuficiencia cardiaca, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal e insuficiencia de órganos.

- 51) Un procedimiento de tratamiento o prevención de
5 trombosis, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de IFATa, en combinación con un antitrombótico, a un paciente necesitado de dicho tratamiento.
- 10 52) Un procedimiento según la reivindicación 51, en el que el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.
- 15 53) El procedimiento según las reivindicaciones 51 y 52, en el que el antitrombótico es un profibrinolítico.
- 54) El procedimiento según las reivindicaciones 51, 52 y 53, en el que el antitrombótico es activador de
20 plasminógeno de tejido recombinante (APt).
- 55) El uso de inhibidores de IFATa y/o inhibidores de IFATa como recubrimiento de dispositivos intravasculares.
- 25 56) El uso según la reivindicación 55, en el que el

inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

57) Un dispositivo intravascular recubierto con un
5 inhibidor de IFATa.

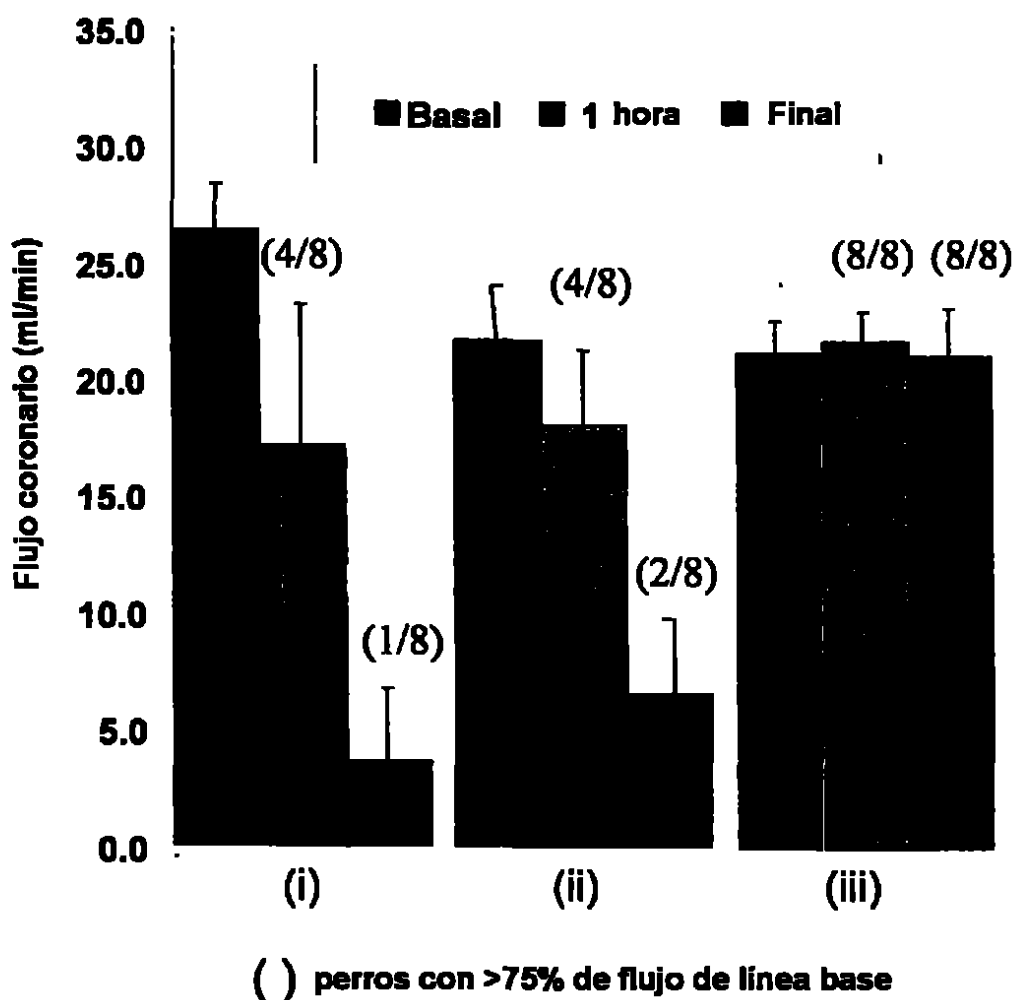
58) Un dispositivo intravascular según la reivindicación 57, en el que el inhibidor de IFATa es un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones
10 1-22.

59) Un estuche que comprende:

- 15 a) una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable;
- 20 b) una composición que comprende un antitrombótico y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; y
- c) un envase.

FIG. 1

Gráfica de comparación del efecto de (i) aspirina y APt, (ii) APt y (iii) inhibidor de IFATa y APt sobre el flujo sanguíneo después de la reperfusión.

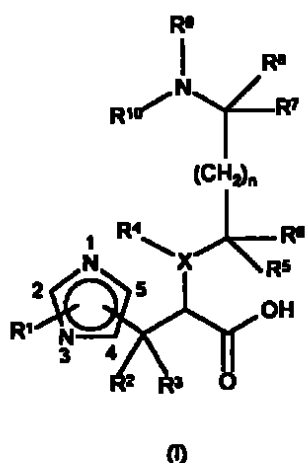


398
395

286

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



Estos compuestos son una clase de inhibidores de IFATa. Dichos compuestos son adecuados para uso en el tratamiento de afecciones tales como trombosis, aterosclerosis, adherencias, cicatrices dérmicas, cáncer, afecciones fibróticas, enfermedades inflamatorias y aquellas afecciones que se benefician del mantenimiento o la potenciación de los niveles de bradiquinina en el cuerpo.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

396

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCS10398AJER	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 01/ 01425	International filing date (day/month/year) 08/08/2001	Priority date (day/month/year) 17/08/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D233/64		
Applicant PFIZER LIMITED et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of _____ sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/11/2001	Date of completion of this report 20/03/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer BARTHL-WAGNER J C R 

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (July 1998)

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **onal Application No**

F. 1, IB 01/01425

398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/64 A61K31/4172 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 993 815 A (NESHEIM MICHAEL E ET AL) 30 November 1999 (1999-11-30) cited in the application the whole document	1-59
A	M. B. BOFFA ET AL.: "PLASMA AND RECOMBINANT THROMBIN-ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI) AND ACTIVATED TAFI COMPARED WITH RESPECT TO GLYCOSYLATION, THROMBIN/THROMBOMODULIN-DEPENDENT ACTIVATION, THERMAL STABILITY, AND ENZYMATIC PROPERTIES" THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 4, no. 273, 1998, pages 2127-2135, XP002183690 cited in the application the whole document	1-59
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents:**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2001

Date of mailing of the international search report

05/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/IB 01/01425

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 175 180 A (MICROBIAL CHEM RES FOUND) 26 March 1986 (1986-03-26) page 15; claim 1 -----	1-59
P,A	NO 00 66550 A (LINSCHOTEN MARCEL ;ASTRAZENECA AB (SE); POLLA MAGNUS (SE)) 9 November 2000 (2000-11-09) cited in the application the whole document -----	1-59

424
399

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 29,38,42,51,55,57

Present claims 29,38,42,51,55,57 relate to a product/compound/method/apparatus defined by reference to a desirable characteristic or property, namely the TAFia inhibitory activity.

The claims cover all products/compounds/methods/apparatus having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such products/compounds/methods/apparatus. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the products/compounds/methods/apparatus in which reference is made to compounds of formula (I), (II), (III), (XXIII), (XXIV).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/IB 01/01425

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5993815	A	30-11-1999	NONE	
EP 0175180	A	26-03-1986	JP 1855878 C	07-07-1994
			JP 5077667 B	27-10-1993
			JP 61063661 A	01-04-1986
			DK 403585 A	06-03-1986
			EP 0175180 A1	26-03-1986
			ES 546669 D0	16-10-1986
			ES 8700658 A1	16-01-1987
			GR 852138 A1	03-01-1986
			HU 40630 A2	28-01-1987
			PT 81086 A ,B	01-10-1985
			ZA 8506775 A	30-04-1986
WO 0066550	A	09-11-2000	AU 4447100 A	17-11-2000
			AU 4447200 A	17-11-2000
			WO 0066550 A1	09-11-2000
			WO 0066152 A1	09-11-2000

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	(✓)	()
MODELO DE UTILIDAD	(✓)	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(✓)	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(✓)	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	(✓)	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

RODRIGO JOSSE



486.
401

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
PFIZER INC.

Oficio N° 06374

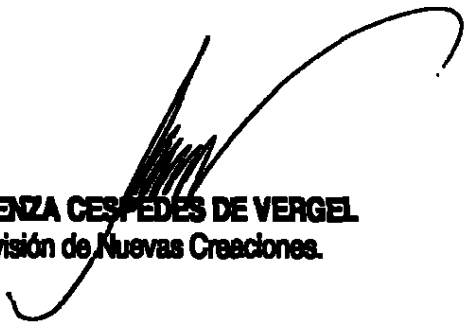
ASUNTO:	Radicación N°	02-112499
	Solicitud internacional	PCT/IB2001/001425
	Fecha inicio fase nacional	17/03/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha.

08 AGO. 2003