

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE

02 112072 01

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 02112072 00000000

Folios: 272

Fecha (AMB): 2002-12-10 16:48:37

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO 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: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianapolis, IN 46285.Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis,
Estado de Indiana, Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Indiana

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Ver Anexo

Dirección: Ver Anexo

Nacionalidad o Domicilio: REINO UNIDO Y ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/GB01/02553

Fecha: Junio 12, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/96323 A1

Fecha: Diciembre 20, 2001

⑥

Título (54) "INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA "

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/18

A61K 31/496

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐GB
GBJunio 13, 2000
Diciembre 13, 2000PCT/GB00/02302
0030304.0

⑨

Comprobante de Pago No. 02-77.585

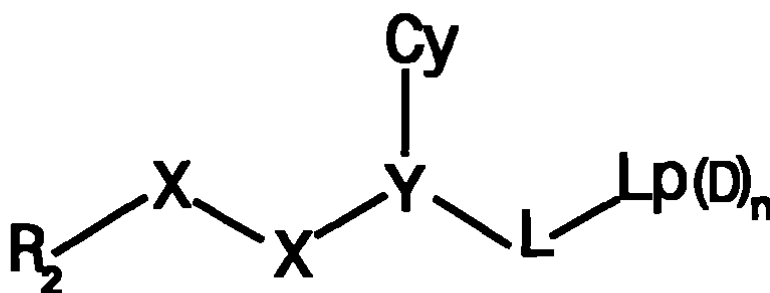
Fecha: Noviembre 20, 2002

10

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.271.
- ☐ 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)
- ☒ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Informe Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Documento de cambio de nombre y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

JOSE ANTONIO LOREDANA

NOMBRE

FIRMA

C.C. 17.159.891 BP. ST. E. 10784

ANEXO

INVENTORES

LIEBESCHUETZ, John, Walter
MURRAY, Christopher, William
YOUNG, Stephen, Clinton
CAMP, Nicholas, Paul
JONES, Stuart, Donald
WYLIE, William, Alexander
MASTERS, John, Joseph
WILEY, Michael Robert
SHEEHAN, Scott, Martin
ENGEL, David, Birenbaum
WATSON, Brian, Morgan
GUZZO, Peter, Robert
MAYER, Michael, John.

DIRECCIONES

Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire
SK 10 5EJ (GB).
82 Moat Way, Swavesey, Cambridge CB4 5TR (GB).
8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD (GB).
10 Cooke Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire RG42 2QN (GB).
17 Oakwook Drive, Prestbury, Macclesfield, Cheshire SK10 4HG (GB).
68 Drumhoy Drive, Carrickfergus, County Antrim (GB).
12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038 (US).
7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268 (US).
12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033 (US).
401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408 (US).
3816 Brian Place, Carmel, IN 46033 (US).
1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309 (US).
116 Essex Circle Apartment E, Gulderland, NY 12084 (US).



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02112072 00000000

Folios: 272

Fecha (AMD): 2002-12-10 16:40:37

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 77,585
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139944	20/11/2002	8,038,400.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

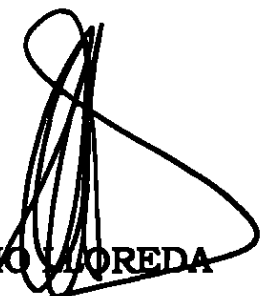
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

1
4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLORED**A y/o **ALFONSO LLORED**A CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Soluciones Digitales y Multimediales

5

Expediente No		02112072	No de Folia
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	—	—
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

no contiene Arte final

44
6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/02553

A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC 7 C07D295/18 C07D213/38 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12 C07D207/14 C07D335/02 C07D309/32 C07D211/58 C07D211/26 C07D417/12 C07D409/12 A61P29/00 A61K31/496		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ; JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) Marzo 11, 1999 (1999-03-11) cf. ex. 9-19, 34-51 y 79) página 73 -página 75; reivindicación 1	1-32
P,X	WO 00 76970 A (HARRISON MARTIN JAMES ; JONES STUART DONALD (GB); LYONS AMANDA JANE) Diciembre 21, 2000 (2000-12-21) ejemplos 267, 272	1-32
P,X	WO 00 76971 A (JONES DONALD; LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN () Diciembre 21, 2000 (2000-12-21) ej. 104-107, 150-152, 154, 172-173. 268-269, 272-276, 304-310, 312-314, 318-320 página 221, línea 10-26	1-33
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Septiembre 6, 2001		14/09/2001
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Diederer, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional PCT/GB 01 /02553

INFORMACION ADICIONAL C NTINUA DE PCT/ISA/210

Continuación de la casilla I.2

Reivindicaciones Nos. : 1-22 (parcialmente), 25 (parcialmente), 27-32 (parcialmente)

Las presentes reivindicaciones 1-22 (parcialmente), 25 (parcialmente) y 27-32 (parcialmente) relacionan un número extremadamente largo de compuestos posibles. Se encuentra soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o lo revelado dentro del significado del Artículo 5 PCT, sin embargo, únicamente para una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud carece de revelación, tanto que una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado es imposible. En consecuencia, la búsqueda ha sido realizada para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen ser soportadas y reveladas, especialmente aquellas partes relacionadas con los compuestos (I) en los cuales

X-X designa C(O)-NH y
Y= CR1b

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto a las cuales no ha sido establecido un reporte de búsqueda internacional no necesita ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente es no realizar un examen preliminar sobre materia que no ha sido buscada. Este es el caso independiente de si las reivindicaciones son modificadas o no siguiendo recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 01/02553

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9911657 A	11-03-1999	AU 8875398 A AU 8875798 A EP 1012166 A EP 1009758 A WO 9911658 A US 6262069 B	22-03-1999 22-03-1999 28-06-2000 21-06-2000 11-03-1999 17-07-2001
WO 0076970 A	21-12-2000	AU 5413600 A AU 5414000 A AU 5546000 A WO 0077027 A WO 0076971 A WO 0144226 A	02-01-2001 02-01-2001 02-01-2001 21-12-2000 21-12-2000 21-06-2001
WO 0076971 A	21-12-2000	AU 5413600 A AU 5414000 A AU 5546000 A WO 0077027 A WO 0076970 A	02-01-2001 02-01-2001 02-01-2001 21-12-2000 21-12-2000

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Internat Application No

PCT/GB 01/02553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/18 C07D213/38 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/12
C07D207/14 C07D335/02 C07D309/32 C07D211/58 C07D211/26
C07D417/12 C07D409/12 A61P29/00 A61K31/496

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
X	WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ; JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) 11 March 1999 (1999-03-11) cf. ex. 9-19, 34-51 and 79 page 73 -page 75; claim 1	1-32
P,X	WO 00 76970 A (HARRISON MARTIN JAMES ; JONES STUART DONALD (GB); LYONS AMANDA JANE) 21 December 2000 (2000-12-21) examples 267,272	1-32
P,X	WO 00 76971 A (JONES STUART DONALD ; LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN ()) 21 December 2000 (2000-12-21) ex. 104-107, 150-152, 154, 172-173, 268-269, 272-276, 304-310, 312-314, 318-320 page 221, line 10-26	1-33



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 referring 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2001

Date of mailing of the international search report

14/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederer, J

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-22 (partially), 25 (partially), 27-32 (partially)

Present claims 1-22 (partially), 25 (partially) and 27-32 (partially) relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. 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 compounds (I) in which

X-X designates C(O)-NH and
Y = CR₁b

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
Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 01/02553

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911657 A	11-03-1999	AU 8875398 A	22-03-1999
		AU 8875798 A	22-03-1999
		EP 1012166 A	28-06-2000
		EP 1009758 A	21-06-2000
		WO 9911658 A	11-03-1999
		US 6262069 B	17-07-2001
WO 0076970 A	21-12-2000	AU 5413600 A	02-01-2001
		AU 5414000 A	02-01-2001
		AU 5546000 A	02-01-2001
		WO 0077027 A	21-12-2000
		WO 0076971 A	21-12-2000
		WO 0144226 A	21-06-2001
WO 0076971 A	21-12-2000	AU 5413600 A	02-01-2001
		AU 5414000 A	02-01-2001
		AU 5546000 A	02-01-2001
		WO 0077027 A	21-12-2000
		WO 0076970 A	21-12-2000

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Diciembre 20 de 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 01/96323 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 295/18, 213/38, 401/12, 401/14, 403/12, 207/14, 335/02, 309/32, 211/58, 211/26, 417/12, 409/12, A61P 29/00, A61K 31/496

[US/US]; 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268 (US). SHEEHAN, Scott, Martin [US/US]; 12485 Windbush Way, Carmel, IN 46033 (US). ENGEL, David, Birenbaum [CL/US]; 401 Tulip Tree, Bloomington, IN 47408 (US). WATSON, Brian, Morgan [US/US]; 3816 Brian Place, Carmel, IN 46033 (US). GUZZO, Peter, Robert [US/US]; 1146 Millington Road, Niskayuna, NY 12309 (US). MAYER, Michael, John [US/US]; 116 Essex Circle Apartment E, Gulderland, NY 12084 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB01/02553

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 12 de 2001 (12.06.2001)

(74) Agente: HAY, Martin, Alexander et al.; Martin A. Hay & Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire SK11 6LP (GB).

(25) Idioma de registro: Inglés

(81) Estados Designados (nacionales): 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.

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

PCT/GB00/02302 Junio 13 de 2000 (13.06.2000) GB
0030304.0 Diciembre 13 de 2000 (13.12.2000) GB

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ELI LILLY AND COMPANY (US/US); Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

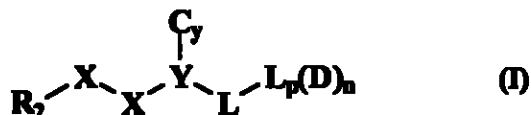
Publicando:
- con reporte de búsqueda internacional

(72) Inventores; e

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LIEBESCHUETZ, John, Walter (GB/GB); Laburnum Cottage, 42 Bollington Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire SK 10 5EJ (GB). MURRAY, Christopher, William (GB/GB); 82 Mont Way, Swavesey, Cambridge CB4 5TR (GB). YOUNG, Stephen, Clifton (GB/GB); 8 Cranbourne Road, Heaton Moor, Stockport SK4 4LD (GB). CAMP, Nicholas, Paul (GB/GB); 10 Cooke Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire RG42 2QN (GB). JONES, Stuart, Donald (GB/GB); 17 Oakwood Drive, Presbury, Macclesfield, Cheshire SK10 4HG (GB). WYLIE, William, Alexander (GB/GB); 68 Drumhoy Drive, Carrickfergus, County Antrim (GB). MASTERS, John, Joseph [US/US]; 12047 Flint Stone Court, Fishers, IN 46038 (US). WILEY, Michael Robert

(54) Título: "INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA"



(57) Resumen: Los compuestos de fórmula (I) en la que R₂, X, Y, Cy, L y L_p(D)_n tienen los significados dados en la descripción, son inhibidores de la proteasa de serina Factor Xa y son útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96323 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 295/18,
213/38, 401/12, 401/14, 403/12, 207/14, 335/02, 309/32,
211/58, 211/26, 417/12, 409/12, A61P 29/00, A61K
31/496

(21) International Application Number: PCT/GB01/02553

(22) International Filing Date: 12 June 2001 (12.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PCT/GB00/02302 13 June 2000 (13.06.2000) GB
0030304.0 13 December 2000 (13.12.2000) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIEBESCHUETZ,
John, Walter [GB/GB]; Laburnum Cottage, 42 Bollington
Road, Bollington, Macclesfield, Cheshire SK10 5BJ (GB).
MURRAY, Christopher, William [GB/GB]; 82 Moat
Way, Swavesey, Cambridge CB4 5TR (GB). YOUNG,
Stephen, Clinton [GB/GB]; 8 Cranbourne Road, Heaton
Moor, Stockport SK4 4LD (GB). CAMP, Nicholas, Paul
[GB/GB]; 10 Cooke Rise, Warfield, Bracknell, Berkshire
RG42 2QN (GB). JONES, Stuart, Donald [GB/GB]; 17
Oakwood Drive, Prestbury, Macclesfield, Cheshire SK10
4HG (GB). WYLIE, William, Alexander [GB/GB]; 68
Drumhoy Drive, Carrickfergus, County Antrim (GB).
MASTERS, John, Joseph [US/US]; 12047 Flint Stone
Court, Fishers, IN 46038 (US). WILEY, Michael, Robert

[US/US]; 7725 Langwood Drive, Indianapolis, IN 46268
(US). SHEEHAN, Scott, Martin [US/US]; 12485 Wind-
bush Way, Carmel, IN 46033 (US). ENGEL, David,
Birembaum [CL/US]; 401 Tulip Tree, Bloomington, IN
47408 (US). WATSON, Brian, Morgan [US/US]; 3816
Brian Place, Carmel, IN 46033 (US). GUZZO, Peter,
Robert [US/US]; 1146 Millington Road, Niskayuna, NY
12309 (US). MAYER, Michael, John [US/US]; 116
Essex Circle Apartment B, Guilderland, NY 12084 (US).

(74) Agents: HAY, Martin, Alexander et al.; Martin A. Hay
& Co., 13 Queen Victoria Street, Macclesfield, Cheshire
SK11 6LP (GB).

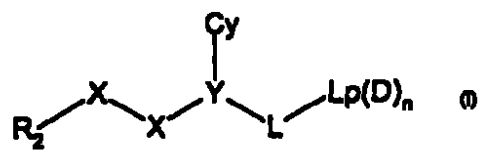
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, 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, 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: SERINE PROTEASE INHIBITORS



(57) Abstract: Compounds of formula (I) in which R₂, X, Y, Cy, L and Lp(D)_n have the meanings given in the specification, are inhibitors of the serine protease, Factor Xa and are useful in the treatment of cardio-vascular disorders.

WO 01/96323 A1

28
13

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 00219/WO	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/GB01/02553	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 12/06/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13/06/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D295/18		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 7 páginas, incluyendo la carátula. ☒ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de 17 páginas.
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 27/12/2001	Fecha de terminación de este reporte 02.09.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Fritz, M Teléfono No. +49 89 2399 2792

Forma PCT/PEA/409 (Carátula) (Enero 1994)

19
14

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-169 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 (parcialmente), 8-20, 21 (parcialmente), como se presentaron originalmente
26-30

1 (parcialmente), 2-7, como se recibieron en 11/05/2002 con carta de 08/05/2002
31-36

21 (parcialmente), 22-25, como se recibieron en 07/08/2002 con carta de 02/08/2002
37-48

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicación No. 30.

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 30 (método de tratamiento) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja anexa

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-29, 31-48
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	26, 32, 34-48
	No:	Reivindicaciones	1-25, 27-28, 31-33
Aplicabilidad industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-29, 31-48
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

22
17

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional No.PCT/GB01/02553
HOJA SEPARADA

Re ítem III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La reivindicación 30 se relaciona con materia-objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, ninguna opinión será formada con respecto a la aplicación industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re ítem V

Declaración razonada según la regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan tal declaración

- D1: WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN; JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) 11 de Marzo de 1999 (1999-03-11)
D2: WO 00 76970 A (HARRISON MARTIN JAMES; JONES STUART DONALD (GB); LYONS AMANDA JANE) 21 de Diciembre de 2000 (2000-12-21)
D3: WO 00 76971 (JONES STUART DONALD; LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN) 21 de Diciembre de 2000 (2000-12-21)

La presente solicitud describe compuestos de la fórmula general (I) (reivindicaciones 1-26, 28, 32, 37-48), composiciones farmacéuticas de los mismos (reivindicaciones 27, 31), el uso de los mismos para la formulación de un medicamento (reivindicación 29), un método de tratamiento para la administración de los compuestos (I) (reivindicación 30) así como también intermediarios del mismo (reivindicación 33).

Para el análisis de la presente reivindicación 30 sobre la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad puede además ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Los siguientes comentarios con respecto a la novedad y el nivel inventivo únicamente se refieren a la materia-objeto

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL- Solicitud internacional No.PCT/GB01/02553
HOJA SEPARADA

actualmente buscada (cf. Reporte de Búsqueda Internacional).

Los compuestos (I) de acuerdo con el presente caso pueden ser distinguidos de los compuestos revelados en los ejemplos 8-19, 34-51 y 79 de D1 en la definición de R_1 (que comprende por lo menos una mitad que enlaza $-(CH_2)_C-$, $-CHR_e-$ o $-CH_2-CHR_e$ que no está presente en los compuestos de D1 o - en el caso de R_1 que designa R_g el cual es un sustituyente no revelado específicamente en los compuestos ejemplificados en D1), y además, en cuanto a que R_2 puede ser isoquinolil, pero no un aminoisoquinolil.

Por tanto la materia-objeto de la reivindicación 1 de acuerdo con el presente caso es novedosa de acuerdo con el Artículo 33(2) PCT.

Con base en el estado de la técnica anterior más cercano D1 (el cual también revela inhibidores de proteasa serina) el problema de la presente solicitud era proporcionar compuestos adicionales que tengan actividades inhibitorias de la proteasa serina.

Este problema ha sido solucionado, tal como se pudo ver en la descripción.

Tal como se mostró anteriormente, el alcance de la materia-objeto actualmente buscada comprende un número de compuestos (I) los cuales exhiben por lo menos dos diferencias estructurales sobre los compuestos revelados en D1; por lo tanto los compuestos (I) no pueden ser considerados obvios para una persona versada en la materia.

El nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT puede, sin embargo, únicamente ser reconocido para la materia-objeto de las reivindicaciones 26, 32 y 34-48 debido a las siguientes razones:

El solicitante está autorizado a reivindicar todas las modificaciones obvias de lo que fue descrito (cf. Gotas C-III, 6.2); las variaciones alternativas tienen que estar soportadas por un cierto número de ejemplos (ver Guías C-II, 4.9); en este caso el alcance de la reivindicación principal representa una generalización razonable de lo que ha ejemplificado, y puede ser asumido en forma razonable que cada compuesto que cae dentro de su alcance realmente proporciona una solución al problema subyacente en la invención.

Los términos no limitantes tales como "siendo opcionalmente sustituido", "anillo heterocíclico", grupo mono o policíclico homo o heterocíclico" como los usados a lo largo de las reivindicaciones de producto son, sin embargo,

HOJA SEPARADA

especulativos de acuerdo con el Artículo 33(3) PCT; incluyen una gran variedad de posibilidades estructurales aún no exploradas por el solicitante; cuyo efecto no puede ser previsto con respecto al problema subyacente de la presente invención.

Los términos no limitantes citados arriba incluyen:

- Grupos químicos que estructuralmente son tan remotos de aquellos de los ejemplos, que la actividad de las moléculas que los comprenden no puede ser predicha dentro de los límites de consideraciones cualitativas que relacionen estructura-actividad.
- Grupos mutagénicos y/o grupos tóxicos.
- Grupos farmacofóricos conocidos con una actividad igual o completamente diferente, los cuales conducen a moléculas híbridas o bioconjugan las actividades biológicas reales las cuales son impredecibles (esto es, no puede ser previsto, si aquellas moléculas tienen que ser consideradas obvias o proporcionan una solución a todo el problema).

Más aún, tales definiciones extremadamente amplias pueden, dependiendo del estado de la técnica anterior, crear situaciones innecesarias de sobreposición y selección.

No ha sido verificado que todos los compuestos reivindicados son una solución no obvia al problema subyacente a la solicitud (cf. Artículo 33(3) PCT junto con los Artículos 5 y 6 PCT)

Adicionalmente se anota lo siguiente:

La reivindicación 32 contiene una referencia en la descripción. De acuerdo con la Regla 6.2 (a) PCT, las reivindicaciones no deben contener tales referencias excepto cuando sea absolutamente necesario, lo cual no es el caso aquí.

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1 (a) (ii) PCT, los antecedentes de la técnica relevantes revelados en el documento D1 no es mencionado en la descripción, ni es identificado este documento allí.

La descripción no fue adaptada a las reivindicaciones modificadas (Art. 6 PCT).

Los documentos intermedios D2 y D3 podrán ser relevantes para el análisis de novedad en una eventual examinación en Fase Europea.

SEP 2002 20

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:	Docket <u>49/02/08</u>
MARTIN A. HAY & CO.	Diary <u>49/02/08</u>
13 Queen Victoria Street	Scan <u>49/02/08</u>
Macclesfield Cheshire SK11 6LP	Copy ☒
GRANDE BRETAGNE	

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	02.09.2002
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference 00219/WO		IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB01/02553	International filing date (day/month/year) 12/06/2001	
		Priority date (day/month/year) 13/06/2000
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized officer Polenzani, S  Tel. +49 89 2399-7812
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 00219/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB01/02553	International filing date (day/month/year) 12/06/2001	Priority date (day/month/year) 13/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D295/18		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

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 7 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 consist of a total of 17 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 27/12/2001	Date of completion of this report 02.09.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80296 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx: 523656 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465	Authorized officer Fritz, M Telephone No. +49 89 23699 2702 

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/02553

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-169 as originally filed

Claims, No.:

1 (part), 8-20, 21 (part), as originally filed
26-30

1 (part), 2-7, 31-36	as received on	11/05/2002	with letter of	08/05/2002
-------------------------	----------------	------------	----------------	------------

21 (part), 22-25, 37-48	as received on	07/08/2002	with letter of	02/08/2002
----------------------------	----------------	------------	----------------	------------

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/02553

28
23

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 30.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 30 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

- V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

29
24

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB01/02553

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-29,31-48
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	26,32,34-48
	No:	Claims	1-25,27-28,31-33
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29, 31-48
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

30
25

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 30 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- D1: WO 99 11657 A (CREW ANDREW PHILIP AUSTIN ;JONES STUART DONALD (GB); MORGAN PHILLI) 11 March 1999 (1999-03-11)
D2: WO 00 76970 A (HARRISON MARTIN JAMES ;JONES STUART DONALD (GB); LYONS AMANDA JANE) 21 December 2000 (2000-12-21)
D3: WO 00 76971 A (JONES STUART DONALD ;LYONS AMANDA JANE (GB); MORGAN PHILLIP JOHN () 21 December 2000 (2000-12-21)

The present application describes compounds of the general formula (I) (claims 1-26, 28, 32, 37-48), pharmaceutical compositions thereof (claims 27,31), the usage thereof for the manufacture of a medicament (claim 29), a method of treatment by administering the compounds (I) (claim 30) as well as intermediates thereof (claim 33).

For the assessment of the present claim 30 on the question whether it is are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

The following comments with regard to novelty and inventive step only refer to the sub-

31
26

ject-matter actually searched (cf. International Search Report).

The compounds (I) according to the present case can be distinguished from the compounds disclosed in ex. 8-19, 34-51 and 79 of D1 in the definition of R_1 (which comprises at least one $-(CH_2)_n-$, $-CHR_n-$ or $-CH_2-CHR_n-$ bridging moiety which is not present in the compounds of D1 or - in the case of R_1 designating R_2 which is a substituent not specifically disclosed in the compounds exemplified in D1) and furthermore insofar, as R_2 can be isoquinolyl, but not an aminoisoquinolyl.

Therefore the subject-matter of claim 1 according to the present case is novel in the sense of Article 33(2) PCT.

In view of the closest prior art D1 (which also discloses serine protease inhibitors) the problem of the present application was to provide further compounds having serine protease inhibiting activities.

This problem has been solved, as was can be seen in the description

As was shown above, the scope of the subject-matter actually searched comprises a number of compounds (I) which display at least two structural differences over the compounds disclosed in D1; thus the compounds (I) cannot to be considered obvious for a skilled man.

An inventive step in the sense of Article 33(3) PCT can, however, only be acknowledged for the subject-matter of claims 26, 32 and 34-48 due to the following reasons:

The Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was described (cf. Guidelines C-III, 6.2); alternative variations have to be supported by a certain number of examples (s. Guidelines C-II, 4.9); in this case the breadth of the main claim represents a reasonable generalisation of what has been exemplified, and it can be reasonably assumed that every compound falling within its scope actually provides a solution to the problem underlying the invention.

Non-limiting terms such as "optionally being substituted", "heterocyclic ring", "mono or polycyclic homo or heterocyclic group" as used throughout the product claims are, how-

ever, speculative in the sense of Article 33(3) PCT: They include a great variety of structural possibilities not yet explored by the applicant, the effect of which cannot be foreseen having regard to the problem underlying the present invention.

Non-limiting terms as cited above include

- chemical groups which are structurally so remote from those of the examples that the activity of molecules comprising them cannot be predicted within the limits of qualitative structure-activity-relationship considerations
- mutagenic and/or toxic groups
- known pharmacophoric groups with the same or a completely different activity which leads to hybrid molecules or bio-conjugates the actual biological activities of which are unpredictable (i.e. it cannot be foreseen, whether those molecules have to be considered obvious or provide a solution to the problem at all).

Moreover such extremely broad definitions may, depending on the prior art, create unnecessary overlap and selection situations.

It has not been substantiated that all claimed compounds are an non-obvious solution to the problem underlying the application (cf. Article 33(3) PCT in conjunction with Articles 5 and 6 PCT).

Furthermore the following is noted:

Claim 32 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

The description was not adapted to the amended claims (Art. 6 PCT).

The Intermediate documents D2 and D3 will become relevant for the assessment of novelty in an eventual European Phase of examination.

PATENT COOPERATION TREATY

CC. T.J.
33
28

PCT

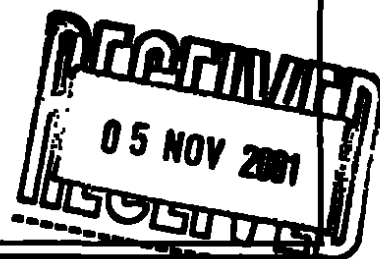
From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HAY, Martin, Alexander
Martin A. Hay & Co.
13 Queen Victoria Street
Macclesfield
Cheshire SK11 6LP
ROYAUME-UNI



Date of mailing (day/month/year) 29 October 2001 (29.10.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 00219/WO	
International application No. PCT/GB01/02553	International filing date (day/month/year) 12 June 2001 (12.06.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ELI LILLY & COMPANY

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ELI LILLY AND COMPANY

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Lazar Joseph PANAKAL

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

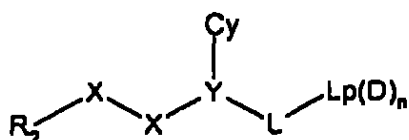
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA SERINA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que R₁, X, Y, Cy, L y Lp(D)_n tienen los significados
indicados en la memoria descriptiva, son inhibidores de la
proteasa de serina Factor Xa y son útiles en el tratamiento
de trastornos cardiovasculares.

COMPUESTOS

Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de proteasas de serina, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a su uso en el tratamiento
5 del cuerpo humano o del cuerpo de un animal.

Las proteasas de serina son un grupo de enzimas proteolíticas que tienen un mecanismo catalítico común caracterizado por un resto Ser particularmente reactivo. Los ejemplos de proteasas de serina incluyen tripsina,
10 triptasa, quimotripsina, elastasa, trombina, plasmina, calicreína, Complemento C1, proteasa acrosomal, proteasa lisosomal, coonasa, proteasa α -lítica, proteasa A, proteasa B, carboxipeptidasa II de serina, subtilisina, uroquinasa, factor VIIa, factor IXa y factor Xa. Durante
15 varias décadas, se han investigado extensivamente las proteasas de serina y se conoce bien el valor terapéutico de los inhibidores de las proteasas de serina.

Los inhibidores de proteasas de serina juegan un papel central en la regulación de una amplia diversidad de
20 procesos fisiológicos incluyendo la coagulación, fibrinólisis, fertilización, desarrollo, cáncer, modelo neuromuscular e inflamación. Es bien conocido que estos compuestos inhiben una diversidad de proteasas circulantes así como proteasas que se activan o liberan en los tejidos.
25 También se está haciendo evidente que los inhibidores de

proteasas de serina inhiben procesos celulares críticos tales como la adhesión, migración, producción de radicales libres y apoptosis. Además, los experimentos con animales indican que los inhibidores de proteasas de serina administrados por vía intravenosa, variantes o células que expresan inhibidores de proteasas de serina, proporcionan un efecto protector contra las lesiones de los tejidos.

También se ha pronosticado que los inhibidores de proteasas de serina tienen usos beneficiosos potenciales en el tratamiento de enfermedades en una amplia variedad de áreas clínicas tales como la oncología, neurología, hematología, medicina pulmonar, inmunología, inflamación y enfermedades infecciosas.

En particular, los inhibidores de proteasas de serina pueden ser beneficiosos en el tratamiento de enfermedades trombóticas, asma, enfisema, cirrosis, artritis, carcinoma, melanoma, reestenosis, ateroma, traumatismos, choque y lesión de reperfusión.

De esta forma, por ejemplo, un inhibidor del Factor Xa tiene valor como agente terapéutico como anticoagulante, por ejemplo, en el tratamiento y prevención de trastornos trombóticos. Es deseable el uso de un inhibidor del factor Xa como anticoagulante en vista de la selectividad de su efecto. Muchos anticoagulantes aprobados clínicamente se han asociado con acontecimientos adversos debido a la

naturaleza no específica de sus efectos sobre la cascada de la coagulación.

Además, existen asociaciones bien conocidas de la deficiencia del inhibidor de la proteasa C1 con el enfisema y la cirrosis y de la deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 con el angioedema.

Ahora se ha descubierto que ciertos compuestos aromáticos que llevan cadenas laterales lipófilas voluminosas son particularmente eficaces como inhibidores de las proteasas de serina, especialmente proteasas con huecos de especificidad P1 cargados negativamente, y más especialmente la proteasa de serina trombina, y de forma más importante el Factor Xa. Los inhibidores del Factor Xa de esta invención son potencialmente útiles para la profilaxis o tratamiento de trastornos trombóticos tales como, entre otros, trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial, isquemia de miocardio, infarto de miocardio y trombosis cerebral. Potencialmente, son beneficiosos en el tratamiento del cierre agudo de vasos asociado con la terapia trombolítica y la reestenosis, por ejemplo, después de una angioplastia coronaria transluminal o un injerto de bypass de las arterias coronarias o periféricas, y en el mantenimiento de la patencia del acceso vascular en pacientes con hemodiálisis a largo plazo.

Los inhibidores del Factor Xa de esta invención pueden formar parte, con efectos beneficiosos, de una terapia de combinación con un anticoagulante con un modo de acción diferente o con un agente trombolítico.

5 En los documentos WO 99/11658 y WO 99/11657 se ha notificado que ciertos derivados de benzamidina y aminoisoquinolina que llevan una cadena lateral lipófila voluminosa son excelentes inhibidores de proteasas de serina. Desafortunadamente, desde entonces se ha
10 descubierto que los compuestos de benzamidina del documento WO 99/11658, en general, demuestran una biodisponibilidad oral deficiente.

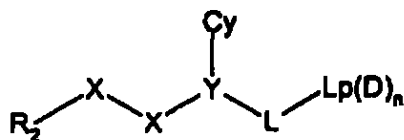
Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que otros ciertos compuestos aromáticos también muestran actividad
15 inhibidora contra las proteasas de serina, en particular frente al Factor Xa, a pesar de la ausencia de la funcionalidad amidino o 1-aminoisoquinolina considerada previamente crucial para la actividad como inhibidor del factor Xa. Muchos de estos compuestos también poseen otras
20 características estructurales que los distinguen de los compuestos de los documentos WO99/11658 y WO99/11657.

Cuando se han ensayado los compuestos de esta invención, generalmente han demostrado una biodisponibilidad oral superior que las benzamidinas
25 descritas en el documento WO 99/11658. Además, se ha

descubierto que los compuestos de la invención se comportan de manera excelente en el ensayo del tiempo de protrombina (PT) en comparación con aminoisoquinolinas con actividad y estructura del factor Xa similar. El ensayo de PT es un ensayo de coagulación y se ha aceptado ampliamente que los inhibidores del factor Xa de actuación directa que se comportan bien en el ensayo de PT tienen más probabilidad de ser buenos antitrombóticos.

En el documento WO99/09053 se describen ciertos compuestos de 2-aminobenzamida como antagonistas potenciales del receptor de motilina y en el documento de Estados Unidos 3268513 se sugieren compuestos de 2-aminobenzamida similares como agentes antibacterianos potenciales. Sin embargo, hasta ahora no se ha sugerido que los nuevos compuestos de la presente invención sean inhibidores potenciales de las proteasas de serina.

De esta forma, considerado desde un aspecto, la invención proporciona un compuesto inhibidor de proteasa de serina de fórmula (I)



(I)

en la que:

R_2 es un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 (en relación al punto de unión de X-X) con halo, nitro, tiol, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, acilamino, tri o difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - o R_1 , o los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 tomados conjuntamente, forman un anillo condensado que es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_1 , y opcionalmente sustituido en la posición alfa del grupo X-X (es decir, posición 6 para un anillo aromático de seis miembros, etc.) con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio, con la condición de que R_2 no puede ser aminoisoquinolilo;

20 cada X es independientemente un átomo de C, N, O o S o un grupo CO, CR_{1a} , $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$ o NR_{1a} , siendo al menos un X C, CO, CR_{1a} o $\text{C}(\text{R}_{1a})_2$;

25 cada R_{1a} representa independientemente hidrógeno o hidroxilo, alcoxi, alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilaminocarbonilo,

alcoxicarbonilamino, aciloximetoxycarbonilo o alquilamino
opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi,
oxi, arilo o cicloalquilo;

R_1 es como se ha definido para R_{1a} , con la condición de
5 que R_1 no sea aminoalquilo no sustituido;

Y (el átomo α) es un átomo de nitrógeno o un grupo
 CR_{1b} ;

Cy es un grupo mono o policíclico, homo o
heterocíclico, saturado o no saturado, que contiene
10 preferiblemente de 5 a 10 átomos de anillo y que está
opcionalmente sustituido con grupos R_{3a} o $R_{3a}X_1$;

cada R_{3a} es independientemente R_{1c} , amino, halo, ciano,
nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo,
triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido,
15 alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo,
alquinoxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido,
alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi,
haloalquilo, un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que
 X^3 es O o S; y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente
20 entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de
nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-
ilo, piperidin-1-ilo o morfolino), o $-OCH_2O-$ que está unido
a dos átomos de anillo adyacentes en Cy;

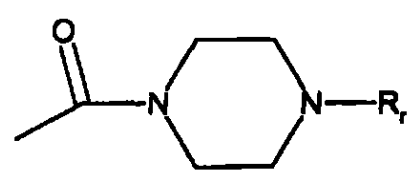
X_1 es un enlace, O, NH o CH_2 ;

25 R_{3a} es fenilo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente

sustituido con R_{3a} ;

R_{1b} , R_{1c} y R_{1j} son como se han definido para R_{1a} ; y $-L-Lp(D)_n$ es de fórmula:

5

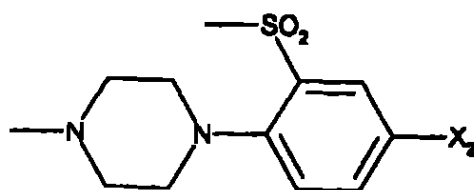


en la que R_f es $-(CH_2)_c-R_e$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$,
o R_e , siendo c 1 ó 2; siendo R_e tienilo, tiazolilo (que
10 puede llevar un sustituyente amino), isotiazolilo,
oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo
(que puede llevar un sustituyente alquilsulfonilo,
aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo,
amino, amido, alcoxi (C1-4)-carbonilo, carboxi,
15 acetilamino, cloro, fluoro, ciano, alquilo (C1-3),
trifluorometilo, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo,
alquilsulfonilamino, triazolilo o tetrazolilo),
pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (que puede
llevar un sustituyente metilo, metilamino, dimetilamino,
20 carboxi, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo,
aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo,
amino, amido, alcoxicarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro,
ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino,
triazolilo o tetrazolilo); siendo cada uno de R_e y R_f
25 independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o siendo CHR_eR_f

ciclopentilo (que puede llevar un sustituyente hidroxí, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 3- o 4-), ciclohexilo (que puede llevar un
5 sustituyente hidroxí, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo (que puede llevar un sustituyente hidroxí, amino, alcoxi (C1-3),
10 hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la posición 1), piperidin-4-ilo (que puede llevar un sustituyente hidroxí, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo (C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo o etoxycarbonilo en la
15 posición 1) o indan-2-ilo; y siendo R_1 2-metilsulfonilfenilo que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o R_1 es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo;

o una sal fisiológicamente aceptable del mismo (por ejemplo, una sal haluro, fosfato, o sulfato o una sal de
20 amonio o una amina orgánica tal como etilamina o meglumina); con la condición de que $Lp(D)_n$ no sea de fórmula (K):

10



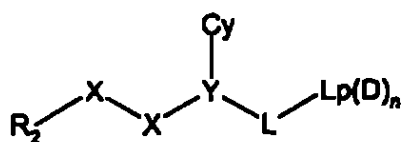
(K)

5

en la que X_2 es fluoro o hidrógeno.

En otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto inhibidor de la proteasa de serina de fórmula (I)

10



(I)

en la que

15

R_2 es un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente interrumpido por un átomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 (en relación al punto de unión de X-X) con halo, nitro, tiol, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo, alquiltio, alquenilo, alquinilo, acilamino, tri o difluorometoxi, carboxi, aciloxi, $MeSO_2-$ o R_1 , o los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 tomados conjuntamente forman un anillo condensado que es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido

25

con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_{ij} , y opcionalmente sustituido en la posición alfa del grupo X-X (es decir, posición 6 para un anillo aromático de seis miembros, etc.) con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio, con la condición de que R_i no pueda ser aminoisoquinolilo;

10 cada X es independientemente un átomo de C, N, O o S o un grupo CO, CR_{11} , $C(R_{11})_2$ o NR_{11} , siendo al menos un X C, CO, CR_{11} o $C(R_{11})_2$;

15 cada R_{11} representa independientemente hidrógeno o hidroxilo, alcoxi, alquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, aciloximetoxycarbonilo o alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxi, arilo o cicloalquilo;

R_i es como se ha definido para R_{11} , con la condición de que R_i no sea aminoalquilo no sustituido;

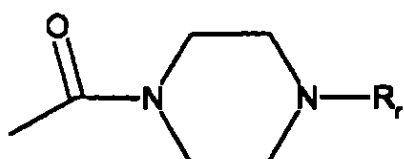
20 Y (el átomo α) es un átomo de nitrógeno o un grupo CR_{11} ;

Cy es un grupo mono o policíclico, homo o heterocíclico, saturado o no saturado, que contiene preferiblemente de 5 a 10 átomos de anillo y que está
25 opcionalmente sustituido con R_{11} ;

cada R_3 es independientemente R_{1c} , amino, halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, hidrazido, alquilimidazolilo, tiazolilo, alquiltiazolilo, alquiloxazolilo, oxazolilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi y haloalquilo.

R_{1b} , R_{1c} y R_{1j} son como se han definido para R_{1a} ; y $-L-Lp(D)_n$ es de fórmula:

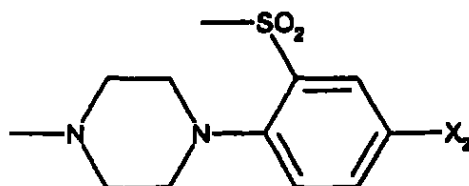
10



en la que R_f es $-(CH_2)_c-R_e$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, o R_g , siendo c 1 ó 2; siendo R_e piridilo o fenilo (fenilo que puede llevar un sustituyente fluoro, cloro, metilo, $CONH_2$, SO_2NH_2 , metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metoxi o metilsulfonilo); siendo cada uno de R_e y R_f independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o siendo CHR_eR_f ciclopentilo (que puede llevar un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo, en la posición 3- o 4-), ciclohexilo (que puede llevar un sustituyente metilo, etilo o hidroximetilo en la posición 3- o 4-), tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo (que puede llevar un sustituyente metilo en la posición 1), piperidin-

4-ilo (que puede llevar un sustituyente metilo en la posición 1) o indan-2-ilo; y siendo R_2 2-metilsulfonilfenilo que puede llevar un sustituyente 4-fluoro o siendo R_2 λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-ilo;

5 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo; con la condición de que $Lp(D)_n$ no sea de fórmula (K):



10

en la que X_2 es fluoro o hidrógeno.

En los compuestos de la invención, en los que el átomo alfa es carbono preferiblemente tienen la conformación que resulta de la construcción de un D- α -aminoácido NH_2-CR_{1b} (Cy)-COOH en el que NH_2 representa parte de X-X. De forma similar, el cuarto sustituyente R_{1b} en un carbono alfa es preferiblemente un grupo metilo o hidroximetilo o hidrógeno. Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma racémica o quiral, y que el isómero D preferido puede administrarse en una mezcla racémica con el isómero L, o solo.

En los compuestos de la presente invención, a menos que se indique otra cosa, los grupos arilo preferiblemente contienen de 5 a 10 átomos de anillo que incluyen opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre O,

N y S; grupos alquilo, alqueno o alquino o restos alqueno que contienen preferiblemente hasta 6 carbonos, por ejemplo, C_{1-6} o C_{1-3} ; los grupos cíclicos preferiblemente tienen tamaños de anillo de 3 a 8 átomos; y los grupos multicíclicos condensados preferiblemente contienen de 8 a 16 átomos de anillo.

Los ejemplos de valores particulares para R_{1a} son: hidrógeno, metilo o etilo. R_{1a} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

10 El grupo de engarce (X-X) del grupo R_1 en el átomo alfa se selecciona preferiblemente entre -CH=CH-, -CONH-, -CONR_{1a}-, -NH-CO-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -CH₂O-, -OCH₂-, -COO-, -OC=O- y CH₂CH₂-. Preferiblemente, el resto X más cercano al átomo alfa es un átomo de O o un grupo NH, más
15 preferiblemente un grupo NH. El resto X alfa en el anillo aromático preferiblemente es un grupo basado en carbono tal como CH₂ o CO, preferiblemente CO. Así pues, un engarce particularmente preferido X-X es -CONH-. En una realización preferida, el engarce es un grupo -OCH₂-.

20 Los ejemplos de valores particulares de R_{1b} son: hidrógeno, alquilo (C1-4), tal como metilo o hidroxialquilo (C1-4), tal como hidroximetilo. R_{1b} es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

El átomo alfa (Y) es preferiblemente un grupo CH o
25 C(CH₃). Especialmente, el átomo alfa (Y) es CH.

Los ejemplos de valores particulares para $-\text{CHR}_\text{c}\text{R}_\text{f}$ en un grupo $-\text{CHR}_\text{c}\text{R}_\text{f}$, $-\text{CH}_2-\text{CHR}_\text{c}\text{R}_\text{f}$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}_\text{c}\text{R}_\text{f}$ son 2-propilo, 3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, 1-
 5 metilpirrolidin-3-ilo, 1-(2-propil)pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-(2-propil)piperidin-4-ilo e indan-2-ilo.

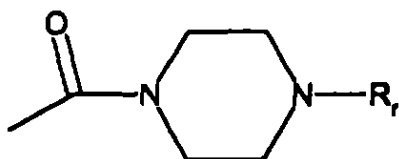
Cuando R_c es de fórmula $-\text{CHR}_\text{c}\text{R}_\text{f}$, un valor preferido para R_f es 1-metilpiperidin-4-ilo.

10 Preferiblemente, R_f es de fórmula $-(\text{CH}_2)_\text{c}-\text{R}_\text{t}$.

Preferiblemente c es 2.

Preferiblemente $-\text{L}-\text{Lp}(\text{D})_\text{n}$ es de fórmula:

15



en la que R_t es $-(\text{CH}_2)_\text{c}-\text{R}_\text{t}$; siendo c 2; siendo R_t tienilo, tiazolilo (que puede llevar un sustituyente amino), isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo,
 20 imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente amino, metoxicarbonilo, carboxi, fluoro, ciano, metilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo o dimetilaminosulfonilo o trifluorometilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (fenilo que puede llevar
 25 un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino,

51
46
r

metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo o metoxi).

Preferiblemente, R_4 es tiazolilo (que puede llevar un
5 sustituyente amino), pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo, fluoro, ciano, metilo o trifluorometilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o fenilo (fenilo que puede llevar
10 un sustituyente fluoro, cloro, ciano, metilo, amino, metilamino, dimetilamino, carboxi, metoxycarbonilo, metilsulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o metoxi).

Más preferiblemente, R_4 es tiazolilo (que puede llevar
15 un sustituyente amino), pirazolilo, imidazolilo, piridilo (que puede llevar un sustituyente fluoro, ciano, metilo o trifluorometilo), piridazinilo o pirazinilo.

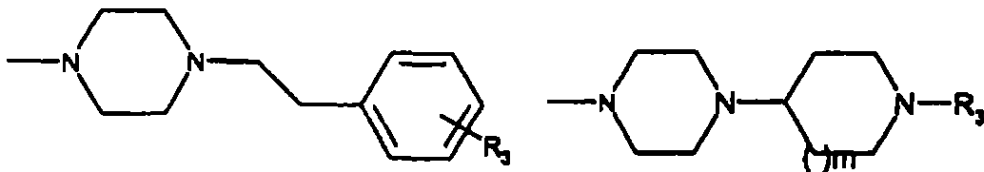
Aún más preferiblemente, R_4 es tiazol-2-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-4-ilo, piridazin-
20 3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, pirazin-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 3-fluoropirid-4-ilo, 2-cianopirid-4-ilo, 2-metilpirid-4-ilo o 2-trifluorometilpirid-6-ilo.

Aún más preferiblemente, R_4 es pirazolilo, imidazolilo, piridilo, piridazinilo o pirazinilo.
25

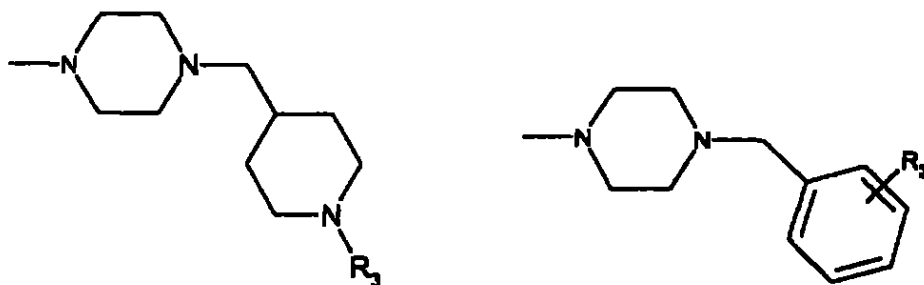
Preferiblemente, R_4 es pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo.

Más preferiblemente, L es CO y el grupo lipofílico -Lp(D)_n se selecciona entre las fórmulas:

5



10



15

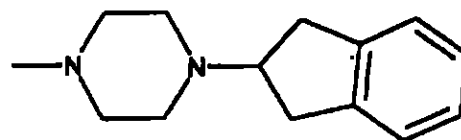
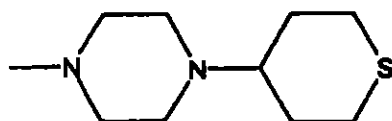
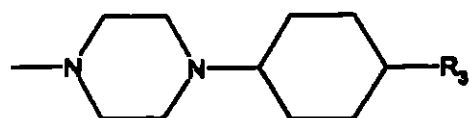
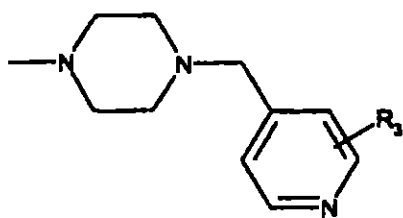
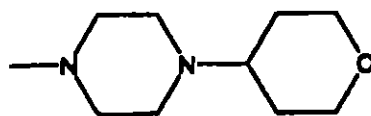
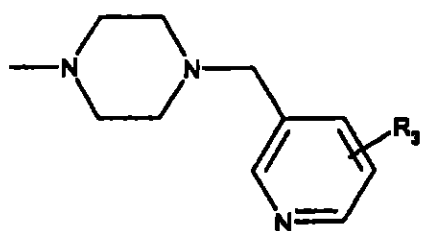
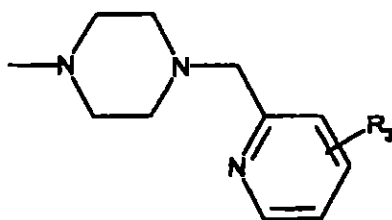
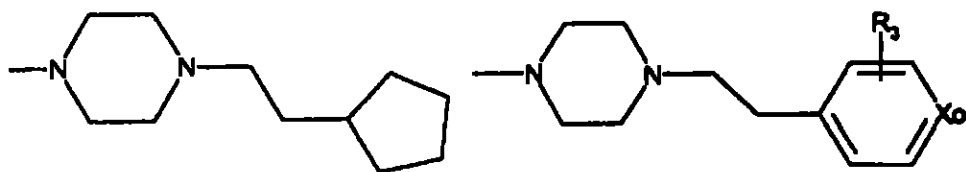
18

5

10

15

20

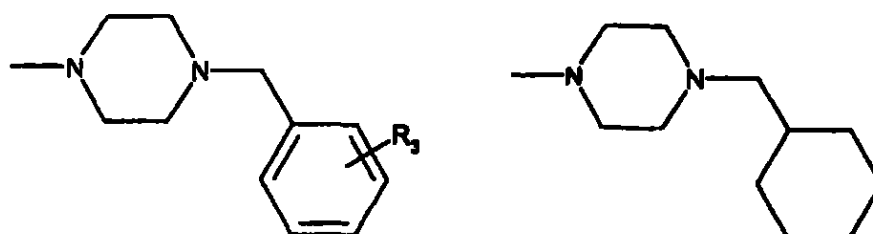


84

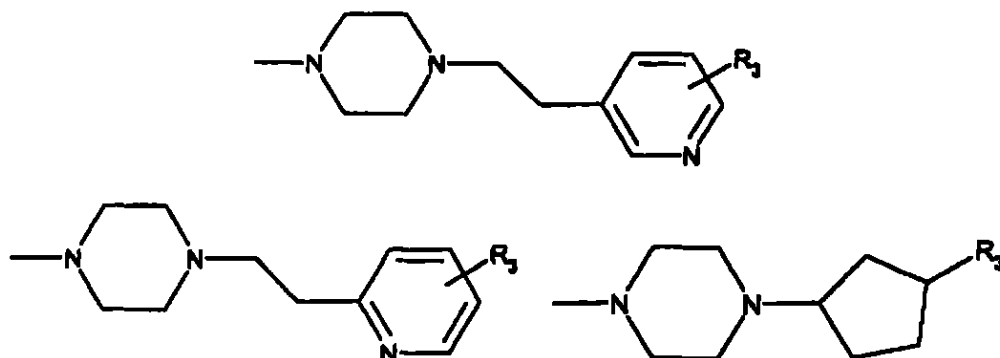
49

19

5



10



en las que;

15

m representa 0 ó 1;

X^0 representa CH o N; y

R_3 es como se ha definido para R_{3a} .

Preferiblemente m es 1.

Los ejemplos de valores particulares para R_3 son:

20

hidrógeno;

hidroxilo;

para alcoxi: metoxi o etoxi;

para alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alquilo

25

(C1-6), tal como metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo,

58
50

- 2-butilo, t-butilo, pentilo, 2-pentilo o 3-pentilo, alquil
(C1-6)-amino-alquilo (C1-6), tal como isopropilaminometilo,
dimetilamino-metilo, dietilaminometilo o dimetilaminoetilo,
o alcanóilo (C1-6), tal como acetilo; para hidroxialquilo
5 opcionalmente sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi,
oxi, arilo o cicloalquilo: hidroxialquilo (C1-6), tal como
hidroximetilo o hidroxietilo, carboxi o carboxialquilo (C1-
5);
para alcoxialquilo: metoximetilo;
10 para alcoxycarbonilo: metoxycarbonilo o etoxycarbonilo;
para alquilaminocarbonilo: metilaminocarbonilo o
dimetilaminocarbonilo;
para aminoalquilo opcionalmente sustituido con hidroxí,
alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo:
15 aminometilo, aminocarbonilo o aminocarbonil-alquilo (C1-5);
para alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxí,
alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: metilamino,
dimetilamino, etilamino, formilamino o acetilamino;
amino;
20 para halo: fluoro o cloro;
ciano;
nitro;
tiol;
para alquiltio: tiometilo;
25 para alquilsulfonilo: metilsulfonilo, etilsulfonilo o

86
51

isopropilsulfonilo;

para alquilsulfenilo: metilsulfenilo (CH_3SO);

para triazolilo: 1,2,4-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo
o 1,2,3-triazol-4-ilo;

5 para imidazolilo: 1,3-imidazol-1-ilo o 1,3-imidazol-4-ilo;

para tetrazolilo: tetrazol-1-ilo o tetrazol-5-ilo;

para alquilsulfonamido: metilsulfonamido, etilsulfonamido
o propilsulfonamido;

para alquilaminosulfonilo; metilaminosulfonilo,

10 etilaminosulfonilo o propilaminosulfonilo;

aminosulfonilo;

para haloalcoxi: trifluorometoxi; y

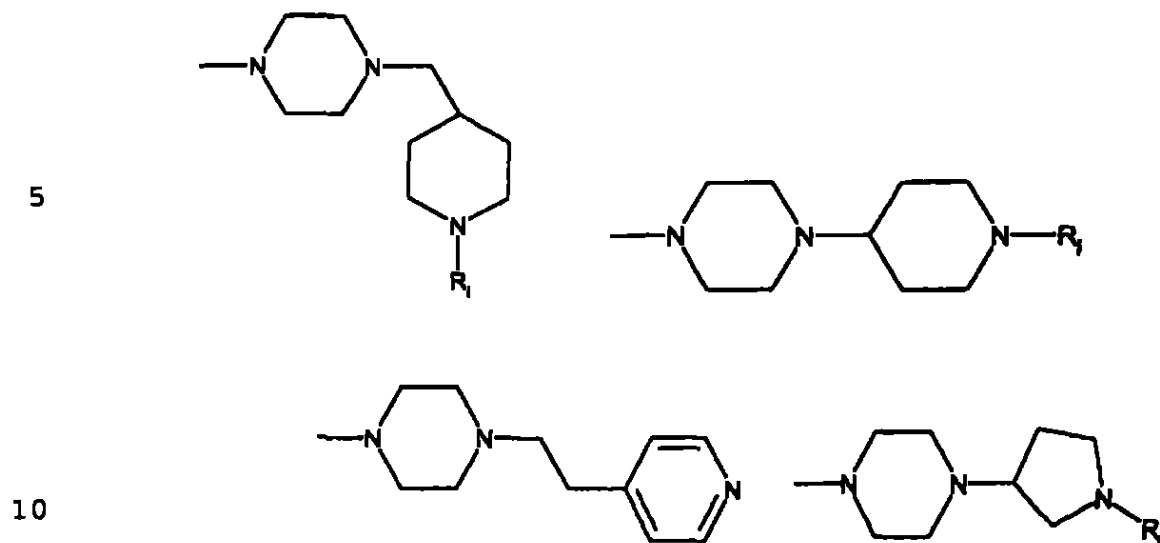
para haloalquilo: trifluorometilo o triclorometilo.

Cuando R_3 está presente como un sustituyente sobre un
15 anillo aromático, preferiblemente se selecciona entre
hidrógeno, alquilsulfonilo, aminosulfonilo,
alquilaminosulfonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido,
alcoxicarbonilo, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, metoxi,
etoxi, nitro, hidroxilo, alquilsulfonilamino, triazolilo y
20 tetrazolilo.

Cuando R_3 está presente como un sustituyente sobre un
anillo saturado, preferiblemente se selecciona entre
hidrógeno, hidroxilo, amino, alcoxi (C1-3), hidroxialquilo
(C1-3), alquilo (C1-3), carboxi, metoxycarbonilo y
25 etoxycarbonilo.

57
52

Por ejemplo, los grupos Lp(D)_n específicos incluyen



en la que R₁ es hidrógeno o alquilo (C1-6).

Preferiblemente, R₁ es hidrógeno, metilo o etilo.

Más preferiblemente, R₁ es hidrógeno o metilo.

15 El grupo cíclico (Cy) unido al carbono alfa es preferiblemente un grupo fenilo, piridilo, tienilo, tiazolilo, naftilo, piperidinilo, furanilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 20 pirimidinilo, piridazinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, benzotienilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con R_{3a}, o un grupo fenilo sustituido con R_{3j}X_i en el que X_i es un enlace, O, NH o CH₂ y R_{3j} es un grupo fenilo, piridilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con R_{3a}.

25 Más preferiblemente, el grupo cíclico (Cy) unido al

50
53

carbono alfa es un fenilo, piridilo (tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo o pirid-4-ilo), tienilo (tal como tien-2-ilo o tien-3-ilo), tiazolilo (tal como tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo o tiazol-5-ilo), naftilo (tal como naftil-1-ilo),
5 piperidinilo (tal como piperidin-4-il) o cicloalquilo, tal como un grupo ciclohexilo, opcionalmente sustituido con R_{14} .

Los ejemplos de valores particulares para R_{14} son:

hidrógeno;

hidroxilo;

10 para alcoxi opcionalmente sustituido por hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxi, arilo o cicloalquilo: alcoxi, tal como metoxi o etoxi, o aralquilo, tal como benciloxi;

para alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alquilo,

15 tal como metilo o etilo o alquilaminoalquilo, tal como metilaminometilo o dimetilaminometilo;

para hidroxialquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: hidroximetilo o carboxi;

20 para alcoxialquilo: metoximetilo;

para alcoxycarbonilo: metoxycarbonilo o etoxycarbonilo;

para alquilaminocarbonilo: metilaminocarbonilo o dimetilaminocarbonilo;

para aminoalquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo,

25 alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo:

aminometilo, CONH_2 o CH_2CONH_2 ;

para alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo, o cicloalquilo: alcanoil (C1-6)-amino, tal como acetilamino;

5 para alcoxicarbonilamino: metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino o t-butoxicarbonilamino; amino;

para halo: fluoro o cloro;

ciano;

10 nitro;

tiol;

para alquiltio: tiometilo;

para alquilsulfonilo: metilsulfonilo o etilsulfonilo;

para alquilsulfenilo: metilsulfenilo;

15 para alquilsulfonamido: metilsulfonilamido o etilsulfonilamido;

para alquilaminosulfonilo: metilaminosulfonilo o etilaminosulfonilo;

aminosulfonilo;

20 para haloalcoxi: trifluorometoxi;

para haloalquilo: trifluorometilo;

para un grupo de fórmula $-\text{C}(\text{X}^3)\text{N}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ (en la que X^3 es O o S y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo o junto con el átomo de nitrógeno

25 al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo,

piperidin-1-ilo o morfolino: $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHMe}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$,
 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHMe}$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{Me})_2$, pirrolidin-1-
 ilcarbonilpiperidin-1-ilcarbonilo o morfolinocarbonilo; y -
 OCH_2O - que se une a dos átomos de anillo adyacentes en Cy.

5 En otro aspecto, R_3 se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), hidroxialquilo (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo),
 10 alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilamino (opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), aminoalquilo (sustituido con hidroxilo, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo), amino,
 15 halo, ciano, nitro, tiol, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, aminosulfonilo, haloalcoxi y haloalquilo.

Preferiblemente X^3 es O.

Ejemplos de valores más específicos para R_3 incluyen
 20 hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroximetilo, carboxi, metoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, aminometilo, CONH_2 , CH_2CONH_2 , acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-
 25 butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, bromo, ciano,

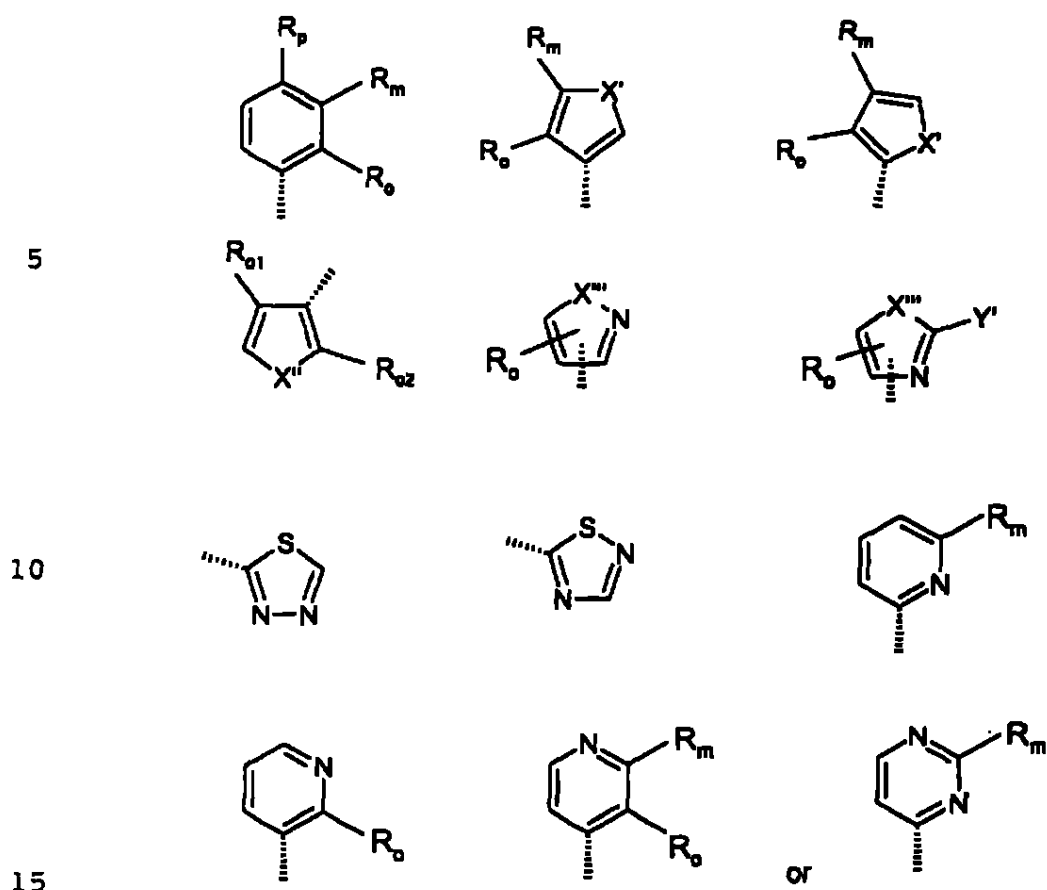
nitro, tiol, tiometilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamido, etilsulfonilamido, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, aminosulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, bromo, $-OCH_2O-$ (que está
5 unido a dos átomos de anillo adyacentes en Cy) y $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino).

10 Más ejemplos de valores específicos para R_{3a} incluyen hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, metilo, etilo, hidroximetilo, carboxi, metoximetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilamino-
carbonilo, aminometilo, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetilamino,
15 metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, ciano, nitro, tiol, tiometilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfenilo, metilsulfonilamido, etilsulfonilamido, metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, aminosulfonilo,
20 trifluorometoxi y trifluorometilo.

Preferiblemente R_{3a} es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, metilo, amino, fluoro, cloro, etilsulfonilamino, amido o metilaminocarbonilo.

Preferiblemente C_y se selecciona entre

27



en las que

X' se selecciona entre O, S y NMe;

X'' se selecciona entre O y S;

20 X''' se selecciona entre O, S, NH y NMe;

Y' se selecciona entre hidrógeno, amino y metilo;

R_o se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, tiometilo, metilsulfinilo y metilsulfonilo;

25 R_m se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro,

cloro, trifluorometilo, metoxi, tiometilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, carboxi, metoxycarbonilo y un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en la que X^3 es O o S y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo o etilo o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo o morfolino;

R_p se selecciona entre hidrógeno y fluoro; o

R_o y R_m o R_m y R_p forman un grupo $-OCH_2O-$; o

- 10 R_o y R_m junto con el anillo al que están unidos forman un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros (en el que el anillo heteroarilo contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

uno de R_{o1} y R_{o2} es hidrógeno y el otro es R_o .

- 15 Más preferiblemente, Cy se selecciona entre fenilo (opcionalmente sustituido con metilo, etilo, prop-2-ilo, fenoxi, hidroxí, etoxi, benciloxi, prop-2-iloxi, nitro, amino, acetilamino, metilsulfonilamino, dimetilamino, cloro, metoxi, trifluorometilo, tiometilo, metilsulfonilo, 20 terc-butiltio, terc-butilsulfonilo, aminosulfonilo o carbamofilo), piridilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, tiazolilo (opcionalmente sustituido con amino), naftilo, isoquinolinilo y quinolinilo.

- Aún más preferiblemente, Cy se selecciona entre 25 fenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo,

pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, naftilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-8-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo u
5 quinolin-8-ilo.

Otros ejemplos de valores para Cy son 4-aminofenilo, 4-N-metilamidofenilo, 4-(N,N-dimetil)amidofenilo, 2-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-
10 carboxifenilo, 3-etilsulfonilaminofenilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo, naftil-1-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-metiltiofenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-bromofenilo, 3-cianofenilo y benzo[b]tiofen-3-ilo.

15 Aún más preferiblemente Cy se selecciona entre fenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo y quinolin-4-ilo.

20 Lo más preferiblemente, Cy se selecciona entre fenilo, 2-metoxifenilo, 4-carbamoilfenilo y pirid-2-ilo.

Lo más preferiblemente, Cy es fenilo.

Los ejemplos de valores particulares para R_{1c} son:

hidrógeno;

25 hidroxilo;

65
60

para alcoxi: metoxi o etoxi;

para alquilo opcionalmente sustituido con hidroxil, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alquilo, tal como metilo o etilo o alquilaminoalquilo, tal como

5 metilaminometilo o dimetilaminometilo;

para hidroxialquilo: hidroximetilo;

para alcoxialquilo: metoximetilo;

para alcoxycarbonilo: metoxycarbonilo o etoxycarbonilo;

para alquilaminocarbonilo: metilaminocarbonilo o
10 dimetilaminocarbonilo;

para alcoxycarbonilamino: metoxycarbonilamino, etoxycarbonilamino o t-butoxycarbonilamino;

para alquilamino o t-butoxycarbonilamino;

para alquilamino opcionalmente sustituido con hidroxil, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alcanoil
15 (C1-6)-amino, tal como acetilamino; y

para aminoalquilo sustituido con hidroxil, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: aminometilo, CONH₂ o CH₂CONH₂.

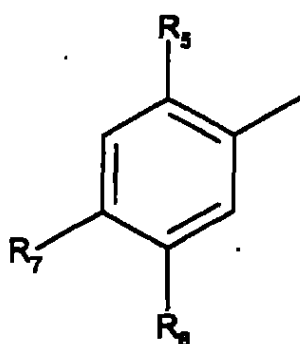
20 Haciendo referencia a R¹, ejemplos de un anillo de carbono aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente interrumpido con un átomo de anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre en R¹ son fenilo; pirrolilo, tal como 2-pirrolilo; piridilo, tal como 3-piridilo; pirazinilo, tal como 2-
25 pirazinilo; furilo, tal como 2-furilo; y tienilo, tal como

66
61

2-tienilo o 3-tienilo. Preferiblemente, el anillo se
interrumpe (es decir, se reemplaza un átomo de carbono) con
más de un heteroátomo. En otro aspecto el anillo es fenilo,
2-tienilo o 2-pirrolilo. En otro aspecto más, el anillo es
5 fenilo.

Cuando el anillo es fenilo, el grupo R_2 puede ser un
grupo de fórmula

10



15 en la que R_3 es amino, hidroxí o hidrógeno, y R_6 y R_7 que
pueden ser iguales o diferentes, representan halo, nitro,
tiol, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, amido, hidrazido,
amino, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_1 o tomados
juntos forman un anillo carbocíclico condensado de 5 ó 6
20 miembros o un anillo heterocíclico de 5 miembros, que
puede sustituirse con R_{11} , amino, halo, ciano, nitro, tiol,
alquiltio, haloalquilo, haloalcoxi.

Cuando los sustituyentes en las posiciones 3 y 4
tomados conjuntamente forman un anillo condensado que es un
25 anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, los

ejemplos del anillo bicíclico resultante son naftilo, tal como 2-naftilo; benzimidazolilo, tal como benzimidazol-5-ilo o benzimidazol-6-ilo; isoquinolinilo, tal como isoquinolin-7-ilo; indolilo, tal como indol-2-ilo, indol-5-ilo o indol-6-ilo; indazolilo, tal como indazol-5-ilo; indazol-6-ilo; 3,4-metilenodioxifenilo; dihidroindolilo, tal como 2,3-dihidroindolil-6-ilo; benzotiazolilo, tal como benzotiazol-2-ilo o benzotiazol-6-ilo; benzo[b]tiofenilo, tal como benzo[b]tiofen-2-ilo; benzofurilo, tal como benzofur-2-ilo; imidazo[1,2-a]pirimidinilo, tal como imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo; tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidinilo, tal como tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo; y benzisoxazolilo, tal como benzisoxazol-5-ilo.

Preferiblemente, R_2 es fenilo, tien-2-ilo, naftilo, indol-2-ilo, indol-6-ilo, benzo[b]furan-5-ilo, benzo[b]tiofen-2-ilo o benzimidazol-2-ilo (cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente en este documento).

Se prefiere que al menos uno de R_6 y R_7 sea distinto de hidrógeno y que R_6 , si está presente, sea preferiblemente un sustituyente que contiene uno o más hidrógenos polares tales como hidroxilo, amino, alquilamino, alquilaminoalquilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, hidrazo y alquilhidrazo; como alternativa R_6 y R_7 se unen conjuntamente en la formación de un grupo naftilo o

indolilo o azaindolilo o diazaindolilo.

Se prefiere especialmente que R_6 sea amino y R_7 sea cloro, bromo, metilo, metoxi o vinilo; o que R_6 y R_7 tomados conjuntamente formen un anillo indolilo con el NH en la
5 posición 6 o tomados conjuntamente formen un anillo naftilo.

En otro aspecto, R_2 representa:

(i) fenilo, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con halo, nitro, tiol, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquilo,
10 alquiltio, alquenilo, alquinilo, acilamino, tri o difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - o R_1 , y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, ciano,
15 amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio;

(ii) naft-2-ilo opcionalmente sustituido en la posición 6 ó 7 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenilo, alquinilo o R_1 , y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amido,
20 hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, ciano, amino, aminoalquilo, alcoxi y alquiltio;

(iii) isoquinolin-7-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo o benzoisoxazol-5-ilo opcionalmente sustituido en la posición
25 3 por halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino,

hidrazido, alquiltio, alquenoilo, alquinoilo o R₁₁;

(iv) benzimidazol-5-ilo o benzotiazol-6-ilo
opcionalmente sustituido en la posición por amino;

(v) tien-2-ilo o tien-3-ilo opcionalmente sustituido
5 en la posición 4 ó 5 con halo, haloalcoxi, haloalquilo,
ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenoilo,
alquinoilo o R₁;

(vi) 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo,
3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-ilo o 1-metil-3-aminoindazol-5-
10 ilo;

(vii) benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo
o tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo;

(viii) pirazol-2-ilo opcionalmente sustituido en la
posición 5 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro,
15 amino, hidrazido, alquiltio, alquenoilo, alquinoilo o R₁;

(ix) pirid-2-ilo opcionalmente sustituido en la
posición 5 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro,
amino, hidrazido, alquiltio, alquenoilo, alquinoilo o R₁;

(x) pirid-3-ilo opcionalmente sustituido en la
20 posición 6 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro,
amino, hidrazido, alquiltio, alquenoilo, alquinoilo o R₁;

(xi) benzofur-2-ilo opcionalmente sustituido en la
posición 3 con amino, hidroxí, halo, alquilo, carboxi,
ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio y en la
25 posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano,

nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenido, alquinito o R_{1j} ;

(xii) indol-2-ilo opcionalmente sustituido sobre el átomo de nitrógeno del indol con alquilo y opcionalmente
5 sustituido en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenido, alquinito o R_{1j} ;

(xiii) indol-6-ilo sustituido en la posición 5 con amino, hidroxilo, halo (tal como fluoro o cloro), alquilo,
10 carboxi, alcóxicarbonilo, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio y opcionalmente sustituido en la posición 3 con halo (tal como cloro), haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenido, alquinito o R_{1j} ; o

(xiv) benzo[b]tiofen-2-ilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxilo, halo, alquilo, carboxi, ciano, amido, aminoalquilo, alcoxi o alquiltio y en la
15 posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenido, alquinito o R_{1j} .
20 R_{1j} .

Los ejemplos de valores particulares para los sustituyentes que pueden estar presentes en R_2 son:

para halo: fluoro, cloro, bromo o yodo;

nitro;

25 tiol;

para haloalcoxi: difluorometoxi o trifluorometoxi;

hidrazido;

para alquilhidrazido: metilhidrazido;

amino;

5 ciano;

para haloalquilo: trifluorometilo;

para alquiltio: metiltio;

para alquenilo: vinilo;

para alquinilo: etinilo;

10 para acilamino: acetilamino;

carboxi;

para aciloxi: acetoxi;

hidroxi;

para alquilo: metilo o etilo;

15 amido (CONH_2);

para aminoalquilo: aminometilo; y

para alcoxi; aminometilo; y

para alcoxi: metoxi o etoxi.

Preferiblemente, R_1 está opcionalmente sustituido con
20 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre fluoro, cloro,
amino, metilo, etilo y metoxi.

Los ejemplos de valores particulares para R_1 son:

hidrógeno;

hidroxi;

25 para alcoxi: metoxi o etoxi;

para alquilo opcionalmente sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alquilo, tal como metilo o etilo, alquilaminoalquilo, tal como dimetilaminometilo, o alcanofilo, tal como acetilo;

5 para hidroxialquilo: hidroximetilo;

para alcoxialquilo: metoximetilo;

para alcoxicarbonilo: metoxicarbonilo;

para alquilaminocarbonilo: metilaminocarbonilo;

para alquilamino: metilamino, etilamino o dimetilamino;

10 para hidroxialquilo sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: carboxilo o carboximetilo; y para aminoalquilo sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: amido (CONH₂) o amidometilo.

15 Los ejemplos de valores particulares para R_i son:

hidrógeno;

hidroxí;

para alcoxi: metoxi o etoxi;

para alquilo opcionalmente sustituido con hidroxí,

20 alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: alquilo tal como metilo o etilo, o alcanofilo tal como acetilo;

para hidroxialquilo: hidroximetilo;

para alcoxialquilo: metoximetilo;

para alcoxicarbonilo: metoxicarbonilo;

25 para alquilamino: metilamino, etilamino o dimetilamino;

para hidroxialquilo sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: carboxilo o carboximetilo; y para aminoalquilo sustituido con hidroxí, alquilamino, alcoxi, oxo, arilo o cicloalquilo: amido
5 (CONH₂) o amidometilo.

En otro aspecto más R₂ representa:

(i) fenilo, estando opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, ciano,
10 trifluorometilo, metiltio, vinilo, carboxi, acetoxi, MeSO₂-, hidroxi, metoxi, etoxi, metilo, metoxycarbonilo, metilamino, etilamino o amido y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxí, fluoro, metoxycarbonilo, ciano o aminometilo (preferiblemente fenilo sustituido en
15 la posición 4 con cloro, amino, vinilo, metilamino, metilo o metoxi, opcionalmente en la posición 3 con amino o hidroxí, y opcionalmente en la posición 6 con amino o hidroxí);

(ii) naft-2-ilo opcionalmente sustituido en la
20 posición 6 con hidroxí y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino o hidroxí;

(iii) isoquinolin-7-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo o benzisoxazol-5-ilo opcionalmente sustituido en la posición
25 3 con cloro, bromo, amino, metilo o metoxi (preferiblemente

indol-6-ilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, bromo, metilo o metoxi);

(iv) benzimidazol-5-ilo o benzotiazol-6-ilo opcionalmente sustituido en la posición 2 con amino;

5 (v) tien-2-ilo o tien-3-ilo opcionalmente sustituido en la posición 4 ó 5 con metiltio, metilo o acetilo;

(vi) 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-ilo o 1-metil-3-aminoindazol-5-ilo;

10 (vii) benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo o tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo;

(viii) pirazol-2-ilo sustituido en la posición 5 con metilo;

(ix) pirid-2-ilo opcionalmente sustituido en la 15 posición 6 con cloro;

(x) pirid-3-ilo opcionalmente sustituido en la posición 4 con cloro;

(xi) benzofur-2-ilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, metilo o metoxi, en la posición 5 ó 20 6 con metilo y en la posición 6 con metoxi;

(xii) indol-2-ilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno del indol con metilo y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, bromo, metilo o metoxi;

25 (xiii) indol-6-ilo sustituido en la posición 5 con

25
70

cloro, fluoro o hidroxí y opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro o metilo; o

(xiv) benzo[b]tiofen-2-ilo opcionalmente sustituido en la posición 3 con fluoro, cloro o metilo, y opcionalmente
5 sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, metilo, hidroxí o metoxi.

Los valores particulares para R_2 son:

(i) fenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 2-amino-3-fluorofenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-amino-4-
10 clorofenilo, 2-amino-3-bromofenilo, 2-amino-3-nitrofenilo, 2-amino-4-nitrofenilo, 3,4-dimetoxi-5-aminofenilo, 2-amino-4-metilfenilo, 2-amino-3-metilfenilo, 2-amino-3-metoxifenilo, 3,4-diaminofenilo, 3,5-diaminofenilo, 3-amino-4-fluorofenilo, 3-amino-4-clorofenilo, 3-amino-4-
15 bromofenilo, 3-amino-4-hidroxifenilo, 3-amino-4-carboximetilfenilo, 3-amino-4-metilfenilo, 3-amino-4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluoro-3-cianofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 3-cloro-5-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo, 4-
20 cloro-3-hidroxifenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-cloro-3-metoxifenilo, 4-bromofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-yodofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-ciano-5-aminofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-hidroxi-4-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-metilfenilo,
25 2,4-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 3-hidroxi-4-

76
71

metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metiltiofenilo, 4-metoxycarbonilfenilo, 4-acetoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 3-metilfenilo, 3-metil-5-aminofenilo,
5 4-metilfenilo, 4-vinilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-metoxi-3-clorofenilo, 4-metoxi-3-metilfenilo, 3-metilaminofenilo, 4-metilaminofenilo, 4-etilaminofenilo o 2-aminometilfenilo;

(ii) naft-2-ilo, 3-aminonaft-2-ilo, 3-hidroxinaft-2-ilo o 6-hidroxinaft-2-ilo;

(iii) isoquinolin-7-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, 3-cloroindol-6-ilo, 3-bromoindol-6-ilo, 3-metilindol-6-ilo, 3-metoxiindol-6-ilo, indazol-5-ilo, 3-aminoindazol-5-ilo, indazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, 3-aminobenzisoxazol-5-ilo;

(iv) benzimidazol-5-ilo, 2-aminobenzimidazol-5-ilo o benzotiazol-6-ilo;

(v) tien-2-ilo, 5-metiltien-2-ilo, 5-metiltio-tien-2-ilo, 5-acetiltien-2-ilo o tien-3-ilo;

(vi) 3,4-metilenodioxifenilo, 2,3-dihidroindol-6-ilo, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-ilo o 1-metil-3-aminoindazol-5-ilo;

(vii) benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo o tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo;

(viii) 5-cloropirid-2-ilo;

37
72

42

(x) pirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo;

(xi) benzofur-2-ilo, 5-clorobenzofur-2-ilo, 3-
metilbenzofur-2-ilo, 5-metilbenzofur-2-ilo, 6-
metoxibenzofur-2-ilo;

5 (xii) indol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-cloroindol-
2-ilo, 5-metilindol-2-ilo, 5-metoxiindol-2-ilo, 6-
metoxiindol-2-ilo y 1-metil-indol-2-ilo;

(xiii) 5-fluoroindol-6-ilo; o

(xiv) benzo[b]tiofen-2-ilo, 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-
10 ilo o 6-clorobenzo[b]tiofen-2-ilo.

Preferiblemente, R₂ se selecciona entre una de las
fórmulas (A') a (H'):

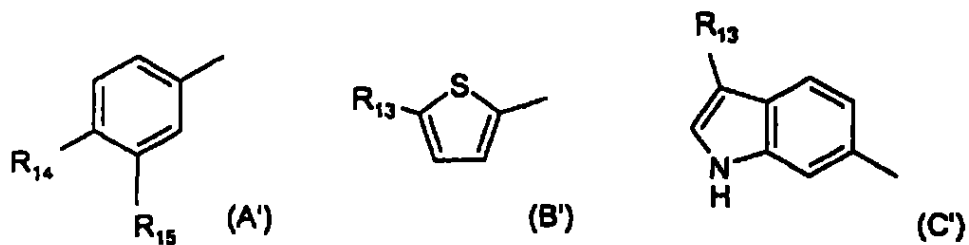
15

20

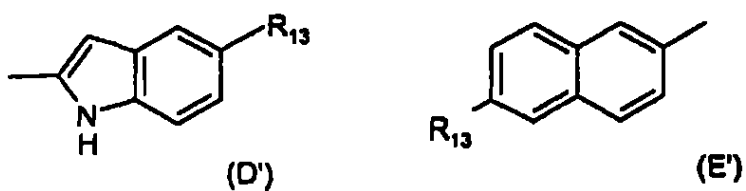
25

78
73

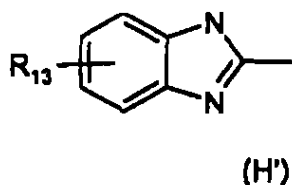
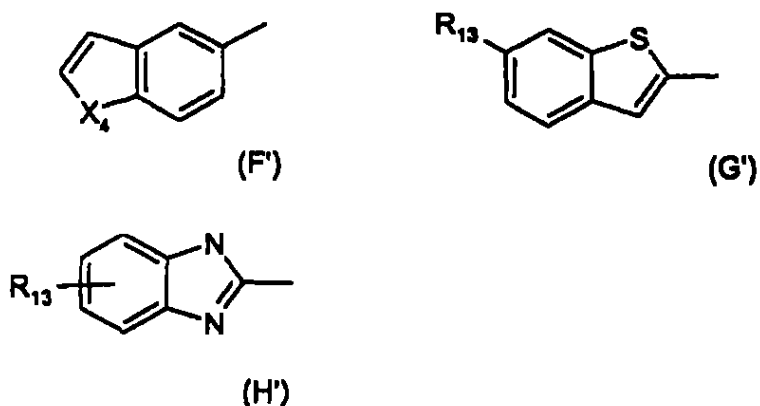
5



10



15



en las que X₄ es O o S, R₁₃ se selecciona entre
20 hidrógeno, fluoro [excepto para (C')], cloro o metilo y R₁₄
se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro
y metoxi y R₁₅ se selecciona entre hidrógeno, metilo,
fluoro, cloro y amino.

Más preferiblemente, R₂ es de la fórmula (A') (en la
25 que R₁₄ se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo,

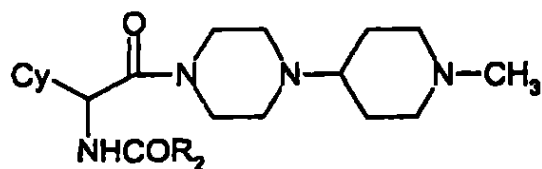
fluoro, cloro y metoxi y R_{15} se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro, cloro y amino) o de la fórmula (B') (en la que R_{13} es cloro) o de la fórmula (C') (en la que R_{13} se selecciona entre hidrógeno, metilo y cloro) o de la fórmula
5 (D') (en la que R_{13} se selecciona entre hidrógeno, metilo, fluoro y cloro) o de la fórmula (E') (en la que R_{13} es hidrógeno) o de la fórmula (G') (en la que R_{13} es cloro).

Aún más preferiblemente R_2 es 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-amino-4-clorofenilo, indol-2-ilo, 5-
10 cloroindol-2-ilo, indol-6-ilo, 3-cloroindol-6-ilo o 3-metilindol-6-ilo. Otro grupo R_1 de particular interés es 3-aminobenzisoxazol-5-ilo.

Aún más preferiblemente, R_2 es de fórmula (A') o (C') y R_{13} , R_{14} y R_{15} son como se han definido anteriormente en
15 este documento.

Lo más preferiblemente, R_2 es de fórmula (A') y R_{14} es metoxi y R_{15} es hidrógeno o de fórmula (C') y R_{13} es hidrógeno, metilo o cloro.

Otro compuesto preferido de la presente invención es
20 uno de fórmula:



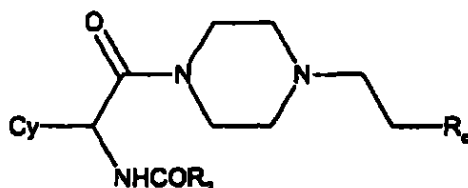
25 en la que Cy y R_2 son como se han definido anteriormente

80
75

en este documento.

Un compuesto preferido de la presente invención es de fórmula:

5



en la que Cy, R₂ y R₆ son como se han definido anteriormente en este documento.

10

Puede hacerse especial mención de:

1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina;

1-(3-cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

15

1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

20

1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; y

1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

25

y sales fisiológicamente tolerables de los mismos.

Se ha descubierto que los compuestos en este grupo tienen buena exposición oral y un perfil farmacológico/toxicológico deseable.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por 5 rutas químicas sintéticas convencionales o por rutas como las ilustradas en los siguientes ejemplos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse formando el enlace -X-X- a partir de intermedios apropiados. Por ejemplo, cuando -X-X- es -CONH- o -CO-NR_{1a}-, 10 por reacción de un compuesto de fórmula (10): H₂N-Y-(Cy)-L-Lp(D)_n con un compuesto de fórmula R₂COOH, en condiciones conocidas para la formación de un enlace de amida. La reacción se realiza convenientemente en presencia de un reactivo basado en benzotriazol tal como 1- 15 hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida y/o cloruro de metileno. La mezcla de reacción se realiza habitualmente a 0°C y después se añade un agente deshidratante tal como diciclohexilcarbodiimida o 1-(3- 20 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Otros reactivos y disolventes adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo un haluro de ácido tal como R₂-COCl.

Los compuestos en los que -X-X- es -NHCO- o -NHCH₂- pueden formarse a partir de los intermedios apropiados 25 usando condiciones de reacción para la formación de un

enlace de amida como se ha descrito anteriormente y si es necesario la posterior reducción del enlace amida resultante.

Los compuestos de fórmula (I) en la que -X-X es de
 5 fórmula $-CH_2NH-$ pueden prepararse reduciendo el correspondiente compuesto de fórmula (I) en la que -X-X- es $-CONH-$ o por reacción de un compuesto de fórmula (10): $H_2N-Y-(Cy)-L-Lp(D)_n$ con un compuesto de fórmula R_2CHO y reduciendo el intermedio de fórmula (I) en la que -X-X- es
 10 $-C=N-$ con, por ejemplo, cianoborohidruro sódico.

Cuando -X-X- es $-CH=CH-$, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando las reacciones de Wittig o de Horner-Emmons. El correspondiente compuesto en el que -X-X- es $-CH_2CH_2-$ puede formarse por reducción del grupo $-CH=CH-$,
 15 por ejemplo con hidrógeno sobre un catalizador de paladio sobre carbono.

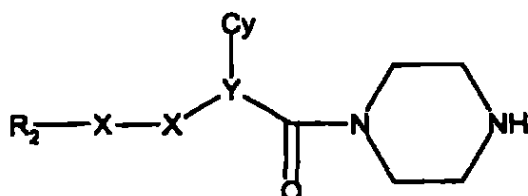
Un enlace -X-X- de fórmula $-COO-$ o $-OC(O)-$ puede formarse por reacción de los apropiados intermedios de hidroxil y ácido carboxílico activado (por ejemplo, cloruro de ácido o éster reactivo) en condiciones conocidas para la
 20 formación de enlace de éster. Como alternativa, un intermedio de hidroxil y de un ácido carboxílico pueden hacerse reaccionar conjuntamente en presencia de dietilazodicarboxilato/trifenilfosfina.

25 Un enlace -X-X- de fórmula $-CH_2O-$ o $-OCH_2-$ puede

formarse por reacción del intermedio hidroxí apropiado con el haluro de alquilo apropiado en presencia de una base. Las condiciones para la formación de un enlace éter son conocidas en la técnica.

5 Estas reacciones también pueden usarse para formar intermedios que contienen uno de los anteriores enlaces -X-X-.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es $-(CH_2)_n-R_2$ también pueden prepararse por acoplamiento reductivo de un
10 compuesto de fórmula (11):



15

con un compuesto de fórmula (12)



La reacción se realiza convenientemente en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico.

20

Los disolventes convenientes incluyen alcoholes tal como metanol, opcionalmente con un hidrocarburo halogenado como disolvente, tal como 1,2-dicloroetano y ácido acético. El acoplamiento convenientemente se realiza a una temperatura en el intervalo de 0 a 100°C.

25

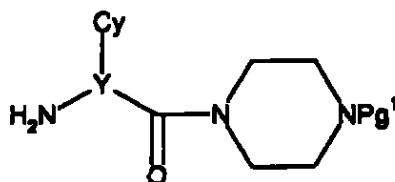
Se cree que los intermedios de fórmula (11) son nuevos

84
79

y se proporcionan como un aspecto más de la invención.

Los intermedios de fórmula (11) en los que -X-X es CONH pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (13)

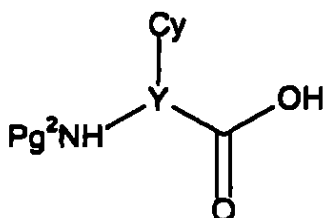
5



en la que Pg¹ representa un grupo protector amino, tal como
10 t-butoxicarbonilo, con un compuesto de fórmula R₂-COOH, en condiciones conocidas para la formación de un enlace de amida, por ejemplo como se ha descrito anteriormente en este documento, para formar un compuesto de fórmula (I), seguido de desprotección.

15 Los compuestos de fórmula (13) pueden prepararse haciendo reaccionar una glicina N-protégida apropiada de fórmula (14)

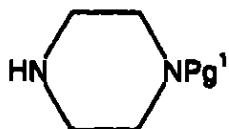
20



en la que Pg² representa un grupo protector amino que puede retirarse selectivamente en presencia de Pg¹ (por ejemplo
25 cuando Pg¹ es t-butoxicarbonilo, Pg² puede ser

85
80

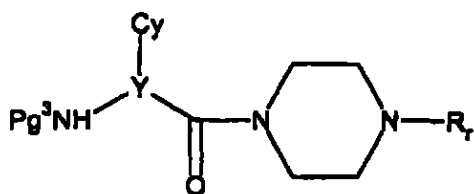
benciloxycarbonilo), con un compuesto de fórmula (15)



5 en condiciones de formación de enlace de amida, seguido de la retirada selectiva del grupo protector Pg².

Los compuestos de fórmula (10) en la que X es CONH pueden prepararse por desprotección de un compuesto de fórmula (16):

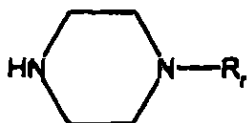
10



15 en la que Pg³ representa un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo.

Se cree que los intermedios de fórmula (16) y las correspondientes aminas sin Pg³ son nuevos y se proporcionan como un aspecto adicional de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (16) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (14) con un compuesto de fórmula (17)



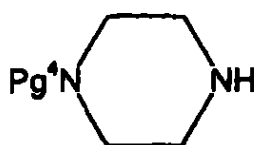
25 en condiciones de formación de un enlace de amida. La

26
31

reacción convenientemente se realiza en presencia de
cianofosfato de dietilo. Los disolventes convenientes
incluyen amidas, tales como dimetilformamida. La
temperatura convenientemente está en el intervalo de 0 a
5 100°C.

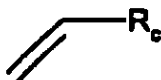
Los compuestos de fórmula (17) en la que R_1 es $-(CH_2)_x-$
 R_2 pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de
fórmula (18)

10



en la que Pg^4 representa un grupo protector amino, tal como
t-butoxicarbonilo, con un compuesto de fórmula (19)

15



seguido de la retirada del grupo protector, Pg^4 . La
reacción se realiza convenientemente en presencia de un
ácido, tal como ácido acético. Los disolventes convenientes
20 incluyen alcoholes, tales como etanol.

Los compuestos de fórmula (17) en la que R_1 es $-(CH_2)_x-$
 R_2 también pueden prepararse por reacción de un compuesto
de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (19a)

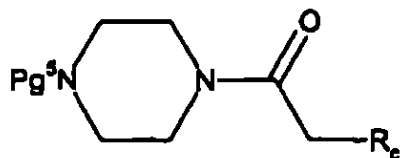


25 en la que Z representa un átomo o grupo saliente, tal como

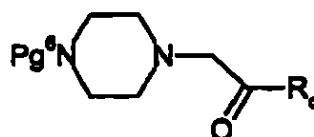
87
82

metanosulfoniloxi o bencenosulfoniloxi, seguido de la retirada del grupo protector, Pg^4 .

Los compuestos de fórmula (17) en la que R_1 es $-(CH_2)_c-$ R_1 también pueden prepararse reduciendo compuestos de
5 fórmula (20) o fórmula (20A)



(20)



(20a)

10

en la que cada uno de Pg^5 y Pg^6 representan un grupo protector amino, tal como t-butoxicarbonilo, seguido de la retirada del grupo protector, Pg^5 . La reducción se realiza convenientemente en presencia de un agente reductor, tal
15 como borano, en un éter tal como tetrahydrofurano.

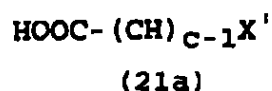
Los compuestos de fórmula (20) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (21)



20 en condiciones de formación en un enlace de amida.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (20) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (21a).

25



en la que X' es un átomo de hidrógeno, tal como bromo,
5 seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (21b)



en presencia de una base fuerte, tal como hidruro sódico.

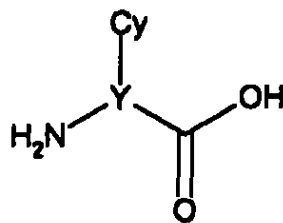
Por lo tanto, en la presente invención también se
proporciona un procedimiento para la preparación de un
10 compuesto de fórmula (I) que comprende:

a) cuando -X-X- es -CONH-, hacer reaccionar un compuesto
de fórmula (10) con un compuesto de fórmula $\text{R}_2\text{-COOH}$, en
condiciones de formación de enlace de amida; o

b) cuando R_t es $-(\text{CH}_2)_c-\text{R}_t$, hacer reaccionar un compuesto
15 de fórmula (11) con un compuesto de fórmula (12);

en la que R_1 , X, Y, Cy, c y R_t son como se han definido
anteriormente en este documento y las fórmulas (10), (11)
y (12) son como se han definido anteriormente en este
documento, seguido, si se requiere una sal, de la formación
20 de una sal fisiológicamente aceptable.

Un aminoácido de fórmula (23)



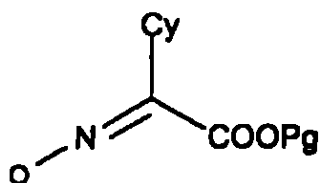
o una glicina N-protegida de fórmula (14) puede prepararse (por ejemplo) por uno o más de los siguientes procedimientos:

- (i) a partir de aldehídos de arilo o heteroarilo mediante
5 síntesis de Strecker o modificaciones de la misma, mediante
síntesis de hidantoína de Bucherer-Bergs, o mediante la
metodología de Ugi ("Isonitrile Chemistry", Ugi I. Ed.;
Academic: New York, 1971; 145-1999, "Multicomponent
Reactions with Isocyanides", Domling, A.; Ugi, I. *Angew.*
10 *Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3168; "Amino Acid Derivatives by
Multicomponent Reactions", Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*
Engl. 1997, 36, 1700; y véase también "A new class of
Convertible Isocyanides en the Ugi FourComponent reaction",
LIndhorst, T.; Bock H.; Ugi, I. *Tetrahedron*, 1999, 55,
15 7411) con eliminación y sustitución de los grupos
protectores;
- (ii) a partir de estirenos mediante la metodología de
Sharpless (*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 1207-1217)
- (iii) a partir de ácidos arilborónicos mediante la
20 metodología de Petasis (*Tetrahedron*, 1997, 53, 16463-16470)
con eliminación y sustitución de grupos protectores;
- (iv) a partir de ácidos heteroaril acéticos - mediante
azidación de Evan (*Synthesis*, 1997, 536-540) o por
oximación, seguido de reducción y adición de grupos
25 protectores; o

(v) a partir de aril glicinas existentes por manipulación de grupos funcionales, por ejemplo, alquilación de grupos hidroxí, carbonilación asistida con paladio de derivados de triflatos a partir de grupos hidroxí y posterior
5 manipulación de los ésteres carboxílicos para dar ácidos carboxílicos por hidrólisis, carboxamidas por activación del ácido carboxílico y acoplamiento con aminas, aminas mediante la reacción de Curtius sobre el ácido carboxílico;
(vi) a partir de aldehídos y cetonas alifáticos,
10 carbocíclicos y heterocíclicos no aromáticos usando la reacción de Horner-Emmons con N-benciloxicarbonil)-α-fosfonoglicina trimetil éster (Synthesis, 1992, 487-490);
o

(vii) a partir de oximas de fórmula

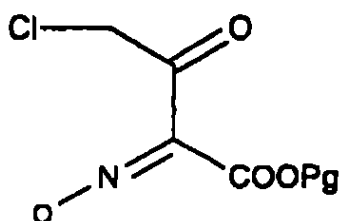
15



en la que Pg es un grupo protector de carboxi, por
20 reducción. (Las oximas en las que Cy es un grupo heteroarilo pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula

25

56



5

Como alternativa, las oximas pueden prepararse por nitrosación de un compuesto de fórmula $Cy-CH_2-COOPg$, o por reacción de hidroxilamina con un compuesto de fórmula $Cy-CO-COOPg$.

10 Un material de partida para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que el átomo alfa es nitrógeno, puede producirse, por ejemplo, por reacción de una hidrazina beta protegida (tal protección se elige como para ser compatible con los posteriores reactivos
15 empleados) con fosgeno, difosgeno, trifosgeno o N,N'-carbonil diimidazol, dando un compuesto reactivo del tipo $PGNHN(Cy)COCl$ o $PGNHN(Cy)CO-imidazol$ (en la que PG es un grupo protector).

Este intermedio puede usarse como se ha descrito
20 anteriormente para los reactivos de partida carboxílicos en los que el átomo alfa es carbono.

Los especialistas en la técnica serán conscientes de que en ciertas fases en la síntesis de un compuesto de fórmula (I) puede ser necesario proteger un grupo funcional
25 reactivo en la molécula para prevenir las reacciones

secundarias indeseables.

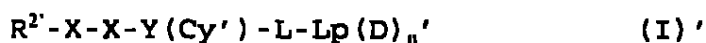
La protección de los grupos amino y ácido carboxílico se describe en McOmie, *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, NY, 1973 y en Greene and Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2ª Ed., John Wiley & Sons, NY, 1991. Los ejemplos de grupos protectores de carboxi incluyen grupos alquilo C_1-C_6 tales como metilo, etilo, t-butilo y t-amilo; grupos aril-alquilo (C_1-C_6) tales como bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, benzhidrilo y tritilo; grupos sililo tales como trimetilsililo y t-butildimetilsililo; y grupos alilo tales como alilo y 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo.

Los ejemplos de grupos protectores de amina (PG) incluyen grupos acilo, tales como grupos de fórmula RCO en la que R representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , fenil-alquilo C_{1-6} , fenilo, alcoxi C_{1-6} , fenil C_{1-6} -alcoxi o un cicloalcoxi C_{3-10} , en los que un grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o dos halógenos, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 .

Los grupos protectores de amino preferidos incluyen benciloxicarbonilo (CBz), t-butoxicarbonilo (Boc) y bencilo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un

procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I que comprende desproteger un compuesto de fórmula (I'):



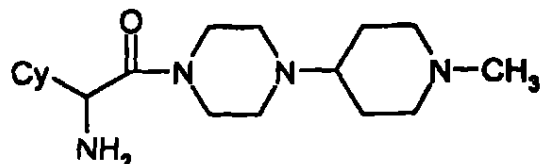
en la que $R^{2'}$ es R^2 (como se ha definido anteriormente en este documento) o R^2 protegido, Cy' es Cy (como se ha definido anteriormente en este documento) o Cy protegido y $Lp(D)_n'$ es $Lp(D)_n$ (como se ha definido anteriormente en este documento) o $Lp(D)_n$ protegido; con la condición de que esté presente al menos un grupo protector.

Si es necesario, pueden formarse sales fisiológicamente tolerables usando procedimientos conocidos en la técnica.

Se entenderá que los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse en forma de sales o solvatos (que pueden ser o pueden no ser fisiológicamente tolerables), incluyéndose, por lo tanto, todas tales sales y solvatos dentro del alcance de la presente invención.

Todos los nuevos intermedios descritos en este documento, por ejemplo, los compuestos de fórmula

20



y sales de los mismos, se proporcionan como aspectos adicionales de la invención.

25

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, por vía rectal u oral), por la nariz, los pulmones, la musculatura, el sistema vascular o por vía transdérmica. Los compuestos pueden administrarse en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, como comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes voluminosos y otros agentes activos. Preferiblemente, las composiciones serán estériles y estarán en forma de solución o suspensión adecuada para inyección o infusión. Tales composiciones constituyen un aspecto adicional de la invención.

A continuación se proporcionan ejemplos de composiciones farmacéuticas de compuestos de acuerdo con la invención.

98
90

60

Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

		Cantidad
		(mg/cápsula)
5	Ingrediente activo	250
	Almidón, seco	200
	Estearato de magnesio	<u>10</u>
Total		460 mg

10

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

96
91

Formulación 2

Se preparan comprimidos que contienen cada uno 60 mg de ingrediente activo como se indica a continuación:

	Ingrediente activo	60 mg
5	Almidón	45 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	4 mg
	Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
10	Talco	<u>1 mg</u>
	Total	150 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se
15 pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se
mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona
se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan
a través de un tamiz de malla U.S. No. 14. Los gránulos
producidos de esta forma se secan a 50°C y se pasan a
20 través de un tamiz de malla U.S. No. 18. El carboximetil
almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco,
pasados previamente a través de un tamiz de malla U.S. No.
60, después se añaden a los gránulos que, después de la
mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos para
25 producir comprimidos que pesan cada uno 150 mg.

Considerando este aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de proteasa de serina de acuerdo con la invención junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La composición farmacéutica también puede comprender adicionalmente al menos un agente antitrombótico y/o trombolítico adicional.

Desde otro aspecto, la invención proporciona el uso de un inhibidor de proteasa de serina de acuerdo con la
10 invención para fabricar un medicamento para uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o del cuerpo de un animal no humano (por ejemplo, el cuerpo de un mamífero, ave o reptil), para combatir (es decir, tratar o prevenir) una afección sensible a dicho inhibidor.

15 Desde otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o del cuerpo de un animal no humano (por ejemplo, el cuerpo de un mamífero, ave o reptil) para combatir una afección sensible a un inhibidor de las proteasa de serina (por ejemplo, una
20 afección tal como un trastorno trombótico que responde a un inhibidor del factor Xa), comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho cuerpo una cantidad eficaz de un inhibidor de proteasa de serina de acuerdo con la invención.

25 La dosis del compuesto inhibidor de la invención

dependerá de la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar, de la vía de administración y del tamaño y especie del paciente. Sin embargo, en general se administrarán cantidades de 0,01 a 100 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal.

- 5 Todas las publicaciones mencionadas en este documento se incorporan en este documento como referencia.

A continuación, la invención se describirá adicionalmente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental

Las abreviaturas usadas siguen la nomenclatura IUPAC-IUB. A lo largo de todo este documento se usan las siguientes abreviaturas: ac. (acuoso), equiv. (equivalente
5 [molar]), Boc (butiloxycarbonilo terciario), CMA (cloroformo:metanol, hidróxido amónico concentrado, 80:18:2), DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), DCM (diclorometano), DEPC (cianofosfonato de dietilo), DIPEA (diisopropiletilamina), DMEA (dimetiletilamina), DMF
10 (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido, perdeuterado si es para RMN), EDCI (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), HATU ([hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio]), HOAt (1-
15 hidroxí-7-aza-benzotriazol), HOBt (1-hidroxí-benzotriazol), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), IS-MS (espectro de masas de pulverización iónica), RPHPLC (cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa), SCX (resina de intercambio catiónico fuerte), TFA (ácido
20 trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía de capa fina con R_f como movilidad relativa), DSC (calorimetría de exploración diferencial), TGA (análisis gravimétrico térmico).

Todas las concentraciones de las soluciones se
25 expresan como %Vol/%Vol a menos que se indique otra cosa.

Los reactivos se obtuvieron a partir de una diversidad de fuentes comerciales.

IR significa que se obtuvo un espectro infrarrojo.

¹RMN, RMN, ¹H-RMN o ¹H RMN significa que se obtuvo un
5 espectro de resonancia magnética de protón.

Análisis de HPLC (Procedimientos A a D)

(Procedimiento A): Vydac C18 (4,6 x 250 mm), eluido con un gradiente lineal de 90/10 a 50/50 (TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en acetonitrilo) durante 40 min, 1 ml/min.

10 (Procedimiento B): columna Waters Symmetry, C18 (4,6 x 250 mm). El sistema de elución consta de un gradiente lineal de 95:5 de (TFA al 0,2% en H₂O)/(TFA al 0,2% en CH₃CN) a 5:95 de (TFA al 0,2% en H₂O)/(TFA al 0,2% en CH₃CN) durante 20 min, seguido de (TFA al 0,2% en CH₃CN) isocrático durante
15 15 min. El caudal fue de 1 ml/min. La detección UV se realizó a 254 nm a menos que se indique otra cosa.

(Procedimiento C): sistema de gradiente Shimadzu LC6 equipado con un automuestreador, un detector de longitud de onda variable a caudales de 0,4 ml/min. El eluyente A
20 constaba de TFA ac. (0,1%) y eluyente B de MeCN al 90% en TFA ac (0,1%) con elución en gradiente (0 min. 20%B y después 20% a 100% durante 15 min.); Luna C18 (2,1 x 150 mm, tamaño de partículas de 5 µM).

(Procedimiento D): Columna Microsorb-MV C18 (4,6 x 250 mm).
25 El sistema de elución constaba de un gradiente lineal de

201
96

90:10 (TFA al 2,5% en H₂O):(TFA al 2,5% en acetonitrilo) a
10:90 (TFA al 2,5% en H₂O):(TFA al 2,5% en acetonitrilo)
durante 25 min a 30°C y un caudal de 1 ml/min. La detección
UV se realizó a 254 nm a menos que se indique otra cosa.

5 Los API-MS (espectro de masas de ionización química a
presión atmosférica) se obtuvieron en un PESciex API 150EX
con un nebulizador caliente y nitrógeno como gas reactivo
en modo de ion positivo.

Los CI-MS (espectro de masas de ionización química) se
10 obtuvieron en un espectrómetro de masas de inserción
directa Shimadzu 5000 en modo de ionización química
utilizando metano como gas reactivo.

MALTI-TOF, Ionización por desorción mediante láser
asistida por matriz - catalizador de espectrometría de
15 masas de tiempo de recorrido, TR, tiempo de retención.

En general, en esta especificación, "D-" o "R-" en el
nombre del producto indica que el producto se obtuvo al
principio con un material de partida quiral, por ejemplo D-
fenilglicina.

20 Preparación de Materiales de partida e intermedios

Los compuestos de glicina sustituidos intermedios para
los materiales de partida e intermedios, incluyendo
aquellos en los que el grupo amino y/o el grupo carboxi se
protege, pueden prepararse convenientemente usando uno de
25 los procedimientos mostrados a continuación o por un

procedimiento similar. Puede ser conveniente o preferirse cambiar el orden de las etapas en la preparación de un compuesto de la invención y usar un procedimiento similar con un intermedio diferente. En particular, puede ser
5 conveniente usar un grupo acilo R_2CO inicialmente en una preparación, en lugar de un grupo protector de amino.

Las abreviaturas, además de las indicadas anteriormente, incluyen: TEMPO: 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, radical libre; (DHQD), PHAL: hidroquinidina
10 1,4-ftalazinodiil diéter; r.b. o rb, fondo redondo; PPh_3 , trifenilfosfina; Boc_2O o anhídrido de Boc: dicarbonato de di-terc-butilo.

Preparación de Intermedios KE-1 - KE-5

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con
15 el procedimiento indicado (Procedimiento KE-A) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se indique otra cosa.

Intermedio KE-1

Oxo-quinolin-8-ilacetato de etilo

20

Procedimiento KE-A

A una solución agitada de 8-bromoquinolina (10,1 g, 48,5 mmol) en THF (500 ml) a $-78^\circ C$ se le añadió gota a gota una solución 1,3 M de sec-butil litio (37,3 ml, 48,5 mmol) en ciclohexano. Después de 5 min, se añadió oxalato de
25 dietilo (8 ml, 58,3 mmol) y la solución se dejó calentar

lentamente a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción se inactivó con la adición de NH_4Cl acuoso saturado y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 ac. saturado, las capas se separaron y después la fase acuosa se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos a acetato de etilo al 25%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron al vacío, dando 5,88 g (53%) del compuesto del título.

^1H -RMN

IS-MS, m/e 230,1 (M+1)

Intermedio KE-2

15 Oxo-quinolín-5-ilacetato de etilo

Preparado a partir de 5-bromoquinolina y oxalato de dietilo usando el Procedimiento KE-A.

^1H -RMN

IS-MS, m/e 230,0 (M+1)

20 Intermedio KE-3

Oxo-tiazol-5-ilacetato de etilo

A un matraz de fondo redondo (500 cm^3) en una atmósfera de argón equipado con un termómetro de etanol, una tapa y un embudo de adición, se le añadió éter anhidro (100 cm^3) con agitación. Esto se enfrió a -78°C y se añadió

n-butillitio 2 M (60 cm³, 120 mmol).

Después se añadió una solución de silil tiazol (16 g, 16 cm³, 100 mmol) en éter anhidro (100 cm³) mediante el embudo de adición durante 30 minutos. Esto se dejó en 5 agitación durante 1 hora para dar una suspensión de color melocotón. A esto se le añadió oxalato de dietilo (16,3 cm³, 17,5 g, 120 mmol) rápidamente para dar una solución parda, dando como resultado un incremento de la temperatura hasta -30°C. Esto se dejó enfriar de nuevo a -78°C y se 10agitó durante 30 minutos. La reacción se controló por ¹H RMN (CDCl₃).

La solución parda se vertió en una solución de ácido clorhídrico al 5% (300 cm³) con agitación vigorosa durante 30 minutos. La capa de éter se separó y se lavó con 15 bicarbonato saturado (aprox. 80 cm³), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando un aceite naranja. Éste se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/hexano), dando un aceite amarillo (7,31 g, 39,47 mmol) [Rendimiento del 40%]. 20 ¹H RMN (CDCl₃); 1,42 (3H, t), 4,45 (2H, q), 8,89 (1H, s), 9,10 (1H, s).

Intermedio KE-4

Oxo-tiazol-2-ilacetato de etilo

Preparado a partir de tiazol y oxalato de dietilo 25 usando el Procedimiento KE-A. En este caso la temperatura

se mantuvo a 35°C y se usó n-butililitio en hexano en lugar de sec-butililitio en ciclohexano.

¹RMN

IS-MS, m/e 165,0 (M+1)

5 Intermedio KE-5

Oxo-isoquinolina-8-ilacetato de etilo

Preparado a partir de 8-bromoisoquinolina y oxalato de dietilo usando el Procedimiento KE-A, sustituyendo n-butil litio en hexanos por sec-butil litio en ciclohexano.

10 ¹RMN

IS-MS, m/e 230,0 (M+1)

Análisis para C₁₃H₁₁NO₃:

Calculado: C, 68,11; H, 4,84; N, 6,11

Encontrado: C, 68,11; H, 5,00; N, 6,14.

15 Preparación de Intermedios OX-1 - OX-9

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento OX-A o Procedimiento OX-B) a partir de los materiales de partida indicados a menos que se indique otra cosa.

20 Intermedio OX-1

Hidroxiimino-piridin-2-ilacetato de etilo

Procedimiento OX-A

A una solución agitada de 2-piridilacetato de etilo (12,6 g, 76,3 mmol) en ácido acético (19 ml) a 5°C se le
25 añadió una solución de nitrito sódico (6,05 g, 87,7 mmol)

en agua (12 ml) a una velocidad suficiente como para mantener la temperatura interna por debajo de 15°C. Después de completarse la adición y de 30 minutos más, se añadieron 30 ml más de agua. El precipitado blanco resultante se
5 filtró, se lavó con agua, NaHCO₃ ac. saturado y de nuevo con agua. El sólido después se secó al vacío, dando 14,1 g (95%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 194,9 (M+1)

10 Análisis para C₉H₁₀N₂O₃

Calculado: C, 55,67; H, 5,19; N, 14,43;

Encontrado: C, 55,79; H, 5,14; N, 14,13.

Intermedio OX-2

Hidroxiimino-piridin-3-ilacetato de etilo

15 Usando el procedimiento de Tikk y col [Acta. Chimica, Hungarica, 114 (3-4), 355], se preparó una mezcla de hidroxiimino-piridin-3-il-acetato de etilo y hidroxiimino-piridin-3-il-acetato de n-butilo a partir de 3-piridinil acetato de etilo y nitrito de n-butilo.

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 195 (M+1), 223,1 (M+1)

Intermedio OX-3

Hidroxiimino-quinolin-8-ilacetato de etilo

Procedimiento OX-B

25 A una solución agitada de oxo-quinolin-8-il-acetato de

205
102

72

etilo (5,5 g, 24 mmol) en etanol (140 ml) se le añadió acetato sódico (2,16 g, 26,4 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (2,67 g, 38,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y después de 7 h se retiró la camisa calefactora y la solución se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac. saturado. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La espuma resultante se recristalizó en diclorometano/hexanos, dando una recolección inicial de 2,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, seguido de 0,31 g de una segunda recolección. Las aguas madre después se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano. Después, la solución se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexanos, después con acetato de etilo al 40%/hexanos y finalmente con acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron al vacío, dando 1,94 g del compuesto del título con un rendimiento combinado de 4,75 g (81%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 245,0 (M+1)

25 Intermedio OX-4

Hidroxiimino-quinolin-5-ilacetato de etilo

Preparado a partir de oxo-quinolin-5-ilacetato de etilo usando el Procedimiento OX-B.

¹H-RMN

5 IS-MS, m/e 245,0 (M+1)

Intermedio OX-5

Hidroxiimino-tiazol-5-ilacetato de etilo

En un matraz de fondo redondo (500 cm³) se añadió oxo-tiazol-5-ilacetato de etilo (6,30 g, 34,02 mmol) a etanol
10 (aprox. 180 cm³) con agitación. Después se añadieron acetato sódico (3,06 g, 37,30 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (3,78 g, 54,43 mmol) para dar una suspensión blanquecina. Ésta se calentó a reflujo a 85°C durante 1 hora. La reacción se controló por TLC (hexano al
15 60%/acetato de etilo; s.m. (material de partida) r.f. 0,5, prod. (producto) r.f. 0,3). La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El producto se recogió en acetato de etilo (aprox. 200 cm³) y se lavó con una solución de ácido clorhídrico al 5%. La capa de acetato de etilo se secó
20 sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad, dando un sólido de color crema (6,372 g, 31,825 mmol) [rendimiento del 94%].

¹H RMN (CDCl₃); 1,40 (3H, m), 4,40 (2H, m), 8,06 (1/3H, s), 8,78 (1/3H, s), 8,95 (2/3H, s), 8,98 (2/3H, s).

25 Intermedio OX-6

209
124

α -Oximino-tiazol-4-acetato de etilo

A un matraz de fondo redondo de 2 bocas (100 cm³) con termómetro de etanol, se le añadió ácido sulfúrico concentrado (25 cm³) y se enfrió a 0°C con agitación. A
5 esta solución se le añadió α -oximino-2-aminotiazol-4-acetato de etilo (5,00 g, 23,231 mmol). Después se añadió agua (10 cm³) y se enfrió a -10°C. Después se añadió lentamente una solución de nitrito sódico (1,683 g, 24,393 mmol) en agua (5 cm³) durante una hora manteniendo la
10 temperatura por debajo de -5°C.

En un matraz separado de fondo redondo (500 cm³) se añadió agua (180 cm³) y se enfrió a 3°C. La solución de reacción se vertió en el agua fría con agitación y después
15 se enfrió a -5°C. A esta solución se le añadió gota a gota durante 10 minutos ácido hipofosfórico al 50% (90 cm³) manteniendo la temperatura a -5°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El producto se extrajo con éter dietílico (aprox. 3
20 x 150 cm³) y se lavó con agua. La capa de éter se concentró al vacío y se trató por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50%/n-hexano), produciendo un aceite naranja tras la concentración al vacío (0,60 g, 3,00 mmol) [rendimiento del 13%].

25 ¹H-RMN (CDCl₃) 1,35 (3H, m), 4,35 (2H, m), 8,4 (1H, s), 8,9

(1H, s), 14,4 (1H, s).

Intermedio OX-7

α -Oximino-2-metiltiazol-4-acetato de etilo

Preparado a partir de γ -cloro- α -oximino-acetoacetato
5 de etilo (1,44 g) usando el Procedimiento de Hatanaka y
col. (Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16(9), 978-984)
produciendo el compuesto del título (0,64 g)

^1H -RMN (CDCl_3) 1,35 (3H, t), 2,7 (3H, s), 4,35 (2H, q), 8,2
(1H, s).

10 **γ -Cloro- α -oximinoacetoacetato de etilo**

Preparado a partir de oximinoacetoacetato de etilo
(1,73 g) usando el procedimiento de Hatanaka y col.
(Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16(9), 978-984)
produciendo el compuesto del título (1,44 g).

15 ^1H RMN (CDCl_3) 1,25 (3H, t), 4,3 (2H, q), 4,55 (2H, s), 9,45
(1H, s), contiene un 20% de material de partida según
muestra la RMN.

Oximinoacetoacetato de etilo

Preparado a partir de acetoacetato de etilo (10,00 g)
20 usando el procedimiento de Fischer (*Organic Synthesis Coll.*
Vol. 3, 513-516), produciendo el compuesto del título
(12,45 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1,25 (3H, t), 2,35 (3H, s), 4,3 (2H, q), 8,8
(1H, a).

25 **Intermedio OX-8**

Hidroxiimino-tiazol-2-ilacetato de etilo

Preparado a partir de oxo-tiazol-2-ilacetato de etilo usando el Procedimiento OX-B

¹RMN

5 IS-MS, m/e 198,8 (M-1)

Intermedio OX-9

Hidroxiimino-isoquinolin-8-ilacetato de etilo

Preparado a partir de oxo-isoquinolin-8-ilacetato de etilo usando el procedimiento OX-B.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 245,0 (M+1)

Análisis para C₁₃H₁₂N₂O₃:

Calculado: C, 63,93; H, 4,95; N, 11,47;

Encontrado: C, 63,68; H, 4,60; N, 11,34.

15 Preparación de Intermedios AL-1 - AL-3

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento AL-A o Procedimiento AL-B) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se indique otra cosa.

20 Intermedio AL-1

R-3-bromo-(1-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxietil)benceno.

Procedimiento AL-A

Se disolvió hidróxido sódico (3,33 g, 83,25 mmol) en agua (220 ml) y se retiraron 20 ml de la solución
25 resultante y se añadieron a osmiato potásico (410 mg, 1,11

mmol). La solución de hidróxido sódico resultante (200 ml) se añadió a una solución agitada de carbamato de t-butilo (9,9 g, 84,5 mmol) en n-propanol (110 ml) seguido de hipoclorito de t-butilo recién preparado (9,65 ml, 83,5 mmol). Después de agitar durante 5 min, la solución se enfrió a 0°C. Se añadió una solución de (DHQD)₂PHAL (1,30 g, 1,67 mmol) en n-propanol (110 ml), seguido de una solución de 3-bromoestireno (5 g, 27,31 mmol) en n-propanol (220 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de osmiato potásico/hidróxido sódico. La reacción se agitó durante una noche. Se añadió sulfito sódico acuoso saturado (150 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio el producto bruto que se purificó por cromatografía (sílice, 3:2 hexano:acetato de etilo y después se recromatografió cargando con tolueno, elución en gradiente con hexano - 4:1 de hexano:acetato de etilo), dando el producto del título (4,18 g, 49%).

Punto de Fusión = 90-91°C

¹H RMN (CDCl₃).

Intermedio AL-2

R-3-metoxycarbonil-(1-t-butoxycarbonilamino-2-hidroxi-etil)benceno

Procedimiento AL-B

En un tubo de vidrio que contenía una barra de
agitación se pusieron Pd(OAc)₂ (871 mg, 3,88 mmol), PPh₃
(1,96 g, 7,47 mmol), NaOAc (1,48 g, 18,04 mmol) y DMF (82
5 ml). A esta solución agitada se le añadió una solución de
R-3-bromo-(1-t-butoxi-carbonilamino-2-hidroxietil)benceno
(4,27 g, 13,5 mmol) en MeOH (82 ml). La solución resultante
se purgó con nitrógeno y se puso en un recipiente a presión
agitado. El sistema se cargó a 4,1 bar (60 psig) de CO y
10 se calentó a 95°C durante 36 h. La mezcla se enfrió a
temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de
diatomeas y se repartió entre acetato de etilo y agua. La
capa orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera (1x) y se
secó sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio
15 el producto bruto que se purificó por cromatografía (gel de
sílice, elución en gradiente con acetato de etilo al 30-
35%/hexano), produciendo el compuesto del título (3,53 g,
89%).

Punto de Fusión = 73 - 75°C con descomposición

20 ¹H RMN (CDCl₃).

API-MS, m/e = 240 (M-C₄H₉+1).

Intermedio AL-3

R-3-ciano-(1-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxietil)benceno

Preparado a partir de 3-cianoestireno usando el
25 Procedimiento AL-A.

Se preparó 3-cianoestireno usando el procedimiento descrito anteriormente.

Punto de Fusión = 76°C.

¹H RMN (CDCl₃).

5 Preparación de 3-cianoestireno

A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (75 g, 209,71 mmol) en THF seco (750 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-BuLi (83 ml, 2,5 M en hexanos, 207,50 mmol). La
10 mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió 3-cianobenzaldehído (25 g, 190,65 mmol) como un sólido en lotes de 5 g y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió en agua y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en la
15 cantidad mínima de THF y se precipitó óxido de trifenilfosfina usando éter. El sólido se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. La destilación por Kugelrohr a 90°C/33 Pa (0,25 mm de Hg) dio el producto en forma de un aceite incoloro (15,5 g, 62%).
20 Punto de ebullición = 90°C a 0,25 mm de Hg.

¹H-RMN (CDCl₃).

Preparación de Intermedio PAE-1 - PAE-18

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento PAE-A,
25 Procedimiento PAE-B, Procedimiento PAE-C, Procedimiento

PAE-D o Procedimiento PAE-E) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se indique otra cosa.

Intermedio PAE-1

Éster etílico de Boc-D,L-(2-piridinil)glicina

5

Procedimiento PAE-A

A una solución de hidroximinopiridin-2-il-acetato de etilo (7,8 g, 40,15 g) en etanol (175 ml) y ácido acético glacial (20 ml) se le añadió Pd al 5%/C y la mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno a 4,1 bar (45 psig) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF/H₂O (1/1, 240 ml) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (14,23 g, 65,2 mmol) y bicarbonato sódico (27,4 g, 326 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente por etapas de acetato de etilo al 10-20% en diclorometano, dando 8,11 g (72%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN

IS-MS, m/e 281,1 (M+1)

25

Intermedio PAE-2

Éster etílico de Boc-D,L-(3-piridinil)glicina

Preparado a partir de hidroxiimino-piridin-3-ilacetato de etilo usando el Procedimiento PAE-A.

¹H-RMN

5 IS-MS, m/e 281,1 (M+1)

Intermedio PAE-3

Éster etílico de Boc-D,L-(8-quinolinil)glicina

Procedimiento PAE-B

A una solución agitada de hidroxiimino-quinolin-8-ilacetato de etilo (2,4 g, 9,8 mmol) en ácido fórmico ac. 10 al 50% (50 ml) a 0°C se añadió polvo de cinc (2 g, 31 mmol). Después de 1 minuto, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se cargó en una columna SCX. Después de lavar la columna con metanol, el producto 15 se eluyó con una mezcla 3 a 1 de diclorometano y (NH₃, 2 N en metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 2,24 g de un aceite naranja claro (IS-MS, m/e 231,0 (M+1)).

El aceite (2,14 g, 9,3 mmol) se disolvió en THF (40 20 ml) y a esta solución agitada se le añadió trietilamina (1,4 ml, 10,2 mmol), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (2,1 g, 9,8 mmol). Después de 45 min, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. 25 saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, dando 2,5 g (81%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 331,0 (M+1)

Intermedio PAE-4

Éster etílico de Boc-D,L-(5-quinolinil)glicina

10 Preparado a partir de hidroximino-quinolin-5-ilacetato de etilo usando el Procedimiento PAE-B.

¹H-RMN

IS-MS, m/e 331,0 (M+1)

Intermedio PAE-5

15 Éster metílico N-4-metoxibenzoil-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(2-trifluoro-metilfenil)glicina

Procedimiento PAE-C

A 2-trifluorometilbenzaldehído (1 g, 5,7 mmol) con agitación se le añadió 2,4-dimetoxibencilamina (0,86 ml, 5,7 mmol) y metanol (2 ml). Después de 5 min, la solución se diluyó con 100 ml de tolueno y se concentró al vacío (dos veces). Después, el residuo se disolvió en metanol anhidro (12 ml) y se añadió 1,1-dimetil-2-(metoxycarbonilo)etil isonitrilo [Tetrahedron, 55 (1999) 25 7411-7420] (0,9 g, 5,7 mmol), seguido de ácido 4-

metoxibenzoico (0,87 g, 5,7 mmol). Después de agitar durante 72 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente en etapas de acetato de etilo al 30% en hexanos a acetato de etilo al 50% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío; y después el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 ac. saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando 1,76 g (48%) de un aceite espeso (RMN, IS-MS, m/e 633,0 (M+1)). El aceite (0,5 g, 0,79 mmol) después se disolvió en tolueno (5 ml) y se concentró al vacío (dos veces), dando una espuma blanca. Después, el residuo se disolvió en THF (3 ml) y se añadió terc-butoxido potásico (0,11 g, 0,95 mmol). Después de 15 minutos, se añadió HCl 12 N (0,079 ml, 0,95 mmol) y la solución se dejó en reposo durante una noche en el frigorífico. A la mañana siguiente, el disolvente se retiró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron, dando 0,32 g (79%) del compuesto del título.

^1H RMN

IS-MS, m/e 518,0 (M+1)

Intermedio PAE-6

25 Éster etílico de BOC-D,L-(5-tiazolil)glicina

En un matraz de fondo redondo (250 cm³), se añadió éster D,L-(5-tiazolil)glicina (4,60 g, 24,7 mmol) a tetrahidrofurano (aprox. 100 cm³) con agitación, dando una solución amarilla. Después se añadieron anhídrido de BOC (5,439 g, 24,948 mmol) y trietilamina (3,79 cm³, 2,75 g, 27,17 mmol) con agitación durante 1 hora. La reacción se controló por TLC (hexano al 60% (acetato de etilo; s.m. r.f. 0,05, prod. r.f. 0,5). La reacción se concentró al vacío y el producto se recogió en acetato de etilo (aprox. 150 cm³), se lavó con una solución al 5% de ácido clorhídrico (aprox. 30 cm³) y bicarbonato saturado (aprox. 30 cm³). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad, dando un aceite naranja (7,42 g, ~24,70 mmol) [rendimiento de ~100%].

¹H RMN (CDCl₃); 1,30 (3H, t), 1,48 (9H, s), 4,28 (2H, q), 5,68 (1H, s a), 7,88 (1H, s), 8,78 (1H, s).

Éster etílico de D,L-(5-tiazolil)glicina

En un matraz de fondo redondo (250 cm³) se añadió éster etílico del ácido 5-tiazolil-oximinoacético (6,37 g, 31,825 mmol) a etanol (aprox. 80 cm³) con agitación. Se añadió una solución al 50% de ácido fórmico (50 cm³) con polvo de cinc (5,10 g, 81,83 mmol) y se dejó en reposo durante una noche. La reacción se controló por TLC (hexano al 60%/acetato de etilo; s.m. r.f. 0,3, prod. r.f. 0,05).

La solución de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas

y el filtrado se concentró al vacío. Éste se basificó a pH 9 con carbonato potásico anhidro y el producto se recogió en una solución 3:1 de cloroformo/isopropanol (aprox. 200 cm³). Esto se lavó con bicarbonato saturado (aprox. 50 cm³), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, dando un aceite pardo (4,60 g, 24,70 mmol) [rendimiento del 78%].

¹H RMN (CDCl₃); 1,25 (3H, t), 1,95 (2H, s a), 4,22 (2H, q), 4,85 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,70 (1H, s).

10 Intermedio PAE-7

Éster etílico de N-Boc-D,L-(4-tiazolil)glicina

A una solución del éster etílico de D,L-(4-tiazolil)glicina (0,460 g, 2,470 mmol) en tetrahidrofurano (20 cm³) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,530 g, 2,470 mmol) y trietilamina (0,344 cm³, 2,470 mmol). Esto se dejó en agitación durante 1 hora y la solución se concentró al vacío. El aceite se recogió en acetato de etilo (aprox. 50 cm³), se lavó con una solución de ácido clorhídrico al 0,5% (aprox. 20 cm³) y una solución saturada de bicarbonato sódico (aprox. 20 cm³). Después, esto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo un aceite naranja (0,709 g, 2,477 mmol) [rendimiento de ~100%].

¹H RMN (CDCl₃) 1,15 (3H, t), 1,35 (9H, s), 4,1 (2H, m), 5,45 (1H, d), 5,75 (1H, d), 7,3 (1H, d), 8,7 (1H, d).

Éster etílico de D,L-(4-tiazolil)glicina

Este se preparó a partir de α -oximino-tiazol-4-acetato de etilo (0,60 g) usando el procedimiento de Hatanaka y col. (Journal of Medicinal Chemistry, 1973, 16(9), 978-984)

5 produciendo el compuesto del título (0,46 g).

^1H RMN (CDCl_3) 1,25 (3H, t), 1,8-2,3 (2H, a), 4,1 (2H, m), 4,75 (1H, s), 7,25 (1H, d), 8,7 (1H, d).

Intermedio PAE-8

Éster etílico de N-Boc-D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicina

10 A una solución de éster etílico de D,L-(2-metiltiazol-4-il)-glicina (0,397 g, 1,982 mmol) en tetrahidrofurano (20 cm^3) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,475 g, 2,180 mmol) y trietilamina (0,304 cm^3 , 2,180 mmol). Esto se dejó en agitación durante 1 hora y la solución se concentró
15 al vacío. El aceite se recogió en acetato de etilo (aprox. 50 cm^3), se lavó con una solución de ácido clorhídrico al 0,5% (aprox. 20 cm^3) y una solución saturada de bicarbonato sódico (aprox. 20 cm^3). Después, esto se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo un aceite
20 amarillo (0,654 g, 2,177 mmol) [rendimiento de ~100%].

^1H RMN (CDCl_3) 1,1 (3H, s), 1,35 (9H, s), 2,6 (3H, s), 4,15 (3H, m), 5,3 (1H, d), 5,7 (1H, s), 7,0 (1H, s).

Éster etílico de D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicina

Este se preparó a partir de α -oximino-2-metiltiazol-4-acetato de etilo (0,62 g) usando el procedimiento de
25

Hatanaka y col. (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1973, 16(9), 978-984), produciendo el compuesto del título (0,40 g).

¹H RMN (CDCl₃) 1,15 (3H, t), 1,95 (2H, a), 2,6 (3H, s), 4,15
5 (2H, m), 4,65 (1H, s), 6,95 (1H, s).

Intermedio PAE-9

Éster metílico de Boc-R-(4-hidroxifenil)glicina

A una mezcla agitada de clorhidrato del éster metílico de R-(4-hidroxifenil)glicina (14 g) y bicarbonato sódico
10 (11,7 g) en THF (150 ml) y agua (50 ml) se le añadió en una porción dicarbonato de di-t-butilo (15,9 g). La mezcla se agitó rápidamente para permitir la mezcla minuciosa durante 4 horas. Se añadió hexano (75 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato
15 sódico y después con salmuera y después se secó con sulfato de magnesio. Los agentes de secado se retiraron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de THF y se evaporaron a sequedad, terminando con una bomba de alto vacío para retirar las últimas trazas de dicarbonato de di-
20 t-butilo. Rendimiento de 19,7 g, 96%.

¹H RMN

Clorhidrato del éster metílico de R-(4-hidroxifenil)glicina

A un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, seco, equipado con un termómetro de baja temperatura, un
25 tabique para la atmósfera de nitrógeno y otro para la

introducción de cloruro de tionilo mediante una jeringa, se le añadió R-4-hidroxifenilglicina (12,5 g) y metanol seco (24 ml). La mezcla se agitó (agitador magnético) y se enfrió hasta una temperatura interna de -20°C usando cardice/acetona. Usando una jeringa, se añadió cloruro de tionilo gota a gota a la mezcla enfriada durante un periodo de 10 min. (Cuidado: la reacción de cloruro de tionilo con metanol es muy exotérmica y la velocidad de adición debe ser tal que el cloruro de tionilo se agite eficazmente en la mezcla y que la temperatura no exceda de -20°C). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche (16-18 h). Se añadió éter seco (150 ml) y el precipitado blanco que se había formado se retiró por filtración, se lavó con una pequeña cantidad adicional de éter y se secó. Rendimiento de 15,5 g, 95%.

¹H RMN

Intermedio PAE-10

Clorhidrato del éster metílico de Boc-R-(4-trifluorometanosufoniloxifenil)glicina

A una solución agitada de éster metílico de Boc-R-(4-hidroxifenil)glicina (19 g) en diclorometano (400 ml) se le añadió 2,6-lutidina (9,44 ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,65 g) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (13,74 ml)

24
119

durante un periodo de 5 min. y después la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 4 h. La solución orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml), HCl 1 N (2 x 150 ml) y después con bicarbonato sódico saturado (150 ml). Los
5 extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio y después se evaporaron hasta dar un aceite. La mezcla se purificó usando cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 250 g, eluyendo con 1:1 hexano/diclorometano y después con diclorometano puro). Las fracciones producto puro se
10 reunieron y se evaporaron, finalizando con una bomba de alto vacío para eliminar todas las trazas de disolvente, dando un sólido blanco, 19 g, 77%.

¹H RMN

Intermedio PAE-11

15 Éster metílico de Boc-R-(4-metoxycarbonilfenil)glicina

Procedimiento PAE-D

Se pusieron éster metílico de Boc-R-4-trifluorometanosulfoniloxifenilglicina (15 g), metanol (32,6 ml), bis-1,3-difenil-fosfinilpropano (448 mg),
20 acetato de paladio (II) (255 mg), trietilamina (10,2 ml) y dimetilformamida (72 ml) en el tubo de vidrio del reactor de presión (Parr) y el reactor montados. El recipiente se presurizó a -0,68 bar (10 psig) con nitrógeno y el gas se liberó (repetido cinco veces para eliminar todo el oxígeno
25 del sistema). Después se introdujo cuidadosamente monóxido

de carbono (tener mucho cuidado - el cilindro de gas se presuriza mucho más allá de la presión de explosión del disco del Parr, idealmente usar un regulador de presión para reducir la presión a ~6,8 bar, 100 psig) a ~1,4 bar (20 psig) y se liberó tres veces (en la parte de atrás de una campana de ventilación). Después se añadió monóxido de carbono a ~6,8 bar (100 psig) y comenzó la agitación. El recipiente se calentó lentamente a una temperatura interna de 65°C y después se agitó a 65°C durante una noche. (En las primeras fases se añadió más monóxido de carbono para mantener ~6,8 bar, 100 psig). Se retiró una muestra después de 18 h y se examinó por TLC. Una vez completada, la reacción se enfrió a ~30°C, el gas se liberó y el recipiente se lavó abundantemente cinco veces con nitrógeno como se ha indicado anteriormente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y después bicarbonato sódico saturado. La solución se secó con MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida del aceite resultante dio el producto, puro por TLC, 10,6 g, 90%.

¹H RMN

Intermedio PAE-12

Éster metílico de Boc-R-(4-benciloxicarbonilfenil)glicina

Preparado a partir de éster metílico de Boc-R-4-trifluorometanosulfoniloxi fenilglicina y alcohol bencílico

usando el Procedimiento PAE-D.

¹H RMN

Intermedio PAE-13

Éster metílico de Boc-R-(4-carboxifenil)glicina

5 Se disolvió éster metílico de Boc-R-(4-benciloxicarbonilfenil)glicina (500 mg) en THF que contenía Pd/C al 10% (100 mg) y se hidrogenó a 1 atm. durante 2 horas. La retirada del catalizador por filtración y evaporación del disolvente dio éster metílico de Boc-R-(4-
10 carboxi-fenil)glicina (330 mg, 87%).

¹H RMN

Intermedio PAE-14

Éster metílico de Boc-R-(4-carboxamidofenil)glicina

Procedimiento PAE-E

15 A una solución de éster metílico de Boc-R-(4-carboxifenil)glicina (3,5 g) en DMF (30 ml) se le añadió EDCI (2,60 g, 1,36 mmol) y HOBt (1,4 g, 10,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos antes de enfriar en un baño de hielo y se burbujeó en gas amoníaco durante 5 min.
20 La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La solución acuosa se extrajo con una pequeña cantidad de acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera. La solución orgánica se evaporó hasta
25 dar un aceite que se purificó por cromatografía

127
122

ultrarrápida (SiO₂ - diclorometano/acetato de etilo 0-25%), dando el éster metílico de Boc-R-(4-carboxamidofenil)glicina (1,7 g, 48%).

¹H RMN

5 Intermedio PAE-15

Éster metílico de Boc-R-(4-metilcarboxamidofenil)glicina

Preparado a partir de éster metílico de Boc-R-(4-carboxifenil)glicina y metilamina usando el Procedimiento PAE-E.

10 Intermedio PAE-16

Éster metílico de N-4-metoxibenzoil-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(quinolin-4-il)glicina

Preparado a partir de quinolina-4-carboxaldehído usando el Procedimiento PAE-C.

15 ¹H RMN

Intermedio PAE-17

Boc-D,L-tiazol-2-ilglicina de etilo

Preparado a partir de hidroxiiimino-tiazol-2-ilacetato de etilo usando el Procedimiento PAE-B. En este caso, la reacción se realizó con Zn/ácido fórmico durante 15 minutos.

¹H RMN

IS-MS, m/e 287,0 (M+1)

Intermedio PAE-18

25 Boc-D,L-isoquinolin-8-ilglicina de etilo

Preparado a partir de acetato de hidroxiimino-
isoquinolin-8-ilo usando el Procedimiento PAE-B. En este
caso, la reacción con Zn/ácido fórmico se realizó durante
30 minutos, seguido de concentración y repartiendo el
5 residuo entre 3/1 de cloroformo/isopropanol y NaHCO₃ ac.
saturado. La protección de Boc se realizó como se ha
descrito previamente. La purificación se realizó usando
cromatografía en gel de sílice (Biotage Quad System)
eluyendo con acetato de etilo al 10% en cloruro de
10 metileno.

¹H RMN

IS-MS, m/e 331,0 (M+1)

Análisis para C₁₈H₂₂N₂O₄:

Calculado: C, 65,44; H, 6,71; N, 8,48;

15 Encontrado: C, 65,05; H, 6,67; N, 8,49.

Preparación de Intermedios PAA-1 - PAA-28

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con
el procedimiento indicado (Procedimiento PAA-A,
Procedimiento PAA-B, Procedimiento PAA-C, Procedimiento
20 PAA-D, Procedimiento PAA-E o Procedimiento PAA-F) a partir
de los materiales de partida indicados, a menos que se
describa otra cosa.

Intermedio PAA-1

Boc-D,L-(2-clorofenil)glicina

25

Procedimiento PAA-A

129
124

Se añadieron conjuntamente 2-clorobenzaldehído (20 mmol, 2,252 ml) y 2,4-di-metoxibencilamina (20 ml, 3,004 ml) y se agitó durante 2 horas. Se añadió DCM (5 ml) y se separó cualquier resto de agua y se retiró. Se añadió terc-
5 butil isonitrilo (20 mmol, 2,262 ml) y se agitó durante 10 min, seguido de ácido acético (20 mmol, 1,145 ml). Se continuó agitando durante 3 días. la mezcla de reacción después se trató con TFA (30 ml) y trietilsilano (5 ml). Después de 3 h, la mezcla se evaporó a sequedad, se añadió
10 HCl 6 M (100 ml) y el total se calentó a reflujo durante una noche a 130°C, agitando rápidamente. La mezcla se dejó enfriar y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2); la fracción acuosa se evaporó a sequedad y se trató con una solución 2 M de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2); se
15 añadió exceso de anhídrido de boc (5,2 g) en dioxano 20 ml) a la fracción acuosa y se agitó durante una noche. La mezcla se extrajo con éter dietílico (100 ml x 2), se acidificó a pH 1 (HCl conc.) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con agua
20 y se evaporaron a sequedad a alto vacío. El producto Boc-2-clorofenilglicina (4,252 g, 74,5%).

¹H RMN (CD₃CN/D₂O) 7,3 (4H, m), 5,5 (1H, s), 1,3 (9H, s). MS 286 (M+1)

Intermedio PAA-1'

25 (R) -Benciloxicarbonil-(2-clorofenil)glicina

130
125

Preparado a partir de 2-cloroestireno usando el Procedimiento de Sharpless y col. J.A.C.S. (1998) Vol 120 No. 6 1207 - 1217.

Intermedio PAA-1, preparación alternativa

5 Boc-D,L-(2-clorofenil)glicina

Preparado a partir de 2-clorobenzaldehído usando el procedimiento PAA-F. En este caso, la temperatura de la reacción no se controló tras la adición de 2-clorobenzaldehído y la reacción se dejó en agitación
10 durante 2 h. La extracción del aminonitrilo intermedio se realizó con éter etílico en lugar de acetato de etilo y se purificó adicionalmente por la adición de gas HCl a los extractos etéreos seguido de decantación de las aguas madre para aislar la sal clorhidrato semisólida. La protección de
15 BOC del aminoácido se realizó de 0°C a temperatura ambiente durante un periodo de una hora y la extracción final se realizó con acetato de etilo en lugar de éter etílico.

¹H-RMN

IS-MS m/e 284 (M-1)

20 Intermedio PAA-2

Boc-D,L-(3-fluorofenil)glicina

Preparado a partir de 3-fluorobenzaldehído usando el Procedimiento PAA-A.

¹H RMN (CD₃CN/D₂O) 7,3 (1H, m), 7,1 (3H, m); 5,2 (1H, s);

25 1,3 (9H, s). MS 270 (M+1)

Intermedio PAA-3

Boc-D,L-(4-fluorofenil)glicina

Preparado a partir de 4-fluorobenzaldehído usando el Procedimiento PAA-A

5 ¹H RMN (CD₃CN/D₂O) 7,3 (2H, m), 6,9 (2H, m), 5,0 (1H, s), 1,3 (9H, s). MS 270 (M+1)

Intermedio PAA-4

Boc-D,L-(2-metilfenil)glicina

Preparado a partir de 2-metilbenzaldehído usando el

10 Procedimiento PAA-A.

¹H RMN (CD₃CN/D₂O) 7,3 (4H, m), 5,5 (1H, s), 2,5 (3H, s), 1,3 (9H, s). MS 266 (M+1)

Intermedio PAA-5

Boc-D,L-(3-tienil)glicina

15 Preparado a partir de 3-tiofenocarboxaldehído usando el Procedimiento PAA-A

¹H RMN (CD₃CN/D₂O) 7,5 (2H, m), 7,1 (1H, d), 5,3 (1H, s), 1,3 (9H, s), MS 258 (M+1).

Intermedio PAA-6

20 **Boc-D,L-(2-fluorofenil)glicina**

Se obtuvo por tratamiento de D,L-2-fluorofenilglicina (Aldrich) con anhídrido de BOC (1,1 equiv.) y NaOH 2 M (1 equiv.) en etanol. El tratamiento acuoso como se ha descrito anteriormente produjo el aminoácido protegido.

25 ¹H RMN

132
127

Intermedio PAA-7

Boc-D,L-(2-metoxifenil)glicina

Preparado a partir 2-metoxibenzaldehído usando el Procedimiento PAA-A.

5 ¹H RMN

Intermedio PAA-7, preparación alternativa

Boc-D,L-(2-metoxifenil)glicina

Preparado a partir de 2-metoxibenzaldehído usando el procedimiento PAA-F. En este caso, la reacción se enfrió a
10 0°C antes de la adición de 2-metoxibenzaldehído y después se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La extracción del aminonitrilo intermedio se realizó con éter etílico en lugar de acetato de etilo y se purificó adicionalmente por la adición de HCl 1 M en éter etílico
15 seguido de filtración de la sal clorhidrato cristalina. La protección de BOC del aminoácido se realizó de 0°C a temperatura ambiente durante un periodo de tres horas y la extracción final se realizó con diclorometano en lugar de éter etílico.

20 ¹H RMN

IS-MS m/e 280,1 (M-1)

Análisis para C₁₄H₁₉NO₅

Calculado: C, 59,78; H, 6,81; N, 4,98;

Encontrado: C, 59,68; H, 6,78; N, 4,95.

25 **Intermedio PAA-8**

Boc-D,L-(2-trifluorometil)fenilglicina

Preparado a partir de 2-trifluorometilbenzaldehído usando el Procedimiento PAA-A.

¹H RMN

5 Intermedio PAA-8, preparación alternativa

Boc-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicina

Preparado a partir de 2-trifluorometilbenzaldehído usando el procedimiento PAA-F. En este caso, la temperatura de reacción no se controló tras la adición de 2-
10 trifluorometilbenzaldehído y la reacción se dejó en agitación durante 2 h. La extracción del aminonitrilo intermedio se realizó con éter etílico en lugar de acetato de etilo y se purificó adicionalmente por la adición de gas HCl a los extractos etéreos seguido de decantación de las
15 aguas madre para aislar la sal clorhidrato semisólida. La protección de BOC del aminoácido se realizó de 0°C a la temperatura ambiente durante un periodo de una hora y la extracción final se realizó con acetato de etilo en lugar de éter etílico.

20 ¹H RMN

IS-MS m/e 318 (M-1)

Intermedio PAA-9

Boc-D,L-(8-quinolinil)glicina

Procedimiento PAA-B

25 A una solución agitada de éster etílico de Boc-D,L-(8-

quinolinil)glicina (2,29 g, 6,93 mmol) en 1,4-dioxano (11 ml) se le añadió una solución de LiOH hidrato (0,32 g, 7,6 mmol) en agua. Después de 2 h, los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en agua y se lavó con 5 éter dietílico. La fase acuosa después se acidificó a pH 3 con ácido cítrico sólido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica después se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 2,06 g (98%) del compuesto del título.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 303,0 (M+1)

Intermedio PAA-10

Boc-D,L-(5-quinolinil)glicina

Preparada a partir del éster etílico de Boc-D,L-(5-quinolinil)glicina usando el Procedimiento PAA-B.

¹H RMN

IS-MS, m/e 303,0 (M+1)

Intermedio PAA-11

Boc-D-(3-bromofenil)glicina

20 Preparada a partir de R-3-bromo-(1-t-butoxicarbonilamino-2-hidroxietil)benceno usando el Procedimiento PAA-C.

Punto de Fusión = 130-132 °C con descomposición

¹H RMN (CDCl₃)

25 API-MS, m/e = 286 (M-CO₂H+1)

Intermedio PAA-12**Boc-D-(3-metoxycarbonilfenil)glicina****Procedimiento PAA-C**

A una solución agitada de R-3-metoxycarbonil-(1-t-
5 butoxi-carbonilamino-2-hidroxietil)benceno (338 mg, 1,14 mmol) en acetona (7,2 ml) se le añadió NaHCO₃ al 5% (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A la suspensión agitada se le añadió gota a gota KBr (14 mg, 0,12 mmol), TEMPO (181 mg, 1,16 mmol) y NaOCl (2,81 ml, 5,25%). Después
10 de 1 h a 0°C, se añadieron TEMPO (136 mg, 0,88 mmol) y NaOCl (1,09 ml, 5,25%). La reacción se agitó durante 0,5 h más a 0°C y se añadió NaHCO₃ al 5% (4,3 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró acetona al vacío y el producto bruto se repartió
15 entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x) y se acidificó a pH 5 con ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (4 x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄. La retirada del disolvente al vacío dio el producto (305 mg,
20 86%).

¹H RMN (CDCl₃)

API-MS, m/e = 254 (M-C₄H₉+1)

Intermedio PAA-13**Boc-D-(3-cianofenil)glicina**

25 Preparada a partir de R-3-ciano-(1-t-

butoxicarbonilamino-2-hidroxietil)benceno usando el
Procedimiento PAA-C.

^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, $m/e = 221$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9-1$)

5 Intermedio PAA-14

Boc-D-(3-etanosulfonilaminofenil)glicina

A una solución agitada de 3-(etanosulfonilamino-
fenil)glicina (20 g, 77,43 mmol) y carbonato sódico (8,2 g,
77,43 mmol) en 3:1 de THF:agua (200 ml) a 0°C se le añadió
10 dicarbonato de di-terc-butilo (18,5 g, 85,17 mmol). Después
de agitar durante 30 minutos, el baño de refrigeración se
retiró; y después de 30 minutos más a temperatura ambiente,
el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre
acetato de etilo y agua. La capa acuosa se acidificó a pH
15 2 con KHSO_4 y se extrajo dos veces con acetato de etilo.
Los extractos de acetato de etilo reunidos se lavaron con
agua, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron
al vacío, dando 17,51 g (63%) de un sólido blanco.

^1H RMN

20 IS-MS, m/e 357,0 ($\text{M}-1$)

Intermedio PAA-15

N-Boc-D,L-(5-tiazolil)glicina

En un matraz de fondo redondo (150 cm^3) se añadió
éster etílico de Boc-D,L-(5-tiazolil)glicina (7,00 g, 24,70
25 mmol) a etanol (aprox. 100 cm^3) con agitación. Se añadió

una solución de hidróxido sódico 2 M (25 cm³, 50 mmol) y se dejó en agitación durante 1 hora. La reacción se controló por TLC (hexano al 60%/acetato de etilo; s.m. r.f. 0,5, prod. r.f. 0). La reacción se concentró al vacío y el
5 producto se recogió en bicarbonato saturado (aprox. 50 cm³) y se lavó con acetato de etilo (aprox. 30 cm³). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y el producto se extrajo con una solución 3:1 de cloroformo/isopropanol (aprox. 3 x 60 cm³). La capa
10 orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a sequedad, dando un sólido naranja (4,47 g, 17,30 mmol). [rendimiento del 74%].

¹H RMN (CDCl₃); 1,35 (9H, s), 5,60 (1H, d), 5,83 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,80 (1H, s).

15 Intermedio PAA-16

N-Boc-D,L-(4-tiazolil)glicina.

Procedimiento PAA-D

A una solución de éster etílico de N-Boc-D,L-(4-tiazolil)glicina (0,700 g, 2,470 mmol) en metanol (aprox.
20 15 cm³) se le añadió hidróxido sódico 2 M (2,47 cm³, 4,940 mmol) y se dejó en agitación durante 90 minutos. La solución se concentró al vacío y se recogió en agua (aprox. 20 cm³). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (aprox. 20 cm³) y después se acidificó a pH 2 con una
25 solución de ácido clorhídrico al 5% (aprox. 50 cm³). El

producto se extrajo con acetato de etilo (aprox. 3 x 30 cm³), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, produciendo un aceite amarillo pálido (0,582 g, 2,254 mmol). [rendimiento del 91%].

5 ¹H RMN (CDCl₃) 1,35 (9H, s), 5,5 (1H, d), 5,8 (1H, d), 7,35 (1H, d), 8,75 (1H, d), 9,8-10,2 (1H, a).

Intermedio PAA-17

N-Boc-D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicina

Preparada a partir del éster etílico N-Boc-D,L-(2-
10 metiltiazol-4-il)glicina usando el Procedimiento PAA-D.

¹H RMN (CDCl₃) 1,35 (9H, s), 2,6 (3H, s), 5,4 (1H, d), 5,9 (1H, s), 7,1 (1H, s).

Intermedio PAA-18

N-Boc-D,L-(2-benciloxycarbonilamino-4-tiazolil)glicina

15 Preparada a partir de D,L-(2-benciloxycarbonilamino-4-tiazolil)glicina. El grupo protector de benciloxycarbonilo se retira del grupo tiazolil amino en un momento conveniente en la preparación de un compuesto final usando un procedimiento convencional tal como, por ejemplo,
20 calentamiento de una solución de un intermedio en HBr/ácido acético a 60°C, seguido de evaporación y un aislamiento convencional, tal como usando una cromatografía de intercambio iónico SCX.

D,L-(2-benciloxycarbonilamino-4-tiazolil)glicina

25 Preparada por el procedimiento de Hardy, K.;

Harrington, F. y Stachulski, A. - J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1984) 1227-1235

Intermedio PAA-19

Boc-R-(4-metoxycarbonilfenil)glicina

5 A una solución de éster metílico de Boc-R-(4-metoxycarbonilfenil)glicina (692 mg) en THF (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (90 mg) en agua (7 ml). La mezcla se volvió inmediatamente turbia y se clarificó en 15 minutos. Después de 30 minutos, la TLC
10 mostró que la reacción se había completado. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la capa acuosa se separó. La solución acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La solución orgánica se lavó después con agua dos
15 veces y con salmuera 2 veces, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó, dando el monoéster (650 mg, 98%), puro según indicó el análisis de TLC.

1H RMN

Intermedio PAA-20

20 **Boc-R-(4-metoxifenil)glicina**

 Se convirtió en éster metílico de Boc-R-(4-hidroxifenil)glicina en Boc-R-4-metoxifenilglicina usando el procedimiento de alquilación descrito por Basak y col (Tetrahedron Lett. 1998, 39 (27), 4883-4886), seguido de
25 hidrólisis del éster metílico con hidróxido de litio en THF

240
135

acuoso.

¹H RMN

Intermedio PAA-21

N-4-metoxibenzoil-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(2-trifluoro-
5 metilfenil)glicina.

Preparada a partir del éster metílico de N-4-metoxibenzoil-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicina usando el Procedimiento PAA-B (3 equivalentes de hidrato de LiOH).

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 503,9 (m+1)

Intermedio PAA-22

N-4-metoxibenzoil-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(tien-2-il)-
glicina

15

Procedimiento PAA-E

A una solución de ácido 2-tiofenoborónico (5,0 g, 39,0 mmol, 1 equiv.) en 275 ml de cloruro de metileno a t.a. se le añadió 3,4-dimetoxibencilamina (5,89 ml, 39,0 mmol, 1 equiv.) seguido de ácido glioxílico monohidrato (3,6 g, 39
20 mmol, 1 equiv.). La reacción se dejó en agitación durante 56 horas a t.a., tiempo después del cual el precipitado resultante se filtró y se lavó con cloruro de metileno, produciendo 9,3 g (78%) de N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(tien-2-il)glicina en forma de un sólido blanquecino (IS-MS, m/e
25 308 (m+1)).

Una porción del sólido (5,0 g, 16,3 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetona (20 ml) e hidróxido sódico 1 N (20 ml) a t.a. A esta solución se le añadieron simultáneamente cloruro de anisóilo (2,78 g, 16,3 mmol, 1 equiv.) en 20 ml de acetona y gota a gota hidróxido sódico 2 N. Después de 5 agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 2-3. Se añadió éter dietílico y el producto se extrajo en la fase orgánica. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se 10 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciendo 5,1 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

IS-MS, m/e 440 (m+1).

15 Intermedio PAA-23

N-Boc-N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(tien-2-il)glicina.

A una solución de N-2,4-dimetoxibencil-D,L-(tien-2-il)glicina (1,0 g, 3,2 mmol, 1 equiv.) en 6 ml de acetona y 6 ml de agua a temperatura ambiente se le añadió 20 trietilamina (0,97 ml, 7,0 mmol, 2,1 equiv.) seguido de la adición de 2-(terc-butoxi-carboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo (BOC-ON) (0,76 g, 3,1 mmol, 0,95 equiv.). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se diluyó con agua y se lavó con éter. Después, 25 la fase acuosa se acidificó con ácido cítrico 0,5 M y el

142
137

producto se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, produciendo 0,38 g (29%) del compuesto del título en forma de un aceite
5 amarillo bruto.

IS-MS, m/e 408 (m+1).

Intermedio PAA-24

Boc-D,L-isoquinolin-8-ilglicina

Preparada a partir de Boc-D,L-isoquinolin-8-ilglicina
10 de etilo usando el procedimiento PAA-B. El producto se precipitó a partir de una solución acuosa básica ajustando el pH a 3 con ácido cítrico sólido.

¹H RMN

IS-MS, m/e 303,0 (M+1)

15 Análisis para C₁₆H₁₈N₂O₄·0,5 H₂O:

Calculado: C, 61,73; H, 6,15; N, 9,00;

Encontrado: C, 61,62; H, 5,66; N, 8,84.

Intermedio PAA-25

Boc-D,L-Naftalen-1-ilglicina

20 **Procedimiento PAA-F**

Parte A: Clorhidrato de D,L-naftalen-1-ilglicina

A una solución de cianuro sódico (10,0 g, 0,22 mmol) en 40 ml de agua se le añadió cloruro amónico (11,4 g, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó hasta que se completó la
25 disolución. Después se añadió una solución de 1-

naftaldehído (31,0 g, 0,22 mmol) en 40 ml de metanol y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después se añadieron 150 ml más de agua y el producto bruto se extrajo en EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo un aceite bruto. El residuo bruto se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con 10:1 de EtOAc: CH_2Cl_2 , dando 35 g de un aceite pardo claro. Este material después se disolvió en 250 ml de HCl 5 N y se calentó a reflujo durante 9 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se dejó cristalizar durante una noche. La filtración de la mezcla produjo 13,6 g (29%) del compuesto del título en forma de cristales de color pardo oscuro.

15

 ^1RMN

IS-MS, m/e 201,9 (M+1)

Parte B: Boc-D,L-naftalen-1-ilglicina

A una solución de clorhidrato de D,L-naftalen-1-ilglicina (13,6 g, 57,2 mmol) e hidróxido sódico 2 N (57 ml, 115 mmol) en 120 ml de 1,4-dioxano y 60 ml de agua se le añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (15 g, 69 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h después de lo cual la solución se llevó a pH 5 por la adición de ácido sulfúrico 1 N. El producto después se extrajo en EtOAc y

25

los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando 14 g (81%) del compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro.

^1H RMN

5 IS-MS, m/e 300,1 (M-1)

Intermedio PAA-26

Boc-D,L-(2-metiltiofenil)glicina

A una solución de 2-(metiltio)benzaldehído (15 g, 98,7 mmol) en 100 ml de etanol se le añadió carbonato amónico (23,1 g, 296 mmol) y una solución de cianuro potásico (12 g, 148 mmol) en 100 ml de agua. La reacción se calentó y se agitó a 70°C durante 3 h, tiempo después del cual la reacción se concentró a presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se recogió en 70 ml de acetato de etilo y se añadieron 70 ml de hidróxido sódico 5 N. La reacción se calentó a reflujo durante tres días, tiempo después del cual se retiró el acetato de etilo a presión reducida. A la mezcla acuosa se le añadieron secuencialmente 100 ml de dioxano, Boc_2O (42 g, 192 mmol) y 100 ml de hidróxido sódico 2,5 N. Después, la reacción se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se lavó con éter etílico. La capa

acuosa después se acidificó a pH 2 y el producto se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo 21,7 g de un residuo bruto.

- 5 La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente, 97:2:1 a 95:4:1 de diclorometano:metanol:ácido acético) produjo 5,0 g (17%) del compuesto del título.

^1H RMN

- 10 ES-MS m/e 296 (M-1)

Intermedio PAA-27

Boc-D,L-(2-metilsulfonilfenil)glicina

- A una solución de Boc-D,L-(2-metiltiofenil)glicina (4,5 g, 15,2 mmol) en 75 ml de metanol se le añadió una
15 solución de oxona (14 g, 23 mmol) en agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo después del cual, el metanol se retiró a presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron
20 sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo 4,35 g (87%) del compuesto del título.

^1H RMN

ES-MS m/e 230 ($\text{M}+1-\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2$)

Intermedio PAA-28

- 25 **Boc-D,L-(benzo[b]tiofen-3-il)glicina**

746
141

Puede prepararse por el procedimiento de Kukolja, S. y col., J. Med. Chem. 1985, 28, 1886-1896.

Preparación de Intermedios A-1 - A-12

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento A-A o Procedimiento A-B) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se describa otra cosa.

Intermedio A-1

Clorhidrato de 1-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Procedimiento A-A

A. Se mezclaron 1-Boc-piperazina (30 g, 285 mmol), 4-vinilpiridina (40 g, 216 mmol) y ácido acético (12,9 g, 215 mmol) en etanol (400 ml) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y acetato de etilo y se neutralizó con NaHCO₃ saturado. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en SiO₂, proporcionando 1-Boc-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (55,9 g, 87%) en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 292 (M+1)

B. Se disolvió 1-Boc-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (25 g, 85,8 mmol) en metanol (100 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió HCl saturado en metanol (100 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y proporcionó clorhidrato de 1-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (23,8 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 192 (M+1)

10 Como alternativa, se disolvió 1-Boc-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (1,0 g, 3,43 mmol) en éter etílico. Se añadió acetato de etilo (15 ml) saturado con HCl y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando 15 clorhidrato de 1-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina (900 mg, 87%) en forma de un sólido castaño.

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 192 (M+1)

Intermedio A-2

20 1-[2-(2-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-piperazina y 2-vinilpiridina usando el Procedimiento A-A.

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 192 (M+1)

25 Intermedio A-3

143
143

1-[2-(2-pirazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-piperazina y 2-vinilpirazina usando el Procedimiento A-A.

¹H RMN (CD₃OD)

5 CI-MS, m/e = 193 (M+1)

Intermedio A-4

1-[2-(3-Piridazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-piperazina y 3-vinilpiridazina (se prepara usando el procedimiento descrito en J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985 1632-1633) usando el Procedimiento A-A.

¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 193 (M+1)

Intermedio A-5

15 **1-[2-(3-piridinil)etil]piperazina**

Procedimiento A-B

Se añadió 1-Boc-4-(3-piridinil)acetil]piperazina (8,0 g, 26,2 mmol) a una solución de borano·THF (2,0 M en THF, 39,5 ml, 78,6 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h y se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de borano se inactivó con metanol y HCl 3 N. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 4:1 CH₂Cl₂:CMA), proporcionando 1-[2-(3-piridinil)etil]piperazina (2,82 g,

149

144

114

36%) en forma de un aceite amarillo claro.

¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 192 (M+1)

Intermedio A-6

5 1-[2-(4-Imidazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-Boc-4-[(4-imidazolil)acetil]piperazina usando el Procedimiento A-B.

¹H RMN

IS-MS, m/e 181,2 (M+1)

10 Intermedio A-7

1-[2-(1-Imidazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-Boc-4-[(1-imidazolil)acetil]piperazina usando el Procedimiento A-B.

¹H RMN

15 IS-MS, m/e 181,4 (M+1)

Intermedio A-8

1-[2-(1-Pirazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-Boc-4-[(1-pirazolil)acetil]piperazina usando el Procedimiento A-B.

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 181,4 (M+1)

Intermedio A-9

1-(2-Tiazol-2-iletil)piperazina

A. Se añadió lentamente una solución de Boc₂O (26 g, 120

25 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) a una solución de

piperazin-1-ilacetato de etilo (20 g, 116 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando 4-Boc-piperazin-1-ilacetato de etilo (31,9 g, 100%) en
5 forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 273$ ($M+1$)

B. Se disolvió clorhidrato de N-metoxi-N-metilamina (4,3 g, 44,1 mmol) en cloruro de metileno (25 ml). La solución
10 se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de trimetilaluminio (44,1 ml, 44,1 mmol, 1 M en heptano). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota
15 una solución de 4-Boc-piperazin-1-ilacetato de etilo (10 g, 36,8 mmol). Después de 15 minutos, el baño de refrigeración se retiró y se continuó agitando durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo.
20 Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando N-metoxi-N-metil-4-Boc-piperazin-1-ilacetamida en forma de un aceite amarillo pálido (6,02 g, 57%) que solidificó tras reposo. El producto se usó sin
25 purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, m/e 288 (M+1).

C. Se añadió lentamente n-Butil litio (1 N en hexanos, 12,2 ml, 12,2 mmol) a una solución de 2-bromotiazol (2,0 g, 12,2 mmol) en éter dietílico (50 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Después, se añadió lentamente la solución de N-metoxi-N-metil-4-Boc-piperazin-1-ilacetamida (3,0 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla se dejó calentar lentamente a -20°C y se agitó durante 4 h. La mezcla después se diluyó con agua seguido de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , 20:1 - 6:1 de CH_2Cl_2 :CMA), proporcionando 1-Boc-4-(2-oxo-2-tiazol-2-iletil)piperazina (2,2 g, 68%) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, m/e = 312 (M+1).

D. Se disolvió 1-Boc-4-(2-oxo-2-tiazol-2-iletil)piperazina (5,0 g, 16,1 mmol) en metanol (25 ml). A esta solución se le añadió sulfato de magnesio (2 g) seguido de p-tosilhidrazina (3,9 g, 20,2 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h y después se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo (6,0 g, aproximadamente 12

mmol) se redisolvió en metanol (120 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (10,1 g, 48 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió lentamente HCl concentrado (15 ml). La
5 mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen y se puso en una columna SCX (30 g, pretratada con ácido acético al 5% en metanol) y se lavó con metanol (500 ml). El producto se eluyó con hidróxido amónico saturado en
10 metanol (500 ml) y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto después se purificó por cromatografía (SiO₂, 12:1 - 4:1 CH₂Cl₂:CMA), proporcionando 1-(2-tiazol-2-iletil)piperazina (1,9 g, 57%).

¹H RMN (CDCl₃)

15 CI-MS, m/e = 198 (M+1).

Intermedio A-10

Clorhidrato de 1-[2-(2-benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)etil]piperazina

Usando procedimientos sustancialmente equivalentes a
20 los descritos en el Procedimiento A-B, se preparó el compuesto del título a partir de 1-Boc-4-[2-(2-benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)acetil]piperazina (85%).

¹H RMN (CD₃OD).

CI-MS, m/e = 347 (M+1).

25 Intermedio A-11

Triclorhidrato de 1-[2-(3-Fluoropiridin-4-il)etil]piperazina

A. Se cargó n-butil litio (1,8 M en hexanos, 35 ml, 64,4 mmol) en un matraz de fondo redondo y se diluyó con THF (25 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió lentamente una solución de N,N-diisopropilamina (9,0 ml, 65 mmol) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de 3-fluoropiridina (20 g, 206 mmol) (la temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de -70°C) dando como resultado la formación de un precipitado rojo. La mezcla se agitó a -78°C durante 4 h. Se añadió lentamente óxido de etileno (4,6 M en THF, 67,2 ml, 309 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un aceite pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 19:1 - 6:1 de CH₂Cl₂:CMA), proporcionando 3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piridina (6,7 g, 23%) en forma de un aceite castaño.

¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e 0 142 (M+1)

B. Se disolvieron 3-fluoro-4-(2-hidroxietil)piridina (4,0

284

N9

g, 28,3 mmol) y trietilamina (8,3 ml, 60 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y se enfrió a 0°C . A esta solución se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,0 ml, 31,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se diluyó con
5 agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 3-fluoro-4-(2-metanosulfoniloximetil)piridina (5,2 g, 83%) en forma de un
10 aceite rosa.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 220$ ($M+1$).

C. Se disolvió 3-fluoro-4-(2-metanosulfoniloxietil)piridina (5,2 g, 23,7 mmol) en DMF (65 ml). Se añadieron 1-
15 Boc-piperazina (8,85 g, 47,4 mmol), K_2CO_3 (3,3 g, 23,7 mmol), NaI (3,6 g, 23,7 mmol) y Cs_2CO_3 (7,7 g, 23,7 mmol) y la mezcla se calentó a 55°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa
20 se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando una solución de producto y DMF. El residuo se disolvió en éter dietílico y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa
25 se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se

155
150

120

reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , 15:1 - 6:1 de CH_2Cl_2 :CMA), dando 1-Boc-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina (6,2 g, 84%).

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 310$ ($M+1$).

D. Se disolvió 1-Boc-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina (6,0 g, 19,4 mmol) en metanol (20 ml) y anisol (6 ml). A esta solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando un sólido amarillo. El residuo se suspendió en éter dietílico y se sonicó durante 1 h. El producto se recuperó por filtración al vacío y el sólido se secó al vacío, proporcionando triclorhidrato de 1-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina (5,2 g, 84%) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (CD_3OD).

CI-MS, $m/e = 210$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FN}_3+1$).

Intermedio A-12

1-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina

A. Se añadió 4-piridilacetato de etilo (20 g, 121 mmol) a una suspensión de LiAlH_4 (9,2 g, 242 mmol) en éter dietílico (600 ml). Se añadió tierra de diatomeas

(aproximadamente 50 ml) para favorecer la agitación. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NaOH acuoso (15%) hasta que cesó la desgasificación. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO₂, 40:1 - 20:1 de CH₂Cl₂:metanol), proporcionando 4-(2-hidroxietil)piridina (8,1 g, 54%) en forma de un líquido ámbar.

10 ¹H RMN (CDCl₃).

CI-MS, m/e = 124 (M+1).

B. Se disolvieron 4-(2-hidroxietil)piridina (8,1 g, 65,8 mmol) y trietilamina (10,1 ml, 66 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se enfrió a -78°C. A esta solución se le añadió cloruro de terc-butil-dimetilsililo (11,0 g, 66 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se puso directamente sobre un lecho de SiO₂ y se eluyó con 100:0 a 10:1 de CH₂Cl₂:metanol, proporcionando 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]piridina (15,3 g, 97%).

20 ¹H RMN (CDCl₃).

CI-MS, m/e = 238 (M+1)

C. Se disolvió 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]piridina (15,2 g, 64 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml). A esta solución se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La

solución se lavó con NaOH acuoso (1 M) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]piperidina-N-óxido (13,4 g, 83%).

¹H RMN (CDCl₃).

CI-MS, m/e = 254 (M+1).

D. Se disolvió 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]piridina-N-óxido (13,4 g, 52,9 mmol) en trietilamina (14,8 ml, 105 mmol). Se añadió cianuro de trimetilsililo (28,4 ml, 212 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y en reposo durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron, proporcionando un aceite oscuro (14 g). El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 40:1 de CH₂Cl₂:acetato de etilo), proporcionando 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-2-cianopiridina (12,8 g, 92%) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 263 (M+1).

E. Se añadieron 4-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-2-cianopiridina (12,8 g, 48,8 mmol) y una solución de

258
153

123

fluoruro de tetrabutylamonio (1 M en THF, 73 ml, 73 mmol) en un matraz de fondo redondo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa
5 se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , 50:1 de CH_2Cl_2 :metanol), proporcionando 2-ciano-4-(2-hidroxietil)piridina (4,4 g,
10 61%) en forma de un sólido blanquecino.

^1H RMN (CDCl_3).

CI-MS, $m/e = 149$ ($M+1$).

F. Se disolvió 2-ciano-4-(2-hidroxietil)piridina (4,3 g, 29 mmol) en piridina (2,85 ml, 34,8 mmol) y CH_2Cl_2 (40 ml)
15 y se enfrió a 0°C . A esta solución se le añadió cloruro bencenosulfonilo (4,5 ml, 34,8 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2 , 20:1 de CH_2Cl_2 :acetato de etilo),
20 proporcionando una mezcla 2:1 de 2-ciano-4-[2-(bencenosulfonilo)etil]piridina y 2-ciano-4-(2-cloroetil)piridina (6,0 g, 84%).

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 167$ ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2+1$) y 289 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+1$).

25 G. Se disolvieron 1-Boc-piperazina (6,8 g, 36 mmol), NaI

159
154

124

(2,7 g, 18 mmol), K_2CO_3 (3,0 g, 21,6 mmol) y una mezcla de 2-ciano-4-[2-(bencenosulfonilo)etil]piridina y 2-ciano-4-(2-cloro-etil)piridina (2:1, 4,5 g, 18 mmol) en DMF (50 ml) y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla se dejó
5 enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite oscuro (6,0 g). El producto bruto
10 se purificó por cromatografía (SiO_2 , 1000:10:1 - 200:10:1 de CH_2Cl_2 :metanol:hidróxido amónico concentrado), proporcionando 1-Boc-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina (4,0 g, 70%).

15 1H RMN ($CDCl_3$).

TLC R_f = 0,5 (200:10:1 CH_2Cl_2 :metanol:hidróxido amónico concentrado)

H. Se disolvió 1-Boc-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina (4,0 g, 12,64 mmol) en metanol (60 ml)
20 y se enfrió a 0°C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (10,4 ml, 126 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y se co-evaporaron dos veces con metanol, una mezcla 1:1 de metanol/tolueno y finalmente con metanol. El residuo se secó al vacío durante
25 una noche, proporcionando el producto bruto (4,5 g). La

mitad del producto se disolvió en metanol, se añadió hidróxido de amonio concentrado y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, 100:10:1 CH₂Cl₂:metanol:hidróxido amónico concentrado), proporcionando 1-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina (1,05, 69%).

¹H RMN (CDCl₃).

CI-MS, m/e = 217 (M+1).

Preparación de Intermedios B-1 - B-5

10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento B-A, Procedimiento B-B o Procedimiento B-C) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se describa otra cosa.

Intermedio B-1

15 1-Boc-4-[(3-piridinil)acetil]piperazina

Procedimiento B-A

Se disolvieron 1-Boc-piperazina (12 g, 64 mmol), ácido 3-piridilacético (8,85 g, 64 mmol) y HOBt (8,64 g, 64 mmol) en DMF. A esta solución se le añadió en porciones EDCI (14,7 g, 76,8 mmol). La mezcla se hizo homogénea y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, proporcionando un sólido amarillo. El

126

producto bruto se purificó por recristalización en hexanos:diclorometano, proporcionando 1-Boc-4-[(3-piridinil)acetil]piperazina (13,5 g, 69%) en forma de un sólido blanco.

5 ^1H RMN (CDCl_3).

CI-MS, $m/e = 306$ ($M+1$).

Intermedio B-2

1-Boc-4-[(imidazol-4-il)acetil]piperazina

Procedimiento B-B

10 A una suspensión agitada de 4-imidazolilacetato sódico (0,5 g, 3,4 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió cianofosfonato de dietilo (0,6 ml, 4 mmol). Después de 5 minutos, se añadió Boc-piperazina (0,57 g, 3,1 mmol), seguido de una solución de trietilamina (0,47 ml, 3,4 mmol)
15 en DMF (20 ml). Después de 72 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 ac. saturado y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando 0,95 g de un aceite rosa.

^1H RMN

20 IS-MS, $m/e = 295,1$ ($M+1$)

Intermedio B-3

1-Boc-4-[(1-imidazolil)acetil]piperazina

Preparación de Materiales de Partida

1-Boc-4-bromoacetilpiperazina

25 A una solución agitada de bromuro de bromoacetilo

162
157

127

(29,8 g, 148 mmol) en THF (250 ml) a 0°C se le añadió mediante un embudo de adición una solución de Boc-piperazina (25 g, 134 mmol) y trietilamina (14,9 g, 148 mmol) en THF (75 ml). Después de 1 h, se añadieron unos
5 pocos gramos de hielo y la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua fría. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido cítrico ac. 1 M, salmuera, NaHCO₃ ac. saturado y de nuevo con salmuera. La fase orgánica después se secó con MgSO₄, se filtró y se
10 concentró al vacío, produciendo 38,2 g (93%) de un polvo blanquecino.

¹H RMN

IS-MS, m/e 251,3 (M-C₄H₉+1)

Procedimiento B-C

15 A una suspensión agitada de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,34 g, 59 mmol) en THF (75 ml) se le añadió imidazol (1,46 g, 22 mmol) en pequeñas porciones. Después de completarse la adición y de completarse el desprendimiento de gas, se añadió mediante un embudo de
20 adición una solución de 1-Boc-4-(bromoacetil)piperazina (6 g, 19,5 mmol) en THF (40 ml). Después de 2 h, la reacción se interrumpió con la adición lenta de agua y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, seguido de salmuera, después se secó
25 con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se

263
158

128

suspendió en éter dietílico con sonicación, después se filtró y se secó, dando 4,64 g (81%) de un polvo blanquecino.

¹H RMN

5 IS-MS, m/e 295,2 (M+1)

Intermedio B-4

1-Boc-4-[(1-pirazolil)acetil]piperazina

Preparada a partir de pirazol y 1-Boc-4-bromoacetilpiperazina usando el Procedimiento B-C.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 295,1 (M+1)

Intermedio B-5

1-Boc-4-[(2-Benciloxycarbonilamino)thiazol-4-ilacetil]-piperazina

15 A. Se disolvió ácido (2-aminotiazol-4-il)acético (10 g, 63,2 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y NaOH acuoso (6 M, 100 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (20 ml, 82,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó
20 con éter dietílico y las capas se separaron. La capa acuosa se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a aproximadamente 4 con HCl acuoso (6 M). El precipitado blanco formado se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío, proporcionando ácido (2-
25 benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)acético (7,5 g, 41%).

¹H RMN (DMSO-d₆)

CI-MS, m/e = 293 (M+1).

B. Usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento B-A, se preparó el
5 compuesto del título a partir de ácido (2-benciloxicarbonilaminotiazol-4-il)acético y 1-Boc-piperazina (95%).

¹H RMN (CDCl₃).

CI-MS, m/e = 461 (M+1).

10 **Preparación de Intermedios C-1 - C-28**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento C-A, Procedimiento C-B, Procedimiento C-C o Procedimiento C-D) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se describa
15 otra cosa.

Intermedio C-1

1-(Boc-D-Fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Procedimiento C-A

Se disolvieron D-Boc-fenilglicina (8,4 g, 33,3 mmol)
20 y clorhidrato de 1-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (10 g, 33,3 mmol) en DMF (500 ml) y se enfrió a aproximadamente -15°C en un baño de hielo-metanol. Se añadió lentamente cianofosfonato de dietilo (5,5 ml, 36,6 mmol) a la mezcla. Se añadió gota a gota a la solución trietilamina (18,6 ml,
25 133,2 mmol). La mezcla se agitó a -15°C durante 2 h y se

265
160

130

dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se
5 lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (1,2 kg) usando 1:1 de hexanos:acetato de etilo como eluyente, proporcionando 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina
10 (10,6 g, 75%) en forma de un aceite amarillo claro.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 425$ ($M+1$)

Intermedio C-2

1-(Boc-d-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(2-piridinil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 425$ ($M+1$)

Intermedio C-3

20 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-pirazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(2-pirazinil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 426$ ($M+1$)

25 Intermedio C-4

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(3-piridazinil)etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

¹H RMN (CDCl₃)

5 TLC R_f = 0,65 (100:10:1 CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH, SiO₂, Analtech NO. 02521)

Intermedio C-5

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(3-piridinil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

¹H-RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 425 (M+1)

Intermedio C-6

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-imidazolil)etil]piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(4-imidazolil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

¹H-RMN

IS-MS, m/e = 414,2 (M+1)

Intermedio C-7

20 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-pirazolil)etil]piperazina.

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(4-pirazolil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

¹H-RMN

CI-MS, m/e = 414,2 (M+1)

25 Intermedio C-8

267
162

132

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-imidazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(1-imidazolil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

¹H-RMN

5 IS-MS, m/e = 414,2 (M+1)

Intermedio C-9

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-pirazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D-fenilglicina y 1-[2-(1-pirazolil)-etil]piperazina usando el Procedimiento C-A.

10 ¹H-RMN

IS-MS, m/e = 414,2 (M+1)

Intermedio C-10

1-(Boc-D,L-(Piridin-2-il)glicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]-piperazina

15 Procedimiento C-B

A una solución agitada de Boc-D,L-(piridin-2-il)-glicina de etilo (16,3 g, 58,2 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió una solución de LiOH hidrato (2,68 g, 64 mmol) en agua (100 ml). Después de 2 horas, se le añadió
20 otra solución de LiOH hidrato (1,34 g, 32 mmol) en agua (50 ml). Después de otras 2 horas, el disolvente se evaporó al vacío, dando 13,56 g en forma de un sólido blanco.

Se disolvió una porción del sólido (3 g, 11,6 mmol) en DMF (75 ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió
25 cianofosfonato de dietilo (2,3 g, 13,9 mmol), N,N-

1
768
163

diisopropiletilamina (6 g, 46,4 mmol) y después clorhidrato de 1-[2-(4-piridil)etil]piperazina (3,8 g, 12,8 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, los disolventes se
5 retiraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, después se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Después, el residuo se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice,
10 eluyendo con un gradiente en etapas de metanol al 2% - 10% (con NH₃ 2 N) en diclorometano.

Las fracciones que contenían el producto se reunieron y se concentraron al vacío, dando 2,31 g (47%) de una espuma blanquecina.

15 ¹H RMN

IS-MS, m/e 426,3 (M+1)

Intermedio C-11

1-[Boc-D,L-(2-metoxifenil)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina

20 Procedimiento C-C

A una solución agitada de Boc-D,L-(2-metoxifenil)-glicina (2 g, 7,1 mmol) y triclorhidrato de 1-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (2,4 g, 7,8 mmol) en DMF (50 ml), se le añadió HOBt (1,06 g, 7,8 mmol) y trietilamina (4,96
25 ml, 35,6 mmol) seguido de DCC (1,61 g, 7,8 mmol). Después

de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, seguido de salmuera, después se secó
5 con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo después se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente en etapas de diclorometano a (NH₃, 2 N/metanol) al 10% en diclorometano. Las fracciones que contenían el
10 producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 2,5 g (77%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 455,1 (M+1)

Intermedio C-12

15 1-(Boc-fenilglicinil)-4-[2-(tiazol-2-il)etil]piperazina

Preparada a partir de diclorhidrato de 1-[2-(tiazol-2-il)etil]piperazina y Boc-D-fenilglicina usando el Procedimiento C-A, con la excepción de que se usa diclorometano en lugar de DMF (80%) .

20 ¹H RMN (CDCl₃) .

CI-MS, m/e = 431 (C₂₂H₃₀N₄O₃S+1)

Intermedio C-13

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-benciloxycarbonilamino-tiazol-4-il)etil]piperazina

25 Preparada a partir del clorhidrato de 1-[2-(2-

benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)etil]piperazina y Boc-D-fenilglicina usando el Procedimiento C-A (76%).

¹H RMN (CDCl₃).

APCI-MS, m/e = 580 (M+1).

5 Intermedio C-14

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]-piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-fluoro-piridin-4-il)etil]piperazina usando el Procedimiento
10 C-A, con la excepción de que se usa N,N-diisopropiletilamina en lugar de trietilamina y diclorometano en lugar de DMF (89%).

¹H RMN (CDCl₃).

APCI-MS, m/e = 443 (M+1).

15 Intermedio C-15

1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]-piperazina

Procedimiento C-D

Se disolvieron 1-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperidina (1,0 g, 4,6 mmol) y Boc-D-fenilglicina
20 (1,39 g, 4,63 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se enfrió a -10°C. A esta solución se le añadió cianofosfonato de dietilo (0,94 ml, 4,63 mmol), seguido de una solución de trietilamina (0,97 ml, 6,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La
25 mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente

durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto bruto (3,0 g). El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , 1000:10:1 - 400:10:1 de CH_2Cl_2 :metanol:hidróxido amónico concentrado), proporcionando 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)-etil]piperazina (1,61 g, 78%).

10 ^1H RMN (CDCl_3)

CI-MS, $m/e = 450$ ($M+1$).

Intermedio C-16

1-[Boc-D,L-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D,L-(2-clorofenil)glicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, con EDCI en lugar de DCC y HOAt en lugar de HOBT.

^1H RMN

IS-MS, m/e 451,0 ($M+1$)

20 Intermedio C-17

1-[Boc-D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir de Boc-D,L-(quinolin-8-il)glicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el

25 Procedimiento C-C, con EDCI en lugar de DCC y HOAt en lugar

de HOBt.

¹H RMN

Intermedio C-18

1-[Boc-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicinil]-4-(1-metil-
5 piperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir de Boc-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, con DIEA en lugar de TEA.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 485,0 (M+1)

Intermedio C-19

1-[Boc-D-ciclopentilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D-ciclopentilglicina y 1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, con EDCI en lugar de DCC y HOAt en lugar de HOBt.

¹H RMN

IS-MS, m/e 409,3 (M+1)

20 Intermedio C-20

1-[Boc-D-ciclohexilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-
piperazina

Preparada a partir de Boc-D-ciclohexilglicina y 1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-

25 C, con EDCI en lugar de DCC y HOAt en lugar de HOBt.

173
168

¹H RMN

IS-MS, m/e 423,3 (M+1)

Intermedio C-21

1- [Cbz-D-fenilglicinil] -4- (2-fenetil)piperazina

5 Preparada a partir de 4- (Cbz-D-fenilglicinil)piperazina y fenilacetaldehído usando el Procedimiento I-A, con triacetoxiborohidruro sódico en lugar de cianoborohidruro sódico y dicloroetano en lugar de metanol (71%).

10 ¹H RMN (CDCl₃)

APCI-MS, m/e = 458 (M+1).

Intermedio C-22

1- [Boc-D,L-(tiazol-2-il)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il)-piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D,L-tiazol-2-ilglicina de etilo y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-B.

IS-MS, m/e 424,0 (M+1)

Intermedio C-23

20 1- [Boc-D,L-(benzo[b]tiofen-3-il)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir de Boc-D,L-(benzo[b]tiofen-3-il)glicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, sustituyendo EDCI por DCC, N,N-diisopropilamina por trietilamina y diclorometano por DMF.

25

234
169

139

¹H RMN

LCMS m/z 473,4 (M+1)

Intermedio C-24

1- [Boc-D,L- (naftalen-1-il)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-
5 il)piperazina

Preparada a partir de Boc-D,L-naftalen-1-ilglicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, sustituyendo EDCI por DCC y N,N-diisopropilamina por trietilamina.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 467,1 (M+1)

Intermedio C-25

1- [Boc-D,L- (2-metilsulfonilfenil)glicinil] -4- (1-metil-
piperidin-4-il)piperazina

15 Preparada a partir de Boc-D,L- (2-metilsulfonilfenil)glicina y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento C-C, sustituyendo EDCI/HOAt por DCC/HOBt y N,N-diisopropiletetilamina por trietilamina.

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 495 (M+1).

Análisis para C₂₄H₃₁N₄O₅S:

Calculado: C, 58,27; H, 7,74; N, 11,32;

Encontrado: C, 58,05; H, 7,63; N, 11,43.

25 Intermedio C-26

75
120

140

**1- [Boc-D,L-tiazol-5-ilglicinil]-4- [2- (piridin-4-il)etil] -
piperazina**

A una solución de Boc-D,L-tiazol-5-ilglicina (1,33 g, 5,15 mmol), HOAt (772 mg, 5,67 mmol), diclorhidrato de 1-
5 [2- (piridin-4-il)-etil]piperazina (1,55 g, 5,15 mmol) y trietilamina (1,58 ml, 11,3 mmol) en DMF (41 ml) se le añadió EDCI (1,09 g, 5,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en
10 cloroformo:alcohol isopropílico (2:1) y se lavó con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío en forma de un aceite naranja-pardo. El producto de reacción bruto así obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Intermedio C-27

1- [Boc-D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicinil]-4- [2- (piridin-4-il)etil]piperazina

Preparada a partir de Boc-D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicina y diclorhidrato de 1-[2- (piridin-4-il)etil]piperazina usando procedimientos sustancialmente
20 equivalentes a los descritos para la preparación del Intermedio C-26.

Intermedio C-28

**25 1- [Boc-D,L-(2-benciloxicarbonilaminotiazol-4-il)glicinil]-
4- [2- (piridin-4-il)etil]piperazina**

136
171

141

Preparada a partir de Boc-D,L-(2-benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)glicina y diclorhidrato de 1-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos para la
5 preparación de Intermedio C-26.

Preparación de Intermedios D-1 - D-28

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento D-A, Procedimiento D-B, Procedimiento D-C, Procedimiento D-D o Procedimiento
10 D-F) a partir del material de partida indicado, a menos que se describa otra cosa.

Intermedio D-1

Clorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

15 Procedimiento D-A

Se disolvieron 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]-piperazina (13 g, 30,6 mmol) y anisol (50 ml) en metanol y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (40 ml, 300 mmol) a la
20 solución y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h y se retiraron el disolvente y anisol al vacío. El residuo se suspendió en éter dietílico y se sonicó durante 1 h. El producto sólido se filtró y se secó al vacío (0,5 torr, 60 Pa a 50-60°C),
25 dando clorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-

152
122

142

piridinil)etil]piperazina (11,8 g, 89%) en forma de un sólido higroscópico blanco.

¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 325 (M+1)

5 Intermedio D-2

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

¹H RMN (CD₃OD)

10 API-MS, m/e = 325 (M+1)

Intermedio D-3

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-pirazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-pirazinil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

15 ¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 326 (M+1)

Intermedio D-4

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridazinil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridazinil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

20

¹H RMN (CD₃OD)

IS-MS, m/e = 326 (M+1)

Intermedio D-5

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridinil)etil]piperazina

25 Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-

piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 325 (M+1)

Intermedio D-6

5 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-imidazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-imidazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

¹H RMN

IS-MS, m/e 314,1 (M+1)

10 Intermedio D-7

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-pirazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-pirazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

¹H RMN

15 IS-MS, m/e 314,3 (M+1)

Intermedio D-8

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(1-imidazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-imidazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 314,1 (M+1)

Intermedio D-9 (PD7 -H7C-045, -046)

1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(1-pirazolil)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-

25 pirazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento D-A.

Fig
17K

¹H RMN

IS-MS, m/e 314,1 (M+1)

Intermedio D-10

1- [D,L- (piridin-2-il)glicinil] -4- [2- (4-piridinil)etil] -
5 piperazina

Procedimiento D-B

A una solución agitada de 1- [Boc-D,L- (piridin-2-il) -
glicinil] -4- [2- (4-piridinil)etil]piperazina (2,31 g, 5,4
mmol) en diclorometano (45 ml) se añadió TFA (5 ml).

10 Después de 6 h, los disolventes se retiraron al vacío. El
residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ ac.
saturado y las capas se separaron. La fase acuosa se
extrajo con acetato de etilo al 50%/diclorometano y después
metanol al 5%/diclorometano. Los extractos orgánicos
15 reunidos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se
concentraron, dando 1,66 g (94%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 326,1 (M+1)

Intermedio D-11

20 1- [D,L- (2-metoxifenil)glicinil] -4- [2- (1-pirazolil)etil] -
piperazina

Preparada a partir de 1- [Boc-D,L- (2-
metoxifenil)glicinil] -4- [2- (1-pirazolil)etil]piperazina
usando el Procedimiento D-B.

25 ¹H RMN

180
175

145

IS-MS, m/e 355,1 (M+1)

Intermedio D-12

Triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(tiazol-2-il)etil]piperazina

5 Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(tiazol-2-il)etil]piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento D-A (80%).

¹H RMN (CD₃OD).

10 CI-MS, m/e = 331 (C₁₇H₂₂N₄OS+1).

Intermedio D-13

Triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-benciloxycarbonilaminotiazol-4-il)etil]piperazina

Procedimiento D-C

15 Se disolvió 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-benciloxycarbonilamino-tiazol-4-il)etil]piperazina (520 mg, 0,898 mmol) en acetato de etilo (10 ml) y anisol (1 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución saturada de HCl en acetato de etilo. La mezcla se dejó calentar a
20 temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (530 mg, cuantitativo).

¹H RMN (CD₃OD)

APCI-MS, m/e = 480 (C₂₅H₂₉N₅O₃S+1).

25 Intermedio D-14

187
176

146

Triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]-piperazina

Preparada a partir de 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-fluoro-piridin-4-il)etil]piperazina usando un procedimiento
5 sustancialmente equivalente al Procedimiento D-A (98%).

¹H RMN (CD₃OD)

APCI-MS, m/e = 353 (C₁₉H₂₃FN₄O+1).

Intermedio D-15

Triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-
10 4-il)etil]-piperazina

Procedimiento D-D

Se disolvieron 1-(Boc-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)-etil]piperazina (580 mg, 1,29 mmol) y anisol (5,0 g, 4,64 mmol) en metanol (10 ml) y se enfrió a
15 -15°C. A esta solución se le añadió ácido clorhídrico concentrado (6 N) (1,2 ml, 11,6 mmol) y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se co-evaporó con metanol, metanol y tolueno y metanol y acetato de etilo, proporcionando
20 triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina (600 mg, 100%) en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 350 (M+1)

25 Intermedio D-16

282
177

147

1- [D,L- (2-clorofenil)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il) -
piperazina

Preparada a partir de 1- [Boc-D,L- (2-clorofenil)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il)piperazina
5 usando el Procedimiento D-E.

¹H RMN

IS-MS, m/e (M+1)

Intermedio D-17

1- [D,L- (Quinolin-8-il)glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il) -
10 piperazina

Procedimiento D-E

A una solución agitada de 1- [Boc-D,L- (quinolin-8-il) -
glicinil] -4- (1-metilpiperidin-4-il)piperazina (0,53 g, 1,13
mmol) y anisol (0,62 ml, 5,67 mmol) en diclorometano (22
15 ml) se le añadió TFA (2,2 ml). Después de 4 h, los
disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió
en metanol y se cargó en una columna de SCX (pretratado con
ácido acético al 5% en metanol y se lavó con metanol). La
columna se lavó con metanol y después el producto se eluyó
20 con (amoníaco 2 N/metanol) al 30% en diclorometano. Las
fracciones que contenían el producto se combinaron y se
concentraron al vacío, dando aproximadamente 0,4 g
(cuantitativo) del compuesto del título.

¹H RMN

25 Intermedio D-18

1- [D, L- (2- trifluorometilfenil) glicinil] -4- (1- metil-
piperidin-4- il) piperazina.

Preparada a partir de 1- [Boc- D, L- (2-
trifluorometilfenil) -glicinil] -4- (1- metilpiperidin-4-
5 il) piperazina usando el Procedimiento D-E.

¹H RMN

IS-MS, m/e 385,1 (M+1)

Intermedio D-19

1- [D- Ciclopentilglicinil] -4- (1- metilpiperidin-4- il) -
10 piperazina

Preparada a partir de 1- [Boc- D- ciclopentilglicinil] -4-
(1- metilpiperidin-4- il) piperazina usando el Procedimiento
D-E.

¹H RMN

15 IS-MS, m/e 309,2 (M+1)

Intermedio D-20

1- [D- Ciclohexilglicinil] -4- (1- metilpiperidin-4-
il) piperazina

Preparada a partir de 1- [Boc- D- ciclohexilglicinil] -4-
20 (1- metilpiperidin-4- il) piperazina usando el Procedimiento
D-E.

¹H RMN

IS-MS, m/e 323,3 (M+1)

Intermedio D-21

25 1- [D- fenilglicinil] -4- (2- fenetil) piperazina

Procedimiento D-F

Se disolvió 1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-(2-fenetil)piperazina (1,66 g, 3,63 mmol) en metanol (46 ml) con Pd al 10%/C (394 mg) y la mezcla de reacción se sometió a un globo de hidrógeno durante 15 h. Sólo se observó una conversión del 50%; de forma que el catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas y la mezcla se sometió de nuevo a las mismas condiciones durante 17 h. El catalizador se filtró a través de tierra de diatomeas y el disolvente se retiró al vacío, dando el compuesto del título (1,03 g, 88%).

¹H RMN (CDCl₃).

APCI-MS, m/e = 324 (M+1).

Intermedio D-22

15 Triclorhidrato de 1-[D,L-(tiazol-2-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina

Preparado a partir de 1-[Boc-D,L-(tiazol-2-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento A-A. En este procedimiento, se usó HCl saturado en 1,4-dioxano en lugar de HCl saturado en metanol. La concentración de la mezcla de reacción proporcionó el compuesto del título en forma de un residuo bruto que se usó directamente sin purificación adicional.

Intermedio D-23

25 Triclorhidrato de 1-[D,L-(Benzo[b]tiofen-3-il)-glicinil]-4-

(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[Boc-D,L-(benzo[b]tiofen-2-il)-glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento A, Parte B. En este procedimiento, se usó HCl saturado en 1,4-dioxano en lugar de HCl en metanol.

LCMS m/z 373,5 (M+1)

Intermedio D-24

Triclorhidrato de 1-[D,L-(naftalen-1-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina

Preparado a partir de 1-[Boc-D,L-(naftalen-1-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento A-A, Parte B. En este procedimiento, se usó HCl saturado en 1,4-dioxano en lugar de HCl saturado en metanol.

¹H RMN

IS-MS m/e 367,0 (M+1)

Intermedio D-25

1-D,L-(2-metilsulfonilfenil)glicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir de 1-[Boc-D,L-(2-metilsulfonilfenil)-glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento D-D.

¹H RMN

IS-MS, m/e 395 (M+1)

Intermedio D-26

**1- [D,L- (Tiazol-5-il)glicinil] -4- [2- (piridin-4-il)etil] -
piperazina**

A una solución agitada de 1- [D,L- (tiazol-5-il)-
glicinil] -4- [2- (piridin-4-il)etil]piperazina (aprox. 5,15
5 mmol) y anisol (11,2 ml) en diclorometano (42 ml) a
temperatura ambiente se le añadió TFA (10,5 ml) y la mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 16 h antes de
concentrarse al vacío. El producto se aisló usando
cromatografía de intercambio iónico SCX.

10 RMN

Intermedio D-27

**1- [D,L- (2-metiltiazol-4-il)glicinil] -4- [2- (piridin-4-il) -
etil]piperazina**

Preparada a partir de 1- [Boc-D,L- (2-metiltiazol-4-
15 il)glicinil] -4- [2- (piridin-4-il)etil]piperazina usando
procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos
en la preparación del Intermedio D-26.

RMN

Intermedio D-28

20 **1- [D,L- (2-Aminotiazol-4-il)glicinil] -4- [2- (piridin-4-il) -
etil]piperazina**

Una solución agitada de 1- (Boc-D,L-2-
benciloxycarbonil-aminotiazol-4-ilglicinil) -4- [2- (piridin-
4-il)etil]piperazina (bruto, aprox. 4,2 mmol) en una mezcla
25 de HBr-ácido acético (50%, 35 ml) y ácido acético (70 ml)

se calentó a 60°C durante 6 h, se enfrió y se concentró al vacío. El producto del título se aisló usando cromatografía de intercambio iónico SCX.

RMN

5 **Preparación de Intermedio E**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento E-A) a partir del material de partida indicado, a menos que se describa otra cosa.

10 **Intermedio E-1**

1-Boc-4-(Cbz-D-fenilglicinil)piperazina

Procedimiento E-A

Intermedio E-1

1-Boc-4-(Cbz-D-fenilglicinil)piperazina

15 **Procedimiento E-A**

Se disolvieron D-Cbz-fenilglicina (58,0 g, 203 mmol) y 1-Boc-piperazina (41,7 g, 224 mmol) en DMF (1 l) y se enfrió a aproximadamente -15°C en un baño de hielo-metanol. Se añadió lentamente cianofosfonato de dietilo (37,0 ml, 244 mmol) a la mezcla. Se añadió gota a gota trietilamina (59,4 ml, 426 mmol) a la solución. La mezcla se agitó a -15°C durante 2 h y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la
25 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas

108
123

153

orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico al 10% (2 x 500 ml) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se filtró a través de un lecho corto de sílice (1,2 kg) usando 1:1 de hexanos:acetato de etilo como eluyente, proporcionando 1-Boc-4-(Cbz-D-fenilglicinil)piperazina (69,9 g, 76%) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, m/e = 454 (M+1)

10 **Preparación de Intermedios F**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento F-A) a partir del material de partida indicado, a menos que se describa otra cosa.

15 **Intermedio F-1**

1-Boc-4-(D-fenilglicinil)piperazina.

Procedimiento F-A

Se disolvió 1-Boc-4-(Cbz-D-fenilglicinil)piperazina (69,5 g, 153 mmol) en etanol (500 ml). La mezcla se desgaseificó con nitrógeno y se añadió Pd al 10%/C (6,8 g). Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla durante 1 h y se mantuvo en una presión de hidrógeno durante 16 h. Se retiró el Pd/C por filtración a través de celulosa. La torta de filtro se aclaró con etanol y acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, dando 1-Boc-4-(D-

189
184

154

fenilglicinil)piperazina (45,3 g, 93%) en forma de un sólido amarillo claro.

¹H RMN (CDCl₃)

API-MS, m/e = 320 (M+1)

5 **Preparación de Intermedios G**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento G-A) a partir del material de partida indicado, a menos que se describa otra cosa.

10 **Intermedio G-1**

1-Boc-4-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina

Procedimiento G-A

Se disolvió 1-Boc-4-(D-fenilglicinil)piperazina (42,0 g, 131,5 mmol) en 1,4-dioxano (420 ml) y agua (230 ml) y se
15 enfrió a 10°C. Se añadió carbonato potásico (36,4 g, 263 mmol) seguido de cloruro de p-metoxibenzoílo (24,7 g, 144 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con
20 acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron, proporcionando 1-Boc-4-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina (58,7 g, 98%) en forma de un sólido blanco.

25 ¹H RMN (CDCl₃)

490
185

155

API-MS, m/e = 454 (M+1)

Preparación de Intermedios H

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento H-A) a partir del material de partida indicado, a menos que se describa otra cosa.

Intermedio H-1

Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina

10

Procedimiento H-A

Se disolvió 1-Boc-4-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina (20,0 g, 44,1 mmol) en diclorometano (50 ml) y anisol (20 ml). A esta mezcla agitada vigorosamente se le añadió ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se trituró en éter y se sonicó durante 60 minutos. El sólido se recogió por filtración y se secó en una pistola de vacío durante una noche, proporcionando trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina (18,2 g, 88%) en forma de un sólido amarillo claro.

20

¹H RMN (CD₃OD)

API-MS, m/e = 354 (M+1)

25

Preparación de Ejemplos

Los siguientes compuestos de fórmula (I) se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado (Procedimiento I-A, Procedimiento I-B, Procedimiento I-C, Procedimiento I-D, Procedimiento I-E, Procedimiento I-F o Procedimiento I-G) a partir de los materiales de partida indicados, a menos que se describa otra cosa.

Ejemplo 1

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-fenetilpiperazina

Procedimiento I-A

10 A una solución agitada de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)piperazina (0,05 g, 0,14 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió fenilacetaldehído (0,17 ml, 1,4 mmol) seguido de ácido acético (0,05 ml, 0,87 mmol) y después cianoborohidruro sódico (0,014 g, 0,21 mmol). Después de 2
15 h, la solución se cargó en una columna SCX que se pretrató con ácido acético al 5%/metanol. La columna se lavó con metanol y después el producto se eluyó con 10/1 de diclorometano:(NH₃ 2 N en metanol). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron dando
20 63 mg de un aceite espeso (pureza del 90% por HPLC analítica). El producto bruto se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, seguido de acetato de etilo, seguido de un gradiente de (NH₃ 2 N/metanol) al 2% -
25 10% en diclorometano. Las fracciones que contenían el

producto se combinaron y se concentraron, dando 0,022 g (34%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 458,0 (M+1)

5 Análisis de HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 27,44 min

Ejemplo 2

Diclorhidrato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina

Procedimiento I-B

10 Se disolvieron triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (1,0 g, 2,31 mmol) y carbonato potásico (2,0 g, 144,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). A esta solución se le añadió cloruro de p-anisóilo (650 μl, 4,62 mmol). La mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX (10 g,
20 pretratada con ácido acético al 5% en metanol y lavada con metanol). Los sub-productos se eluyeron con metanol (aproximadamente 20 ml) y el producto deseado se eluyó con amoníaco saturado en metanol. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (SiO₂,
25 CH₂Cl₂:CMA gradiente de 20:1 a 9:1). El producto se disolvió

en metanol, y se añadió HCl en éter dietílico, proporcionando clorhidrato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (370 mg, 37%) en forma de un sólido blanquecino.

5 ¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 459 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₀N₄O₃·2,2 HCl·1,1 H₂O·0,4 NH₄Cl:

Calculado: C, 55,91; H, 6,26; N, 10,63;

Encontrado: C, 56,04; H, 6,55; N, 10,46.

10 HPLC Análisis (Procedimiento B): 99,7%, t_r = 10,98 min.

Ejemplo 3

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina

Procedimiento I-C

15 Se agitaron 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (1,0 g, 2,31 mmol), 6-carboxiindol (371 mg, 2,31 mmol), HOBT (312 mg, 2,31 mmol), Et₃N (1,3 ml, 9,24 mmol) y DCC (620 mg, 3,00 mmol) en DMF a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado e
20 retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío hasta dar una pasta espesa. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por cromatografía de intercambio iónico (resina SCX, metanol y después NH₃ saturado en metanol) proporcionando el producto bruto en forma de un
25 sólido pardo. El producto bruto se purificó por

cromatografía (SiO₂, 20:1 de CH₂Cl₂:CMA a 6:1 de CH₂Cl₂:CMA), proporcionando 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina (350 mg, 32%) en forma de un sólido blanquecino.

5 Punto de Fusión = 75-80°C

IR (película fina)

¹H RMN (CDCl₃)

Análisis para C₂₈H₂₉N₅O₃:

Calculado: C, 50,12; H, 5,06; N, 7,54;

10 Encontrado: C, 49,81; H, 5,33; N, 7,39.

HPLC Análisis (Procedimiento B): > 99% t_r = 12,4 min.

Ejemplo 3a

Diclorhidrato de 1-(indol-6-carbonil-d-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)-etil]piperazina

15 Preparada a partir de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-D (pero usando diclorometano como el disolvente inicial).

¹H RMN

20 IS-MS, m/e 468,2 (M+1)

Análisis para C₂₈H₂₉N₅O₃·1,9 HCl·2,0 H₂O:

Calculado: C, 58,70; H, 6,14; N, 12,22; Cl, 11,76;

Encontrado: C, 58,86; H, 5,62; N, 12,07; Cl, 11,78.

HPLC Análisis (Procedimiento A): 100% t_r = 19,24 min.

25 Ejemplo 4

195
190

160

1- (3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil) -4- [2- (4-
piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 3-cloroindol-6-
carboxílico y 1- (D-fenilglicinil) -4- [2- (4-
5 piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 100-105°C

¹H RMN (CDCl₃)

API-MS, m/e = 502 (M+1)

Análisis para C₂₈H₂₈ClN₅O₂ · 1,2H₂O:

10 Calculado: C, 64,23; H, 5,85; N, 13,37;

Encontrado: C, 64,38; H, 5,74; N, 13,22.

HPLC Análisis (Procedimiento B): 97,2% t_r = 13,8 min.

Ejemplo 4a

Diclorhidrato de 1- (3-cloroindol-6-carbonil-D-
15 fenilglicinil) -4- [2- (4-piridinil)etil]piperazina

Preparado a partir de 1- (3-cloroindol-6-carbonil-D-
fenilglicinil) -4- [2- (4-piridinil)etil]piperazina usando el
Procedimiento I-D (pero usando diclorometano como el
disolvente inicial).

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 502,1 (M+1)

Análisis para C₂₈H₂₈ClN₅O₂ · 2,0 HCl · 1,8 H₂O:

Calculado: C, 55,37; H, 5,58; N, 11,53; Cl, 17,51;

Encontrado: C, 55,03; H, 5,34; N, 11,30; Cl, 17,26.

25 HPLC Análisis (Procedimiento A): 100% t_r = 24,55 min.

Ejemplo 5

1-(5-Cloroindol-2-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 5-cloroindol-2-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 106-110°C

IR (película fina)

¹H RMN (CDCl₃)

10 API-MS, m/e = 502 (M+1)

HPLC Análisis (Procedimiento B): 88,7% t_r = 14,9 min.

Ejemplo 6

1-(Indol-2-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

15 Preparada a partir del ácido indol-2-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 95-100°C

¹H RMN (CDCl₃)

20 IR (película fina)

API-MS, m/e 468 (M+1)

Análisis para C₂₈H₂₉N₅O₂·1,7 H₂O:

Calculado: C, 67,51; H, 6,55; N, 14,06;

Encontrado: C, 67,00; H, 6,10; N, 14,02.

25 HPLC Análisis (Procedimiento B): 96,5% t_r = 13,5 min.

Ejemplo 7

1- (3-metilindol-6-carbonil-D-fenilglicinil) -4- [2- (4-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 3-metilindol-6-carboxílico y 1- (D-fenilglicinil) -4- [2- (4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 62-65°C

¹H RMN (CDCl₃)

IR (película fina)

10 API-MS, m/e 482 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₁N₃O₂ · 1,6H₂O:

Calculado: C, 68,24; H, 6,75; N, 13,72;

Encontrado: C, 68,25; H, 6,66; N, 13,78.

HPLC Análisis (Procedimiento B): 93,6% t_r = 13,3 min.

15 Ejemplo 8

1- (4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil) -4- [2- (2-piridinil) -etil]piperazina

Preparada a partir de cloruro de 4-metoxibenzoilo y 1- (D-fenilglicinil) -4- [2- (2-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-B.

Punto de Fusión = 168-180°C

[α]²⁵_D -87,7 (c 1,00, metanol)

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 459 (M+1)

25 Análisis para C₂₇H₃₀N₄O₂ · 2,0 HCl · 0,9H₂O:

198
193

163

Calculado: C, 59,21; H, 6,22; N, 10,23; Cl, 12,95,

Encontrado: C, 58,88; H, 6,25; N, 10,19; Cl, 13,26.

Análisis HPLC (Procedimiento B): 97,5% t_r = 12,2 min.

Ejemplo 9

5 1-(3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 3-cloroindol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

10 Punto de Fusión = 93,96°C

[α]²⁵_D -72,4 (c 0,61, cloroformo)

¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 502 (M+1)

Análisis para C₂₂H₂₂N₅O₂·0,4 H₂O:

15 Calculado: C, 66,04; H, 5,07; N, 13,75; Cl, 6,96;

Encontrado: C, 65,94; H, 5,61; N, 13,74; Cl, 6,91.

Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,3% t_r = 14,1 min.

Ejemplo 10

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 73-78°C

25 [α]²⁵_D -90,9 (c 0,25 cloroformo)

199
194

164

¹H RMN (CDCl₃)

CI-MS, m/e = 468 (M+1)

Análisis para C₂₈H₂₈N₃O₃·0,6 H₂O:

Calculado: C, 70,30; H, 6,36; N, 14,64;

5 Encontrado: C, 70,39; H, 6,30; N, 14,62.

Análisis de HPLC (Procedimiento B): 98,3% t_r = 14,1 min.

Ejemplo 11

Triclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

10 Preparado a partir del ácido 4-metoxibenzoico y 1-[D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C

¹H RMN

IS-MS, m/e 460,3 (M+1).

15 Análisis para C₂₆H₂₆N₃O₃·3,5 HCl·4 H₂O:

Calculado: C, 47,37; H, 6,19; N, 10,62;

Encontrado: C, 47,17; H, 5,75; N, 10,56.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 10,48 min.

Ejemplo 12

20 Triclorhidrato de 1-[3-cloroindol-6-carbonil-D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparado a partir del ácido 3-cloroindol-6-carboxílico y 1-[D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

25 ¹H RMN

IS-MS, m/e 503,5 (M+1)

Análisis para $C_{27}H_{27}N_6O_2Cl \cdot 3 HCl \cdot 5 H_2O$:

Calculado: C, 46,16; H, 5,74; N, 11,96; Cl, 20,19;

Encontrado: C, 46,10; H, 5,59; N, 11,68; Cl, 20,29.

5 Análisis HPLC (Procedimiento A): 99% t_r = 18,64 min.

Ejemplo 13

1- [3-Metilindol-6-carbonil-D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 3-metilindol-6-
10 carboxílico y 1-[D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]-piperazina usando el Procedimiento I-C.

¹H RMN

IS-MS, m/e 483,6 (M+1)

Análisis HPLC (Procedimiento A): 99% t_r = 16,14 min.

15 Ejemplo 14

1- [Indol-6-carbonil-D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-[D,L-(piridin-2-il)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.
20

¹H RMN

IS-MS, m/e 469,3 (M+1)

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 12,87 min.

Ejemplo 15

25 1- (Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridinil)-

etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenil-glicinil)-4-[2-(3-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

5 Punto de Fusión = 82-87°C

$[\alpha]_D^{25}$ -116,0 (c 0,25 metanol)

IR (película fina)

^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, m/e = 468 (M+1)

10 Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 68,62; H, 6,48; N, 14,29;

Encontrado: C, 68,49; H, 6,39; N, 14,13.

Análisis HPLC (Procedimiento B): > 99% t_r = 12,3 min.

Ejemplo 16

15 1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-pirazinil)-etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-pirazinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

20 Punto de Fusión = 53,58°C

$[\alpha]_D^{25}$ -91,4 (c, 023, cloroformo)

^1H RMN (CDCl_3)

IR (película fina)

API-MS, m/e 469 (M+1)

25 Análisis para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,6 \text{H}_2\text{O}$:

167

Calculado: C, 65,20; H, 6,32; N, 16,90;

Encontrado: C, 65,49; H, 6,02; N, 16,54.

Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,5% t_r = 13,6 min.

Ejemplo 17

5 1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-imidazolil)-etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(1-imidazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

10 ^1H RMN

IS-MS, m/e 457,3 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,1 \text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 65,55; H, 6,39; N, 17,64;

Encontrado: C, 66,01; H, 6,23; N, 17,14.

15 Análisis HPLC (Procedimiento A): 99% t_r = 19,66 min.

Ejemplo 18

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(1-pirazolil)-etil]piperazina

Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(1-pirazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

^1H RMN

IS-MS, m/e 457,3 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 1,3 \text{H}_2\text{O}$:

25 Calculado: C, 65,06; H, 6,43; N, 17,51;

203
198

168

Encontrado: C, 55,39; H, 6,53; N, 16,98.

Análisis HPLC (Procedimiento A): >97% t_r = 22,98 min.

Ejemplo 19

Diclorhidrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-imidazolil)-etil]piperazina

Preparado a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-imidazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

^1H RMN

10 IS-MS, m/e 457,3 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 2,1 \text{ HCl} \cdot 4,0 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 51,60; H, 6,35; N, 13,89; Cl, 12,30;

Encontrado: C, 51,82; H, 6,04; N, 13,56; Cl, 12,12.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 94% t_r = 17,78 min.

15 **Ejemplo 20**

Clorhidrato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-pirazolil)-etil]piperazina

Preparado a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(4-pirazolil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

^1H RMN

IS-MS, m/e 457,3 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,3 \text{ HCl} \cdot 1,75 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 58,32; H, 6,17; N, 15,70; Cl, 8,61;

25 Encontrado: C, 58,31; H, 5,72; N, 15,48; Cl, 8,37.

Análisis HPLC (Procedimiento A): > 98% t_r = 19,95 min.

Ejemplo 21

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridazinil)-etil]piperazina

- 5 Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(3-piridazinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

Punto de Fusión = 219-222°C con descomposición

¹H RMN (CDCl₃)

- 10 [α]_D²⁵ -53,9° (c, 0,25, sulfóxido de dimetilo)

API-MS, m/e = 469 (M+1)

Análisis HPLC (Procedimiento B): > 99% t_r = 12,8 min.

Ejemplo 22

- 15 1-[4-Metoxibenzoil-D,L-(2-metoxifenil)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparada a partir del ácido 4-metoxibenzoico y 1-[D,L-(2-metoxifenil)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C.

¹H RMN

- 20 IS-MS, m/e 489,1 (M+1)

Análisis para C₂₈H₃₂N₄O₄·0,5 H₂O:

Calculado: C, 67,59; H, 6,68; N, 11,26;

Encontrado: C, 67,57; H, 6,49; N, 11,11.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 97,2% t_r = 16,02 min.

- 25 Ejemplo 23

Diclorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D,L-(2-metoxifenil)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina

Preparado a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-[D,L-(2-metoxifenil)glicinil]-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina usando el Procedimiento I-C, seguido del Procedimiento I-D.

¹H RMN

IS-MS, m/e 498,0 (M+1)

Análisis para C₂₉H₃₁N₅O₃·2,1 HCl·2,5 H₂O:

10 Calculado: C, 56,25; H, 6,20; N, 11,31; Cl, 12,02.

Encontrado: C, 56,56; H, 5,83; N, 11,21; Cl, 12,13.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 17,24 min.

Procedimientos para los Ejemplos 24-25

Los compuestos de los Ejemplos 24 y 25 se prepararon por acoplamiento de Boc-D-4-carboxamidofenilglicina a la correspondiente amina con EDCI/HOAt (similar al procedimiento C-C), desprotección con TFA/DCM (similar al procedimiento D-B) y acoplamiento al ácido 3-amino-2-clorobenzoico con EDCI/HOAt (similar al procedimiento I-C).

20 Ejemplo 24

1-[3-Amino-4-clorobenzoil-D-(4-carboxamidofenil)glicinil]-4-(2-feniletíl)piperazina

HPLC (Procedimiento C) t_r 11,1 min.

LCMS M+1 521

25 RMN

Ejemplo 25

1-[3-Amino-4-clorobenzoil-D-4-carboxamidofenilglicinil]-4-bencilpiperazina

HPLC (Procedimiento C) ta 11,4 min.

5 LCMS M+1 512.

RMN

Ejemplo 26

1-[Indol-6-carbonil-D-(4-carboxifenil)glicinil]-4-(1-metil-piperidín-4-il)piperazina

- 10 Por acoplamiento de Boc-D-4-carboximetilfenilglicina con 1-(1-metilpiperidín-4-il)piperazina usando HOAt y EDCI (similar al procedimiento C-C), seguido de desprotección con de TFA (similar al procedimiento D-B), acoplamiento al ácido indol-6-carboxílico usando HOAt y EDCI (similar al
- 15 procedimiento I-C) seguido de hidrólisis de éster metílico con hidróxido de litio.

HPLC (Procedimiento C) ta, 6,05 min

LCMS M+1 504

RMN

20 **Ejemplo 27**

Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-piperidinilmetil)-piperazina

Preparación de materiales de partida

Ácido 1-Boc-isonipecótico

- 25 Se disolvió ácido isonipecótico (15,0 g, 116 mmol) en

29

202

172

THF (300 ml), agua (150 ml) y NaOH 6 N (40 ml). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (26,6 g, 122 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo y las capas se separaron. Las capas
5 acuosas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas se desecharon. La capa acuosa se diluyó con KHSO_4 (2 N, pH=4) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, proporcionando ácido 1-Boc-isonipecótico
10 (23,9%, 90%) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, m/e = 230 (M+1)

1-Boc-piperidina-4-metanol

Se disolvió ácido 1-Boc-isonipecótico (10,0 g, 21,4
15 mmol) en THF (400 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (180 ml, 1 N en THF, 180 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con agua y se diluyó con acetato de
20 etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando 1-Boc-piperidina-4-metanol (7,98 g, 85%) en forma de un sólido blanco.

25 ^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, $m/e = 220$ ($M+1$)

1-Boc-piperidina-4-carboxaldehído

Se disolvió sulfóxido de dimetilo (3,5 ml, 48,7 mmol) en diclorometano (100 ml) y se enfrió a -78°C . Se añadió
5 cloruro de oxalilo (3,65 ml, 41,8 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución se le añadió una solución de 1-Boc-piperidina-4-metanol (7,5 g, 34,8 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió lentamente trietilamina (9,7 ml, 69,6 mmol) y la
10 mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora. La mezcla se diluyó con agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se reunieron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se
15 concentraron, produciendo 1-Boc-piperidina-4-carboxaldehído (6,75 g, 91%) en forma de un aceite amarillo.

^1H RMN (CDCl_3)

API-MS, $m/e = 214$ ($M+1$)

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina

Preparada a partir de trifluoroacetato de N^1 -(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-piperazina y 1-Boc-piperidina-4-carboxaldehído usando el Procedimiento I-A (pero usando triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-
25 dicloroetano) (85%).

¹H RMN (CDCl₃)

Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-piperidinil-metil)piperazina

Preparado a partir de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina usando el Procedimiento H-A (90%).

Punto de Fusión = 70-72°C con descomposición

IR (KBr)

¹H RMN (CD₃OD)

10 API-MS, m/e = 451 (M+1)

Análisis para C₂₆H₃₄N₄O₃·2,5 TFA·0,4 H₂O:

Calculado: C, 50,12; H, 5,06; N, 7,54;

Encontrado: C, 49,81; H, 5,33; N, 7,39.

Análisis de HPLC (Procedimiento B): 97,1% TR = 14,3 min.

15 Procedimientos para los Ejemplos 28 - 29

A menos que se indique otra cosa, los compuestos del título se prepararon usando el Procedimiento I-A, a partir de trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-piperidinilmetil)piperazina y el aldehído o cetona indicado.

Ejemplo 28

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetil)piperazina

Preparada a partir de paraformaldehído (56%).

25 IR (KBr)

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 465 (M+1)

Ejemplo 29

Triclorhidrato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-
5 isopropil-piperidin-4-ilmetil)piperazina

Preparada a partir de acetona usando el Procedimiento I-A, seguido del Procedimiento I-D (pero usando metanol en lugar de éter/diclorometano) (72%).

Punto de Fusión = 172-180°C con descomposición

10 IR (KBr)

¹H RMN (CD₃OD)

CI-MS, m/e = 493 (M+1)

Análisis para C₂₉H₄₀N₄O₃·3 HCl:

Calculado: C, 55,85; H, 7,34; N, 8,98;

15 Encontrado: C, 55,63; H, 7,32; N, 8,66.

Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,2% TR = 14,4 min.

Ejemplo 30

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(2-ciclopentiletil)-
piperazina

20 **Preparación de Materiales de Partida**

Ciclopentilacetaldehído

Preparado a partir de 2-ciclopentiletanol usando la oxidación de Dess-Martin (Dess, D.B.; Martin, J.C.; J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7277) El aldehído se usó con
25 cantidades traza de éter y cloruro de metileno presentes

debido a la volatilidad del producto.

¹H RMN (CDCl₃)

1 - (4 - Metoxibenzoil - D - fenilglicinil) - 4 - (2 -
ciclopentiletil)piperazina

5 Preparado a partir de ciclopentilacetaldehído usando el
Procedimiento I-A (58%).

¹H RMN (CDCl₃)

Ejemplo 30A

Hidrato clorhidrato de 1 - (4 - metoxibenzoil - D - fenilglicinil) -
10 4 - (2 - ciclopentiletil) - piperazina

Procedimiento I-D

A una solución agitada de 1 - (4 - metoxibencil - D - fenil-
glicinil) - 4 - (2 - ciclopentiletil)piperazina (260 mg, 0,58
mmol) en éter (10 ml) y cloruro de metileno (1 ml) se le
15 añadió cloruro de hidrógeno en forma de una solución 2 N en
éter (aproximadamente 2 ml) y el precipitado resultante se
filtró, dando clorhidrato de 1 - (4 - metoxibenzoil - D -
fenilglicinil) - 4 - (2 - ciclopentil - etil)piperazina en forma de
un sólido amarillo pálido.

20 ¹H RMN (CD₃OD)

IS-MS, m/e = 450 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₃N₃O₃ · HCl · 0,5 H₂O:

Calculado: C, 65,51; H, 7,53; N, 8,49;

Encontrado: C, 65,67; H, 7,58; N, 8,13.

25 Análisis HPLC (Procedimiento D): >99%, TR = 15,84.

342
207

Punto de Fusión = 190-192°C

Ejemplo 31

Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(3-pirrolidinil)-piperazina

5 Preparación de Materiales de Partida

(R) - (+)-1-Boc-3-pirrolidinol

A una solución agitada de (R) - (+)-3-pirrolidinol (2 g, 22,96 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,27 g, 24,15 mmol) e hidróxido sódico 3 N (16 ml) y la solución resultante se agitó durante 6 h. Se añadió otra porción de dicarbonato de di-terc-butilo (0,74 g, 0,34 mmol) y la solución se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con sulfato ácido potásico 2 N (200 ml), bicarbonato sódico saturado (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La retirada del disolvente al vacío dio (R) - (+)-1-Boc-3-pirrolidinol (4,21 g, 98%) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃)

1-Boc-3-pirrolidinona

Preparada a partir de (R) - (+)-1-Boc-3-pirrolidinol usando la oxidación Dess-Martin (Dess, D.B.; Martin, J.C.; J.Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7277) (85%).

¹H RMN (CDCl₃)

1 - (4-Metoxibencil-D-fenilglicinil) -4- (1-Boc-3-pirrolidinil) -piperazina

Preparada a partir de trifluoroacetato de 1-(4-metoxibencil-D-fenilglicinil)piperazina y 1-Boc-3-pirrolidinona usando el Procedimiento I-A (69%).

¹H RMN (CDCl₃)

Trifluoroacetato de 1-(4-metoxibencil-D-fenilglicinil) -4- (3-pirrolidinil) piperazina

10 Preparado a partir de 1-(4-metoxibencil-D-fenilglicinil) -4- (1-Boc-3-pirrolidinil) piperazina usando el Procedimiento H-A.

¹H RMN (CD₃OD)

Procedimientos para los Ejemplos 32 - 33

15 Usando el Procedimiento I-A (pero usando triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano), se prepararon los compuestos del título a partir de trifluoroacetato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil) -4- (3-pirrolidinil) -piperazina y el aldehído o cetona
20 indicado.

Ejemplo 32

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil) -4- (1-metilpirrolidin-3-il) piperazina

Preparada a partir de paraformaldehído (20%).

25 ¹H RMN (CDCl₃)

274 -
209

Ejemplo 33

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-isopropil)-
pirrolidin-3-il)piperazina

Preparada a partir de acetona (59%).

5 ¹H RMN (CDCl₃)

Procedimientos para los Ejemplos 34 - 46

A menos que se indique otra cosa, los productos de los
Ejemplos 34-36 se obtuvieron a partir de 1-(4-
metoxibenzoil-D-fenil-glicinil)piperazina y el aldehído o
10 cetona indicado, usando el Procedimiento I-A.

Ejemplo 34

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(2-piridinilmetil)-
piperazina

Preparada a partir de 2-piridinocarboxaldehído (48%).

15 ¹H RMN

IS-MS, m/e 444,9 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 21,70 min. (100%)

Ejemplo 35

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(3-piridilmetil)-
20 piperazina

Preparada a partir de 3-piridinocarboxaldehído (42%)

¹H RMN

IS-MS, m/e 444,9 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 17,84 min (99%)

25 Ejemplo 36

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-piridilmetil)-piperazina

Preparada a partir de 4-piridinocarboxaldehído (45%).

¹H RMN

5 IS-MS, m/e 444,9 (M+1)

RPHPLC, Procedimiento A, TR = 18,36 min (99%)

Ejemplo 37

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(3-pentil)piperazina

Preparada a partir de 3-pentanona (88%).

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 424,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 23,62 min (100%)

Ejemplo 38

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-ciclopentilpiperazina

15 Preparada a partir de ciclopentanona (95%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 422,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 20,76 min (100%)

Ejemplo 39

20 1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-metilciclohexil)-piperazina

Preparada a partir de 4-metilciclohexanona (465%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 450,0 (M+1)

25 RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 27,07 min (isómero

1), 27,74 min (isómero 2).

Ejemplo 40

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-tetrahidrotiopiran-4-il)piperazina

5 Preparada a partir de tetrahydro-4H-tiopiran-4-ona (86%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 453,9 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 22,96 min (100%)

10 **Ejemplo 41**

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(2-indanil)piperazina

Preparada a partir de 2-indanona (92%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 469,9 (M+1)

15 RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 26,32 min (100%)

Ejemplo 42

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-bencilpiperazina

Preparada a partir de benzaldehído (87%).

¹H RMN

20 IS-MS, m/e 444,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 25,78 min (96%)

Ejemplo 43

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(ciclohexilmetil)piperazina

25 Preparada a partir de ciclohexanocarboxaldehído (86%).

212

¹H RMN

IS-MS, m/e 450,2 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 28,07 min (94%)

Ejemplo 44

5 1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-heptil)piperazina

Preparada a partir de 4-heptanona (89%)

¹H RMN

IS-MS, m/e 452,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 29,62 min (94%)

10 **Ejemplo 45**

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(4-piranyl)piperazina

Preparada a partir de piran-4-ona (95%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 437,9 (M+1)

15 RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 18,46 min (97,5%)

Ejemplo 46

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-ciclohexilpiperazina

Preparada a partir de ciclohexanona (cuantitativo).

¹H RMN

20 IS-MS, m/e 436,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 23,43 min (100%)

Ejemplos 47 - 50

Preparación de Materiales de Partida

1-(Cbz-D-fenilglicinil)piperazina

25 Preparada a partir de 1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-Boc-

piperazina usando el Procedimiento H-A. El producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, seguido de salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío (85%).

5 ^1H RMN

IS-MS, m/e 354,2 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 67,28; H, 6,61; N, 11,77;

Encontrado: C, 67,10; H, 6,46; N, 11,63.

10 1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de (Cbz-D-fenilglicinil)piperazina y 1-metilpiperidin-4-ona usando el Procedimiento I-A (pero usando triacetoxiborohidruro sódico en 1,2-dicloroetano) (49%).

15 ^1H RMN

IS-MS, m/e 451,3 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$:

Calculado: C, 69,31; H, 7,61; N, 12,43;

Encontrado: C, 69,36; H, 7,71; N, 13,14.

20 Clorhidrato de 1-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

A una suspensión agitada de Pd al 5%/C (0,6 g) en etanol (25 ml) se le añadió una solución de 1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (2,6 g, 5,77 mmol) y ácido acético (1,6 ml) en etanol (50 ml). El

matraz se puso al vacío y la atmósfera se reemplazó con hidrógeno (globo). Después de 4 h, se añadió tierra de diatomeas y la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró al vacío. El residuo se
5 disolvió en acetato de etilo y se burbujeó gas HCl a través de la solución agitada para precipitar la sal clorhidrato. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío, dando 2,6 g (cuantitativo) del compuesto del título.

¹H RMN

10 IS-MS, m/e 317,3 (M+1)

1-Boc-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Se suspendieron Boc-D-Phg-OH (40,0 g, 159,2 mmol) y 1-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina (32,1 g, 175,1 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 l) en una atmósfera de N₂. La
15 mezcla después se enfrió a -15°C en un baño de hielo/MeOH. Se añadió lentamente trietilamina (26,6 ml, 191,0 mmol), manteniendo la temperatura a -15°C, seguido de la adición lenta de cianofosfonato de dietilo (29,0 ml, 191,0 mmol), manteniendo de nuevo la temperatura a -15°C. La mezcla de
20 reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se inactivó con la adición de NaHCO₃ saturado (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (3 x 1 l). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na₂SO₄,
25 se filtraron y se concentraron al vacío, dando un aceite

bruto. La purificación usando cromatografía ultrarrápida (Biotage) con (NH₃ 2 M en MeOH) al 7,5% en THF dio 53,6 g (81%) del compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 7,33 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H),
5 5,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,31 (m, 5H), 2,72 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,3 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,76 (dt, J = 9,7, 1,8 Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).
IS-MS, m/e 416,27 (M+1)

La HPLC quiral indicó que no se había producido
10 racemización.

Triclorhidrato de 1-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Se disolvió 1-Boc-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina (49,6 g, 119,1 mmol) en MeOH anhidro (1 l)
15 y se burbujeó HCl (gas) a través de la solución durante 2 h y 15 min, detectándose la formación de un precipitado blanco. Los disolventes se retiraron al vacío, dando 48,3 g (95%) del compuesto del título en forma de una espuma blanquecina.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1H), 11,03 (s a, 1H), 8,92 (s a, 2H), 8,79 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,26 (d a, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,5 - 2,8 (m, 9H), 2,69 (s, 3H), 2,4 - 1,8 (m, 4H), IS-MS, m/e 316,24 (M+1)

25 **Procedimiento General:** A menos que se describa otra cosa,

el producto de cada uno de los Ejemplos 47-50 se preparó a partir de diclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y el ácido indicado usando el Procedimiento I-C (con EDCI en lugar de DCC).

5 **Ejemplo 47**

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il-piperazina

Preparada a partir del ácido 4-metoxibenzoico (19%)

¹H RMN

10 IS-MS, m/e 451,0 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 16,76 min (100%)

Ejemplo 47a

Diclorhidrato de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

15 Preparada a partir de 1-(4-metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando el Procedimiento I-D (pero usando diclorometano como el disolvente inicial)

¹H RMN

20 Análisis para C₂₈H₂₈ClN₃O₂·2,0 HCl·0,5 H₂O:

Calculado: C, 58,64; H, 7,00; N, 10,22;

Encontrado: C, 58,92; H, 6,79; N, 10,19.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 17,14 min.

Ejemplo 47 (Síntesis Alternativa)

25 **1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-**

il)piperazina

Se suspendió triclorhidrato de 1-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (5,0 g, 11,7 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml). A la suspensión se le
 5 añadió trietilamina (6,9 ml, 49,3 mmol), provocando que el sólido se disolviera después de aproximadamente 15 minutos. Se añadió cloruro de p-anisólo (2,1 ml, 14,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con la adición de agua (100 ml) y las capas se separaron. La
 10 capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó dos veces usando cromatografía ultrarrápida (Biotage), eluyendo con (NH_3 en MeOH) al 5% en diclorometano, dando
 15 1,4 g (26%) del compuesto del título.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,39 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (m, 2H),
 20 1,77 (dt, $J = 1,8, 10,2$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 1,30 (m, 2H).

IS-MS, m/e 450,26 (M+1)

$[\alpha]_D^{20} = -87,62$ (c = 0,02, MeOH)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$:

25 Calculado: C, 66,64; H, 7,74; N, 11,96;

188

Encontrado: C, 66,79; H, 7,41; N, 11,94.

Ejemplo 48

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

5 Preparada a partir del ácido indol-6-carboxílico (65%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 460,2 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 16,68 min (100%)

10 **Ejemplo 48a**

Diclorhidrato 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Puede prepararse a partir de 1-(indol-6-carbonil-D-fenil-glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando
15 el Procedimiento I-D (pero usando diclorometano como el disolvente inicial).

Ejemplo 48 (Síntesis Alternativa)

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

20 Se suspendieron ácido indol-6-carboxílico (16,0 g, 99,3 mmol) y triclorhidrato de 1-D-fenilglicinil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (42,3 g, 99,3 mmol) en diclorometano anhidro (1 l) en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió a -15°C en un baño de
25 hielo/MeOH. Se añadió lentamente trietilamina (58,1 ml,

416,9 mmol), manteniendo la temperatura a -15°C , seguido de la adición lenta de cianofosfonato de dietilo (18,1 ml, 119,1 mmol), manteniendo la temperatura a -15°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se inactivó con la adición de NaHCO_3 saturado (500 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa después se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando un aceite bruto. La purificación se realizó usando cromatografía ultrarrápida (Biotage), eluyendo con (NH_3 2 M en MeOH) al 8,3% en CHCl_3 . Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 45,1 g (99%) del compuesto del título.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,35 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 5H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 6,48 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,5 (m, 3H), 2,72 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,77 (dt, $J = 1,1, 10,2$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,31 (m, 2H).

^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 168,0, 166,4, 138,0, 135,1, 129,9, 128,4, 128,2, 128,0, 127,6, 126,6, 119,4, 118,1, 111,5, 101,2, 79,1, 60,6, 54,7, 53,7, 48,5, 48,3, 45,8, 45,4, 42,2, 27,7, 27,6.

IS-MS, m/e 459,26 ($M+1$)

$[\alpha]_{D_{20}} = -73,08$ ($c = 0,02$, MeOH).

Se aisló una porción de la base libre en un sistema de disolventes de cloroformo-acetato de etilo como material cristalino que fue birrefringente por microscopía. A partir
5 de DSC y TGA, se encontró que el material era un solvato que contenía 0,5 mol de cloroformo por mol de la base libre. Se encontró que el solvato de cloroformo tenía una amplia endoterma de aproximadamente 148-158°C, seguido de una fuerte endoterma (pico a 194,4°C) como el punto de
10 fusión de la base libre desolvatada.

Ejemplo 48a (Síntesis Alternativa)

Clorhidrato 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

A una solución de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (14,5 g,
15 31,6 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) y MeOH anhidro (150 ml) a 0°C se le añadió HCl en Et₂O (32,2 ml, 32,2 mmol). Después de aproximadamente 5 minutos, los disolventes se retiraron al vacío, dando 15,1 g (96%) del
20 compuesto del título.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 10,3 (s a, 1H), 8,68 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,6 - 7,4 (m, 5H), 7,4 - 7,3 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,6 - 1,5 (m a, 15H), 2,66 (s, 3H).

25 IS-MS, m/e 459,26 (M+1)

$[\alpha]_{D_{20}} = -83,67$ ($c = 0,01$, MeOH)

Análisis para $C_{27}H_{33}N_5O_2 \cdot 1,1 \text{ HCl} \cdot 1,7 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 61,03; H, 7,30; N, 13,18; Cl, 7,34;

Encontrado: C, 60,95; H, 6,91; N, 13,03; Cl, 7,00.

- 5 Se encontró que el producto preparado tanto por el procedimiento del Ejemplo 48a como del Ejemplo 48a (Síntesis Alternativa) era la sal monoclorhidrato y era amorfa. El análisis por microscopía mostró partículas vítreas no birrefringentes; y el análisis por DSC fracasó
- 10 en la revelación de un punto de fusión, de acuerdo con un material amorfo. Usando un sistema de flujo de microbalanza, el material original se ciclo a través de una determinación de isoterma de presión de vapor, delicuesciendo el material y después se dejó deshidratar.
- 15 Tras la deshidratación, se formaron cristales que fueron birrefringentes por microscopía; y se demostró un punto de fusión de aproximadamente 174°C para el material higroscópico cristalizado de nuevo.

Ejemplo 48b

- 20 Difumarato de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicínil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

- La sal difumarato se prepara convenientemente disolviendo la base libre en metanol o etanol al 95% y calentando a aproximadamente 50°C (por ejemplo, a una
- 25 concentración de 460 mg en 15 ml). Después se añaden dos

equivalentes molares de ácido fumárico (por ejemplo, 232,2 mg) (por ejemplo, como una solución 0,25 M en metanol o como una suspensión en 3 ml de etanol al 95%). Después de la refrigeración y cristalización, y del aislamiento y
5 secado, el producto se obtiene como agujas cristalinas finas, con un punto de fusión estrecho a aproximadamente 213°C por DSC.

Ejemplo 49

1 - (3-metilindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-
10 metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir del ácido 3-metilindol-6-carboxílico (50%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 474,3 (M+1)

15 RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 22,20 (98%).

Ejemplo 50

1 - (3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-
metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir del ácido 3-cloroindol-6-
20 carboxílico (76%).

¹H RMN

IS-MS, m/e 493,9 (M+1)

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 22,66 min (100%).

Ejemplo 51

25 Diclorhidrato de 1-(3-cloroindol-6-carbonil-D-

fenilglicinil)-4-(4-piperidinilmetil)piperazina

Preparación de Materiales de Partida

1-(Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina

A una solución agitada de 1-Boc-piperidina-4-
5 carboxialdehído (2,4 g, 11,3 mmol) en THF (60 ml) y
acetonitrilo (15 ml) se le añadió piperazina (4,85 g, 56,3
mmol). Después de agitar durante 5 h, se añadió
triacetoxiborohidruro sódico (2,87 g, 13,5 mmol) y la
reacción se dejó en agitación durante una noche. A la
10 mañana siguiente, los disolventes se retiraron por
evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en acetato
de etilo, se lavó dos veces con NaHCO₃ ac. saturado,
seguido de agua y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y
se concentró al vacío. Después, el residuo se cromatografió
15 sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente en etapas de
(amoníaco 2 N/metanol) del 2% al 15% en diclorometano. Las
fracciones que contenían el producto se combinaron y se
concentraron al vacío, dando 4,03 g (48%) del compuesto del
título.

20 ¹H RMN

IS-MS, m/e 284,3 (M+1)

**1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)-
piperazina**

Preparada a partir de Cbz-D-fenilglicinil y 1-(1-Boc-
25 piperidin-4-ilmetil)piperazina usando el Procedimiento C-A.

229
224

El compuesto del título se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente en etapas de (amoníaco 2 N/metanol) del 1% al 3% en diclorometano.

¹H RMN

5 IS-MS, m/e 551,3 (M+1)

1-(D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina

Preparada a partir de 1-(Cbz-D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina usando el Procedimiento F-A.

10 ¹H RMN

IS-MS, m/e 417,8 (M+1)

Diclorhidrato de 1-(cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(4-piperidinilmetil)piperazina

Preparada a partir del ácido 3-cloroindol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina usando los Procedimientos I-C, D-B, y I-D (usando diclorometano en lugar de éter/diclorometano como el disolvente inicial).

¹H RMN

20 IS-MS, m/e 494,2 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₂N₅O₂Cl·2,2 HCl·3,0 H₂O:

Calculado: C, 51,61; H, 6,45; N, 11,15; Cl, 18,06;

Encontrado: C, 51,40; H, 6,12; N, 11,02; Cl, 17,80

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 20,59 min (100%)

25 Ejemplo 52

230
225

Diclorhidrato de 1-(3-metilindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(4-piperidinilmetil)piperazina

Preparada a partir del ácido 3-metilindol-6-carboxílico y 1-(D-fenilglicinil)-4-(1-Boc-piperidin-4-ilmetil)piperazina usando los Procedimientos I-C, D-B y I-D (usando diclorometano en lugar de éter/diclorometano como el disolvente inicial)

¹H RMN

IS-MS, m/e 474,2 (M+1)

10 Análisis para C₂₈H₂₃N₅O₂ · 2,3 HCl · 4,0 H₂O:

Calculado: C, 53,42; H, 7,25; N, 11,13; Cl, 12,95;

Encontrado: C, 53,14; H, 6,71; N, 10,99; Cl, 13,12.

RPHPLC analítica, Procedimiento A, TR = 20,23 min (100%).

Ejemplo 53

15 Trifluoroacetato de 1-[4-clorobenzoil-D-fenilglicinil]-4-bencilpiperazina

Se combinaron Boc-D-fenilglicina (753 mg, 3 mmol), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-(benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (963 mg, 3 mmol),
20 diisopropiletilamina (894 mg, 6 mmol) y 4-bencilpiperazina (525 mg, 3 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se recogió en diclorometano (25 ml) se lavó con agua (50 ml) y se evaporó a sequedad.

El residuo se trató con TFA (5 ml) durante 1 h y el
25 exceso de TFA se evaporó al vacío. Se añadió trietilamina

(1 ml) y se evaporó al vacío. Esta mezcla después se dividió en tres partes iguales. Una parte después se trató con una mezcla de ácido 4-clorobenzoico (156,5 mg, 1 mmol), HOBt (148,5 mg, 1,1 mmol) y EDCI (191 mg, 1 mmol) en DMF (3
5 ml) que se había agitado durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se diluyó con agua y acetonitrilo y se aplicó directamente para purificación por RPHPLC preparativa, dando el compuesto del título (120 mg).

¹H RMN

10 Los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 53:

Ejemplo 54

Trifluoroacetato de 1-[4-clorobenzoil-D-fenilglicinil]-4-(2-fenetil)piperazina

15 ¹H RMN

MS MALDI TOF M+1 = 462

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 1-[4-clorobenzoil-D-fenilglicinil]-4-(ciclohexilmetil)-piperazina

20 ¹H RMN

MS MALDI TOF M+1 = 454

Ejemplo 56

Clorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(tiazol-2-il)-etil]piperazina

25 Preparada a partir de triclorhidrato de 1-(D-

232
221

fenilglicinil)-4-[2-(tiazol-2-il)-etil]piperazina y ácido indol-6-carboxílico, usando procedimientos sustancialmente equivalentes al Procedimiento I-C seguido del Procedimiento I-D.

5 Punto de Fusión = 135-142°C con descomposición

¹H RMN (CD₃OD)

APCI-MS, M/E = 474 (C₂₆H₂₇N₃O₂S+1).

Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,8% t_r = 14,2 min.

Ejemplo 57

10 (No Ejemplo 57)

Ejemplo 58a

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina

Preparada a partir de 1-(D-feniglicinil)-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina y ácido indol-6-carboxílico usando procedimientos sustancialmente equivalentes al Procedimiento I-C (66%).

¹H RMN (CDCl₃)

APCI-MS, m/e = 486 (C₂₈H₂₈FN₃O₂+1)

20 Ejemplo 58b

Clorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina

Preparado a partir de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(3-fluoropiridin-4-il)etil]piperazina usando un procedimiento sustancialmente equivalente al

Procedimiento I-D (89%).

$[\alpha]_D^{25}$ -98,8° (c 0,30, metanol)

Punto de Fusión = 135-145°C con descomposición

^1H RMN (CD_3OD)

5 APCI-MS, m/e = 486 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2+1$).

TLC R_f = 0,44 (7:3 CH_2Cl_2 :CMA)

Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1,25 \text{ HCl} \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 60,84; H, 5,77; N, 12,67, Cl, 8,02;

Encontrado: C, 61,14; H, 5,86; N, 12,34; Cl, 7,88.

10 Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,2% t_r = 13,2 min.

Ejemplo 59a

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina

Procedimiento I-E

15 Se disolvieron triclorhidrato de 1-(D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-iletíl)-piperazina (580 mg, 1,26 mmol), ácido indol-6-carboxílico (205 mg, 1,26 mmol), HOBT (171 mg, 1,26 mmol) y trietilamino (0,88 ml, 6,9 mmol) en DMF (20 ml). A esta solución se le añadió DCC (390 mg, 1,89
20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y heptano (20 ml) y los sólidos se retiraron por filtración. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en tolueno/acetato de etilo (200 ml, 1:1) y los
25 sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó

con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto bruto (800 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía (SiO_2 , 1000:10:1 - 250:10:1 de CH_2Cl_2 :metanol:hidróxido amónico concentrado), proporcionando el compuesto del sub-título (443 mg, 71%).

^1H RMN (CDCl_3)

TLC = 0,3 (200:10:1, CH_2Cl_2 : metanol: hidróxido amónico concentrado).

10 Ejemplo 59b

Clorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina

Preparado a partir de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(2-cianopiridin-4-il)etil]piperazina, usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-D, (96%).

$[\alpha]_D^{25}$ -92,0° (c, 0,27, metanol)

Punto de Fusión = 156-169°C

IR (ATR)

20 ^1H RMN (CD_3OD)

APCI-MS, m/e = 493 ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2+1$)

Análisis para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 1,1 \text{ HCl} \cdot 0,9 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 63,44; H, 5,68; N, 15,31; Cl, 7,10;

Encontrado: C, 63,53; H, 5,68; N, 15,41; Cl, 6,88.

25 Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,9% t_r = 15,2 min.

Ejemplo 60

Clorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[D,L-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y cloruro de p-anisoílo usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-B, usando diclorometano en lugar de dioxano acuoso y TEA en lugar de K_2CO_3 , seguido del Procedimiento I-D.

10 1H RMN

IS-MS, m/e 485,3 (M+1)

Análisis para $C_{27}H_{32}N_3O_2Cl \cdot 2,2 HCl \cdot 2,0 H_2O$:

Calculado: C, 53,14; H, 6,31; N, 11,48; Cl, 18,59;

Encontrado: C, 53,04; H, 5,86; N, 11,36; Cl, 18,13.

15 Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 19,78 min.

Ejemplo 61

Clorhidrato 1-[4-metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Se dividió 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (8,20 g, 18,16 mmol) en lotes de 2 g y cada lote se disolvió en una mezcla de cloroformo (1,0 ml), isopropanol (13 ml) y heptano (26 ml). Después, estas muestras se cromatografiaron individualmente usando HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD, 8 x 34 cm, eluyendo con

20

25

isopropanol al 35%/heptano al 65% con DMEA al 0,4% durante 21 min a un caudal de 350 ml/min. La HPLC analítica de la mezcla racémica (Chiralcel OD, 4,6 x 250 mm, eluyendo con isopropanol al 35%/heptano al 65% con DMEA al 0,4%, 1,0 ml/min, detección UV a 260 nm) reveló dos picos, resueltos inicialmente. Las fracciones de la HPLC preparativa que contenían el pico con el tiempo de retención más corto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 3,71 g del isómero 1. Las fracciones que contenían el isómero que eluyó en último lugar se combinaron y concentraron, dando 3,80 g del isómero 2. La evaluación biológica de las dos muestras reveló que el isómero 1 era aproximadamente dos veces más potente que el isómero 2 sobre esta base, el isómero 1 fue asignado provisionalmente como el isómero D.

Después, el isómero 1 se cromatografió sobre gel de sílice (Sistema Biotage Quad 12/25, columna de 25 mm KP-Sil [tamaño de partículas de 32-63 μ m], eluyendo con un gradiente de amoníaco.2N al 0-6%/metanol en diclorometano) y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron. Después, el residuo se redisolvió en diclorometano y a esta solución agitada se le añadió HCl 1 M en éter dietílico (4,33 ml, 4,3 mmol). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando 2,3 g (49%) del compuesto del título.

1H RMN

337
232

202

IS-MS, m/e 485,3 (M+1)

Análisis para $C_{26}H_{33}N_4O_3Cl \cdot 1,3 HCl \cdot 0,5 H_2O$:

Calculado: C, 57,68; H, 6,57; N, 10,35; Cl, 15,06;

Encontrado: C, 57,42; H, 6,76; N, 10,06; Cl, 14,89.

5 Ejemplo 62

Diclorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D,L-(2-clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Procedimiento I-F

A una solución agitada de D,L-(2-clorofenil)glicinil]-
10 4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (0,458 g, 1,31 mmol) en
diclorometano (5 ml) y DMF (2 ml) se le añadió ácido indol-
6-carboxílico (0,233 g, 1,44 mmol). La solución se enfrió
a 0°C y se añadió DEPC (0,218 ml, 1,44 mmol). Después de 24
h, la solución se concentró al vacío y el residuo se
15 disolvió en ácido acético al 5%/metanol y se cargó en una
columna SCX. La columna se lavó con metanol y después el
compuesto se eluyó con (amoníaco 2 N/metanol) al 50% en
diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se
combinaron y se concentraron al vacío. El residuo después
20 se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con un
gradiente de (amoníaco 2 N/metanol) al 0-5% en
diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se
combinaron de nuevo y se concentraron al vacío, dando 0,6
g de un sólido blanquecino. La sal HCl después se preparó
25 usando el Procedimiento I-D, dando 290 mg (39%) del

compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 494,2 (M+1)

Análisis para C₂₆H₃₃N₄O₃Cl·2,2 HCl·0,5 H₂O:

5 Calculado: C, 54,38; H, 6,35; N, 9,76; Cl, 19,76;

 Encontrado: C, 54,08; H, 6,12; N, 9,59; Cl, 19,44.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 21,59 min.

Ejemplo 63

Diclorhidrato 1-[indol-6-carbonil-D-(2-
10 clorofenil)glicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

 Se dividió 1-[indol-6-carbonil-D,L-(2-
clorofenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina
(18,8 mmol, teórico) en lotes de 0,5 g y cada lote se
disolvió en una mezcla de isopropanol (5 ml) y heptano (20
15 ml). Después, estas muestras se cromatografiaron
individualmente usando HPLC quiral preparativa (Chiralcel
OD, 8 x 34 cm, eluyendo con iso-propanol al 30%/heptano al
70% con DMEA al 0,2% durante 14 minutos a un caudal de 370
ml/min). La HPLC analítica de la mezcla racémica (Chiralcel
20 OD, 4,6 x 250 mm, eluyendo con isopropanol al 30%/heptano
al 70% con DMEA al 0,2%, 1,0 ml/min, detección UV a 260 nm)
reveló dos picos, resueltos inicialmente. Las fracciones de
la HPLC preparativa que contenían el pico con el tiempo de
retención más corto se combinaron y se concentraron al
25 vacío, dando 2,8 g del isómero 1. Las fracciones que

239
234

204

contenían el isómero que eluyó en último lugar se combinaron y concentraron, dando 2,80 g del isómero 2. La evaluación biológica de las dos muestras reveló que el isómero 1 era aproximadamente 100 veces más potente que el isómero 2; y, sobre esta base, el isómero 1 fue asignado provisionalmente como el isómero D. Después, el isómero 1 (2,6 g) se disolvió de nuevo en diclorometano y a esta solución agitada se le añadió HCl 1 M en éter dietílico (5,26 ml, 5,26 mmol). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando 2,4 g (48%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 494,0 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₂N₃O₂Cl·2,1 HCl·0,7 H₂O:

Calculado: C, 59,31; H, 6,36; N, 12,81; Cl, 13,62;

Encontrado: C, 59,57; H, 6,41; N, 12,42; Cl, 13,31.

Ejemplo 64

Diclorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Preparada a partir de ácido indol-6-carboxílico y D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C seguido del Procedimiento I-D. El producto final se purificó por RPHPLC preparativa (Vydac C18, 90% de A a 65% de A; A = HCl acuoso al 0,01%, B = acetonitrilo).

¹H RMN

IS-MS, m/e 511,1 (M+1)

Análisis para C₃₀H₃₄N₆O₂·1,9 HCl· 3,0 H₂O:

Calculado: C, 56,84; H, 6,66; N, 13,26; Cl, 10,63;

5 Encontrado: C, 56,79; H, 6,81; N, 13,12; Cl, 10,62.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 98,6% t_r = 17,84 min.

Ejemplo 65

Clorhidrato de 1-[3-cloroindol-6-carbonil-D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

10 Preparado a partir del ácido 3-cloroindol-6-carboxílico y D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C seguido del Procedimiento I-D.

15 ¹H RMN

IS-MS, m/e 545,0 (M+1)

Análisis para C₃₀H₃₃N₆O₂Cl·1,6 HCl·1,5 H₂O:

Calculado: C, 57,15; H, 6,01; N, 13,33; Cl, 14,62;

Encontrado: C, 56,86; H, 5,64; N, 13,02; Cl, 14,37.

20 Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 25,08 min.

Ejemplo 66

Triclorhidrato de 1-[3-metilindol-6-carbonil-D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

25 Preparado a partir del ácido 3-metilindol-6-carboxílico y D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-

metilpiperidin-4-il)-piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C seguido del Procedimiento I-D.

¹H RMN

5 IS-MS, m/e 525,1 (M+1)

Análisis para C₃₁H₃₆N₆O₂·3,0 HCl· 2,6 H₂O:

Calculado: C, 54,68; H, 6,54; N, 12,34; Cl, 15,62;

Encontrado: C, 54,41; H, 6,25; N, 12,00; Cl, 15,99.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 99% t_r = 23,06 min.

10 Ejemplo 67

Clorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado usando procedimientos sustancialmente
15 equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C seguido de los de I-D.

¹H RMN

IS-MS, m/e 519,0 (M+1)

Análisis HPLC (Procedimiento A): 98% t_r = 20,18 min.

20 Ejemplo 68

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Se dividió 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-
25 trifluorometilfenil)-glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-

11) piperazina (6,14 g, 11,8 mmol) en lotes de 0,5 g y cada lote se disolvió en una mezcla de isopropanol (20 ml) y heptano (30 ml). Estas muestras después se cromatografiaron individualmente usando HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD, 8 x 40 cm, eluyendo con isopropanol al 45%/heptano al 55% con DMEA al 0,2% durante 18 minutos a un caudal de 450 ml/min). La HPLC analítica de la mezcla racémica (Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm, eluyendo con isopropanol al 45% heptano al 55% con DMEA al 0,2%, 1,0 ml/min, detección UV a 260 nm) reveló dos picos, resueltos inicialmente. Las fracciones de la HPLC preparativa que contenían el pico con el tiempo de retención más corto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 2,9 g del isómero 1. Las fracciones que contenían el isómero que eluyó en último lugar se combinaron y concentraron, dando 2,8 g del isómero 2. La evaluación biológica de las dos muestras reveló que el isómero 1 era aproximadamente 100 veces más potente que el isómero 2; y, sobre esta base, el isómero 1 fue asignado provisionalmente como el isómero D. Después, el isómero 1 (2,7 g) se disolvió de nuevo en diclorometano y a esta solución agitada se le añadió HCl 1 M en éter dietílico (10,4 ml, 10,4 mmol). El precipitado se filtró y se secó al vacío, dando 2,8 g (75%) del compuesto del título.

¹H RMN

25 IS-MS, m/e 520,1 (M+1)

Análisis para $C_{27}H_{33}N_4O_3F \cdot 2,1 \text{ HCl} \cdot 1,4 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 52,43; H, 6,14; N, 9,06; Cl, 12,04;

Encontrado: C, 52,06; H, 6,03; N, 9,41; Cl, 11,91;

Ejemplo 69

5 Clorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D,L-(2-trifluorometilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[D,L-(2-trifluorometilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 6-carboxiindol usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C- seguido del I-D.

^1H RMN

IS-MS, m/e 528,0 (M+1)

15 Análisis para $C_{28}H_{32}N_5O_2F_3 \cdot 1,9 \text{ HCl} \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 52,39; H, 6,10; N, 10,91; Cl, 10,50;

Encontrado: C, 52,12; H, 5,61; N, 10,71; Cl, 10,63.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 97% t_r = 21,10 min.

Ejemplo 70

20 Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D-ciclopentilglicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Procedimiento I-G

A una solución agitada de HOBt (0,388 g, 2,87 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DCC (0,684 g, 2,65 mmol). A esta
25 solución se le añadió una solución de ácido p-

metoxibenzoico (0,404 g, 2,65 mmol) y 1-[D-ciclopentilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (0,683 g, 2,21 mmol) en DMF (9 ml). Después de agitar durante una noche, la solución se filtró; y el filtrado se cargó en una columna SCX (pretratada con ácido acético al 5%/metanol y se lavó con metanol). La columna se lavó con metanol y después el producto se eluyó con amoníaco 1 N/metanol seguido de diclorometano. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando 0,687 g (70%, ¹H RMN; IS-MS, m/e 443,4 (M+1)) de la base libre del compuesto del título.

La sal HCl se preparó usando el Procedimiento I-D, dando 737 mg (95%) del compuesto del título.

¹H RMN

IS-MS, m/e 443,4 (M+1)

Análisis $C_{22}H_{38}N_4O_3 \cdot 2,1 \text{ HCl } 2,0 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 54,08; H, 8,01; N, 10,09; Cl, 13,41;

Encontrado: C, 54,35; H, 7,76; N, 10,06; Cl, 13,64.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 99,4%, t_r = 17,84 min.

Ejemplo 71

Diclorhidrato de 1-[Indol-6-carbonil-D-ciclopentilglicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-[D-ciclopentilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los

descritos en el Procedimiento I-G, usando HOBt en lugar de HOAt y EDCI en lugar de DCC, y en el Procedimiento I-D.

^1H RMN

IS-MS, m/e 452,3 (M+1)

5 Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,9 \text{ HCl} \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 55,18; H, 7,82; N, 12,35; Cl, 11,90;

Encontrado: C, 55,46; H, 7,47; N, 12,35; Cl, 11,79.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 96,7% t_r = 17,76 min.

Ejemplo 72

10 Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D-ciclohexilglicinil]-
4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir del ácido 4-metoxibenzoico y 1-[D-ciclohexilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando procedimientos sustancialmente similares a los
15 descritos en el Procedimiento I-G y en el Procedimiento I-D.

^1H RMN

IS-MS, m/e 457,4 (M+1)

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 2,0 \text{ HCl} \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$:

20 Calculado: C, 57,79; H, 8,06; N, 10,37; Cl, 13,12;

Encontrado: C, 57,54; H, 8,02; N, 10,19; Cl, 13,22.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 100% t_r = 19,35 min.

Ejemplo 73

25 Diclorhidrato de 1-[indol-6-carbonil-D-ciclohexilglicinil]-
4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina

346
241

Preparado a partir del ácido indol-6-carboxílico y 1-[D-ciclohexilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los del Procedimiento I-G, sustituyendo HOAt por HOBt, y EDCI por DCC, y a los del Procedimiento I-D.

¹H RMN

IS-MS, m/e 466,3 (M+1)

Análisis para C₂₇H₃₈N₄O₂·2,1 HCl·2,0 H₂O:

Calculado: C, 56,08; H, 7,86; N, 12,11; Cl, 12,88;

10 Encontrado: C, 56,29; H, 7,47; N, 12,11; Cl, 12,76.

Análisis HPLC (Procedimiento A): 97,8% t_r = 20,08 min.

Ejemplo 74a

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-(2-fenetil)-piperazina

15 Preparado a partir de 1-(D-fenilglicinil)-4-(2-fenetil)-piperazina y el ácido indol-6-carboxílico usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-C (62%).

¹H RMN

20 APCL-MS, m/e = 467 (M+1)

Ejemplo 74b

Clorhidrato de 1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-(2-fenetil)-piperazina

25 Preparado a partir de 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(2-fenetil)piperazina usando

247
242

procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Procedimiento I-D (96%)

$[\alpha]^{25}_D = -96,8^\circ\text{C}$ (c, 0,25, metanol)

Punto de Fusión = $210-215^\circ\text{C}$ (desc.)

5 ^1H RMN (CD_3OD)

Análisis HPLC (Procedimiento B): 98,6% $t_r = 16,5$ min.

Análisis para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1,0 \text{ HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 68,02; H, 6,30; N, 10,94; Cl, 6,92;

Encontrado: C, 68,21; H, 6,32; N, 10,78; Cl, 6,78

10 APCI-MS, $m/e = 467$ (M+1)

Ejemplo 75

1- [4-Metoxibenzoil-D,L-tiazol-2-ilglicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il-piperazina

Preparado a partir de triclorhidrato de 1-[D,L-
15 (tiazol-2-il)glicinil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)piperazina y cloruro de anisólo, usando el Procedimiento I-B y sustituyendo N,N-di-isopropiletilamina por carbonato potásico y diclorometano por dioxano.

^1H RMN

20 LCMS, m/z 458,4 (M+1)

Ejemplo 76a

1- [4-Metoxibenzoil-D,L-(benzo[b]tiofen-3-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de triclorhidrato de 1-[D,L-
25 (benzo[b]-tiofen-3-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-

il)piperazina y cloruro de anisólo, usando el Procedimiento G-A y sustituyendo trietilamina por carbonato potásico y diclorometano por dioxano.

¹H RMN

5 LCMS m/z 507,4 (m+1)

Ejemplo 76b

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-benzotiofeno-3-ilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(benzo[b]tiofen-3-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 0,2 N de HCl, seguido de liofilización.

LCMS m/z 507,4

Ejemplo 77a

1-[4-Metoxibenzoil-D,L-naftaleno-1-ilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de triclorhidrato de 1-[D,L-(naftaleno-1-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y cloruro de anisólo, usando el Procedimiento G-A y sustituyendo trietilamina por carbonato potásico y diclorometano por dioxano.

¹H RMN

IS-MS m/e 501,0 (M+1)

Ejemplo 77b

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-naftaleno-1-ilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[D,L-(naftalen-1-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 0,2 N HCl, seguido de liofilización.

¹H RMN

5 LCMS m/e 501,4 (M+1)

Ejemplo 78

1-[Indol-6-carbonil-D,L-naftaleno-1-ilglicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de triclorhidrato de 1-[D,L-(naftalen-1-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y 6-carboxiindol usando el Procedimiento I-C y sustituyendo EDCI por DCC y N,N-diisopropilamina por trietilamina, IS-MS m/e 510,0 (M+1)

Ejemplo 79

15 Clorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-metilsulfonilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

Preparado a partir de 1-[D,L-(2-metilsulfonilfenil)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina y cloruro de anisóilo, usando el Procedimiento I-B y sustituyendo trietilamina por carbonato potásico y diclorometano por dioxano. La sal HCl se preparó por el Procedimiento I-D, sustituyendo acetato de etilo por diclorometano.

25 ¹H RMN

280
245

IS-MS, m/e 529 (M+1)

Ejemplo 80

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(tiazol-5-il)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina

5 A una solución agitada de ácido 4-metoxibenzoico (760 mg, 5,0 mmol), 1-[D,L-(tiazol-5-il)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)-etil]piperazina (aprox. 5,0 mmol) y HOAt (750 mg, 5,5 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió EDCI (1,05 g, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y
10 el disolvente se retiró al vacío. Los residuos se recogieron en cloroformo:alcohol isopropílico (2:1) y se lavaron con bicarbonato sódico saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo:alcohol isopropílico (2:1) (x 3) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (MgSO₄)
15 y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por RPHPLC preparativa; y las fracciones del producto se concentraron, se recogieron en cloroformo:alcohol isopropílico (2:1), se lavaron con bicarbonato sódico saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La
20 base libre así obtenida se disolvió en metanol y se trató con 2 equivalentes de HCl en éter y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en agua/acetonitrilo y se liofilizó, produciendo 786 mg del compuesto del título.

LCMS M+1 466

25 RMN

281
246

Ejemplo 81

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina

Preparado a partir de 1-[D,L-(2-metiltiazol-4-il)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina y el ácido 4-metoxibenzoico, usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Ejemplo 80.

LCMS M+1 480

RMN

10 Ejemplo 82

Diclorhidrato de 1-[4-metoxibenzoil-D,L-(2-aminotiazol-4-il)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina

Preparado a partir de 1-(Boc-D,L-2-aminotiazol-4-ilglicinil)-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina y ácido 4-metoxibenzoico usando procedimientos sustancialmente equivalentes a los descritos en el Ejemplo 80.

LCMS M+1 481.

RMN

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente y los materiales de partida apropiados.

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(2-aminotiazol-4-il)etil]piperazina. (Por ejemplo por acoplamiento de ácido indol-6-carboxílico con el Intermedio A-10, seguido de desprotección del grupo amino).

352
248

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(2-metilpiridin-4-il)etil]piperazina.

1-[Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil]-4-[2-(2-trifluorometilpiridin-6-il)etil]piperazina.

5 1-[Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-[2-(piridin-4-il)etil]piperazina.

1-[Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-[2-(piridazin-3-il)etil]piperazina.

10 1-[Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-[2-(imidazol-1-il)etil]piperazina.

1-[Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-[2-(imidazol-4-il)etil]piperazina.

1-[Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil]-4-[2-(pirazol-4-il)etil]piperazina.

15 1-[4-Metoxibenzoil-D,L-(quinolin-8-il)glicinil]-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina.

Protocolos de ensayo

Ensayos de inhibición enzimática:

20 La capacidad de un compuesto de ensayo de inhibir el factor Xa puede evaluarse en uno o más de los siguientes ensayos de Inhibición Enzimática, o en otros ensayos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

Ensayo de Inhibición Enzimática 1

25 Los ensayos enzimáticos se realizaron a temperatura

ambiente en tampón fosfato 0,1 M, pH 7,4, de acuerdo con el método de Tapparelli y col. (J. Biol. Chem. 1993, 268, 4734-4741). El factor Xa humano purificado, la tripsina, la trombina y la plasmina se adquirieron en Alexis Corporation, Nottingham, UK. La uroquinasa se adquirió en Calbiochem, Nottingham, UK. Los sustratos cromogénicos para estas enzimas; pefachrome-FXA, pefachrome-TRY, pefachrome-TH, pefachrome-PL y pefachrome-UK se adquirieron en Pentapharm AG, Basel, Suiza. El producto (p-nitroanilina) se cuantificó por adsorción a 405 nm en microplacas de 96 pocillos usando un lector Dynatech MR5000 (Dynex Ltd, Billingshurst, UK). La K_m y la K_i se calcularon usando SAS PROC NLIN (SAS Institute, Cary, NC, USA, Edición 6.11). Se determinaron valores de K_m de 100,9 μM para el factor Xa/pefachrome-FXA y de 81,6 μM para tripsina/pefachrome-TRY. Las soluciones madre de inhibidor se prepararon a 40 mM en Me₂SO y se ensayaron a 500 μM , 50 μM y 5 μM . La exactitud de las mediciones de la K_i se confirmó por comparación con los valores de K_i de inhibidores conocidos del factor Xa y tripsina.

De acuerdo con los datos publicados, la benzamidina inhibió el factor Xa, la tripsina, la trombina, la plasmina y la uroquinasa con valores de K_i de 155 μM , 21 μM , 330 nM, 200 nM y 100 nM, respectivamente. El NAPAP inhibía la trombina con un valor de K_i de 3 nM. Se descubrió que los

compuestos de la invención tenían actividad en estos ensayos.

Ensayo de Inhibición Enzimática 2

El factor Xa humano y la trombina humana se
5 adquirieron en Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana, USA). Otras proteasas se adquirieron de otras fuentes comerciales. Los sustratos de proteasas peptídicos de para-nitroanilida cromogénicos se adquirieron en Midwest Biotech (Fishers, Indiana, USA).

10 Las afinidades de unión para el factor Xa humano se midieron como constantes de disociación aparentes (K_{ass}) derivadas de cinéticas de inhibición de proteasa como se ha descrito previamente. ^{a,b,c,d} Los valores de K_{ass} aparentes se obtuvieron usando diluciones automáticas (BioMek-1000) de
15 inhibidores (las determinaciones de K_{ass} se realizan por triplicado en cada una de las cuatro-ocho concentraciones de inhibidor) en placas de 96 pocillos y las velocidades de hidrólisis del sustrato cromogénico se determinan a 405 nm usando un lector de placas Thermomax de Molecular Devices
20 (San Francisco). Para la inhibición del factor Xa, el protocolo de ensayo fue: 50 μ l de tampón (TRIS 0,06 M, NaCl 0,3 M, pH 7,4); 25 μ l de solución de ensayo de inhibidor (en MeOH); 25 μ l de factor Xa humano (32 nM en TRIS 0,03 M, NaCl 0,15 M, 1 mg/ml de HSA); finalmente, se añadieron 150
25 μ l de BzIleGluGlyArgpNA (0,3 mM en agua) en 2 minutos para

iniciar la hidrólisis. El factor Xa final era de 3,2 nM. El factor libre [Xa] y unido [Xa] se determinaron a partir de curvas patrón lineales en la misma placa por el uso del software SoftmaxPro para cada concentración de inhibidor y la Kass aparente se calculó para cada concentración de inhibidor, lo cual produjo una inhibición de la hidrólisis entre el 20% y el 80% del control (factor Xa 3,2 nM): $K_{ass} \text{ aparente} = [E:I]/[E_f][I_f] = [E_0]/[E_f][I^0 - I_b]$. Los valores de Kass aparente así obtenidos son aproximadamente la inversa de la Ki para los inhibidores respectivos [$1/K_{ass} \text{ ap.} = K_i \text{ ap.}$]. La variabilidad de los valores de Kass aparente determinada en la única concentración de sustrato era +/- 15%. Se midió una Km del sistema de ensayo de 0,347 +/- 0,031 mM [n=4]; y la Vmáx fue 13,11 +/- 0,76 µM/min.

Los valores de Kass se determinaron con trombina y otras proteasas usando el mismo protocolo con las siguientes concentraciones de enzima y de sustrato: trombina 5,9 nM con BzPheValArgpNA 0,2 mM; XIa 1,2 nM con pyroGluProArgpNA 0,4 mM; XIIa 10 nM con HDProPheArgpNA 0,2 mM; plasmina 3,4 nM con HDValLeuLyspNA 0,5 mM; nt-PA 1,2 nM con HDIleProArgpNA 0,8 mM; y uroquinasa 0,4 nM con pyroGluGlyArgpNA 0,4 mM; aPC 3 nM con pyroGluProArgpNA 0,174 mM; calicreína plasmática 1,9 nM con D-PropheArgpNA; tripsina bovina 1,4 nM con BzPheValArgpNA 0,18 mM.

25 Citas

356
251

(a) Sall DJ, JA Bastian, SL Briggs, JA Buben, NY Chirgadze, DK Clawson, ML Denny, DD Giera, DS Gifford-Moore, RW Harper, KL Hauser, VL Klimkowski, TJ Kohn, H-S Lin, JR McCowan, AD Palkowitz, GF Smith, ME Richett, K Takeuchi, KJ Thrasher, JM Tinsley, BG Utterback, S-CB Yan, M Zhang. Dibasic Benzo[b]thiophenes Derivatives as a Novel Class of Active Site Directed Thrombin Inhibitors. 1. Determination of the Serine Protease Selectivity, Structure-Activity Relationships and Binding Orientation. J Med Chem 40 3489-3493 (1997).

(b) Smith GF, TJ Craft, DS Gifford-Moore, WJ Coffman, KD Kurz, E Roberts, RT Shuman, GE Sandusky, ND Jones, N Chirgadze, y CV Jackson. A Family of Arginal Thrombin Inhibitors Related to Efegatran. Sem. Thrombos. Hemost. 22, 173-183 (1996).

(c) Smith GF, DS Gifford-Moore, TJ Craft, N Chirgadze, KJ Ruterbories, TD Lindstrom, JH Satterwhite. Efegatran: A New Cardiovascular Anticoagulant. In New Anticoagulants for the Cardiovascular Patient. Ed. R Pifarre. Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia (1997) págs. 265-300.

(d) Sall DJ, JA Bastian, NY Chirgadze, ML Denny, MJ Fisher, DS Gifford-Moore, RW Harper, VJ Klimkowski, TJ Kohn, HS Lin, JR McCowan, ME Richett, GF Smith, K Takeuchi, JE Toth, M Zhang. Diamino Benzo[b]thiophene Derivatives as a Novel Class of Active Site Directed Thrombin Inhibitors:

5. Potency, Efficacy and Pharmacokinetic Properties of Modified C-3 Side Chain Derivatives. In press, J Med Chem (1999).

En general, se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en este documento presentan una K_i de 10 μM o menor en el Ensayo 1 y/o un valor de K_{ass} de al menos $0,1 \times 10^6 \text{ l/mol}$ en el Ensayo 2.

La capacidad de un compuesto de ensayo de prolongar el Tiempo Parcial de Tromboplastina (Tiempo de Protrombina) puede evaluarse en los siguientes protocolos de ensayo.

Protocolo de Ensayo de Tiempo Parcial de Tromboplastina (Protrombina)

Se recogió sangre venosa en tubos vacutainer de citrato trisódico al 3,2% (0,109 m) a 1 volumen de anticoagulante por nueve volúmenes de sangre. Las células sanguíneas se separaron por centrifugación a 700 g durante diez minutos para producir plasma, que se congeló a 70°C hasta que se requirió.

Para realizar el ensayo, se pipetearon 100 μl de plasma en un tubo de ensayo de vidrio, se añadió 1 μl de compuesto de ensayo en DMSO y se dejó calentar a 37°C durante dos minutos. Se añadieron 100 μl de reactivo caliente (37°) Manchester (tromboplastina de tejidos) (Helena Biosciences, UK), y se dejaron equilibrar durante dos minutos. Se añadieron 100 μl de solución de cloruro

cálcico caliente (37°) 25 mM para iniciar la coagulación. El tubo de ensayo se inclinó tres veces con un ángulo de 90° cada cinco segundos para mezclar los reactivos y se anotó el tiempo transcurrido hasta la formación de los coágulos. Los datos de una serie de observaciones y las concentraciones de los compuestos de ensayo se analizan por un programa de análisis estadístico SAS y se genera un CT2 (Concentración requerida para doblar el tiempo de coagulación) para cada compuesto.

10 Se descubrió que los compuestos de la invención prolongaban significativamente el tiempo de tromboplastina parcial (Tiempo de protrombina).

Tiempo de Protrombina Alternativo y Protocolos APTT

Determinaciones de la Coagulación. Los tiempos de protrombina y los valores de APTT se determinaron en PLASMA HUMANO con un instrumento STA (Stago). BioPT es un ensayo de coagulación especial que no se realiza en plasma, inducido con el factor de tejido humano (Innovin). La posible unión a albúmina o a lípidos se evaluó comparando los efectos de BioPT en presencia/ausencia de 30 mg/ml de albúmina humana (HSA) y 1 mg/ml de fosfatidil colina (PC). Los inhibidores se liberaron en vehículo de MeOH al 50%.

ENSAYO DE APTT

75 µl de plasma Citrol Baxter-Dade Citrado Normal

25 Plasma humano

259
254

224

25 μ l de solución de ensayo

75 μ l de Cefaloplastina Activada de *Baxter-Dade* con Actina,
incubar 2 minutos a 37°

75 μ l de CaCl_2 (0,02 M)

5 ENSAYO DE PT

75 μ l de plasma

25 μ l de solución de ensayo

75 μ l de solución salina, incubar durante 1 minuto a 37°C.

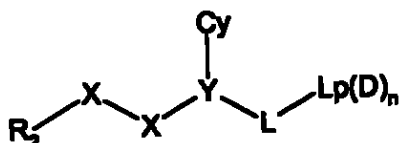
75 μ l de Factor de Tejido Humano Recombinante *Baxter-Dade*

10 de Innovin

Se descubrió que los compuestos de la invención eran
potentes inhibidores del factor Xa.

Reivindicaciones

1. Un compuesto inhibidor de serina proteasa de fórmula (I)



(I)

en donde:

R_2 representa:

(i) fenil opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con halo, nitro, tior, haloalcoxi, hidrazido, alquilhidrazido, amino, ciano, haloalquil, alquiltio, alquenil, alquinil, acilamino, tri ó difluorometoxi, carboxi, aciloxi, MeSO_2 - ó R_1 , y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxii, halo, alquil, carboxi, alcocixarbonil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio;

(ii) naft-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 ó 7 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxii, halo, alquil, carboxi, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio;

(iii) isoquinolin-7-il, indol-5-il, indol-6-il, indazol-5-il, indazol-6-il, benzotiazol-6-il ó bencisoxazol-5-il opcionalmente sustituidos en la posición 3 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ;

(iv) bencimidazol-5-il ó benzotiazol-6-il opcionalmente sustituidos en la posición 2 con amino;

(v) tien-2-il ó tien-3-il opcionalmente sustituidos en la posición 4 ó 5

con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R₁;

(vi) 3,4-metilendioxifenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxo-indol-6-il ó 1-metil-3-aminoindazol-5-il;

(vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il ó tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il;

(viii) pirazol-2-il opcionalmente sustituido en la posición 5 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R₁;

(ix) pirid-2-il opcionalmente sustituido en la posición 5 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R₁;

(x) pirid-3-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R₁;

(xi) benzofur-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j};

(xii) indol-2-il opcionalmente sustituido con alquil en el átomo de nitrógeno del indol y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j};

(xiii) indol-6-il sustituido en la posición 5 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxil, alcóxicarbonil, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y

362
257

opcionalmente sustituido en la posición 3 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ; ó

(xiv) benzo[b]tiofen-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino, hidroxil, halo, alquil, carboxi, ciano, amido, aminoalquil, alcoxi ó alquiltio y en la posición 5 ó 6 con halo, haloalcoxi, haloalquil, ciano, nitro, amino, hidrazido, alquiltio, alquenil, alquinil ó R_{1j} ; con la condición de que R_2 no puede ser aminoisoquinolil;

R_1 representa hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alquilaminoalquil, alcanoil, hidroxialquil, alcoxialquil, alcoxycarbonil, alquilaminocarbonil, alquilamino, carboxil, carboximetil, amido ó amidometil;

R_{1j} representa hidrógeno, hidroxil, alcoxi, alquil, alcanoil, hidroxialquil, alcoxialquil, alcoxycarbonil, alquilamino, carboxil, carboximetil, amido ó amidometil;

-X-X- es -CONH-;

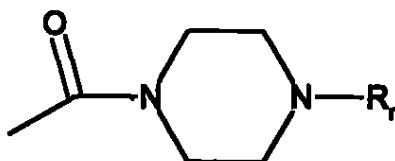
Y (el átomo α) es CH;

Cy representa un grupo, opcionalmente sustituido con R_{3a} , seleccionado entre: fenil, piridil, tienil, tiazolil, naftil, piperidinil, furanil, pirrolil, isoxazolil, isotiazolil, pirazolil, oxazolil, imidazolil, 1,2,4-tiadiazolil, 1,3,4-tiadiazolil, pirimidinil, piridazinil, quinolil, isoquinolil, benzofuril, benzotienil ó cicloalquil, o un grupo fenil sustituido con $R_{3j}X_i$ en donde X_i es un enlace, O, NH ó CH_2 y R_{3j} es un grupo fenil, piridil ó pirimidil opcionalmente sustituido con R_{3a} ;

en donde R_{3a} independientemente representa hidrógeno; hidroxil; alcoxi; aralquiloxi; alquil; alquilaminoalquil; hidroximetil; carboxi; alcoxialquil; alcoxycarbonil; alquilaminocarbonil; aminometil; $CONH_2$; CH_2CONH_2 ; alcanoilamino C_1-C_6 ; alcoxycarbonilamino; amino; halo; ciano; nitro; tiol; alquiltio; alquilsulfonil; alquilsulfenil; alquilsulfonamido; alquilaminosulfonil;

aminosulfonil; haloalcoxi; haloalquil; un grupo de fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en donde X^3 es O ó S y R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, metil, etil, ó junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un grupo pirrolidin-1-il, piperidin-1-il ó morfolino; ó $-OCH_2O-$, el cual va ligado a los dos átomos adyacentes del anillo en Cy; y

$-L-LP(D)_n$ es de fórmula



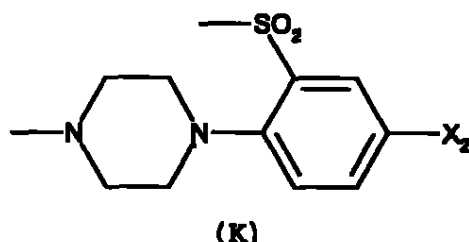
en la cual R_7 es $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$, ó R_g , en donde c es 1 ó 2; R_c es tienil, tiazolil (los cuales pueden portar un sustituyente amino), isotiazolil, oxazolil, isoxazolil, pirazolil, imidazolil, piridil (los cuales pueden portar un sustituyente alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, alquilaminocarbonil, amino, amido, alcóxicarbonil C_1-C_4 , carboxi, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, alquil C_1-C_3 , trifluorometil, metoxi, etoxi, nitro, hidroxil, alquilsulfonilamino, triazolil ó tetrazolil), pirimidinil, piridazinil, pirazinil ó fenil (los cuales pueden portar un sustituyente metil, metilamino, dimetilamino, carboxi, dialquilaminosulfonil, alquilsulfonil, aminosulfonil, alquilaminosulfonil, alquilaminocarbonil, amino, amido, alcóxicarbonil, acetilamino, cloro, fluoro, ciano, metoxi, etoxi, nitro, hidroxil, alquilsulfonilamino, triazolil ó tetrazolil); R_e y R_f son independientemente hidrógeno ó alquil C_1-C_3 ; ó CHR_eR_f es ciclopentil (el cual puede portar un sustituyente hidroxil, amino, alcóxi C_1-C_3 , hidroxialquil C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 , carboxi, metóxicarbonil ó etóxicarbonil en la posición 3 ó 4), ciclohexil (el cual puede portar un sustituyente hidroxil, amino, alcóxi C_1-C_3 , hidroxialquil C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 , carboxi, metóxicarbonil ó etóxicarbonil en la posición 3 ó 4), tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-4-il, pirrolidin-3-il (los cuales pueden portar un sustituyente hidroxil, amino, alcóxi C_1-C_3 , hidroxialquil C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 , carboxi, metóxicarbonil ó etóxicarbonil en la posición 1), piperidin-4-il (el cual puede portar un sustituyente hidroxil, amino, alcóxi C_1-C_3 , hidroxialquil C_1-C_3 , alquil C_1-C_3 , carboxi, metóxicarbonil ó etóxicarbonil en la posición 1), ó

364
259

indan-2-il; y R_g es 2-metilsulfonilfenil el cual puede portar un sustituyente 4-fluoro ó R_g es λ^6 -1,1-dioxobenzo[b]tiofen-7-il;

ó una sal fisiológicamente tolerable de éste;

con la condición de que $Lp(D)_n$ no sea de la fórmula (K)



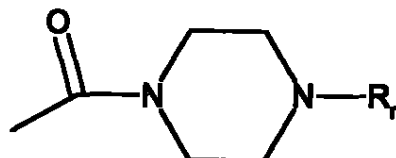
en donde X_2 es fluoro ó hidrógeno.

2. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1, en donde:

Cy es un grupo, opcionalmente sustituido con R_{3a} , seleccionado entre: fenil, piridil, tienil, tiazolil, naftil, piperidinil ó cicloalquil;

cada R_{3a} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, hidroxil, metoxi, etoxi, metil, etil, metilaminometil, dimetilaminometil, hidroximetil, carboxi, metoximetil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, metilaminocarbonil, dimetilaminocarbonil, aminometil, $CONH_2$, CH_2CONH_2 , acetilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, t-butoxicarbonilamino, amino, fluoro, cloro, ciano, nitro, tiol, metiltio, metilsulfonil, etilsulfonil, metilsulfenil, metilsulfonilamido, etilsulfonilamido, metilaminosulfonil, etilaminosulfonil, aminosulfonil, trifluorometoxi y trifluorometil; y

-L- $Lp(D)_n$ es de fórmula:



en la cual R_r es $-(CH_2)_c-R_c$, $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$, ó R_g ; en donde c es 1 ó 2; R_c es piridil ó fenil (fenil el cual puede portar un sustituyente fluoro, cloro metil, $CONH_2$, SO_2NH_2 , metilaminosulfonil, dimetilaminosulfonil, metoxi ó metilsulfonil); cada R_e y R_f independientemente son hidrógeno ó alquil C_1-C_3 ; ó CHR_eR_f es ciclopentil (el cual puede portar un sustituyente metil, etil ó hidroximetil en la posición 3 ó 4), ciclohexil (el cual puede portar un sustituyente metil, etil ó hidroximetil, alquil C_1-C_3 , carboxi, metoxycarbonil ó etoxycarbonil en la posición 3 ó 4), tetrahidropiran-4-il, tetrahidrotiopiran-4-il, pirrolidin-3-il (los cuales pueden portar un sustituyente 1-metil), piperidin-4-il (el cual puede portar un sustituyente 1-metil) ó indan-2-il; y R_g es 2-metilsulfonilfenil el cual puede portar un sustituyente 4-fluoro, ó R_g es $\lambda^{6-1,1}$ -dioxobenzo[b]tiofen-7-il.

3. Un compuesto acorde con la Reivindicación 1 ó con la Reivindicación 2, en donde R_2 representa:

(i) fenil, opcionalmente sustituido en la posición 3 y/o 4 con fluoro, cloro, bromo, yodo, nitro, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino, ciano, trifluorometil, metiltio, vinil, carboxi, acetoxi, $MeSO_2-$, hidroxil, metoxi, etoxi, metil, metoxycarbonil, metilamino, etilamino ó amido, y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino, hidroxil, fluoro, metoxycarbonil, ciano ó aminometil (preferiblemente, fenil sustituido en la posición 4 con cloro, amino, vinil, metilamino, metil ó metoxi, opcionalmente en la posición 3 con amino ó hidroxil, y opcionalmente sustituido en la posición 6 con amino ó hidroxil);

(ii) naft-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con hidroxil y opcionalmente sustituido en la posición 3 con amino ó hidroxil;

(iii) isoquinolin-7-il, indol-5-il, indol-6-il, indazol-5-il, indazol-6-il, benzotiazol-6-il ó bencisoxazol-5-il opcionalmente sustituidos en la posición 3 con cloro, bromo, amino, metil ó metoxi (preferiblemente, indol-6-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, bromo, metil ó metoxi);

- (iv) bencimidazol-5-il ó benzotiazol-6-il opcionalmente sustituidos en la posición 2 con amino;
- (v) tien-2-il ó tien-3-il opcionalmente sustituidos en la posición 4 ó 5 con metiltio, metil ó acetil;
- (vi) 3,4-metilenedioxifenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxoindol-6-il ó 1-metil-3-aminoindazol-5-il;
- (vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il ó tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il;
- (viii) pirazol-2-il sustituido en la posición 5 con metil;
- (ix) pirid-2-il opcionalmente sustituido en la posición 6 con cloro;
- (x) pirid-3-il opcionalmente sustituido en la posición 4 con cloro;
- (xi) benzofur-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro, metil ó metoxi, en la posición 5 ó 6 con metil y en la posición 6 con metoxi;
- (xii) indol-2-il opcionalmente sustituido on el átomo de nitrógeno del indol con metil y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, bromo, metil ó metoxi;
- (xiii) indol-6-il sustituido en la posición 5 con cloro, fluoro ó hidroxil y opcionalmente sustituido en la posición 3 con cloro ó metil; ó
- (xiv) benzo[b]tiofen-2-il opcionalmente sustituido en la posición 3 con fluoro, cloro ó metil, y opcionalmente sustituido en la posición 5 ó 6 con fluoro, cloro, metil, hidroxil, ó metoxil.

4. Un compuesto acorde con la Reivindicación 3, en donde R₂ es:

(i) fenil, 2-aminofenil, 3-aminofenil, 2-amino-3-fluorofenil, 2-amino-4-fluorofenil, 2-amino-4-clorofenil, 2-amino-3-bromofenil, 2-amino-3-nitrofenil, 2-amino-4-nitrofenil, 3,4-dimetoxi-5-aminofenil, 2-amino-4-metilfenil, 2-amino-3-metilfenil, 2-amino-3-metoxifenil, 3,4-diaminofenil, 3,5-diaminofenil, 3-amino-4-fluorofenil, 3-amino-4-clorofenil, 3-amino-4-bromofenil, 3-amino-4-hidroxifenil, 3-amino-4-carboximetilfenil, 3-amino-4-metilfenil, 3-amino-4-metoxifenil, 2-fluorofenil, 4-fluoro-3-cianofenil, 3-clorofenil, 3-cloro-4-hidroxifenil, 3-cloro-5-hidroxifenil, 4-clorofenil, 4-cloro-2-hidroxifenil, 4-cloro-3-hidroxifenil, 4-cloro-3-metilfenil, 4-cloro-3-metoxifenil, 4-bromofenil, 4-bromo-3-metilfenil, 4-yodofenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 3-ciano-5-aminofenil, 2-hidroxifenil, 2-hidroxi-4-metoxifenil, 3-hidroxifenil, 3-hidroxi-4-metilfenil, 2,4-dihidroxifenil, 3,4-dihidroxifenil, 3-hidroxi-4-metoxifenil, 4-difluorometoxifenil, 4-trifluorometoxifenil, 4-trifluorometilfenil, 4-metiltiofenil, 4-metoxicarbonilfenil, 4-acetoxifenil, 4-metanosulfonilfenil, 3-metilfenil, 3-metil-5-aminofenil, 4-metilfenil, 4-vinilfenil, 4-metoxifenil, 4-etoxifenil, 4-metoxi-3-clorofenil, 4-metoxi-3-metilfenil, 3-metilaminofenil, 4-metilaminofenil, 4-etilaminofenil ó 2-aminometilfenil;

(ii) naft-2-il, 3-aminonaft-2-il, 3-hidroxinaft-2-il ó 6-hidroxinaft-2-il;

(iii) isoquinolin-7-il, indol-5-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il, 3-bromoindol-6-il, 3-metilindol-6-il, 3-metoxiindol-6-il, indazol-5-il, 3-aminoindazol-5-il, indazol-6-il, benzotiazol-6-il, 3-aminobencisoxazol-5-il;

(iv) bencimidazol-5-il, 2-aminobencimidazol-5-il, ó benzotiazol-6-il;

(v) tien-2-il, 5-metiltien-2-il, 5-metiltio-tien-2-il, 5-acetiltien-2-il ó tien-3-il;

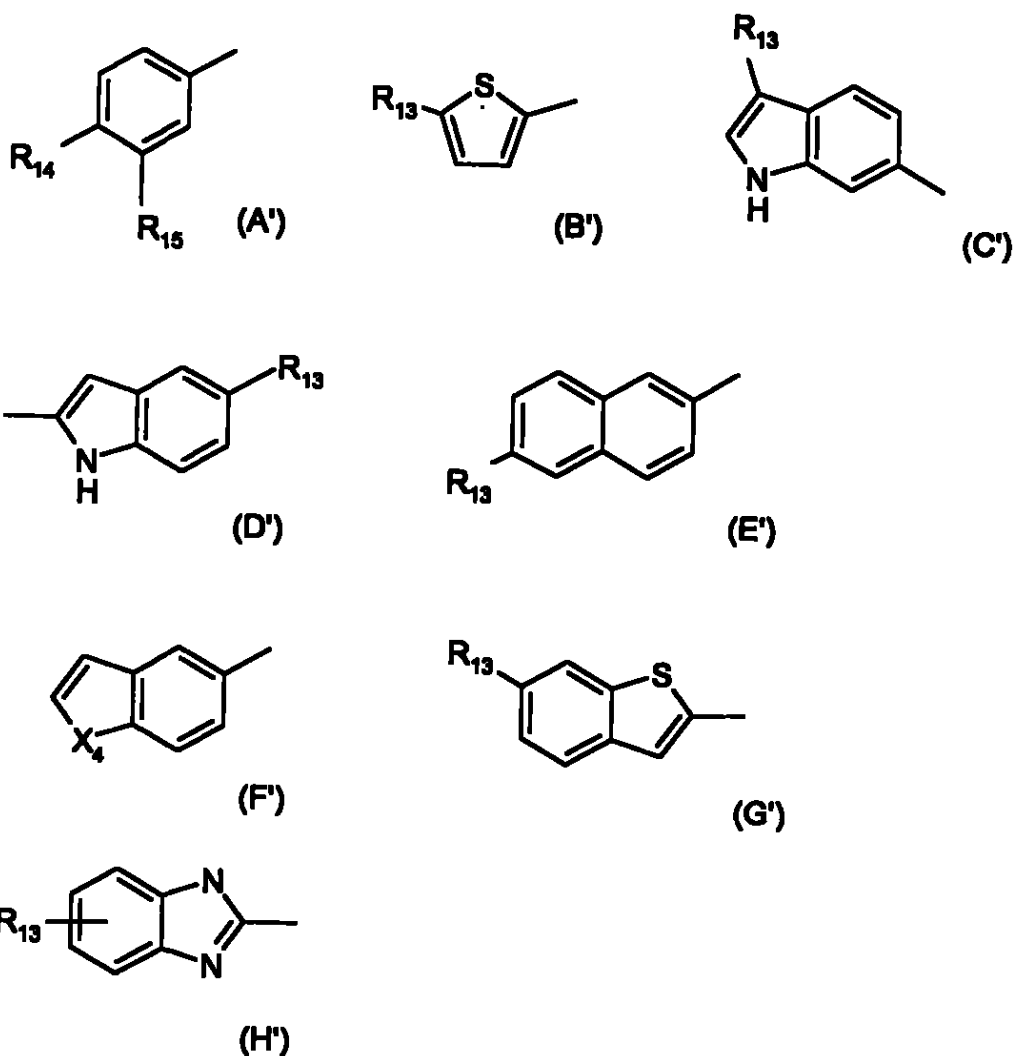
(vi) 3,4-metilenedioxifenil, 2,3-dihidroindol-6-il, 3,3-dicloro-2-oxoindol-6-il ó 1-metil-3-aminoindazol-5-il;

(vii) benzotiazol-2-il, imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il ó tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il;

(viii) 5-metilpirazol-2-il;

- (ix) 5-cloropirid-2-il;
- (x) pirid-3-il, 6-cloropirid-3-il;
- (xi) benzofur-2-il, 5-clorobenzofur-2-il, 3-metilbenzofur-2-il, 5-metilbenzofur-2-il, 6-metoxibenzofur-2-il;
- (xii) indol-2-il, 5-fluoroindol-2-il, 5-cloroindol-2-il, 5-metilindol-2-il, 5-metoxindol-2-il, 6-metoxiindol-2-il y 1-metil-indol-2-il;
- (xiii) 5-fluoroindol-6-il; ó
- (xiv) benzo[b]tiofen-2-il, 5-cloro-benzo[b]tiofen-2-il ó 6-clorobenzo[b]tiofen-2-il.

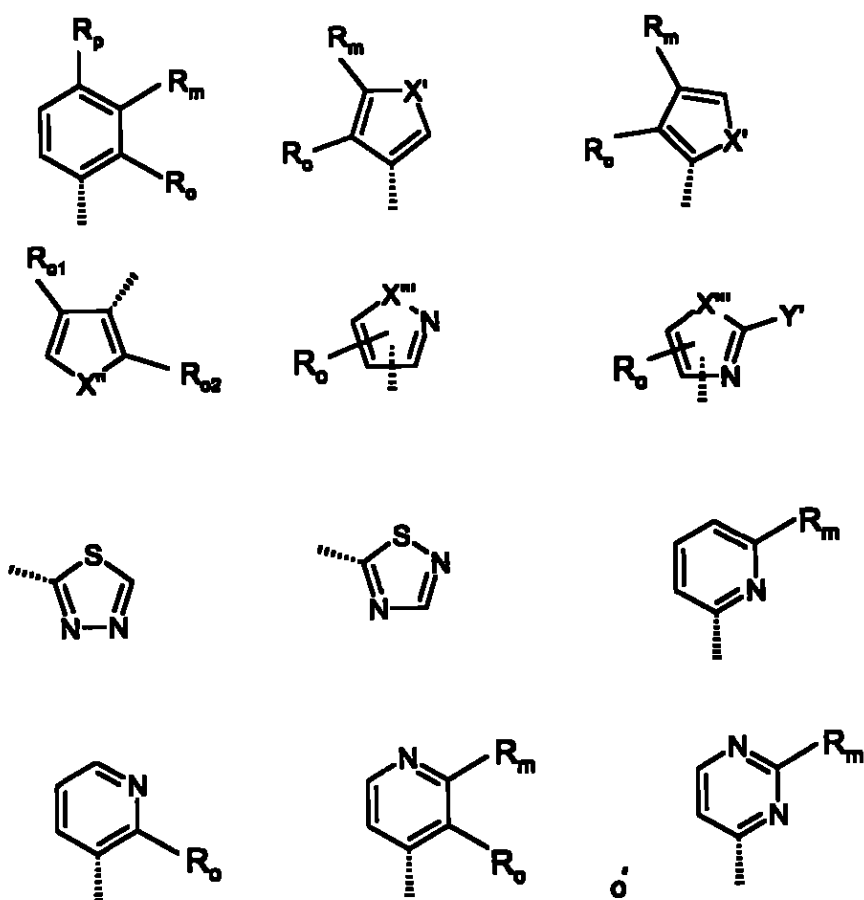
5. Un compuesto acorde con la Reivindicación 2 ó con la Reivindicación 3, en donde R_2 se selecciona del grupo conformado por las fórmulas (A') a (H'):



en donde X_4 es O ó S, R_{13} se selecciona entre hidrógeno, fluoro [excepto en el caso de (C')], cloro ó metil y R_{14} se selecciona entre hidrógeno, metil, etil, fluoro, cloro, y metoxi y R_{15} se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro y amino.

6. Un compuesto acorde con la Reivindicación 5, en donde R_2 es 4-clorofenil, 4-metoxifenil, 3-amino-4-clorofenil, indol-2-il, 5-cloroindol-2-il, indol-6-il, 3-cloroindol-6-il ó 3-metilindol-6-il.

7. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde Cy se selecciona entre:



en donde:

X' se selecciona entre O, S y NMe;

X'' se selecciona entre O y S;

X''' se selecciona entre O, S, NH y NMe;

Y' se selecciona entre hidrógeno, amino y metil;

R_o se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro, trifluorometil, metoxi, metiltio, metilsulfinil y metilsulfonil;

R_m se selecciona entre hidrógeno, metil, fluoro, cloro, trifluorometil, metoxi, metiltio, metilsulfinil, metilsulfonil, carboxi, metoxicarbonil y un grupo de la fórmula $-C(X^3)N(R^{11})R^{12}$ (en donde X^3 es O ó S y R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, metil ó etil; ó junto con el átomo de nitrógeno al cual van ligados forman un grupo pirrolidin-1-il, piperidin-1-il ó morfolino);

R_p se selecciona entre hidrógeno y fluoro; ó

R_o y R_m ó R_m y R_p forman un grupo $-OCH_2O-$; ó

R_o y R_m junto con el anillo al cual van ligados forman un anillo aril ó heteroaril de 5 ó 6 miembros (en donde el anillo heteroaril contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre);

uno entre R_{o1} y R_{o2} es hidrógeno y el otro es R_o .

8. Un compuesto acorde con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde Cy se selecciona entre fenil, 2-clorofenil, 2-metoxifenil, 4-carbamoilfenil, pirid-2-il, pirid-4-il, tien-2-il, tien3-il, furan-2-il, furan-3-il, imidazol-2-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il y quinolin-4-il.

9. Un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde R_f es un grupo $-CHR_eR_f$, $-CH_2-CHR_eR_f$ ó $-CH_2-CH_2-CHR_eR_f$.

10. Un compuesto acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 9, en donde $-CHR_eR_f$ es 2-propil, 3-pentil, ciclopentil, ciclohexil, 4-metilciclohexil, tetrahidrotio-piran-4-il, pirrolidin-3-il, 1-metilpirrolidin-3-il, 1-(2-

propil)pirrolidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metilpiperidin-4-il, 1-(2-propil)piperidin-4-il ó indan-2-il.

11. Un compuesto acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 10, en donde R_r es 1-metilpiperidin-4-il.

12. Un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en donde el átomo alfa en Y es carbono y exhibe la conformación que podría resultar de la construcción a partir de un D- α -aminoácido $NH_2-CH(Cy)-COOH$ en donde el NH_2 representa parte de X-X.

13. Un compuesto acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 1, seleccionado del grupo conformado por:

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

1-(3-Cloroindol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-[2-(4-piridinil)etil]piperazina;

1-(4-Metoxibenzoil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina;

1-(Indol-6-carbonil-D-(2-clorofenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina;

y

1-(4-Metoxibenzoil-D-(2-trifluorometilfenil)glicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)-piperazina;

y las sales fisiológicamente tolerables de éstos.

14. Un compuesto acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 13, el cual

es la 1-(indol-6-carbonil-D-fenilglicinil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina; ó una sal fisiológicamente tolerable de éste.

15. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14 en combinación con por lo menos un vehículo portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, de uso en terapia.

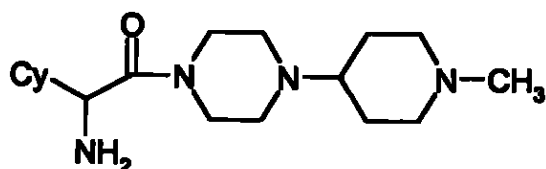
17. Uso de un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un desorden trombótico.

18. Un método de tratamiento de un animal humano o no humano para combatir un desorden trombótico, método el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad eficaz de un compuesto acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 1.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto acorde con lo reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, de uso para combatir un desorden trombótico.

20. Un compuesto de fórmula 1 acorde con lo reivindicado en la Reivindicación 1 y nombrado en cualquiera de los Ejemplos mencionados en la presente solicitud, ó una sal fisiológicamente tolerable de éste.

21. Un compuesto de fórmula



ó una sal de éste, en donde Cy corresponde a lo previamente definido en la Reivindicación 1.

268 273

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

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 presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

1
1
35
3

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 se 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 ☐

Eduardo Navarro
Firma Responsable

10-12-2002
Fecha: _____

~~27A~~
269

269

Fecha 28/08/2003 1

1

i

1

1

1

1

1

1

Source: *U.S. Census Bureau, Current Population Reports, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010, 2015, 2020, 2025, 2030, 2035, 2040, 2045, 2050, 2055, 2060, 2065, 2070, 2075, 2080, 2085, 2090, 2095, 2100, 2105, 2110, 2115, 2120, 2125, 2130, 2135, 2140, 2145, 2150, 2155, 2160, 2165, 2170, 2175, 2180, 2185, 2190, 2195, 2200, 2205, 2210, 2215, 2220, 2225, 2230, 2235, 2240, 2245, 2250, 2255, 2260, 2265, 2270, 2275, 2280, 2285, 2290, 2295, 2300, 2305, 2310, 2315, 2320, 2325, 2330, 2335, 2340, 2345, 2350, 2355, 2360, 2365, 2370, 2375, 2380, 2385, 2390, 2395, 2400, 2405, 2410, 2415, 2420, 2425, 2430, 2435, 2440, 2445, 2450, 2455, 2460, 2465, 2470, 2475, 2480, 2485, 2490, 2495, 2500, 2505, 2510, 2515, 2520, 2525, 2530, 2535, 2540, 2545, 2550, 2555, 2560, 2565, 2570, 2575, 2580, 2585, 2590, 2595, 2600, 2605, 2610, 2615, 2620, 2625, 2630, 2635, 2640, 2645, 2650, 2655, 2660, 2665, 2670, 2675, 2680, 2685, 2690, 2695, 2700, 2705, 2710, 2715, 2720, 2725, 2730, 2735, 2740, 2745, 2750, 2755, 2760, 2765, 2770, 2775, 2780, 2785, 2790, 2795, 2800, 2805, 2810, 2815, 2820, 2825, 2830, 2835, 2840, 2845, 2850, 2855, 2860, 2865, 2870, 2875, 2880, 2885, 2890, 2895, 2900, 2905, 2910, 2915, 2920, 2925, 2930, 2935, 2940, 2945, 2950, 2955, 2960, 2965, 2970, 2975, 2980, 2985, 2990, 2995, 3000, 3005, 3010, 3015, 3020, 3025, 3030, 3035, 3040, 3045, 3050, 3055, 3060, 3065, 3070, 3075, 3080, 3085, 3090, 3095, 3100, 3105, 3110, 3115, 3120, 3125, 3130, 3135, 3140, 3145, 3150, 3155, 3160, 3165, 3170, 3175, 3180, 3185, 3190, 3195, 3200, 3205, 3210, 3215, 3220, 3225, 3230, 3235, 3240, 3245, 3250, 3255, 3260, 3265, 3270, 3275, 3280, 3285, 3290, 3295, 3300, 3305, 3310, 3315, 3320, 3325, 3330, 3335, 3340, 3345, 3350, 3355, 3360, 3365, 3370, 3375, 3380, 3385, 3390, 3395, 3400, 3405, 3410, 3415, 3420, 3425, 3430, 3435, 3440, 3445, 3450, 3455, 3460, 3465, 3470, 3475, 3480, 3485, 3490, 3495, 3500, 3505, 3510, 3515, 3520, 3525, 3530, 3535, 3540, 3545, 3550, 3555, 3560, 3565, 3570, 3575, 3580, 3585, 3590, 3595, 3600, 3605, 3610, 3615, 3620, 3625, 3630, 3635, 3640, 3645, 3650, 3655, 3660, 3665, 3670, 3675, 3680, 3685, 3690, 3695, 3700, 3705, 3710, 3715, 3720, 3725, 3730, 3735, 3740, 3745, 3750, 3755, 3760, 3765, 3770, 3775, 3780, 3785, 3790, 3795, 3800, 3805, 3810, 3815, 3820, 3825, 3830, 3835, 3840, 3845, 3850, 3855, 3860, 3865, 3870, 3875, 3880, 3885, 3890, 3895, 3900, 3905, 3910, 3915, 3920, 3925, 3930, 3935, 3940, 3945, 3950, 3955, 3960, 3965, 3970, 3975, 3980, 3985, 3990, 3995, 4000, 4005, 4010, 4015, 4020, 4025, 4030, 4035, 4040, 4045, 4050, 4055, 4060, 4065, 4070, 4075, 4080, 4085, 4090, 4095, 4100, 4105, 4110, 4115, 4120, 4125, 4130, 4135, 4140, 4145, 4150, 4155, 4160, 4165, 4170, 4175, 4180, 4185, 4190, 4195, 4200, 4205, 4210, 4215, 4220, 4225, 4230, 4235, 4240, 4245, 4250, 4255, 4260, 4265, 4270, 4275, 4280, 4285, 4290, 4295, 4300, 4305, 4310, 4315, 4320, 4325, 4330, 4335, 4340, 4345, 4350, 4355, 4360, 4365, 4370, 4375, 4380, 4385, 4390, 4395, 4400, 4405, 4410, 4415, 4420, 4425, 4430, 4435, 4440, 4445, 4450, 4455, 4460, 4465, 4470, 4475, 4480, 4485, 4490, 4495, 4500, 4505, 4510, 4515, 4520, 4525, 4530, 4535, 4540, 4545, 4550, 4555, 4560, 4565, 4570, 4575, 4580, 4585, 4590, 4595, 4600, 4605, 4610, 4615, 4620, 4625, 4630, 4635, 4640, 4645, 4650, 4655, 4660, 4665, 4670, 4675, 4680, 4685, 4690, 4695, 4700, 4705, 4710, 4715, 4720, 4725, 4730, 4735, 4740, 4745, 4750, 4755, 4760, 4765, 4770, 4775, 4780, 4785, 4790, 4795, 4800, 4805, 4810, 4815, 4820, 4825, 4830, 4835, 4840, 4845, 4850, 4855, 4860, 4865, 4870, 4875, 4880, 4885, 4890, 4895, 4900, 4905, 4910, 4915, 4920, 4925, 4930, 4935, 4940, 4945, 4950, 4955, 4960, 4965, 4970, 4975, 4980, 4985, 4990, 4995, 5000, 5005, 5010, 5015, 5020, 5025, 5030, 5035, 5040, 5045, 5050, 5055, 5060, 5065, 5070, 5075, 5080, 5085, 5090, 5095, 5100, 5105, 5110, 5115, 5120, 5125, 5130, 5135, 5140, 5145, 5150, 5155, 5160, 5165, 5170, 5175, 5180, 5185, 5190, 5195, 5200, 5205, 5210, 5215, 5220, 5225, 5230, 5235, 5240, 5245, 5250, 5255, 5260, 5265, 5270, 5275, 5280, 5285, 5290, 5295, 5300, 5305, 5310, 5315, 5320, 5325, 5330, 5335, 5340, 5345, 5350, 5355, 5360, 5365, 5370, 5375, 5380,*

1

1

1

1

1

1

5



275
270

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
El Lilly and Company

Oficio N° 07231

ASUNTO:	Radicación N°	02-112072
	Solicitud Internacional	PCT/GB01/02553
	Fecha inicio fase nacional	13-01-2003
	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).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

05 SET. 2003 .

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.