

COMPUESTO DE PIRIDINA BICÍCLICA

Campo técnico

[0001]

La presente invención se relaciona con un compuesto de piridina bicíclica o una sal del mismo que es útil como un fármaco, especialmente un fármaco para tratar la nocturia, y como un fármaco que contiene dicho compuesto como ingrediente activo.

Antecedentes

[0002]

La nocturia es un síntoma del tracto urinario inferior definida como "la molestia que el individuo tiene por levantarse a la noche una o más veces para orinar" (Neurourol Urodyn 2002; 21: 167-178). La prevalencia de la nocturia aumenta con la edad (J Urol 2010; 184: 440-446), y los principales pacientes con nocturia son adultos mayores. Deteriora la calidad de vida (QOL) ya que altera el sueño (Eur Urol 2010; 57: 488-498) y aumenta el riesgo de fractura. Las causas de nocturia son poliuria global, poliuria nocturna, capacidad reducida de vejiga, y trastornos del sueño, pero en muchos pacientes la nocturia es considerada multifactorial (Eur Urol 2012; 62: 877-890). La poliuria nocturna se define por un volumen de orina nocturna mayor al 33% del volumen de orina de 24 horas y está presente en aproximadamente el 80% de los pacientes con nocturia (J Urol 2011; 186: 1358-1363).

[0003]

La arginina-vasopresina (a continuación, abreviada como AVP) es una hormona antidiurética que es un péptido que consiste en nueve aminoácidos, y es biosintetizada y secretada en el eje hipotálamo-hipofisario. Los receptores

de AVP se clasifican en tres subtipos: V1a, V1b, y V2. Las principales acciones farmacológicas conocidas de AVP en la periferia son vasoconstricción a través del receptor V1a, y antidiuresis a través del receptor V2. La AVP actúa sobre los túbulos renales para promover la reabsorción renal de agua, disminuyendo el volumen de orina. Por esta razón, se asume que la secreción nocturna disminuida de AVP con la edad es una causa del volumen aumentado de orina nocturna (J Int Med 1991; 229: 131-134, BJU Int 2004; 94: 571-575).

[0004]

Se espera que la estimulación del receptor V2 mejore la nocturia. La desmopresina (a continuación, abreviado como dDAVP) es un agonista selectivo del receptor V2 usado para tratar pacientes con nocturia, y se informa que disminuye el volumen de orina nocturna y el número de micciones nocturnas, para brindar una duración prolongada de sueño inicial no alterado (J Urol 2013; 190: 958-964, y J Urol 2013; 190: 965-972). Desafortunadamente, los agonistas del receptor V2 teóricamente inducen la retención de fluidos y aumentan los riesgos de hiponatremia. Está reportado que los agonistas del receptor V2 deben administrarse con precaución y debe monitorearse el nivel de sodio sérico en adultos mayores los cuales son la mayor parte de los pacientes con nocturia (Neurourol Urodyn 2004; 23: 302-305).

[0005]

La leucina aminopeptidasa placentaria (a continuación, abreviado como P-LAP) es una enzima que degrada L-leucina- β -naftilamida, oxitocina y AVP (Arch Biochem Biophys 1992; 292: 388-392), y fue clonada como una aminopeptidasa por Rogi y col. en el año 1996 (J Biol Chem 1996; 271: 56-61). La aminopeptidasa regulada por insulina (a continuación, abreviado como

IRAP) clonada por Keller y col. de almohadillas de grasa del epidídimo tiene una homología del 87% con la P-LAP humana. La IRAP posteriormente se sugirió que era una aminopeptidasa que escinde AVP y se informó que era un homólogo en rata de la P-LAP humana (J Biol Chem 1995; 270: 23612-23618, Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: E1092-E1102). El receptor IV de angiotensina (AT₄) aislado de adrenales bovinas también se sugiere que es una IRAP debido a estudios bioquímicos y farmacológicos (J Biol Chem 2001; 276: 48623-48626).

[0006]

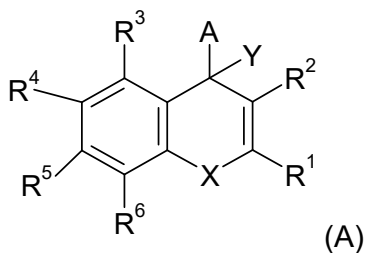
Los experimentos que usan ratones con ablación génica de P-LAP indican que la administración de AVP en ratones de tipo salvaje y ratones con ablación génica de P-LAP produce una gran reducción en el volumen de orina de 24 horas los ratones con ablación génica de P-LAP, a pesar de que no se observa una diferencia significativa en el volumen de orina de 24 horas entre los ratones de tipo salvaje y con ablación génica de P-LAP. Se sugiere que el posible involucramiento de P-LAP en la regulación del volumen de orina por medio de la degradación de AVP (NPL 1).

[0007]

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

[0008]

[Fórmula Química 1]



donde X es O, NR' o S, y otros símbolos se definen como en las PTL 1 y 2.

[0009]

Los análogos tripeptídicos de AT₄ con estructura anular de 13 a 14 miembros exhiben excelente actividad inhibitoria de IRAP (NPL 2).

[0010]

Sin embargo, no se han reportado agentes antidiuréticos ni agentes terapéuticos para la nocturia en base a un mecanismo mediado por P-LAP (o IRAP).

[0011]

Bajo tales circunstancias, existe una necesidad de un agente antidiurético seguro que sea adecuado para tratar la nocturia.

Lista de citas

Literatura de Patentes

[0012. [PTL 1] WO 2006/026832

[PTL 2] WO 2009/065169

Literatura de no Patentes

[0013. [NPL 1] Life Sciences 84 (2009) 668-672

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

Síntesis de la Invención

Problema técnico

[0014]

La presente invención provee un compuesto útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, específicamente una composición farmacéutica para tratar la nocturia.

Medios para resolver el problema

[0015]

Los inventores han asumido que la inhibición de la actividad nocturna de P-LAP, por ejemplo aminopeptidasa que escinde AVP, podría mantener y/o aumentar un nivel endógeno de AVP para mejorar el efecto antidiurético, que podría contribuir a un número disminuido de micciones nocturnas, y han estudiado extensamente compuestos que inhiben a P-LAP (que incluye IRAP de rata, un homólogo de la P-LAP humana).

[0016]

Como resultado, los inventores han encontrado que un compuesto representado por la Fórmula (I) de más adelante tiene una excelente actividad inhibitoria de P-LAP. Los inventores han evaluado los efectos antidiuréticos en ratas con sobrecarga de agua y han encontrado que el compuesto representado por la Fórmula (I) aumenta los niveles de AVP endógena por inhibir a P-LAP y consecuentemente reduce la producción de orina. En base a estos hallazgos, los inventores han realizado la presente invención.

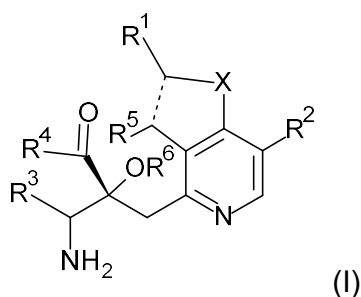
[0017]

La presente invención se relaciona con un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo y

un excipiente:

[0018]

Fórmula Química 2



[0019]

donde, X es O o S;

una línea punteada es una unión simple o una unión doble;

R¹ es alquilo inferior que opcionalmente tiene entre uno y cuatro sustituyentes que se seleccionan del grupo G¹, cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G², o -alquilenos inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G²);

R² y R⁵ son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior o cicloalquilo;

R³ es -alquilenos inferior-X³-alquilo inferior, -alquilenos inferior-X³-alquilenos inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G²), -alquilenos inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G²), o -alquilenos inferior-X³-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G²);

X^3 es O o $S(O)_n$, donde n es 0, 1, o 2;

R^4 es OH, NH_2 , o -O-alquilo inferior y R^6 es H; o R^4 y R^6 están conectados entre sí para formar, junto con $-C(=O)-C-O-$ al cual están unidos, 2,2-di(alquilo inferior)-4-oxo-1,3-dioxolano-5,5-diilo;

el grupo G^1 consiste en halógeno, OH, -O-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, y -O-(halogenoalquilo inferior); y

el grupo G^2 consiste en alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo inferior, OH, -O-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, y -O-halogenoalquilo inferior.

[0020]

Como se usa en la presente, si se usa un símbolo en una fórmula química también se usa en otra fórmula química, los símbolos idénticos tienen la misma definición, a menos que se especifique de otra forma.

[0021]

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo. La composición farmacéutica abarca un agente para tratar la nocturia. La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica para tratar la nocturia que comprende el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente.

[0022]

La presente invención también se relaciona con el uso del compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para la producción de una composición farmacéutica para tratar la nocturia, el uso del compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para tratar la nocturia, el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo para tratar la

nocturia, y un método para tratar nocturia que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo. Como se usa en la presente, "sujeto" es un humano o animal no humano que necesita un tratamiento terapéutico, y en una forma de realización, un humano que necesita el tratamiento terapéutico.

Efectos de la invención

[0023]

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibitoria contra P-LAP, por ejemplo la enzima que degrada AVP, y mantiene y/o aumenta un nivel de AVP endógena para reducir la producción de orina. Por lo tanto se espera que dicho compuesto se use como agente para tratar la nocturia, y también se espera que se use como agente para tratar cualquier otra disfunción incapacitante o poliuria asociada con un nivel disminuido de AVP, tal como polaquiuria, incontinencia urinaria, y enuresis nocturna.

Descripción de las formas de realización

[0024]

A continuación, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado que tiene entre uno y diez átomos de carbono (a continuación, abreviado como C_{1-10}); específicamente, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, 3-etilpentilo, 4-etilhexilo, 4-etilheptilo, n-hexilo, isohexilo, isoheptilo, isooctilo, hexan-2-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo. En una forma de realización, el "alquilo inferior" es un C_{1-6} alquilo

lineal o ramificado, en una forma de realización, un C_{1-4} alquilo; en una forma de realización, el "alquilo inferior" es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo; en una forma de realización, metilo o etilo.

[0025]

EL "alquilo inferior" en la definición de R^1 es, en una forma de realización, metilo, etilo, propilo, n-butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilhexilo, n-heptilo o isoheptilo; en una forma de realización, etilo, n-butilo, n-pentilo o isopentilo.

[0026]

El "alquilo inferior" en el "-alquilenio inferior- X^3 -alquilo inferior" en la definición de R^3 es, en una forma de realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, isohexilo, isoheptilo, isooctilo, 3-etilpentilo, 4-etilhexilo, 4-etilheptilo, n-hexilo, hexan-2-ilo, 4-metilpentan-2-ilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3-dimetilpentilo o 3,3-dimetilbutilo; en una forma de realización, un C_{1-4} alquilo. En una forma de realización, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo. En una forma de realización, metilo o etilo.

[0027]

El "alquilenio inferior" es un C_{1-10} alquilenio lineal o ramificado; específicamente, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, metilmetileno, propileno, 2-metiltrimetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno o 1,1,2,2-tetrametiletileno. En una forma de realización, un C_{1-6} alquilenio; en una forma de realización, un C_{1-4} alquilenio; en una forma de realización, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno o 2-metiltrimetileno; en una forma de realización, metileno, etileno

o trimetileno. El "alquileo inferior" es, en una forma de realización, metileno o etileno; en una forma de realización, metileno.

[0028]

El "halógeno" es F, Cl, Br o I; y en una forma de realización, Cl.

[0029]

El "halogenoalquilo inferior" es un C_{1-10} alquilo lineal o ramificado sustituido por uno o más halógenos. El "halogenoalquilo inferior" es, en una forma de realización, un C_{1-6} alquilo sustituido por entre uno y cinco halógenos; en una forma de realización, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluoropropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, difluorometilo, fluorometilo o clorometilo; y en una forma de realización, trifluorometilo.

[0030]

El "cicloalquilo" es un grupo C_{3-12} anular hidrocarbonado saturado que está opcionalmente entrecruzado y opcionalmente forma un anillo espiro. El " C_{3-12} cicloalquilo" es, específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,0]hexilo, biciclo[3,1,1]heptilo, adamantilo, espiro[2,5]octilo, espiro[3,5]nonilo o espiro[4,5]decilo. En una forma de realización, un " C_{3-10} cicloalquilo"; en una forma de realización, un " C_{3-8} cicloalquilo"; en una forma de realización, un " C_{3-6} cicloalquilo". El "cicloalquilo" es, en una forma de realización, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; en una forma de realización, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo; en una forma de realización, ciclopropilo. En una forma de realización, ciclopropilo o ciclobutilo.

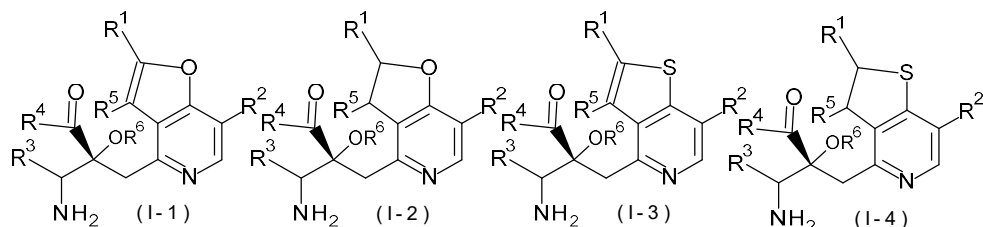
[0031]

El compuesto representado por la Fórmula (I) incluye los compuestos

que tienen uno cualquiera de los 4 tipos de anillo representados por las siguientes fórmulas. La Fórmula (I-1) es un compuesto que tiene un anillo furo[3,2-c]piridina donde X es O, una línea punteada es una unión doble; la Fórmula (I-2) es un compuesto que tiene un anillo dihidrofuro[3,2-c]piridina donde X es O, una línea punteada es una unión simple; La Fórmula (I-3) es un compuesto que tiene un anillo tieno[3,2-c]piridina donde X es S, una línea punteada es una unión doble; y la Fórmula (I-4) es un compuesto que tiene un anillo dihidrotieno[3,2-c]piridina donde X es S, una línea punteada es una unión simple. En una forma de realización, el compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo es el compuesto de Fórmula (I-1), Fórmula (I-2) o Fórmula (I-3), o una sal del mismo; en una forma de realización, el compuesto de Fórmula (I-1) o una sal del mismo.

[0032]

Fórmula Química 3

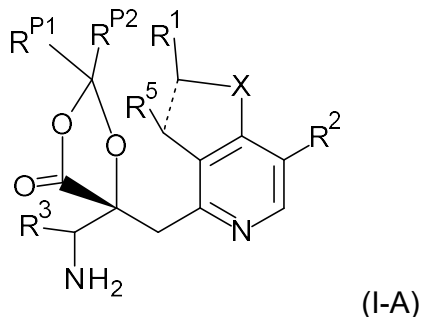


[0033]

La frase "R⁴ y R⁶ están conectados entre sí para formar, junto con - C(=O)-C-O- al cual están unidos, 2,2-di(alquilo inferior)-4-oxo-1,3-dioxolano-5,5-diilo" se refiere a que el compuesto representado por la Fórmula (I) incluye los compuestos representados por la siguiente Fórmula (I-A).

[0034]

Fórmula Química 4



donde, R^{P1} y R^{P2} son iguales o diferentes entre sí, y son un alquilo inferior, en una forma de realización, ambos R^{P1} y R^{P2} representan metilo.

[0035]

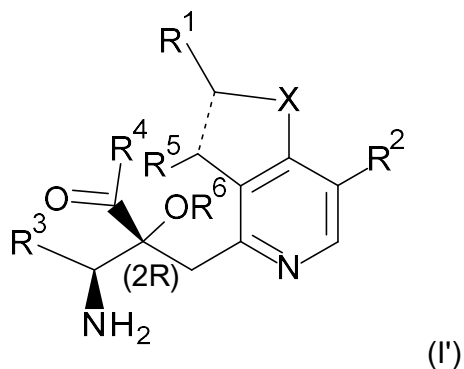
En la presente memoria descriptiva, "opcionalmente tiene sustituyentes" se refiere a que el grupo específico no está sustituido o tiene sustituyentes; específicamente, "opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes" se refiere a que el grupo específico no está sustituido o tiene entre uno y cinco sustituyentes. Si el grupo específico tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0036]

El compuesto representado por la Fórmula (I) tiene al menos dos átomos de carbono asimétricos. Un átomo de carbono asimétrico unido a $-C(O)R^4$ (posición 2) tiene configuración (R), y el átomo de carbono vecino unido a $-NH_2$ (posición 3) puede tener la configuración (R) o (S), y el compuesto representado por la Fórmula (I) incluye el isómero (R) o (S) en la posición 3, y una mezcla de los mismos. En una forma de realización, el compuesto representado por la Fórmula (I) es un compuesto representado por la Fórmula (I') o una sal del mismo:

[0037]

Fórmula Química 5



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

[0038]

El compuesto representado por la Fórmula (I) puede tener isómeros tautómeros y geométricos, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. El compuesto representado por la Fórmula (I) también incluye isómeros tautómeros y geométricos separados, y mezclas de los mismos.

[0039]

El compuesto representado por la Fórmula (I) también puede tener estereoisómeros en base a un átomo de carbono asimétrico diferente de aquellos descritos precedentemente o la porción sulfóxido, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. El compuesto representado por la Fórmula (I) también incluye estereoisómeros separados y mezclas de los mismos.

[0040]

La presente invención también abarca un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la Fórmula (I). Un profármaco

farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo como resultado de solvólisis o bajo condiciones fisiológicas. Los ejemplos de un grupo que forman un profármaco se describen en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), "Iyakuhi no Kaihatsu (Pharmaceutical Research y Development)" (Hirokawa-Shoten Ltd.), 1990, Vol. 7, "Bunshi Sekkei (Drug Molecular Design)", pp. 163-198, o "Prodrugs and targeted delivery" (Wiley-VCH 2011) Methods and principles in medicinal chemistry, volumen 47.

[0041]

La sal del compuesto representado por la Fórmula (I) es una sal aceptable farmacéuticamente del compuesto representado por la Fórmula (I). El compuesto representado por la Fórmula (I) puede formar una sal de adición ácida o una sal con una base, dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. Los ejemplos específicos de la sal incluyen sales de adición ácida con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; sales de adición ácida con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, y ácido glutámico; sales con cationes metálicos tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y aluminio; sales con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, y etanolamina; sales con diferentes aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetilleucina, lisina, y ornitina; y sales de

amonio.

[0042]

La presente invención también abarca diferentes hidratos, solvatos, y polimorfos cristalinos del compuesto representado por la Fórmula (I) y una sal del mismo. La presente invención también abarca diferentes compuestos marcados con un isótopo radiactivo o no radiactivo.

[0043]

Algunas formas de realización del compuesto representado por la Fórmula (I) se muestran a continuación.

[0044]

(1-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es O o S, y una línea punteada es una unión simple o una unión doble.

(1-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es O, y una línea punteada es una unión simple o una unión doble; o X es S, y una línea punteada es una unión doble.

(1-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es O, y una línea punteada es una unión simple o una unión doble.

(1-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es O, y una línea punteada es una unión doble.

(1-5) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es O, y una línea punteada es una unión simple.

(1-6) El compuesto o una sal del mismo, en donde X es S, y una línea punteada es una unión doble.

[0045]

(2-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R¹ es alquilo inferior

que opcionalmente tiene entre uno y cuatro sustituyentes que se seleccionan del grupo G^1 , cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G^2 , o -alquileo inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G^2).

(2-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es alquilo inferior que opcionalmente tiene entre uno y cuatro sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, OH, y -O-alquilo inferior; cicloalquilo el cual se sustituye opcionalmente con entre uno y dos alquiles inferiores; o -alquileo inferior-(cicloalquilo el cual se sustituye opcionalmente con entre uno y dos alquiles inferiores).

(2-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es alquilo inferior que opcionalmente tiene entre uno y cuatro sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno y OH; cicloalquilo; o -alquileo inferior-cicloalquilo.

(2-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo, o -alquileo inferior-cicloalquilo.

(2-5) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es alquilo inferior o -alquileo inferior-cicloalquilo.

(2-6) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es n-butilo, isopentilo, ciclopentilo o 2-ciclopropiletilo.

(2-7) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es n-butilo o 2-ciclopropiletilo.

(2-8) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es n-butilo.

(2-9) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^1 es 2-

ciclopropiletilo.

[0046]

(3-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileo inferior- X^3 -alquilo inferior, -alquileo inferior- X^3 -alquileo inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G^2), -alquileo inferior-(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G^2), o -alquileo inferior- X^3 -(cicloalquilo que opcionalmente tiene entre uno y cinco sustituyentes que se seleccionan del grupo G^2); X^3 es O o $S(O)_n$, donde n es 0, 1 o 2.

(3-2) El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la forma de realización (3-1), en donde R^3 es -alquileo inferior- X^3 -alquilo inferior, -alquileo inferior- X^3 -alquileo inferior-(cicloalquilo el cual se sustituye opcionalmente con entre uno y dos alquilos inferiores), -alquileo inferior-(cicloalquilo el cual se sustituye opcionalmente con entre uno y dos alquilos inferiores), o -alquileo inferior- X^3 -(cicloalquilo el cual se sustituye opcionalmente con entre uno y dos alquilos inferiores).

(3-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileo inferior- $S(O)_n$ -alquilo inferior, -alquileo inferior-O-alquileo inferior-cicloalquilo, -alquileo inferior-S-alquileo inferior-cicloalquilo, -alquileo inferior-cicloalquilo, o -alquileo inferior-S-cicloalquilo.

(3-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileo inferior-S-alquilo inferior, -alquileo inferior-O-alquileo inferior-cicloalquilo, -alquileo inferior-S-alquileo inferior-cicloalquilo, -alquileo inferior-cicloalquilo, o -alquileo inferior-S-cicloalquilo.

(3-5) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileo

inferior-S-alquilo inferior, o -alquileno inferior-cicloalquilo.

(3-6) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileno inferior-S-alquilo inferior.

(3-7) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es -alquileno inferior-cicloalquilo.

(3-8) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es metiltiometilo, etiltiometilo, n-propiltiometilo, isopropiltiometilo, isobutiltiometilo, ciclopropilmetiltiometilo, ciclopropilmetiloximetilo, 2-ciclopropiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 2-ciclobutiletilo o ciclobutiltiometilo.

(3-9) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^3 es metiltiometilo, etiltiometilo o 2-ciclopropiletilo.

[0047]

(4-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 y R^5 son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior o cicloalquilo.

(4-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 y R^5 son iguales o diferentes entre sí, y son H o alquilo inferior.

(4-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 es H o alquilo inferior, y R^5 es H.

(4-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 y R^5 son ambos H.

(4-5) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 es alquilo inferior, y R^5 es H.

(4-6) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^2 es metilo, y R^5 es H.

[0048]

(5-1) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^4 es OH, NH_2 o -O-

alquilo inferior y R^6 es H; o R^4 y R^6 están conectados entre sí para formar, junto con $-C(=O)-C-O-$ al cual están unidos, 2,2-di(alquilo inferior)-4-oxo-1,3-dioxolano-5,5-diilo.

(5-2) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^4 es OH, NH_2 o -O-alquilo inferior y R^6 es H.

(5-3) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^4 es OH o -O-alquilo inferior y R^6 es H.

(5-4) El compuesto o una sal del mismo, en donde R^4 es OH y R^6 es H.

[0049]

(6) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de cualquiera de las formas de realización (1-1) a (1-6), cualquiera de las formas de realización (2-1) a (2-9), cualquiera de las formas de realización (3-1) a (3-9), cualquiera de las formas de realización (4-1) a (4-6), y cualquiera de las formas de realización (5-1) a (5-4). Específicamente se incluyen las siguientes combinaciones, pero el compuesto o una sal del mismo no se limita a las mismas.

(6-1) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-1), (2-1), (3-1), (4-1), y (5-2).

(6-2) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-1), (3-1), (4-1), y (5-2).

(6-3) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-4), (2-1), (3-1), (4-1), y (5-2).

(6-4) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-5), (2-1), (3-1), (4-1), y (5-2).

(6-5) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una

combinación de las formas de realización (1-6), (2-1), (3-1), (4-1), y (5-2).

(6-6) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-2), (3-2), (4-2), y (5-2).

(6-7) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-3), (3-3), (4-2), y (5-2).

(6-8) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-4), (3-4), (4-3), y (5-4).

(6-9) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-4), (2-5), (3-5), (4-3), y (5-4).

(6-10) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-4), (2-6), (3-6), (4-5), y (5-4).

(6-11) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-4), (2-7), (3-6), (4-4), y (5-4).

(6-12) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-4), (2-7), (3-7), (4-4), y (5-4).

(6-13) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-8), (3-8), (4-3), y (5-4).

(6-14) El compuesto o una sal del mismo, de acuerdo con una combinación de las formas de realización (1-2), (2-9), (3-9), (4-3), y (5-4).

[0050]

El compuesto representado por la Fórmula (I) es, en una forma de realización, un compuesto representado por la Fórmula (I') de acuerdo con cualquiera de las formas de realización (6) o (6-1) a (6-14).

[0051]

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo es, en

una forma de realización, un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una sal del mismo.

Ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-4-(etilsulfanil)-2-hidroxibutanoico, ácido (2R,3S)-3-amino-5-ciclopropil-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxipentanoico, ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico, y ácido (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butil-7-metilfuro[3,2-c]piridin-4-il)metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico.

[0052]

Métodos de preparación

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede prepararse usando las características en base a la estructura básica o el tipo de sustituyentes y por aplicación de diferentes métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional por un grupo protector adecuado (un grupo que puede ser convertido fácilmente al grupo funcional) en el estadio desde el material de partida a un intermediario puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupos funcionales en la tecnología de producción en algunos casos. Dicho grupo protector puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ta edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de estos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, puede obtenerse el compuesto deseado por introducción del grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminación del grupo protector según sea necesario.

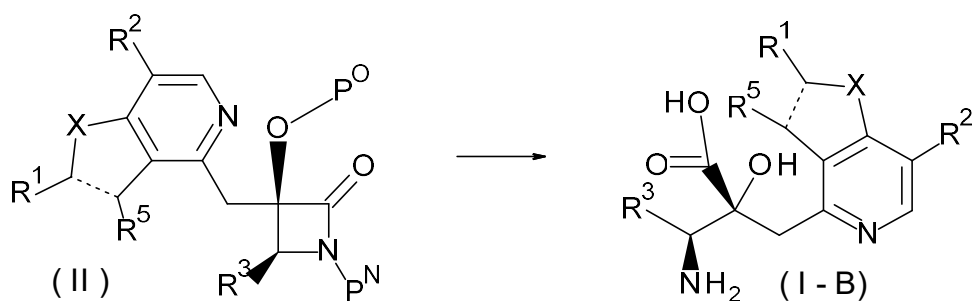
[0053]

De aquí en adelante, se describirán los métodos de preparación representativos del compuesto representado por la fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también puede realizarse en referencia a las Referencias adjuntas a la presente descripción. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos como se muestra más adelante.

[0054]

(Proceso de producción 1)

Fórmula Química 6



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

[0055]

El compuesto (I-B) en donde R^4 es OH en la Fórmula (I) puede prepararse por apertura del anillo y desprotección del compuesto (II).

[0056]

En esta reacción, se usa el compuesto (II) y un reactivo hidrolítico en cantidades equivalentes, o en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita usualmente durante entre 0,1 horas y cinco días en un solvente que es inerte para la reacción a entre enfriamiento y calentamiento a reflujo. Los ejemplos

del solvente usados en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y n-propanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano y similares. En algunos casos, preferiblemente se usa un solvente mezclado de dichos solventes y agua para la reacción. Los ejemplos del reactivo hidrolítico usado en la presente no se limitan particularmente, pero incluyen bases tales como solución acuosa de hidróxido de sodio y solución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar el compuesto (II) con una base y luego con un ácido, o tratarlo con un ácido y luego con una base.

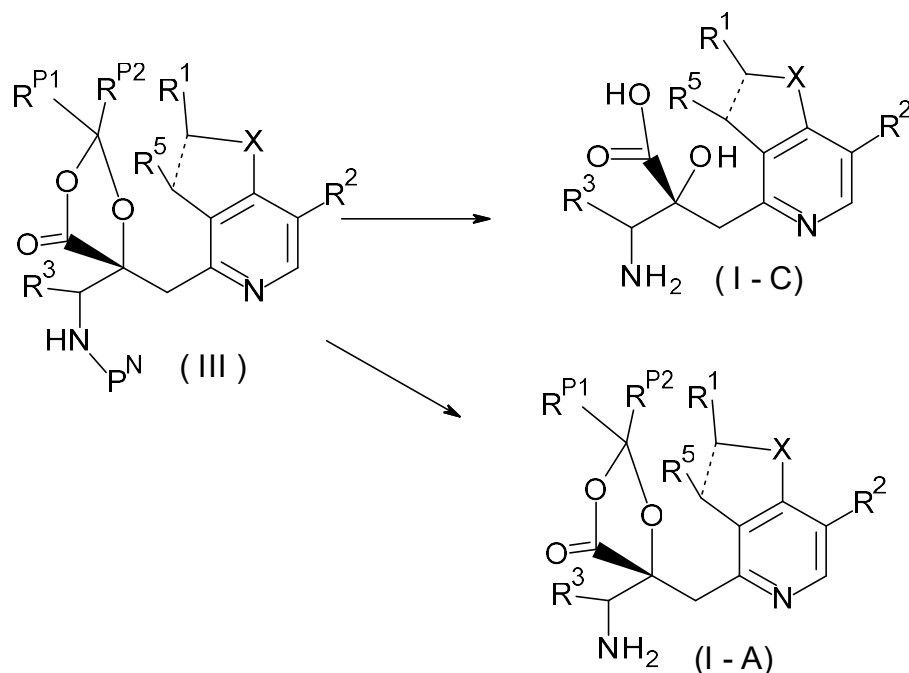
[0057]

Los ejemplos de P^O , el grupo protector para un grupo hidroxilo, incluyen metoximetilo, benciloximetilo y similares. Los ejemplos de P^N , el grupo protector para un grupo amino, incluyen metoximetilo, benciloximetilo y similares.

[0058]

(Procesos de producción 2)

Fórmula Química 7



[0059]. El compuesto (I-C) puede prepararse por desprotección del compuesto (III).

[0060]

En esta reacción, se usa el compuesto (III) y un reactivo desprotector en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y la mezcla se agita usualmente durante entre 0,1 horas y cinco días en un solvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un solvente, a entre enfriamiento y calentamiento a reflujo. Los ejemplos del solvente usado en la presente no se limitan particularmente, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y n-propanol; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo; 1,4-dioxano; N,N-dimetilformamida; tetrahidrofurano y similares. En algunos casos, preferiblemente se usa un solvente mezcla de dicho o dichos solventes y agua

para la reacción. Los ejemplos del reactivo desprotector no se limitan particularmente, pero incluyen bases tales como solución acuosa de hidróxido de sodio y solución acuosa de hidróxido de potasio; y ácidos tales como ácido clorhídrico y ácido trifluoroacético. En algunos casos, se prefiere tratar al compuesto (III) con una base y luego con un ácido, o tratarlo con un ácido y luego con una base.

[0061]

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

[0062]

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

[0063]

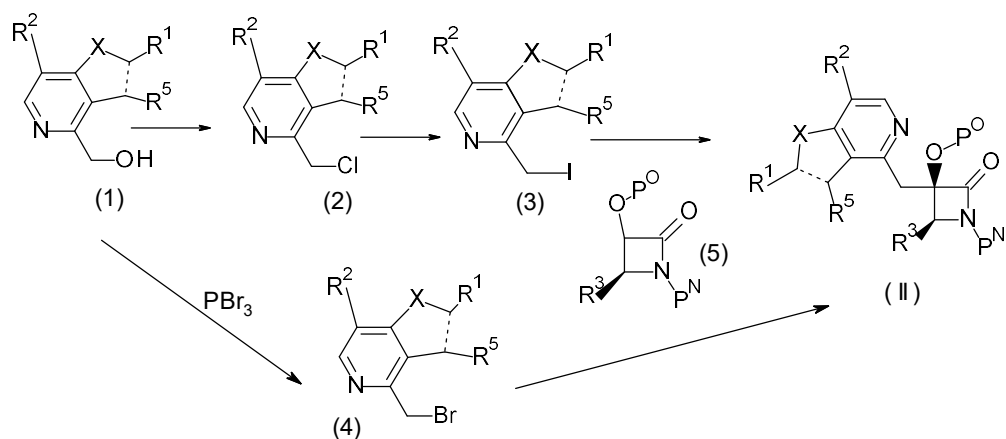
(Otros procesos de producción)

Un compuesto de Fórmula (I) preparado mediante los respectivos procesos de producción puede usarse como un material de partida y es sometido a una reacción de modificación química generalmente usada por aquellos versados en el arte, tal como esterificación y amidación, para dar otros compuestos representados por la Fórmula (I).

[0064]

(Síntesis de Material de partida 1)

Fórmula Química 8



[0065]

El compuesto (2) puede prepararse mediante la halogenación de un grupo hidroxilo del compuesto (1) usando cloruro de tionilo y similares, y el compuesto (3) puede prepararse mediante la iodación del compuesto (2) por la reacción de Finkelstein.

[0066]

Referencia

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

[0067]

El compuesto (II) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (3) con el compuesto (5).

En esta reacción, se usan los compuestos (3) y (5) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, la mezcla se agita usualmente durante entre 0,1 horas y cinco días en un solvente que es inerte para la reacción en presencia de una base a entre enfriamiento y temperatura ambiente, preferiblemente bajo enfriamiento. Los ejemplos del solvente usados en la presente no se limitan particularmente, pero incluyen

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano; hexano y una mezcla de los mismos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como diisopropilamida de litio trietilamina, diisopropiletilamina, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno, n-butililitio y tert-butoxido de potasio; y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio e hidruro de sodio.

[0068]

Referencia

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

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

[0069]

De manera alternativa, el compuesto (II) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (4), el cual es el compuesto (1) bromado con PBr_3 , y el compuesto (5). En esta reacción, los compuestos (5) se tratan con diisopropilamida de litio bajo atmósfera de argón, la mezcla posteriormente se agitó usualmente durante entre 1 hora y cinco días, a entre enfriamiento y temperatura ambiente, preferiblemente bajo enfriamiento, en un solvente que es inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

[0070]

Referencia

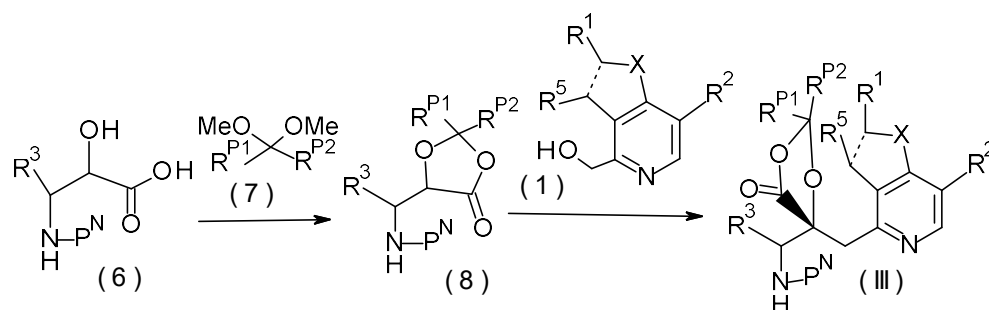
Molecules, 2004, 9(5), 365-372

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

[0071]

(Síntesis de Material de partida 2)

Fórmula Química 9



[0072]

El compuesto (8) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7) en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio o ácido p-toluenosulfónico. En esta reacción, una mezcla de los compuestos (6) y (7) se agita durante entre una hora y cinco días en un solvente que es inerte para la reacción en presencia de p-toluenosulfonato de piridinio o ácido p-toluenosulfónico a entre enfriamiento y calentamiento, preferiblemente a una temperatura entre 40 y 120°C. Los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo.

[0073]

Los ejemplos de P^N, el grupo protector para un grupo amino, incluyen

tert-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, metoximetilo, benciloximetilo y similares.

[0074]

El compuesto (III) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto (8) con el compuesto (1). La reacción puede llevarse a cabo mediante el mismo método que en la síntesis del compuesto (II) a partir del compuesto (1) usando el compuesto (5) descrito en la Síntesis de Material de partida 1.

[0075]

Un compuesto (III) que tiene una configuración deseada puede prepararse a partir del compuesto de partida (6) en el cual el carbono asimétrico unido al -NHP^{N} tiene una configuración específica. En algunos casos, se prefiere agregar trimetilclorosilano al momento de la reacción de los compuestos (8) y (1), dependiendo de la configuración del carbono asimétrico unido a -NHP^{N} . Cuando una mezcla en la cual las configuraciones de los carbonos asimétricos unidos a -NHP^{N} son R y S se usa como compuesto de partida, se prefiere combinar una técnica de resolución óptica general.

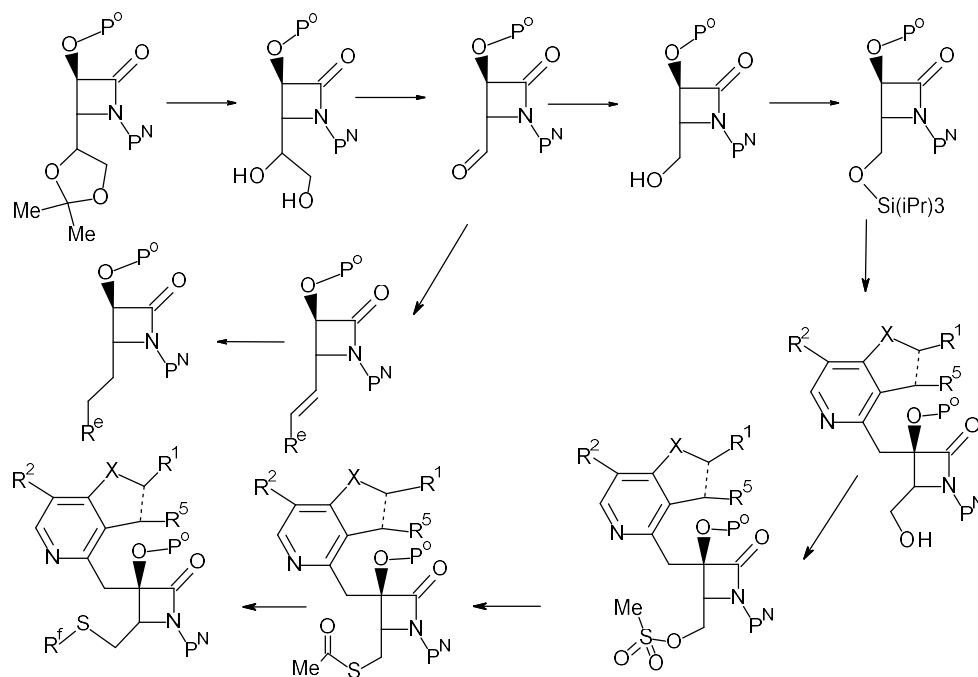
[0076]

(Síntesis de otros materiales de partida)

Un compuesto de partida deseado puede prepararse usando cualquier otro método conocido para aquellos versados en el arte. Por ejemplo, pueden usarse los métodos que se muestran en el esquema de reacción a continuación.

[0077]

Fórmula Química 10



donde R^e y R^f son cada uno un grupo que forma una parte de R^3 .

[0078]

Los compuestos representados por la Fórmula (I) se aíslan y se purifican como bases libres, o sales, hidratos, solvatos o polimorfos cristalinos de los mismos. Las sales del compuesto representadas por la Fórmula (I) también pueden prepararse mediante una reacción de formación de sal convencional.

[0079]

El aislamiento y purificación se llevan a cabo por un procedimiento químico general tal como extracción, cristalización fraccional, y diferentes tipos de cromatografía fraccional.

[0080]

Pueden prepararse diferentes isómeros por selección de compuestos de partida apropiados, o pueden separarse en base a diferencias en propiedades

fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden prepararse isómeros ópticos por una técnica de resolución óptica general de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional que convierte el compuesto en sales diastereométicas con bases o ácidos ópticamente activos, o cromatografía con el uso de una columna quiral), o también pueden prepararse a partir de compuestos de partida ópticamente activos apropiados.

[0081]

Los efectos farmacológicos de los compuestos representados por la Fórmula (I) se confirmaron por los ensayos descritos más adelante. Las dosis de los compuestos de ensayo individuales descritos en la presente se indicaron como los pesos correspondientes de las bases libres.

[0082]

(1) Inhibición de la actividad IRAP

Se homogeneizaron las almohadillas de grasa de epidídimo de rata y se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos para obtener microsomas que contenían IRAP. Los microsomas (con un contenido de proteína total de 55 µg/pocillo) se mezclaron con un solvente (sulfóxido de dimetilo; a continuación, abreviado como DMSO (concentración final: 0,1%)) o con cada compuesto de ensayo (relación común: 3; concentración máxima: 10 µM). Luego se agregó AVP a la solución a una concentración final de 25 µM, y la solución resultante se dejó reaccionar durante una hora a 37°C. Luego se agregó una solución acuosa de ácido trifluoroacético (a continuación, abreviado como TFA) a la solución (concentración final: 1%) para detener la reacción enzimática. Luego se determinó la AVP residual por espectrometría de masa (MALDI-MS). En base a los resultados, se calcularon los valores de IC₅₀ (nM),

por ejemplo concentraciones requeridas para el 50% de inhibición de disminución en el nivel de AVP en el grupo control con solvente, de los compuestos de ensayo individuales mediante el análisis de regresión no lineal del modelo Sigmoido-Emax para evaluar la inhibición de la actividad de IRAP.

Los resultados se muestran en la Tabla 1, e indican que los compuestos ejemplificativos inhiben eficazmente la degradación de AVP por IRAP, por ejemplo un homólogo de rata de la P-LAP humana.

[0083]

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

Se forzaron células HEK293 a expresar transitoriamente hP-LAP (J Biol Chem 1996; 271: 56-61) preparadas por lipofección, se homogeneizaron, y luego se sometieron a ultracentrifugación a 100.000 x g durante 30 minutos. Los microsomas que contenían hP-LAP se prepararon de esta manera. Los microsomas (con un contenido de proteína total de entre 0,5 y 1,5 µg/pocillo) se mezclaron con un solvente (DMSO; concentración final: 0,1%) o con cada compuesto de ensayo (relación común: 3; concentración máxima: 10 µM). Luego se agregó AVP a la solución en una concentración final de 25 µM, y la solución resultante se dejó reaccionar durante una hora a 37°C. Luego se agregó una solución acuosa de TFA a la solución (concentración final: 1%) para detener la reacción enzimática. Luego se determinó la AVP residual por espectrometría de masa (MALDI-MS). En base a los resultados, se calcularon los valores IC₅₀ (nM), por ejemplo concentraciones requeridas para el 50% de inhibición de disminución en el nivel de AVP en el grupo control de solvente, de los compuestos de ensayo individuales mediante el análisis de regresión no lineal de modelo Sigmoido-Emax para evaluar la inhibición de la actividad de

hP-LAP. Los resultados se muestran en la Tabla 1 e indican que los compuestos ejemplificativos inhiben eficazmente la degradación de AVP por hP-LAP.

En las Tablas 1 y 2 a continuación, los numerales en la columna "Ejemplo" indican números de Ejemplo relacionados con los respectivos compuestos de ensayo.

[0084]

Tabla 1

Ejemplo	IRAP IC₅₀(nM)	hP-LAP IC₅₀(nM)	Ejemplo	IRAP IC₅₀(nM)	hP-LAP IC₅₀(nM)
1	2,7	3,3	14	0,80	3,9
2	1,1	2,4	15	1,9	6,0
3	2,6	21	16	0,56	6,9
4	290	230	17	4,3	14
5	59	89	18	2,6	7,9
6	27	33	19	94	200
7(1)	58	35	20	130	140
7(2)	8,4	7,0	21	6,6	7,0
8	8,8	7,0	22	36	27
9	3,4	4,1	23	4,6	4,9
10	82	75	24	7,4	16
11	9,2	3,6	25	7,2	4,4
12	5,7	8,0	26	2,1	3,1
13	1,6	4,3	27	3,7	4,2

[0085]

(3) Prueba de antidiuresis en ratas con sobrecarga de agua (administración oral)

Se disolvieron los compuestos de ensayo individuales en un vehículo (conteniendo N,N-dimetilformamida 10%, propilenglicol 10%, y 80% de agua destilada), y la solución resultante se administró oralmente a las ratas. Cuando un compuesto de ensayo era una base libre, se agregó un equivalente molar de ácido clorhídrico para disolver el compuesto en el solvente. Las ratas en un grupo control de vehículo fueron administradas solo con el vehículo. Una hora después de la administración, se administró oralmente agua destilada 30 ml/kg a las ratas. Una hora después de la carga con agua, se midió el volumen de orina (los volúmenes de orina menores de 0,3 ml se consideraron como 0 ml) para calcular la relación del volumen de orina (tasa de excreción urinaria) a la cantidad de carga de agua. La inhibición de la micción (%) en el grupo administrado con compuesto en comparación con el grupo control de vehículo se calculó de acuerdo con la siguiente expresión (cada grupo consistió entre cuatro y cinco ratas):

$$\text{Inhibición de la micción (\%)} = \left\{ \left[\left(\text{tasa de excreción urinaria en el grupo control de vehículo} \right) - \left(\text{tasa de excreción urinaria en el grupo administrado con compuesto} \right) \right] / \left(\text{tasa de excreción urinaria en el grupo control de vehículo} \right) \right\} \times 100$$

La Tabla 2 muestra la inhibición de micción (%) observada se administraron respectivamente algunos compuestos ejemplificativos incluidos en los compuestos de fórmula (I) en la cantidad de 3 mg/kg. Los resultados indican que los compuestos ejemplificativos tienen un excelente efecto antidiurético.

[0086]

Tabla 2

Ejemplo	Inhibición (%)	Ejemplo	Inhibición (%)
1	98	16	100
2	98	17	72
8	72	21	68
9	97	23	78
12	82	26	96
14	98	27	87

[0087]

Los resultados mostrados más adelante sugieren que los compuestos representados por la Fórmula (I) inhiben a P-LAP (IRAP), por ejemplo una aminopeptidasa que escinde AVP, para inhibir la degradación de AVP endógena, que da como resultado una producción reducida de orina.

[0088]

Se sabe que el nivel de AVP plasmática está regulado estrictamente por la osmolaridad plasmática y que una ingesta de agua excesiva reduce la producción y la secreción de AVP para provocar diuresis. Los presentes inventores han obtenido los resultados, de la prueba de antidiuresis en ratas hidratadas continuamente con carga de agua adicional usando los compuestos que tienen un efecto antidiurético en base a la inhibición de P-LAP, revelando que en caso de una ingesta excesiva de agua provocada por la carga de agua adicional, se recuperaron volúmenes de orina reducidos (PCT/JP2015/065344). Se sugiere que el nivel disminuido de AVP endógena provocado por la carga

de agua adicional reduce el efecto antidiurético. Por lo tanto, el compuesto representado por la Fórmula (I) que tiene el efecto antidiurético en base a la inhibición de P-LAP se espera que sea un agente para tratar la nocturia que involucra menores riesgos de hiponatremia incluso en un caso de ingesta excesivo de agua, a diferencia de los agonistas del receptor V2 que requiere cuidado por la hiponatremia.

[0089]

Una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos representados por la Fórmula (I) o sales de los mismos como un ingrediente activo pueden prepararse por un método común usando un excipiente generalmente usado en el arte, que es, un excipiente o un transportador para un fármaco.

[0090]

Dicha composición farmacéutica puede administrarse en cualquier forma, tal como administración oral de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvo, o líquido, y administración parental por inyección intraarticular, intravenosa, o intramuscular, supositorios, líquido transdérmico, parches transdérmicos, líquido transmucoso, parches transmucosos, o inhalaciones.

[0091]

Una composición sólida para la administración oral puede ser en forma de, por ejemplo, un comprimido, polvo, y gránulos. Dicha una composición sólida contiene uno o más ingredientes activos mezclados con por lo menos un excipiente inactivo. La composición puede contener un aditivo inactivo, por ejemplo, un lubricante, un agente desintegrante, un agente estabilizante, y un agente solubilizante, de acuerdo con técnicas convencionales. Los

comprimidos o píldoras pueden estar recubiertos con azúcar o una película de material soluble gástrico o entérico, si es necesario.

[0092]

Una composición líquida para la administración oral incluye una emulsión, solución, suspensión, jarabe, y elixir farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inactivo común, por ejemplo, agua o etanol purificado. La composición líquida puede contener un aditivo tal como un agente solubilizante, un humectante, y un agente de suspensión; un agente edulcorante; un agente saborizante; un agente aromático; y un conservante, además del diluyente inactivo.

[0093]

Una inyección para la administración parenteral contiene solvente, suspensión, o emulsión estéril acuoso o no acuoso. Los ejemplos de solvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del solvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. La composición además puede contener un agente de tonicidad, un conservante, un humectante, un emulsificante, un dispersante, un estabilizante, o un agente solubilizante. Estos componentes son esterilizados mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, por mezcla con un bactericida, o por irradiación, por ejemplo. Estos componentes también pueden formularse en una composición sólida estéril para ser disuelta o suspendida en un solvente estéril para inyección antes del uso.

[0094]

Si el compuesto representado por la Fórmula (I) se administra oralmente, una dosis diaria aproximada es aproximadamente entre 0,001 y 100 mg/kg,

preferiblemente entre 0,1 y 30 mg/kg, más preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/kg, por peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en entre dos y cuatro dosis separadas. Si el compuesto se administra de manera intravenosa, una dosis diaria aproximada es aproximadamente entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en dosis separadas. Si el compuesto se administra de manera transmucosa, una dosis diaria aproximada es aproximadamente entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal, y se administra diariamente en una dosis única o en dosis separadas. La dosis se determina aproximadamente dependiendo de, por ejemplo, el síntoma, edad, y sexo del paciente individual. Si el compuesto representado por la Fórmula (I) se usa para la prevención o tratamiento de nocturia, preferiblemente puede administrarse una vez al día después de la cena o antes de ir a la cama, por ejemplo.

[0095]

La composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más compuestos representados por la Fórmula (I) o sales de los mismos en una cantidad entre 0,01 y 100% en peso, en una forma de realización entre 0,01 y 50% en peso, como ingrediente activo, mientras que la cantidad puede variar dependiendo de la ruta de administración, forma de dosificación, sitio de administración, y el tipo de excipiente o aditivo.

[0096]

El compuesto representado por la Fórmula (I) puede usarse en combinación con diferentes agentes terapéuticos o agentes de prevención para enfermedades en las cuales se asume que el compuesto de Fórmula (I) es eficaz. El compuesto representado por la Fórmula (I) y el agente a usar en

combinación con el mismo puede administrarse simultáneamente, en forma secuencial o a intervalos deseados. La preparación que se va a administrar simultáneamente puede combinarse con el compuesto de Fórmula (I) o formularse como una preparación separada.

[Ejemplos]

[0097]

Más adelante en la presente, se describirán los procesos de producción para el compuesto representado por la Fórmula (I) con más detalle con referencia a los Ejemplos. La presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos. Los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de producción. El proceso de producción para el compuesto representado por la Fórmula (I) no se debe limitar a los procesos que se describen en los Ejemplos y Ejemplos de producción específicos siguientes, sino que el compuesto representado por la Fórmula (I) se puede preparar mediante una combinación de dichos procesos de producción o por cualquier método que sea obvio para las personas con experiencia en el arte.

[0098]

Tal como se usa en la presente, la unidad "mol/L" para una concentración se abrevia como "M" con conveniencia. Por ejemplo, "solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M " se refiere a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 mol/L.

[0099]

En los Ejemplos, Ejemplos de producción y Tablas siguientes, se pueden usar las siguientes abreviaturas:

DMF: N,N-dimetilformamida; AcOEt: acetato de etilo; AcOH: ácido acético; THF: tetrahidrofurano; MeCN: acetonitrilo; EtOH: etanol; MeOH: metanol; DOX: 1,4-dioxano; TFA: ácido trifluoroacético; Et₃N: trietilamina; DIPEA: diisopropiletilamina; Pd/C: paladio sobre carbono; NaBH₄: borohidruro de sodio; LDA: diisopropilamida de litio; ODS: octadecilsililo; Ejemplo de producción: número de Ejemplo de producción; Ejemplo: número de Ejemplo; PSyn: el número de Ejemplo de producción en el que se prepara un compuesto mediante el mismo método; Syn: número de Ejemplo en el que se prepara un compuesto mediante el mismo método; Estructura: fórmula química estructural; Boc: tert-butoxicarbonilo, TIPS: triisopropilsililo, DATOS: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masa (ionización por electroaspersión (ESI); representando $[M+H]^+$ a menos que se especifique de otra forma); ESI-: valor de m/z en espectrometría de masa (ionización por electroaspersión (ESI); representando a $[M-H]^-$ a menos que se especifique de otra forma); APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (ionización química a presión atmosférica (APCI); APCI/ESI indica la medida simultanea por APCI y ESI; representando a $[M+H]^+$ a menos que se especifique de otra forma); y CI+: valor de m/z en espectrometría de masa (ionización química (CI); representando a $[M+H]^+$ a menos que se especifique de otra forma). El "HCl" en una fórmula estructural indica que el compuesto es un monoclóridato, y el "2HCl" indica que el compuesto es diclorhidrato. Una unión doble representada sobre dos líneas cruzadas en una fórmula química indica que el enlace doble forma un isómero E o isómero Z o una mezcla de los mismos.

[0100]

El compuesto representado por la Fórmula (I) a describirse en los

Ejemplos siguientes tiene al menos dos átomos de carbono asimétricos, y entre ellos, el átomo de carbono (posición 2) al que se une el grupo carboxilo tiene la configuración (R). El símbolo "*" en una fórmula química estructural indica que el compuesto correspondiente es un isómero individual que tiene la configuración indicada. El símbolo "#1" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración estérica indicada y es una mezcla de isómeros que tienen configuraciones (R) y (S), respectivamente, en un carbono asimétrico con la configuración estérica no indicada. El símbolo "#2" indica que el compuesto correspondiente tiene la configuración indicada y es una mezcla de isómeros que tienen configuraciones (R) y (S), respectivamente, en la porción sulfóxido.

[0101]

En la presente memoria descriptiva, se puede usar un programa de computadoras para nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry Development, Inc.) para la nomenclatura de los compuestos, en algunos casos.

Se usó RINT-TTRII en la medida de la difracción de rayos X en polvo que se describe en la presente. La difracción se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones: tubo de rayos X: Cu; corriente de tubo: 300 mA; tensión de tubo: 50 kV; amplitud de muestreo: 0,020°; velocidad de barrido: 4°/min; longitud de onda: 1,54056 Å; rango de ángulo de difracción en la medida (2θ): entre 2,5 y 40°. En la difracción de rayos X en polvo, la distancia de estructura cristalina y el patrón completo son importantes para la identificación de los cristales en vista de las características de los datos. Un ángulo de difracción y su intensidad pueden variar levemente dependiendo de la dirección del

crecimiento cristalino, el tamaño de partícula, y las condiciones de medida, y no se deben interpretar estrictamente. Tal como se usa en la presente, el ángulo de difracción (2θ) en el patrón de difracción de rayos X en polvo se interpreta con un margen de error generalmente aceptable en la medida, por ejemplo, un margen de error de $\pm 0,2^\circ$.

[0102]

Ejemplo 1

Una mezcla de (3R,4R)-3- $\{[2-(2\text{-ciclopropiletil})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{piridin-4-il}]\text{metil}\}$ -4- $\{[(\text{etilsulfanil})\text{metil}]\text{-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (65 mg), DOX (0,75 ml) y ácido clorhídrico 6 M (1,5 ml) se agitó a } 60^\circ\text{C durante 1,5 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua-hielo, se agregaron a la misma solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1 ml) y DOX y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna ODS (MeCN/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3R)-3-amino-2- $\{[2-(2\text{-ciclopropiletil})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{piridin-4-il}]\text{metil}\}$ -4-(etilsulfanil)-2-hidroxibutanoic (39 mg) como un sólido.$

[0103]

Ejemplo 2

Se agregó TFA (25 ml) a una mezcla de $[(1R)\text{-1-}[(4R)\text{-4-}\{[2-(2\text{-ciclopropiletil})\text{furo}[3,2\text{-c}]\text{piridin-4-il}]\text{metil}\}\text{-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il}\text{-2-(metilsulfanil)etil}]\text{carbamato de tert-butilo (6 g) y } \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (50 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se agregó lentamente a una mezcla de MeOH (85 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (77 ml)$

bajo enfriamiento con baño de hielo, y subsiguientemente se agitó la mezcla a 60°C durante 1,5 horas. Se agregó carbón activado a la mezcla de reacción obtenida, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y subsiguientemente se retiró el material insoluble mediante filtración. Luego de enfriar el filtrado obtenido con un baño de agua-hielo, se agregó ácido clorhídrico 6 M lentamente al mismo para ajustar el pH a aproximadamente 7, y subsiguientemente se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. El material insoluble producido se recogió mediante filtración y se secó bajo presión reducida. Al sólido obtenido, se agregó una mezcla (45 ml) de EtOH : agua (3:1), la mezcla se calentó a 80°C y se agitó hasta que se disolvió el sólido, y luego se agregó agua (30 ml) a la misma. La solución obtenida se dejó entibiar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para dar ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (2,43 g) como un cristal. Los cristales obtenidos tuvieron un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos a 2θ (°) 6,5, 8,6, 12,3, 14,1, 14,7, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,6, 20,7, 22,7 y 24,8.

[0104]

Ejemplo 3

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (2 ml) a una mezcla de (3R,4R)-3-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-4-[(isopropilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (71 mg), MeOH (2 ml) y THF (2 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas. Se agregó ácido clorhídrico 6 M (2 ml) a la mezcla de reacción obtenida bajo enfriamiento con baño de hielo y la mezcla se concentró bajo presión reducida.

Se agregaron MeCN (1 ml) y ácido clorhídrico 1 M (3 ml) al residuo obtenido y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó ácido clorhídrico 6 M (0,5 ml) a la mezcla de reacción obtenida, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y subsiguientemente a 40°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua a la misma. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna ODS (MeCN/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico) para dar ácido (2R,3R)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-4-(isopropilsulfanil)butanoico (21 mg) como un sólido.

[0105]

Ejemplo 4

Se agregó TFA (5 ml) a una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (1,1 g) y tolueno (15 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante la noche. La mezcla de reacción obtenida se concentró bajo presión reducida, se agregó al residuo una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metilsulfanil)etil]-5-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (777 mg) como un producto oleoso.

Se agregó ácido clorhídrico 1 M (1 ml) a la (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-

(metilsulfanil)etil]-5-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona resultante (65 mg) y subsiguientemente se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar diclorhidrato de (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metilsulfanil)etil]-5-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (70 mg) como un sólido espumoso.

[0106]

Ejemplo 5

Una mezcla de (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metilsulfanil)etil]-5-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (95 mg), MeOH (5 ml) y carbonato de potasio (200 mg) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se agregó a la mezcla de reacción resultante AcOEt para retirar los materiales insolubles mediante filtración. El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH). Se agregó al producto resultante ácido clorhídrico 1 M (1 ml) y se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar diclorhidrato de butanoato de (2R,3R)-3-amino-2-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)metilo (55 mg) como un sólido espumoso.

[0107]

Ejemplo 6

Una mezcla de (5R)-5-[(1R)-1-amino-2-(metilsulfanil)etil]-5-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (98 mg), MeOH (2 ml) y 28% amoníaco en agua (2 ml) se agitó a 120°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Se agregó agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con una mezcla 1:1 de AcOEt y

tolueno. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). Se agregó ácido clorhídrico 1 M (1 ml) al producto resultante y se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar diclorhidrato de (2R,3R)-3-amino-2-{{2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanamida (20 mg) como un sólido espumoso.

[0108]

Ejemplo 7

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5 ml) a [(1R)-1-[(4R)-4-{{2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (400 mg), y se agitó la mezcla a 80°C durante 3 días. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía de columna ODS ($\text{MeCN}/0,1\%$ de solución acuosa de ácido fórmico) para dar, uno de los dos tipos de compuestos obtenidos, (1) ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-2-{{2-(3-hidroxiptentil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-4-(etilsulfanil)butanoico (65 mg) como un sólido espumoso de compuesto altamente polar. Se agregó al otro producto obtenido ácido clorhídrico 1 M (2 ml) como compuesto de baja polaridad y subsiguientemente se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar (2) diclorhidrato de ácido (2R,3R)-3-amino-2-{{2-(3-cloropentil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (107 mg) como un sólido espumoso.

[0109]

Ejemplo 8

Se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,83

ml) a una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-4-[(2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-il)metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (83 mg), MeOH (0,83 ml) y DOX (0,83 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 5 horas. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Después de agregar DOX (0,83 ml) al residuo resultante, se agregó a la misma cloruro de hidrógeno (solución 4 M en DOX, 0,83 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna ODS (MeCN/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico) para dar un sólido. El sólido resultante se suspendió en MeCN-MeOH (10:1) y los materiales insolubles se recogieron mediante filtración. El sólido recolectado se lavó con MeCN para dar ácido (2R,3R)-3-amino-2-[(2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-il)metil]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (27 mg) como un sólido.

[0110]

Ejemplo 9

Se agregó TFA (0,635 ml) a una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-4-[(2-(3-metilbutil)furo[3,2-c]piridin-4-il)metil]-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (140 mg) y CH₂Cl₂ (1,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción resultante se agregó lentamente a una mezcla de MeOH (2,1 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (1,85 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y subsiguientemente se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida ácido clorhídrico 6 M (0,46 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10

minutos. La solución resultante se purificó mediante cromatografía de columna ODS (MeCN/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico). Se agregó una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M al producto obtenido y subsiguientemente se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3R)-3-amino-2-hidroxi-2-[[2-(3-metilbutil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-4-(metilsulfanil)butanoico (100 mg) como un sólido.

[0111]

Ejemplo 10

Una mezcla de (3R,4R)-3-[(2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-il)metil]-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (95 mg), DOX (0,95 ml) y ácido clorhídrico 6 M (0,73 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M bajo enfriamiento con baño de hielo para neutralizar la mezcla. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de columna ODS (MeCN/0,1% de solución acuosa de ácido fórmico). Se agregó al producto obtenido una cantidad en exceso de ácido clorhídrico 1 M y subsiguientemente se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar diclorhidrato de ácido (2R,3R)-3-amino-2-[(2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-il)metil]-4-(etilsulfanil)-2-hidroxibutanoico (75 mg) como un sólido.

[0112]

Los Ejemplos de compuestos que se muestran en las Tablas a describir más adelante se produjeron de la misma forma que en el método que se describió en cualquiera de los Ejemplos previos. Las Tablas a describir más adelante muestran la estructura, datos fisicoquímicos y método de producción

de los Ejemplos de compuestos.

[0113]

Ejemplo de producción 1

Una mezcla de (3R,4R)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (21,94 g), 1,2-dicloroetano (300 ml), cloro(metoxi)metano (23,6 ml) y DIPEA (70 ml) se agitó a 110°C durante 12 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción obtenida y se extrajo la mezcla con CHCl_3 . La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. El sólido que se obtuvo se lavó con una mezcla de éter diisopropílico y MeOH para dar (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (12,30 g) como un sólido. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar el mismo compuesto (12,75 g) como un sólido.

[0114]

Ejemplo de producción 2

Se agregó nitrato de amonio y cerio (IV) (6,3 g) a una mezcla de (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (1,24 g), MeCN (30 ml) y agua (15 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se agregaron agua y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción resultante con agitación y subsiguientemente se agregó a la misma solución acuosa de sulfito ácido de sodio al 2%. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de almohadilla de Celite y el material filtrado se extrajo con CHCl_3 . La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)azetidin-2-ona (601 mg) como un sólido.

[0115]

Ejemplo de producción 3

Se agregó hexametildisilazida de potasio (solución en THF 1,0 M, 1,5 ml) a una mezcla de (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)azetidin-2-ona (302 mg), cloro(metoxi)metano (0,15 ml), ioduro de tetra-n-butilamonio (500 mg) y THF (9 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, se agitó la mezcla durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción resultante y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (247 mg) como un producto oleoso.

[0116]

Ejemplo de producción 4

Una mezcla de (3R,4S)-4-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (3,17 g), AcOH (50 ml) y agua (13 ml) se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de

columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (2,57 g) como un producto oleoso.

[0117]

Ejemplo de producción 5

Se agregó periodato de sodio (2,3 g) a una mezcla de (3R,4S)-4-[(1S)-1,2-dihidroxietyl]-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (2,09 g), CH_2Cl_2 (40 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó sulfato de magnesio anhidro a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de almohadilla de Celite y se concentró bajo presión reducida para dar (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-carbaldehído (1,80 g) como un sólido.

[0118]

Ejemplo de producción 6

Se agregó NaBH_4 (1,2 g) a una mezcla de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-carbaldehído (5,08 g) y THF (50 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Después de agregar agua (5 ml) a la mezcla de reacción resultante, se agregó sulfato de magnesio anhidro a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se filtró y subsiguientemente el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-

(metoximetil)azetidin-2-ona (4,43 g) como un producto oleoso.

[0119]

Ejemplo de producción 7

Una mezcla de (3R,4S)-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (100 mg), triisopropilclorosilano (0,21 ml), imidazol (140 mg) y DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción resultante se agregó a agua y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[triisopropilsilil]oxi]metil}azetidin-2-ona (137 mg) como un producto oleoso.

[0120]

Ejemplo de producción 8

Una solución de PBr_3 (0,25 ml) en THF (3 ml) se agregó a una mezcla de [2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metanol (850 mg) y THF (24 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y subsiguientemente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y CH_2Cl_2 enfriados con baño de agua-hielo, y la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se diluyó con tolueno y se concentró bajo presión reducida a

aproximadamente 5 ml. La mezcla obtenida se diluyó nuevamente con tolueno y se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 5 ml (Mezcla A). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó LDA (1,09 M solución de hexano - THF, 4,5 ml) lentamente a una solución de (3R,4S)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[[(triiisopropilsilil)oxi]metil]azetidin-2-ona (1,2 g) en THF (20 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla A se agregó por goteo a la mezcla de reacción obtenida y subsiguientemente se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción resultante, y subsiguientemente la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo dos veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃/AcOEt) para dar (3R,4S)-3-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-[[[(triiisopropilsilil)oxi]metil]azetidin-2-ona (1,6 g) como un producto oleoso.

[0121]

Ejemplo de producción 9

Bajo una atmósfera de argón, se enfrió una mezcla de 5-[(ciclopropilmetilo) sulfonil]-1-fenil-1H-tetrazol (3,32 g) y THF (60 ml) a -78°C, se agregó a la misma hexametildisilazida de litio (1,3 M solución en THF, 11 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se agregó una solución de (2R,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-2-carbaldehído (3,00 g) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta

temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R)-4-(2-ciclopropilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (1,73 g) como un sólido.

[0122]

Ejemplo de producción 10

Se agregó PtO_2 (61 mg) a una solución de (3R)-4-(2-ciclopropilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (831 mg) en tolueno (25 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 6 horas bajo atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se retiró mediante filtración de la mezcla de reacción resultante y subsiguientemente el material filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclopropiletil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (574 mg) como un producto oleoso.

[0123]

Ejemplo de producción 11

Se agregó (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina) iridio (I) hexafluorofosfato (270 mg) a una mezcla de (3R)-4-(2-ciclobutilvinil)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (1,06 g) y CH_2Cl_2 (24 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna

sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4S)-4-(2-ciclobutiletíl)-3-(metoximetoxi)-1-(4-metoxifenil)azetidin-2-ona (960 mg) como un producto oleoso.

[0124]

Ejemplo de producción 12

Una mezcla de tert-butilo [(2R)-1-(metilsulfanil)-3-oxopropan-2-il]carbamato (20 g), agua (13 ml) y MeCN (54 ml) se agregó por goteo a una solución de sulfito ácido de sodio (19 g) en agua (130ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de la reacción se agregó metil-tert-butil éter con agitación, se separaron la capa acuosa y la capa orgánica. Además, la capa orgánica se extrajo con agua y la capa acuosa obtenida se combinó con la capa acuosa obtenida previamente. A las capas acuosas combinadas se agregaron AcOEt (100 ml) y cianuro de potasio (7,7 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. La capa orgánica se separó de la mezcla de reacción obtenida y la capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, subsiguientemente se lavaron con una solución acuosa de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida para dar [(2R)-1-ciano-1-hidroxi-3-(metilsulfanil)propan-2-il]carbamato de tert-butilo (17,2 g) como un producto oleoso.

[0125]

Ejemplo de producción 13

Bajo un enfriamiento con baño de hielo, se agregó ácido clorhídrico

concentrado (70 ml) lentamente sobre [(2R)-1-ciano-1-hidroxi-3-(metilsulfanil)propan-2-il]carbamato de tert-butilo (17,2 g), y se agitó la mezcla a 90°C durante 2 horas. El procedimiento, en el cual la mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida, se agregó tolueno al residuo y se separó el solvente por destilación bajo presión reducida, se repitió cinco veces para dar un residuo (18 g) que contiene clorhidrato de ácido (3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico como un producto oleoso.

[0126]

Ejemplo de producción 14

Se agregó 2-(tert-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetonitrilo (42 g) a una mezcla de clorhidrato de ácido (3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (18 g), THF (90 ml), agua (90 ml), 4-dimetilamino piridina (3,6 g) y Et₃N (37 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción obtenida se concentró bajo presión reducida a aproximadamente la mitad del volumen, se agregaron a la misma metil-tert-butil éter y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se separó la capa acuosa. La capa acuosa obtenida se lavó tres veces con metil-tert-butilo éter, luego se agregó la misma ácido clorhídrico 1 M a para ajustar el pH a aproximadamente 2. La capa acuosa acidificada se extrajo entonces cuatro veces con AcOEt. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y subsiguientemente se separó el solvente por destilación bajo presión reducida para dar ácido (3R)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (13,4 g) como un producto oleoso.

[0127]

Ejemplo de producción 15

Una mezcla de ácido (3R)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico (16,2 g), 1,2-dicloroetano (186 ml), 2,2-dimetoxipropano (82,2 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (770 mg) se agitó a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente, subsiguientemente se agregó a la misma 2,5% de solución acuosa de carbonato ácido de sodio (50 ml) y se agitó, y subsiguientemente se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 , se combinaron las capas orgánicas obtenidas, y subsiguientemente se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1R)-1-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (12,2 g) como un producto oleoso.

[0128]

Ejemplo de producción 16

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de N-(tert-butoxicarbonil)-L-serina (20 g) y DMF (480 ml) se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 8,6 g) en cinco porciones manteniendo una temperatura interna por debajo de 5°C bajo enfriamiento con baño de hielo y subsiguientemente se agitó la mezcla durante 1 hora bajo enfriamiento con baño de hielo. Se agregó (2-yodoetil)ciclopropano (24 g) a la mezcla de reacción resultante y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua-hielo, se agregaron agua y ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH entre 2 y 3.

La mezcla de reacción resultante se extrajo tres veces con AcOEt y subsiguientemente la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se agregaron al residuo resultante MeOH (140 ml) y CH₂Cl₂ (420 ml) y luego el residuo se enfrió con un baño de agua-hielo, se agregó (diazometil)(trimetil)silano (2 M solución de hexano, 62 ml) por goteo bajo enfriamiento con baño de hielo manteniendo una temperatura interna por debajo de 6°C y subsiguientemente se agitó la mezcla durante 10 minutos bajo enfriamiento con baño de hielo y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó AcOH a la mezcla de reacción resultante y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar N-(tert-butoxicarbonil)-O-(2-ciclopropiletil)-L-serinato de metilo (6,51 g) como un producto oleoso.

[0129]

Ejemplo de producción 17

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó PBr₃ (0,58 ml) por goteo a una solución de [2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metanol (1,33 g) en THF (42 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y subsiguientemente se agregó a una mezcla de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y CH₂Cl₂ bajo enfriamiento con baño de agua-hielo. La mezcla obtenida se agitó durante 30 minutos, subsiguientemente se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio,

subsiguientemente se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se diluyó con tolueno y se concentró a aproximadamente 2 ml bajo presión reducida (Mezcla A).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de [(1R)-1-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (1,7 g) en THF (34 ml) se enfrió con un baño de hielo seco-acetona y se agregó a la misma LDA (1,09 M solución de hexano - THF, 12 ml) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con baño de hielo seco-acetona. Se agregó luego por goteo a la misma la mezcla A y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla obtenida, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se extrajo con CHCl_3 , se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1R)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (923 mg) como un producto oleoso.

[0130]

Ejemplo de producción 18

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó complejo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinil-cloruro de magnesio-cloruro de litio (1M en solución de THF-tolueno, 91 ml) por goteo a -20°C en 2 horas a una mezcla de metilo N-(tert-butoxicarbonil)-O-(2-ciclopropiletil)-L-serinato (6,5 g), dibromometano (8,0 g) y THF (22 ml) mientras que se mantenía una temperatura interna por debajo de -11°C y subsiguientemente se agitó a -15°C durante 2 horas. La mezcla de

la reacción se vertió en una mezcla de solución acuosa de ácido cítrico al 5% y AcOEt (enfriado con baño de agua-hielo) y subsiguientemente se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5% tres veces y subsiguientemente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida para dar el residuo (10,7 g) conteniendo [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-ciclopropiletoxi)-3-oxobutan-2-il]carbamato de tert-butilo como un producto oleoso.

[0131]

Ejemplo de producción 19

Se agregó 2 M solución acuosa de hidróxido de sodio (57 ml) por goteo bajo enfriamiento con baño de hielo a una mezcla de [(2S)-4,4-dibromo-1-(2-ciclopropiletoxi)-3-oxobutan-2-il]carbamato de tert-butilo (9,6 g) y tolueno (76 ml) a lo largo de 15 minutos y la mezcla subsiguientemente se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron tolueno y agua a la mezcla de reacción resultante y subsiguientemente se separaron la capa orgánica y la capa acuosa. La capa orgánica se extrajo dos veces con agua, y la capa acuosa obtenida se combinó con la capa acuosa obtenida previamente, y subsiguientemente se agregó AcOEt a las mismas. Luego de enfriar la mezcla obtenida con un baño de agua-hielo, se agregó ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH de la capa acuosa a aproximadamente 1,5. La capa orgánica y la capa acuosa de la mezcla de reacción resultante se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para dar ácido (3S)-3-[(tert-

butoxicarbonil)amino]-4-(2-ciclopropiletoxi)-2-hidroxi-butanoico (4,53 g) como un producto oleoso.

[0132]

Ejemplo de producción 20

Se agregó metóxido de sodio (28% en solución de MeOH, 0,2 ml) a una mezcla de 2-etilhexilo 3-{[2-ciano-3-(hex-1-in-1-il)piridin-4-il]sulfanil}propanoato (271 mg) y MeOH (5,5 ml) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas, subsiguientemente se agregó a la misma metóxido de sodio (28% en solución de MeOH, 0,14 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se agregó ácido clorhídrico 3 M (0,8 ml) a la mezcla de reacción obtenida bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción obtenida se concentró bajo presión reducida, se agregó al residuo una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo la mezcla tres veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar carboxilato de 2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-metilo (107 mg) como un producto oleoso.

[0133]

Ejemplo de producción 21

Una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (105 mg) y CH₂Cl₂ (2 ml) se enfrió con un baño de agua-hielo, subsiguientemente se agregó ácido m-cloroperbenzoico (contiene

aproximadamente 25% de agua, 48 mg) a la misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó 10% solución acuosa de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción resultante bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de separar la capa acuosa y la capa orgánica, la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar [(1R)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfinil)etil]carbamato de tert-butilo (85 mg) como un sólido espumoso.

[0134]

Ejemplo de producción 22

Una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (121 mg) y CH_2Cl_2 (7 ml) se enfrió con un baño de agua-hielo, subsiguientemente se agregó ácido m-cloroperbenzoico (contiene aproximadamente 25% de agua, 111 mg) a la misma y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se enfrió nuevamente con un baño de agua-hielo, se agregó a la misma ácido m-cloroperbenzoico (contiene aproximadamente 25% de agua, 11 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción resultante solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10% bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla durante 10 minutos.

Después de separar la capa acuosa y la capa orgánica, la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$) para dar [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfonil)etil]carbamato de tert-butilo (83 mg) como un sólido espumoso.

[0135]

Ejemplo de producción 23

Luego de enfriar una mezcla de (3R,4S)-3-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}azetidin-2-ona (1,6 g) y THF (30 ml) con un baño de agua-hielo, se agregó a la misma fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M solución en THF, 3 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de la reacción y se extrajo la mezcla dos veces con AcOEt. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar (3R,4S)-3-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (937 mg) como un producto oleoso.

[0136]

Ejemplo de producción 24

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,37 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de (3R,4S)-3-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-4-(hidroximetil)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (936 mg), piridina (0,75 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 horas. Se agregó CHCl₃ a la mezcla de reacción resultante y se lavó en forma secuencial con ácido clorhídrico 0,5 M, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar metanosulfonato de [(2S,3R)-3-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metilo (1,11 g) como un producto oleoso.

[0137]

Ejemplo de producción 25

Una mezcla de metanosulfonato de [(2S,3R)-3-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metilo (1,11 g), DMF (20 ml) y tioacetato de potasio (400 mg) se agitó a 60°C durante 7 horas. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida tioacetato de potasio (53 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó adicionalmente a 60°C durante 12 horas. Luego del agregado de AcOEt, la mezcla obtenida se lavó en forma secuencial con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para dar S-[[[(2R,3R)-3-

{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metil} tioacetato (1,02 g) como un producto oleoso.

[0138]

Ejemplo de producción 26

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó carbonato de potasio (50 mg) a una mezcla de S-{[(2R,3R)-3-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metil} tioacetato (80 mg), iodoetano (0,03 ml), DMF (0,8 ml) y MeOH (0,8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego del agregado de AcOEt, la mezcla obtenida se lavó en forma secuencial con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida para dar (3R,4R)-3-{[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil}-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (67 mg) como un producto oleoso.

[0139]

Ejemplo de producción 27

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a -78°C una mezcla de trimetilsililacetileno (25 ml) y THF (170 ml) se agregó y n-butilitio (1,6 M solución de hexano, 115 ml) por goteo. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 minutos bajo enfriamiento con baño de hielo y subsiguientemente se enfrió nuevamente a -78°C. Se agregó a la mezcla de reacción resultante N,N,N',N',N'',N''-triamida de ácido hexametilfosfórico (32 ml), y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó subsiguientemente (2-bromoetil)ciclopropano (27 g) por goteo a la misma en 5

minutos y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción resultante bajo enfriamiento con baño de hielo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida para dar (4-ciclopropilbut-1-in-1-il)(trimetil)silano (31,8 g) como un producto oleoso.

[0140]

Ejemplo de producción 28

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

[0141]

Ejemplo de producción 29

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ácido m-cloroperbenzoico (contiene aproximadamente 25% de agua, 555 mg) bajo enfriamiento con baño

de hielo a una mezcla de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (300 mg) y CHCl_3 (6 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 8 horas, la mezcla se enfrió con un baño de agua-hielo y se agregó nuevamente a la misma ácido m-cloroperbenzoico (contiene aproximadamente 25% de agua, 300 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente por 16 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción resultante con un baño de agua-hielo, se agregaron a la misma una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y solución acuosa de sulfito de sodio al 5% y se extrajo la mezcla tres veces con CHCl_3 . La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar 5-óxido de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (190 mg) como un producto oleoso.

[0142]

Ejemplo de producción 30

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó trimetilsililcianuro (0,183 ml) a una mezcla de 5-óxido de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (190 mg), Et_3N (0,33 ml) y MeCN (4 ml) y se agitó la mezcla a 85°C durante 16 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente, se agregaron a la misma Et_3N (0,65 ml) y trimetilsililcianuro (0,35 ml). La mezcla de la reacción se agitó nuevamente a 85°C durante 3,5 horas, subsiguientemente se agregó AcOEt a la mezcla de reacción resultante, y la mezcla se lavó en forma secuencial con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (148 mg) como un producto oleoso.

[0143]

Ejemplo de producción 31

Se agregó metóxido de sodio (a 28% en solución de MeOH, 0,14 ml) a una mezcla de 2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (148 mg) y MeOH (1,5 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida ácido clorhídrico 3 M (0,7 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron agua y MeOH a la mezcla de reacción obtenida, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio al residuo obtenido y se extrajo la mezcla dos veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla del residuo resultante y MeOH (4 ml) se agregó NaBH_4 (80 mg) bajo enfriamiento con baño de hielo, y la mezcla se dejó entibiar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, y luego se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción resultante se enfrió nuevamente con un baño de agua-hielo, subsiguientemente se agregó a la misma NaBH_4 (80 mg), y la mezcla se dejó entibiar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, y luego se agitó durante 15 horas. Se agregó a la

mezcla de reacción obtenida acetona a temperatura ambiente y subsiguientemente la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido y se extrajo la mezcla tres veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluido con hexano/AcOEt y subsiguientemente con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) para dar [2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metanol (123 mg) como un producto oleoso.

[0144]

Ejemplo de producción 32

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (12,5 ml) a una mezcla de 1-óxido de 4-cloro-3-yodopiridina (21 g) y 1,2-dicloroetano (230 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó trimetilsililcianuro (20,5 ml) a la mezcla de reacción obtenida y se agitó la mezcla a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente, subsiguientemente se agregó a la misma una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (260 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla de reacción obtenida se extrajo dos veces con AcOEt, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, el residuo se lavó con una mezcla de hexano e isopropanol para dar 4-cloro-3-yodopiridin-2-carbonitrilo (7,1 g) como un sólido.

[0145]

Ejemplo de producción 33

Se agregó acetato de cesio (30 g) a una mezcla de 4-cloro-3-yodopiridin-2-carbonitrilo (8,4 g) y DMF (170 ml), y se agitó la mezcla a 100°C durante la noche. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida ácido clorhídrico 1 M (191 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se extrajo la mezcla dos veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se lavó dos veces con 5% solución acuosa de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida seguido por coevaporación con tolueno por tres veces. Al residuo obtenido se agregó éter diisopropílico, y los materiales insolubles resultantes se recogieron mediante filtración. El sólido que se obtuvo se lavó con una mezcla de éter diisopropílico e isopropanol para dar 4-hidroxi-3-yodopiridin-2-carbonitrilo (4,4 g) como un sólido.

[0146]

Ejemplo de producción 34

Se agregó 3-sulfanilpropanoato de 2-etilhexilo (1,73 ml) a una mezcla de 4-cloro-3-yodopiridin-2-carbonitrilo (1,82 g), Et₃N (1,92 ml) y DMF (18 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo y subsiguientemente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción obtenida AcOEt y agua y se separó la capa orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 3-[(2-ciano-3-yodopiridin-4-il)sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (254 mg) como un producto oleoso.

[0147]

Ejemplo de producción 35

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (79 mg) a una mezcla de 3-[(2-ciano-3-yodopiridin-4-il)sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (252 mg), 1-hexieno (0,128 ml), Et₃N (0,394 ml) y MeCN (5 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 3-[(2-ciano-3-(hexa-1-in-1-il)piridin-4-il)sulfanil]propanoato de 2-etilhexilo (178 mg) como un producto oleoso.

[0148]

Ejemplo de producción 36

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó NaBH₄ (102 mg) bajo enfriamiento con baño de hielo a una mezcla de 2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-metilo carboxilato (112 mg) y MeOH (3,4 ml), y la mezcla se dejó entibiar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación durante 1 hora, y luego se agitó durante 12 horas. Se agregó acetona a la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente y subsiguientemente la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo obtenido y se extrajo la mezcla tres veces con AcOEt. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (CHCl₃/MeOH) para dar (2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-il)metanol (95 mg) como un producto oleoso.

[0149]

Ejemplo de producción 37

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de cloruro de tionilo (0,075 ml) en CH_2Cl_2 (0,6 ml) a una mezcla de (2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-il)metanol (113 mg) y CH_2Cl_2 (1,2 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo. La mezcla de reacción obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 2-butil-4-(clorometil)tieno[3,2-c]piridina (140 mg) como un sólido.

[0150]

Ejemplo de producción 38

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ioduro de sodio (225 mg) a una mezcla de clorhidrato de 2-butil-4-(clorometil)tieno[3,2-c]piridina (139 mg) y CH_2Cl_2 (5,6 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se agitó la mezcla durante 5 minutos, y subsiguientemente se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se diluyó con tolueno. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 5 ml. El procedimiento, en donde se agregó tolueno nuevamente a la mezcla obtenida y la mezcla se concentró bajo presión reducida a aproximadamente 3 ml, se repitió dos veces (Mezcla A).

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó por goteo con agitación LDA (1,13M solución en hexano- THF, 1 ml) a -78°C a una mezcla de [(1R)-1-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (143 mg) y THF (2,8 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma

temperatura durante 30 minutos, la mezcla A se agregó por goteo a la misma. Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 1 hora, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla obtenida se extrajo dos veces con AcOEt y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1R)-1-[(4R)-4-[(2-butiltieno[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (170 mg) como un producto oleoso.

[0151]

Ejemplo de producción 39

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron CuI (93 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (58 mg) a una mezcla de 4-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (400 mg), etinilciclopentano (0,205 ml), Et₃N (0,91 ml) y MeCN (8 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-ciclopentilfuro[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (270 mg) como un producto oleoso.

[0152]

Ejemplo de producción 40

Se agregó 10%Pd/C (contiene aproximadamente 50% de agua, 200 mg) a una mezcla de [(1R)-1-[(4R)-4-[(2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo

(200 mg), AcOH (2 mL) y EtOH (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días bajo atmósfera de hidrógeno de 3,5 atm. Se agregó Celite a la mezcla de reacción resultante, y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración. El material filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo que se obtuvo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1R)-1-[(4R)-4-{[2-(2-ciclopropyletil)-2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il]metil}-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolano-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (58 mg) como un producto oleoso.

[0153]

Ejemplo de producción 41

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (230 mg) a una mezcla de 4-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (800 mg), 3-hexeno (1,12 ml), Et₃N (1,82 ml) y DMF (16 ml), y se agitó la mezcla a 150°C durante 2 horas bajo irradiación de microondas. Se agregó agua a la mezcla de reacción obtenida y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (215 mg) como un producto oleoso.

[0154]

Ejemplo de producción 42

Se agregó metóxido de sodio (28% en solución de MeOH, 0,29 ml) a una mezcla de 2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-carbonitrilo (240 mg) y MeOH (3 ml) y se agitó la mezcla a 40°C durante la noche. Se agregó nuevamente a la mezcla de

reacción obtenida metóxido de sodio (28% en solución de MeOH, 0,29 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Se agregaron a la mezcla de reacción obtenida solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M (3 ml) y EtOH (3 ml) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. Se agregó ácido clorhídrico 6 M (3,5 ml) a la mezcla de reacción obtenida bajo enfriamiento con baño de hielo para neutralizar la mezcla, agua se agregó a la misma, y se extrajo la mezcla dos veces con CHCl_3 . La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para dar ácido 2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-carboxílico (150 mg) como un producto oleoso.

[0155]

Ejemplo de producción 43

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron cloroformato de isobutilo (0,1 ml) y N-metilmorfolina (0,09 ml) a una mezcla de ácido 2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-carboxílico (140 mg) y THF (1,5 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Los materiales insolubles se eliminaron de la mezcla de reacción resultante mediante filtración, el filtrado obtenido se agregó a una mezcla de NaBH_4 (105 mg) y agua (1,5 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida se enfrió con un baño de agua-hielo, se agregó acetona (0,2 ml) a la misma, y se extrajo la mezcla con AcOEt. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-il)metanol (70

mg) como un producto oleoso.

[0156]

Ejemplo de producción 44

Se agregó ioduro de sodio (155 mg) a una mezcla de clorhidrato de 4-(clorometil)-2,3-dietilfuro[3,2-c]piridina (73 mg) y CH_2Cl_2 (1,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó a la mezcla de reacción obtenida una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se agitó la mezcla durante 5 minutos, y subsiguientemente se extrajo con tolueno. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se coevaporó dos veces con tolueno y luego se agregó tolueno (1 ml) para dar una solución (Mezcla A).

Bajo una atmósfera de argón, se agregó LDA (solución 1,13 M en hexano- THF, 0,3 ml) por goteo a -78°C con agitación a una mezcla de (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (70 mg) y THF (2,8 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 20 minutos, se agregó la mezcla A por goteo a la misma. Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 2 horas, se agregó a la misma AcOH (0,025 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla obtenida y se extrajo la mezcla con CHCl_3 . La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4R)-3-[(2,3-dietilfuro[3,2-c]piridin-4-

il)metil]-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (95 mg) como un producto oleoso.

[0157]

Ejemplo de producción 45

Se agregó etanotiolato de sodio (505 mg) bajo enfriamiento con baño de hielo a una solución de metanosulfonato de [(2S,3R)-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metilo (900 mg) en DMF (9 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Luego del agregado de AcOEt, la mezcla obtenida se lavó en forma secuencial con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (3R,4R)-4-[(etilsulfanil)metil]-3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (557 mg) como un producto oleoso.

[0158]

Ejemplo de producción 46

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregaron urea peróxido de hidrógeno (2,46 g) y metiltrioxorenio (VII) (85,7 mg) bajo enfriamiento con baño de hielo a una mezcla de 2-butil-7-metilfuro[3,2-c]piridina (3,3 g) y CHCl_3 (40 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se enfrió nuevamente con un baño de agua-hielo, se agregaron a la misma urea peróxido de hidrógeno (2,47 g) y metiltrioxorenio (VII) (131 mg). Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregó a la misma dióxido de manganeso (150

mg), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1,5 horas. Los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración y se lavó con CHCl_3 -MeOH (98:2). Se agregó solución acuosa de sulfito de sodio al 5% al filtrado obtenido y la mezcla resultante se extrajo tres veces con CHCl_3 -MeOH (98:2). La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar 5-óxido de 2-butil-7-metilfuro[3,2-c]piridina (3,97 g) como un sólido.

[0159]

Ejemplo de producción 47

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó carbonato de potasio (50 mg) a una mezcla de S- $\{[(2R,3R)\text{-}3\text{-}\{2\text{-}(2\text{-ciclopropiletil})\text{furo}[3,2\text{-}c]\text{piridin-4-il]metil}\}\text{-}3\text{-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)-4-oxoazetidin-2-il]metil}\}$ tioacetato (80 mg), (bromometil)ciclopropano (0,035 ml), ioduro de sodio (52 mg), DMF (0,8 ml) y MeOH (0,8 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego del agregado de AcOEt, la mezcla obtenida se lavó en forma secuencial con agua, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para dar (3R,4R)-3- $\{2\text{-}(2\text{-ciclopropiletil})\text{furo}[3,2\text{-}c]\text{piridin-4-il]metil}\}$ -4- $\{[(\text{ciclopropilmetil})\text{sulfanil}]\text{metil}\}$ -3-(metoximetoxi)-1-(metoximetil)azetidin-2-ona (73 mg) como un producto oleoso.

[0160]

Ejemplo de producción 48

Se agregó dicarbonato de di-tert-butilo (60 ml) a una mezcla de clorhidrato de (3S)-3-amino-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoato (27,7 g), THF

(139 ml), agua (139 ml) y Et_3N (57,4 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó N,N-dimetiletilenamina (7,5 ml) a la mezcla de reacción obtenida y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó solución acuosa de sulfato ácido de sodio 1 M (371 ml) a la mezcla de reacción obtenida, y se separaron la capa acuosa y la capa orgánica. La capa acuosa obtenida se extrajo tres veces con AcOEt. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, se agregaron AcOEt (416 ml) y dicitclohexilamina (27,3 ml) al residuo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla obtenida se concentró bajo presión reducida, se agregó éter diisopropílico (416 ml) al residuo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se agitó durante 2 horas bajo enfriamiento con baño de hielo, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se retiró mediante filtración de la mezcla resultante y subsiguientemente el material filtrado se concentró bajo presión reducida. Se agregó éter diisopropílico (416 ml) al residuo obtenido, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Los materiales insolubles resultantes se recogieron mediante filtración y se secó bajo presión reducida. Se agregó nuevamente éter diisopropílico (416 ml) al sólido obtenido, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Los materiales insolubles resultantes se recogieron mediante filtración para dar ácido (3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico - dicitclohexilamina (1:1) (30,2 g) como un sólido.

[0161]

Ejemplo de producción 49

Bajo una atmósfera de argón, se agregaron 2,2-dimetoxipropano (83 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (14,1 g) a una mezcla de ácido (3S)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-4-(metilsulfanil)butanoico - diciclohexilamina (1:1) (30,1 g) y AcOEt (301 ml), y se agitó la mezcla a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción obtenida se dejó enfriar a temperatura ambiente y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado obtenido se lavó en forma secuencial con solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 2,5% una vez, ácido clorhídrico 0,5 M tres veces, y solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 2,5% una vez. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida, se agregaron al residuo AcOEt (90 ml), hexano (180 ml), gel de sílice (28 g) y carbón activado (2,8 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Los materiales insolubles se eliminaron de la mezcla obtenida mediante filtración y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida para dar [(1S)-1-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (12,7 g) como un producto oleoso.

[0162]

Ejemplo de producción 50

Se obtuvo clorhidrato de 4-(clorometil)-2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina (1,76 g) como un sólido a partir de [2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metanol (1,41 g) de la misma manera que en el método que se describió en el Ejemplo de producción 37. Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó ioduro de sodio (810 g) a una mezcla del clorhidrato de 4-(clorometil)-2-

(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridina obtenido (668 mg) y CH_2Cl_2 (7,5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio a la mezcla de reacción obtenida, se agitó la mezcla durante 5 minutos, y subsiguientemente se extrajo dos veces con tolueno. La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y subsiguientemente se concentró bajo presión reducida. El procedimiento, en donde se agregó tolueno nuevamente a la mezcla obtenida y, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se repitió tres veces para dar un volumen final de aproximadamente 5 ml de solución de tolueno. (Mezcla A).

Bajo una atmósfera de argón, se agregó LDA (solución 1,13 M en hexano- THF, 1,45 ml) por goteo a -78°C con agitación a una mezcla de [(1S)-1-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (500 mg) y THF (5 ml). Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 10 minutos, se agregó clorotrimetilsilano (0,207 ml) a la misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 30 minutos bajo enfriamiento con baño de hielo, subsiguientemente se agregó LDA (solución 1,13 M en hexano- THF, 1,74 ml) por goteo a la misma con agitación a -78°C . Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 30 minutos, se agregó a la misma la mezcla A por goteo. Luego de agitar la mezcla de reacción obtenida a la misma temperatura durante 2 horas, se agregó AcOH (0,094 ml) a la misma y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Se agregó solución acuosa de dimetilamina 9,5 M (0,34 ml) a la mezcla de reacción obtenida y se agitó la mezcla durante 30 minutos bajo

enfriamiento con baño de hielo. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción obtenida para neutralizar la mezcla, y se extrajo la mezcla dos veces con AcOEt.

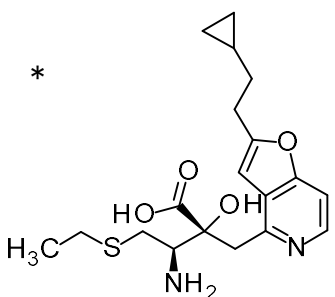
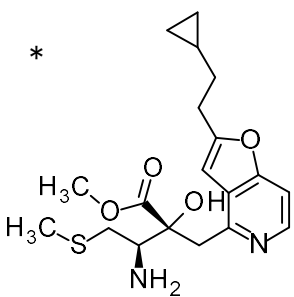
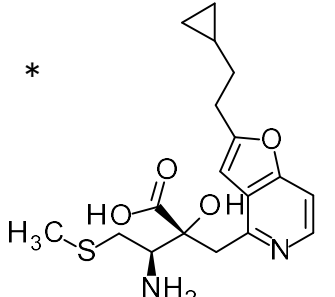
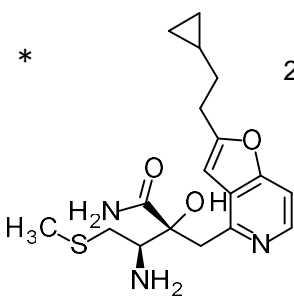
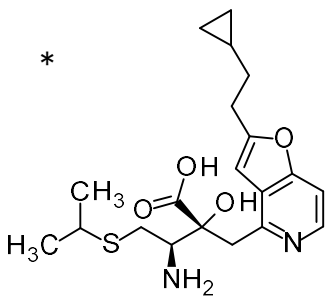
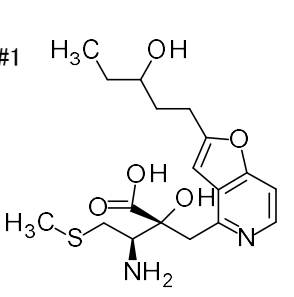
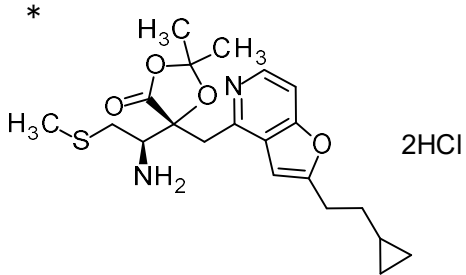
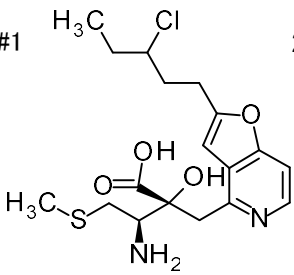
La capa orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica obtenida se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar [(1S)-1-[(4R)-4-[[2-(2-ciclopropiletil)furo[3,2-c]piridin-4-il]metil]-2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il]-2-(metilsulfanil)etil]carbamato de tert-butilo (230 mg) como un producto oleoso.

[0163]

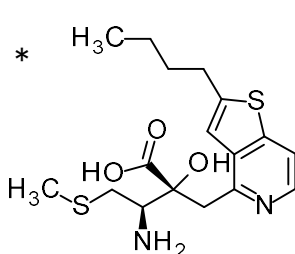
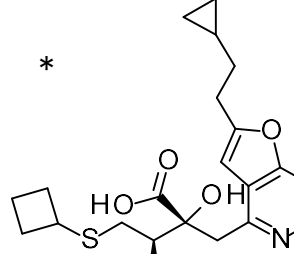
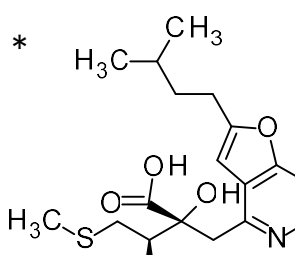
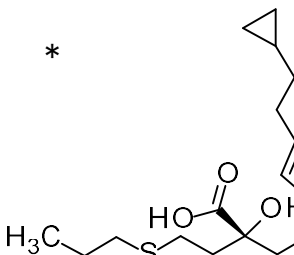
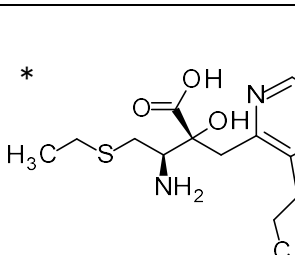
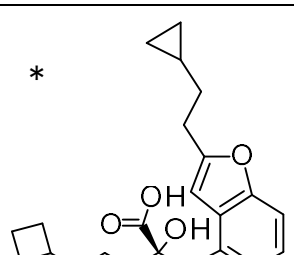
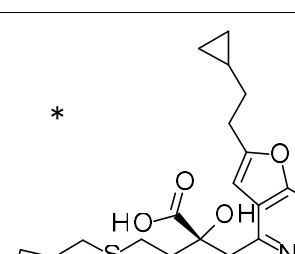
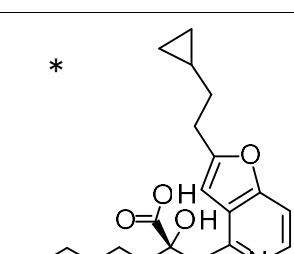
Los Ejemplos de producción de compuestos que se muestran en las Tablas a describir más adelante se produjeron de la misma forma que en el método descrito en cualquiera de los Ejemplos de producción previos. Las Tablas a describir más adelante muestran la estructura, datos fisicoquímicos y método de producción de los compuestos de los Ejemplos de producción.

[0164]

[Tabla 3]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1	* 	5	* 2HCl 
2	* 	6	* 2HCl 
3	* 	7(1)	#1 
4	* 2HCl 	7(2)	#1 2HCl 

[Tabla 4]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
8	* 	12	* 
9	*  2HCl	13	* 
10	*  2HCl	14	* 
11	* 	15	* 

[Tabla 5]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
16	*	20	#2
17	*	21	#1
18	*	22	*
19	*	23	*

[Tabla 6]

Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
24	*	26	*
25	*	27	* 2HCl

[Tabla 7]

Ejemplo	Syn	DATOS
1	-	ESI+ : 379,3 ¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,06 - 0,10 (2 H, m) 0,43 - 0,48 (2 H, m) 0,74 - 0,85 (1 H, m) 1,20 (3 H, t, <i>J</i> =7,4 Hz) 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,4, 7,4 Hz) 2,44 - 2,55 (3 H, m) 2,92 (2 H, t, <i>J</i> =7,4 Hz) 3,11 (1 H, dd, <i>J</i> =11,3, 2,3 Hz) 3,22 (1 H, dd, <i>J</i> =14,7, 2,5 Hz) 3,45 (2 H, s) 6,74 (1 H, d, <i>J</i> =1,2 Hz) 7,38 (1 H, dd, <i>J</i> =5,9, 0,8 Hz) 8,29 (1 H, d, <i>J</i> =5,9 Hz)
2	-	ESI+ : 365,2 ¹ H RMN (500 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,06 - 0,11 (2 H, m), 0,43 - 0,48 (2 H, m), 0,75 - 0,84 (1 H, m), 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,2, 7,2 Hz), 2,03 (3 H, s), 2,54 (1 H, dd, <i>J</i> =14,4, 11,0 Hz), 2,89 - 2,94 (2 H, m), 3,09 - 3,19 (2 H, m), 3,45 (2 H, s), 6,74 (1 H, d, <i>J</i> =0,8 Hz), 7,38 (1 H, dd, <i>J</i> =5,7, 0,8 Hz), 8,29 (1 H, d, <i>J</i> =5,7 Hz)
3	-	ESI+ : 393,2
4	-	ESI+ : 405,2
5	-	ESI+ : 379,2
6	-	ESI+ : 364,2
7(1)	-	ESI+ : 383,1
7(2)	-	ESI+ : 401,1, 403,1
8	-	ESI+ : 369,1

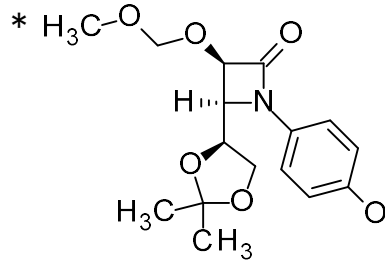
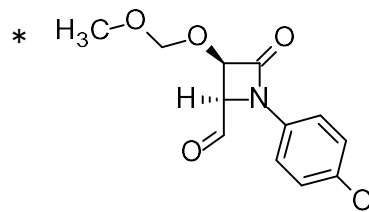
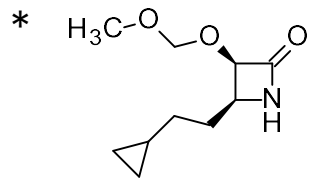
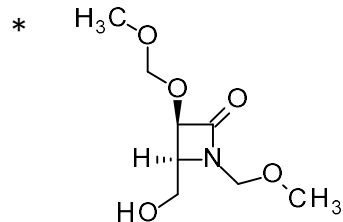
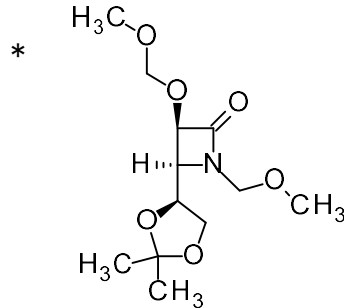
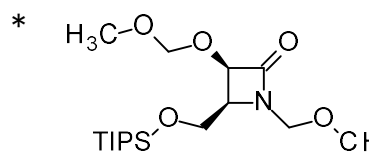
Ejemplo	Syn	DATOS
9	-	ESI+ : 367,2
10	-	ESI+ : 367,2
11	1	ESI+ : 419,1
12	1	ESI+ : 405,1
13	1	ESI+ : 393,2
14	1	ESI+ : 387,3
15	1	ESI+ : 387,3

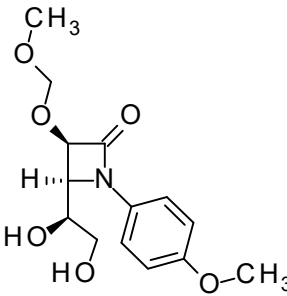
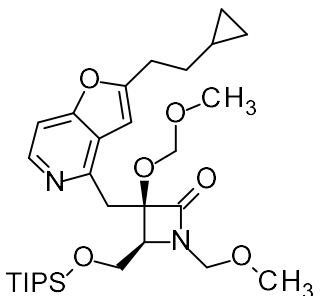
[Tabla 8]

Ejemplo	Syn	DATOS
16	1	ESI+ : 373,2 ¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) : δ ppm -0,02 - 0,03 (2 H, m), 0,06 - 0,11 (2 H, m), 0,35 - 0,41 (2 H, m), 0,43 - 0,49 (2 H, m), 0,55 - 0,66 (1 H, m), 0,74 - 0,85 (1 H, m), 1,15 - 1,25 (1 H, m), 1,39 (1 H, dddd, <i>J</i> =13,5, 11,2, 6,7, 4,7 Hz), 1,54 - 1,63 (1 H, m), 1,66 (2 H, td, <i>J</i> =7,1, 7,1 Hz), 2,01 (1 H, dddd, <i>J</i> =14,4, 11,1, 6,3, 3,2 Hz), 2,88 - 2,94 (2 H, m), 2,96 (1 H, dd, <i>J</i> =9,3, 3,1 Hz), 3,40, 3,43 (2 H, ABq, <i>J</i> =14,1 Hz) 6,73 (1 H, d, <i>J</i> =1,1 Hz), 7,37 (1 H, dd, <i>J</i> =5,7, 1,0 Hz), 8,28 (1 H, d, <i>J</i> =5,7 Hz)
17	2	APCI/ESI+ : 389,2
18	2	ESI+ : 403,4
19	2	ESI+ : 397,1
20	2	ESI+ : 381,2
21	2	ESI+ : 367,2
22	2	ESI+ : 365,1
23	3	ESI+ : 419,3
24	3	ESI+ : 407,2
25	3	ESI+ : 405,3
26	8	ESI+ : 367,2 ¹ H RMN (400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm : 0,98 (3 H, t, <i>J</i> =7,3 Hz) 1,40 - 1,51 (2 H, m) 1,72 - 1,81 (2 H, m) 2,02 (3 H, s) 2,46 (3

Ejemplo	Syn	DATOS
		H, s) 2,53 (1 H, dd, $J=14,9, 11,6$ Hz) 2,80 - 2,86 (2 H, m) 3,09 - 3,16 (2 H, m) 3,40 (2 H, s) 6,69 - 6,71 (1 H, m) 8,11 (1 H, d, $J=0,7$ Hz)
27	9	ESI+ : 365,2

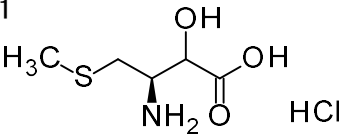
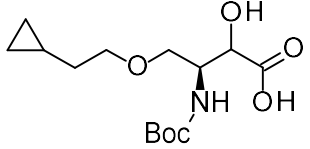
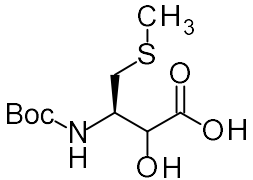
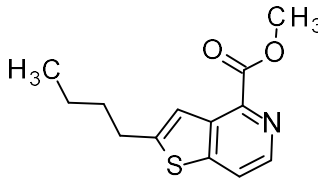
[Tabla 9]

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
1	* 	5	* 
2	* 	6	* 
3	* 	7	* 

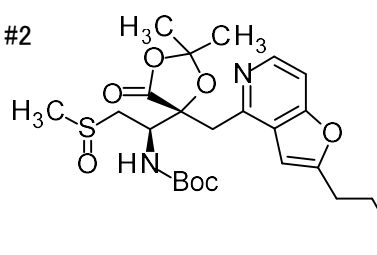
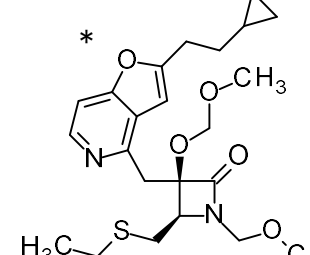
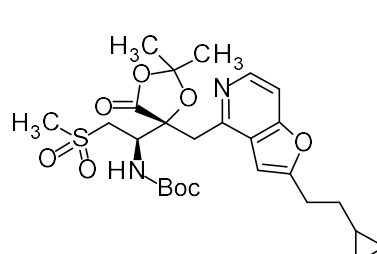
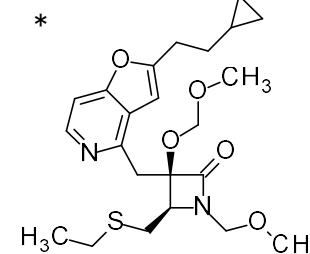
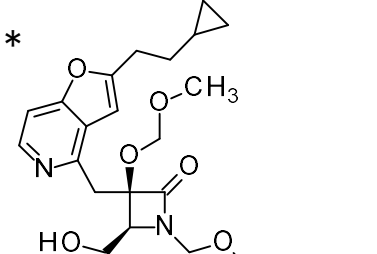
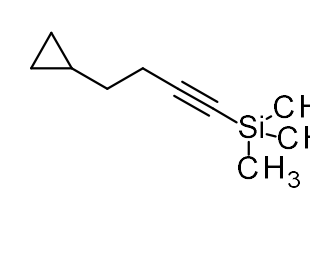
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
4	* 	8	* 

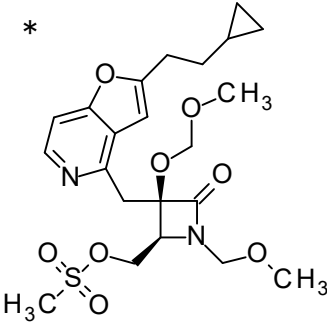
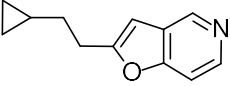
[Tabla 10]

Ejemplo de producción	Estructura	Ejemplo de producción	Estructura
9	#1 <chem>COCOC1C(=O)N(c2ccc(OCC3CC3)cc2)C1C=C4CC4</chem>	15	#1 <chem>COC1OC(C(C)C)OC(=O)C1[C@H](CSC)N(C(=O)OC2CC3CC3)C2</chem>
10	* <chem>COCOC1C(=O)N(c2ccc(OCC3CC3)cc2)C1CC4CC4</chem>	16	* <chem>COC(=O)C[C@H](N(C(=O)OC5CC6CC6)C(=O)OC5)C(=O)OC7CC8CC8</chem>
11	* <chem>COCOC1C(=O)N(c2ccc(OCC3CC3)cc2)C1CC4CC4</chem>	17	* <chem>COC(=O)C[C@H](N(C(=O)OC5CC6CC6)C(=O)OC5)C(=O)OC7CC8CC8</chem>
12	#1 <chem>COC(=O)C[C@H](N(C(=O)OC9CC9)C(=O)OC9)C(=O)OC10CC10</chem>	18	* <chem>COC(=O)C[C@H](N(C(=O)OC11CC11)C(=O)OC11)C(=O)OC12CC12</chem>

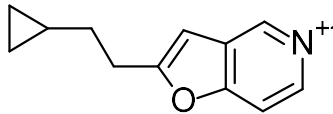
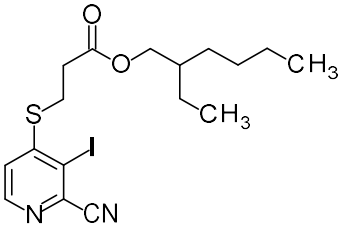
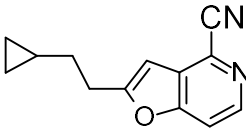
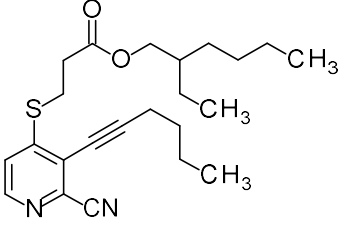
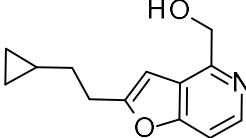
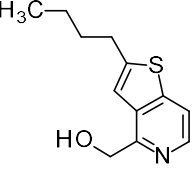
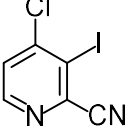
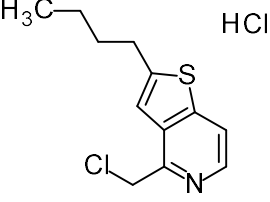
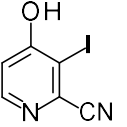
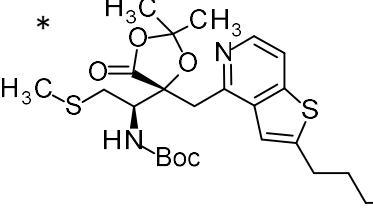
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
13	#1 	19	#1 
14	#1 	20	

[Tabla 11]

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
21	#2 	25	
22	* 	26	* 
23	* 	27	

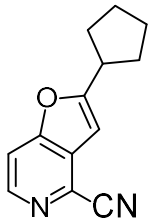
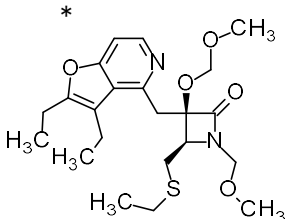
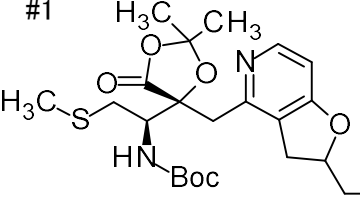
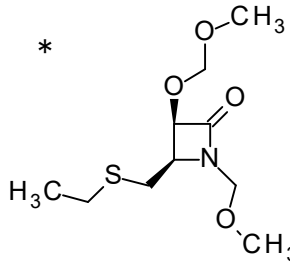
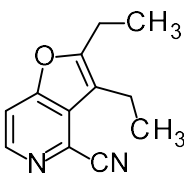
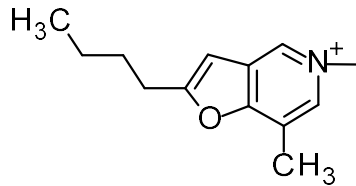
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
24	* 	28	

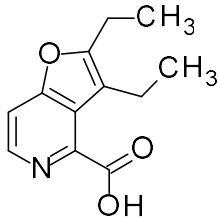
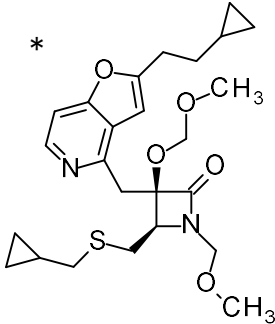
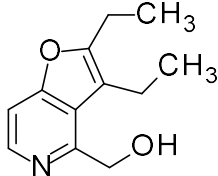
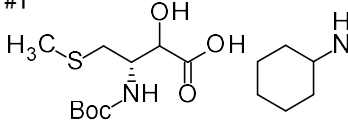
[Tabla 12]

Ejemplo de producción	Estructura	Ejemplo de producción	Estructura
29		34	
30		35	
31		36	
32		37	
33		38	

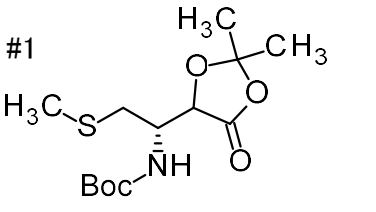
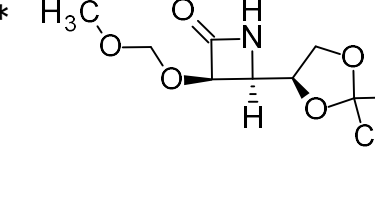
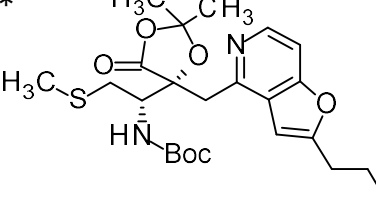
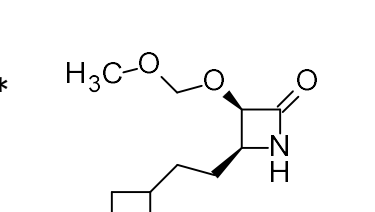
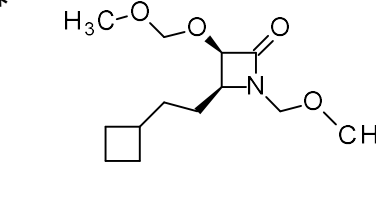
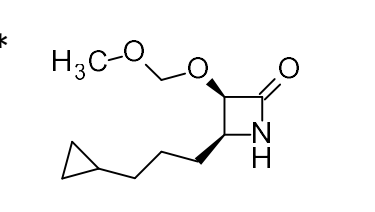
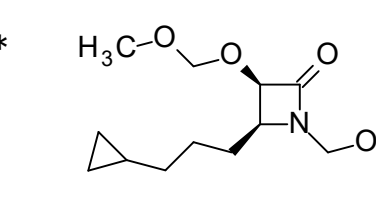
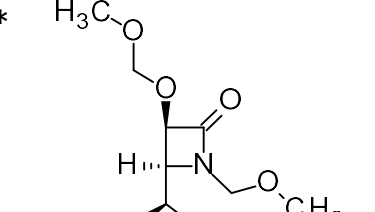
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura

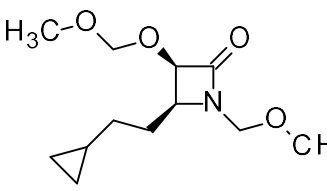
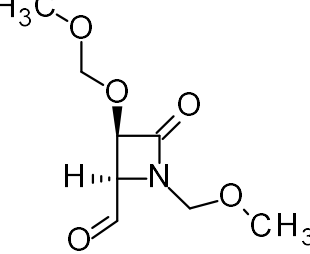
[Tabla 13]

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
39		44	
40		45	
41		46	

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
42		47	
43		48	

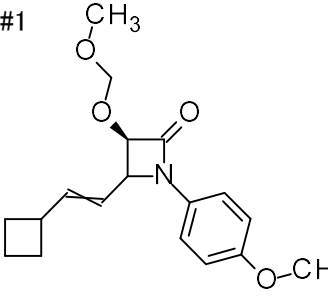
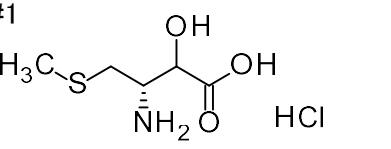
[Tabla 14]

Ejemplo de producc ión	Estructura	Ejemplo de producc ión	Estructura
49	#1 	54	* 
50	* 	55	* 
51	* 	56	* 
52	* 	57	* 

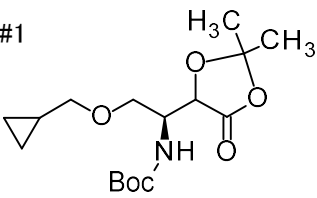
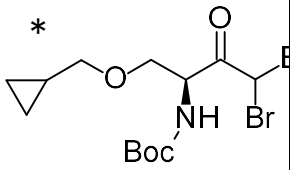
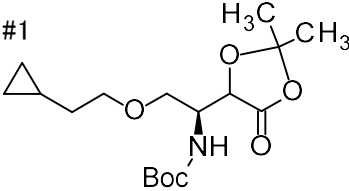
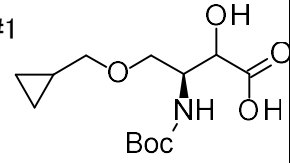
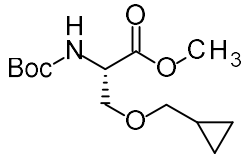
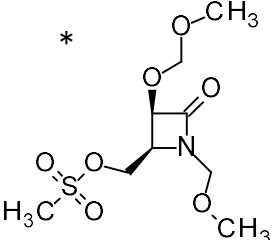
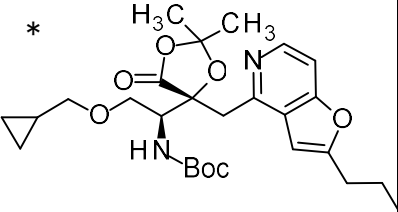
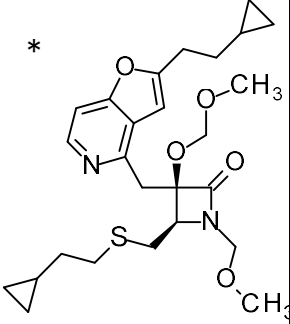
Ejemplo de producc ión	Estructura	Ejemplo de producc ión	Estructura
53	* 	58	* 

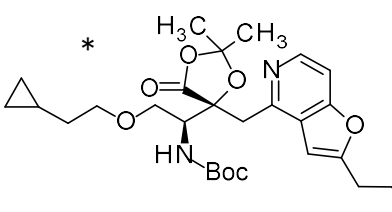
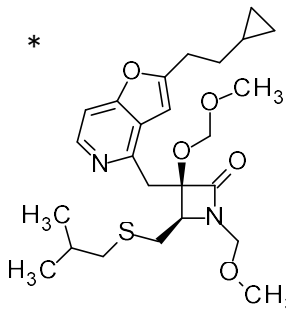
[Tabla 15]

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
59	*	63	#1
60	*	64	*
61	*	65	#1

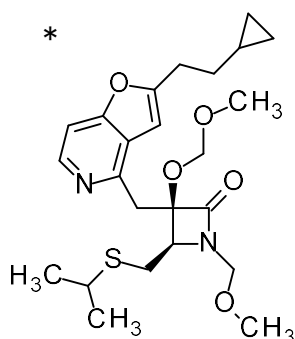
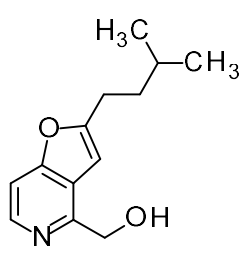
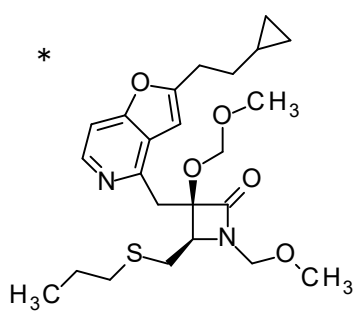
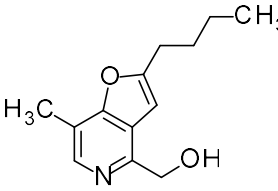
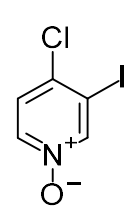
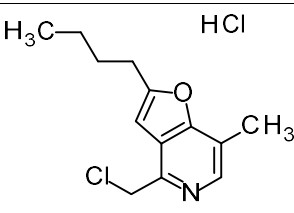
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
62	#1 	66	#1 

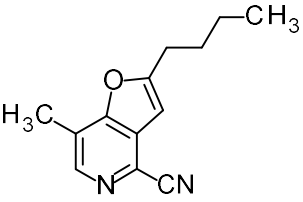
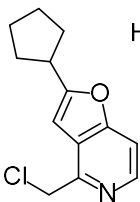
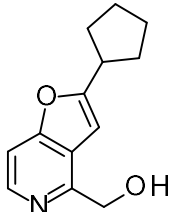
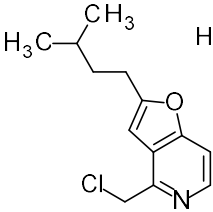
[Tabla 16]

Ejemplo de producción	Estructura	Ejemplo de producción	Estructura
67	#1 	72	* 
68	#1 	73	#1 
69	* 	74	* 
70	* 	75	* 

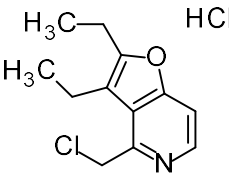
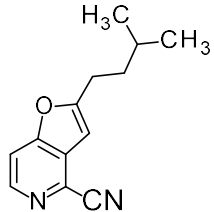
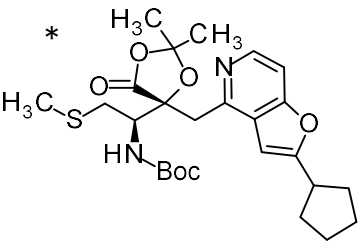
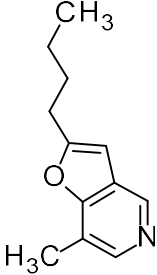
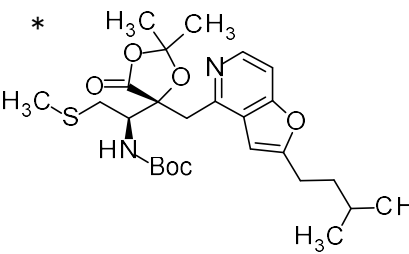
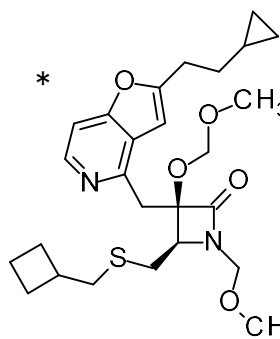
Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
71	 Chemical structure of compound 71. It features a central carbon atom bonded to a tert-butyl (Boc) group, a cyclopropylmethyl ether, a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane ring, and a 2-(2-ethoxyphenyl)ethyl group. An asterisk (*) is placed above the dioxolane ring.	76	 Chemical structure of compound 76. It features a central carbon atom bonded to a 2-methoxyethyl group, a 2-(2-ethoxyphenyl)ethyl group, a 2-methylbutyl sulfide, and a 2-(2-ethoxyphenyl)ethyl group. An asterisk (*) is placed above the 2-(2-ethoxyphenyl)ethyl group.

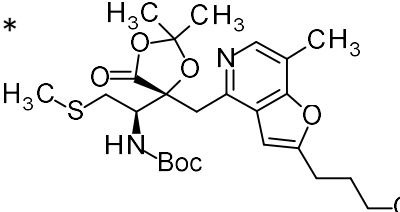
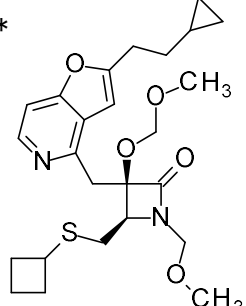
[Tabla 17]

Ejemplo de producción	Estructura	Ejemplo de producción	Estructura
77	* 	82	
78	* 	83	
79		84	HCl 

Ejemplo de producción	Estructura	Ejemplo de producción	Estructura
80	 <chem>CCCCc1c2c(c3c1ncc(C#N)c3C)oc2</chem>	85	 <chem>ClCC1=CNc2cc3c1oc(C2CCCC2)c3</chem> HCl
81	 <chem>COc1c2c(c3c1ncc2)oc(C2CCCC2)c3</chem>	86	 <chem>CC(C)CCc1c2c(c3c1oc(C2CCCC2)c3)CCl</chem> HCl

[Tabla 18]

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
87		91	
88		92	
89		93	

Ejemplo de producci ón	Estructura	Ejemplo de producci ón	Estructura
90	*  The structure of compound 90 features a central carbon atom bonded to a methylthiomethyl group (H₃C-S-), a Boc-protected amine (HN-Boc), a 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane ring, and a 2-methyl-5-(4-oxopent-1-en-1-yl)-2H-benzofuran moiety.	94	*  The structure of compound 94 is a complex molecule containing a benzofuran system, a 2-methoxy-2H-benzofuran, a 2-methoxy-1,3-dioxolane, a 2-methoxy-1,3-dioxane, and a 2-methoxy-1,3-dioxane ring, all interconnected by various ether and ester linkages.

[Tabla 19]

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
1	-	ESI+ : 338,2
2	-	ESI+ : 200,1
3	-	ESI+ : 298,2 [M+Na]+
4	-	ESI+ : 298,2
5	-	Cl+ : 266,1
6	-	ESI+ : 206,1
7	-	ESI+ : 384,3 [M+Na]+
8	-	ESI+ : 561,3
9	-	ESI+ : 304,1
10	-	ESI+ : 306,2
11	-	ESI+ : 320,3
12	-	ESI+ : 269,0 [M+Na]+
13	-	ESI+ : 165,9
14	-	ESI+ : 288,1 [M+Na]+
15	-	ESI+ : 328,1 [M+Na]+
16	-	ESI+ : 288,1
17	-	ESI+ : 505,4
18	-	ESI+ : 450,0, 451,9, 454,0 [M+Na]+
19	-	ESI- : 302,1
20	-	ESI+ : 250,2
21	-	ESI+ : 521,2
22	-	ESI+ : 537,3

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
23	-	ESI+ : 405,1
24	-	ESI+ : 483,1
25	-	ESI+ : 463,2
26	-	ESI+ : 449,3
27	-	CI+ : 167,2
28	-	ESI+ : 188,1
29	-	ESI+ : 204,0
30	-	ESI+ : 213,1

[Tabla 20]

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
31	-	ESI+ : 218,1
32	-	ESI+ : 265,0, 267,0
33	-	ESI+ : 247,0
34	-	ESI+ : 447,3
35	-	ESI+ : 401,4
36	-	ESI+ : 222,1
37	-	ESI+ : 240,1, 242,1
38	-	ESI+ : 509,2
39	-	ESI+ : 213,1
40	-	ESI+ : 507,3
41	-	ESI+ : 201,0
42	-	ESI+ : 220,1
43	-	ESI+ : 206,1
44	-	ESI+ : 437,4
45	-	ESI+ : 272,1 [M+Na]+
46	-	ESI+ : 206,1
47	-	ESI+ : 475,2
48	-	ESI+ : 288,1 [M+Na]+
49	-	ESI+ : 328,1 [M+Na]+
50	-	ESI+ : 505,3
51	1	ESI+ : 258,1
52	1	ESI+ : 258,2

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
53	1	ESI+ : 244,2
54	2	ESI+ : 232,2
55	2	ESI+ : 214,1
56	2	ESI+ : 214,1
57	4	ESI+ : 236,0
58	5	ESI+ : 204,1
59	8	ESI+ : 457,4
60	8	ESI+ : 457,4

[Tabla 21]

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
61	8	ESI+ : 443,3
62	9	ESI+ : 318,2
63	9	ESI+ : 318,2
64	10	ESI+ : 320,2
65	12	ESI+ : 269,1 [M+Na]+
66	13	ESI+ : 166,0
67	15	ESI+ : 330,1
68	15	ESI+ : 366,2 [M+Na]+
69	16	ESI+ : 296,2 [M+Na]+
70	17	ESI+ : 529,5
71	17	ESI+ : 543,3
72	18	ESI+ : 436,0, 438,0, 440,0 [M+Na]+
73	19	ESI+ : 290,1
74	24	ESI+ : 306,0 [M+Na]+
75	26	ESI+ : 489,2
76	26	ESI+ : 477,2
77	26	ESI+ : 463,2
78	26	ESI+ : 463,2
79	29	ESI+ : 255,9, 257,9
80	30	ESI+ : 215,0
81	31	ESI+ : 218,1
82	31	ESI+ : 220,2

Ejemplo de producción	PSyn	DATOS
83	31	ESI+ : 220,2
84	37	APCI/ESI+ : 238,1
85	37	ESI+ : 236,1, 238,1
86	37	ESI+ : 238,1, 240,1
87	37	ESI+ : 224,1, 226,1
88	38	ESI+ : 505,4
89	38	ESI+ : 507,5
90	38	ESI+ : 507,4
91	39	ESI+ : 215,1
92	39	ESI+ : 190,1
93	47	ESI+ : 489,2
94	47	ESI+ : 475,2

[Aplicabilidad Industrial]

[0165]

El compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal del mismo tiene actividad inhibitoria contra P-LAP, por ejemplo la enzima que degrada AVP, y mantiene y/o incrementa un nivel endógeno de AVP para reducir la producción de orina. Dicho compuesto, por lo tanto, se espera que se use como agente para tratar la nocturia, y también se espera que se use como agente para tratar cualquier otra disfunción de vaciamiento o poliuria asociada con un nivel disminuido de AVP, tal como la polaquiuria, incontinencia urinaria, y enuresis nocturna.