

DERIVADO DE PIPERAZINA

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de piperazina, o una sal de éste, que tiene acción agonista de receptor de melanocortina 4 (en adelante, denominado receptor MC₄), y puede usarse como ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de vejiga y/o del tracto urinario.

10 Arte antecedente

Los roles importantes del tracto urinario inferior son el almacenamiento y el vaciado de orina, que son regulados por una acción coordinada de la vejiga y la uretra. Es decir, durante el almacenamiento de orina, la musculatura lisa de la vejiga está relajada, y la musculatura lisa uretral y el esfínter uretral están
15 contraídos, con lo cual se mantiene un estado de elevada resistencia uretral y así se mantiene la continencia urinaria. Por otro lado, durante la micción, mientras que la musculatura lisa de la vejiga se contrae, la musculatura lisa uretral se relaja, y la contracción del esfínter uretral externo también se suprime. Los ejemplos de disfunciones del tracto urinario inferior incluyen disfunciones en el
20 almacenamiento de orina tales como la vejiga hiperactiva, en la cual no se puede retener la orina durante el almacenamiento, y disfunciones de micción, en las cuales la orina no puede ser drenada lo suficiente durante la micción debido al aumento de la resistencia uretral o la disminución de la fuerza contráctil de la vejiga. En algunos casos, estas dos disfunciones pueden desarrollarse
25 simultáneamente.

Las disfunciones de micción son causadas por un aumento de la resistencia uretral o una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga durante la micción, y conducen a dificultades de micción, esfuerzo durante la micción,

atenuación del chorro urinario, extensión del tiempo de micción, aumento de la orina residual, disminución de la eficiencia de la micción, o similares. Como causa de un aumento en la resistencia uretral, la disfunción miccional asociada con la hiperplasia prostática benigna es bien conocida, y se caracteriza por la

5 obstrucción parcial de la uretra debido a la hipertrofia nodular de los tejidos prostáticos. Los agonistas del receptor adrenérgico α_1 se han usado hasta ahora como agentes terapéuticos para la disfunción miccional asociada con la hiperplasia prostática benigna (Pharmacology, 65, 119–128 (2002)). Un aumento de la resistencia uretral también es causado por la obstrucción funcional en la

10 disinergia detrusor–esfínter uretral externo debido a enfermedades neurológicas o trastornos neurológico, o similares. En los pacientes con estas enfermedades, la efectividad de los antagonistas del receptor adrenérgico α_1 es incierta (Journal of Pharmacological Sciences, 112, 121–127 (2010)).

Por otro lado, como factores que disminuyen la fuerza contráctil de la vejiga

15 durante la micción, se conoce la edad avanzada, la diabetes, la hiperplasia prostática benigna, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, daño a los nervios causado por cirugía pélvica, y similares (Reviews in Urology, 15, 11–22 (2013)). Como fármaco terapéutico para disminuir la fuerza contráctil de la vejiga

20 durante la micción, se conoce el cloruro de betanecol, que es un agonista no selectivo del receptor muscarínico, el bromuro de distigmina, que es un inhibidor de colina estearasa, y similares. Sin embargo, se sabe que estos fármacos tienen efectos secundarios colinérgicos, tales como diarrea, dolor abdominal, sudoración y similares. Además, la crisis colinérgica a veces se expresa como un efecto

25 secundario grave, y por lo tanto se requiere precaución con su uso (prospecto de UBRETID (marca registrada) comprimidos de 5 mg, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.; prospecto de Besacolin (marca registrada) polvo 5%, Eisai Co., Ltd.).

En las disfunciones de la micción causadas por un aumento de la resistencia uretral o una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga como se describió antes, se puede observar orina residual tras la micción en algunos casos. El aumento de la orina residual puede causar una disminución de la capacidad efectiva de la vejiga, y de esta forma causar síntomas de vejiga hiperactiva, tales como frecuencia urinaria, o síntomas graves, tales como hidronefrosis en algunos casos. Por lo tanto, existe una demanda de un agente terapéutico que sea más efectivo en las enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario o sus síntomas causados por un aumento de la resistencia uretral durante la micción o una disminución de la fuerza contráctil de la vejiga (Reviews in Urology, 15, 11–22 (2013)).

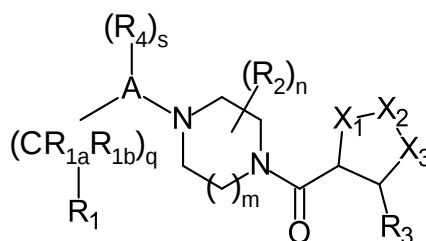
Las melanocortinas son péptidos generados por el procesamiento de proopiomelanocortina, y sus ejemplos incluyen una hormona adrenocorticotrópica, y hormonas estimulantes de melanocitos α , β y γ (α -, β - y γ -MSH). Hasta el momento se han reportado cinco subtipos (MC₁ a MC₅) como receptores de melanocortina. Cualquiera de los subtipos pertenece a un receptor conjugado a la proteína G de clase A, y activa una adenilato ciclasa a través de la proteína G para aumentar la cantidad de cAMP. Los receptores MC₄ están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central, y se sabe que juegan un papel importante en la conducta de alimentación, la regulación del metabolismo energético, la función sexual y similares (Journal of Pharmacological Sciences, 128, 53–55 (2006)).

Como agonistas del receptor MC₄ representativos, se han reportado los siguientes.

En el documento de patente 1, se divulga que un ligando del receptor MC, representado por la siguiente fórmula general, es útil para trastornos de la

alimentación, disfunción sexual, trastornos de la piel, dolor crónico, ansiedad, depresión, obesidad y similares.

[Esquema químico 1]

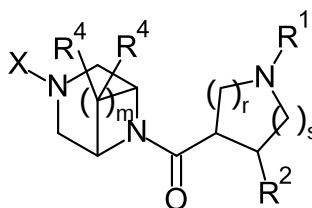


5

(en la fórmula, A representa cicloalquiloC₅₋₇, arilo o heteroarilo. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 1.)

En el documento de patente 2, se divulga que un agonista del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general, es útil para obesidad, diabetes, disfunción sexual femenina, disfunción eréctil y similares.

[Esquema químico 2]



15

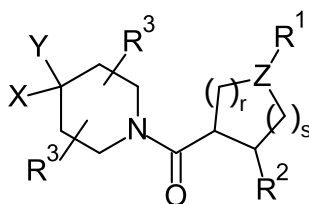
(en la fórmula, R₁ representa un grupo alquiloC₁₋₆, X representa -(CH₂)_n-fenilo o -(CH₂)_nC(R⁵)(R⁶)(R⁷), en el cual (CH₂) puede tener un sustituyente tal como alquiloC₁₋₄, R⁵ representa -(CH₂)_n-fenilo o similares, R⁶ representa H, R⁷ representa -(CH₂)_nN(R⁸)₂, y m representa 0. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 2.)

20

En el documento de patente 3, se divulga que un modulador del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general, es útil para obesidad, diabetes, disfunción eréctil masculina o similares.

[Esquema químico 3]

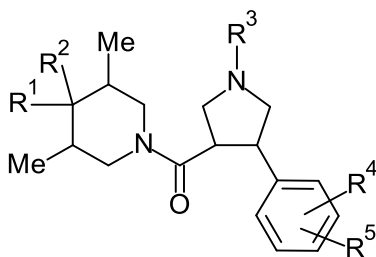
5



(Para los símbolos de la fórmula, remítase al documento de patente 3.)

En el documento de patente 4, se divulga que un agonista del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general, es útil para obesidad, diabetes, disfunción sexual femenina, disfunción eréctil o similares.

[Esquema químico 4]



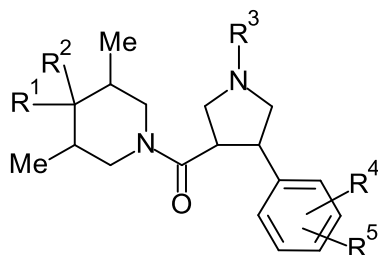
15

(para los símbolos de la fórmula, remítase al documento de patente 4.)

En el documento de patente 5, se divulga que el agonista del receptor MC₄ es útil para trastornos del tracto urinario inferior, en particular incontinencia urinaria, y se divulga un agonista del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general.

20

[Esquema químico 5]

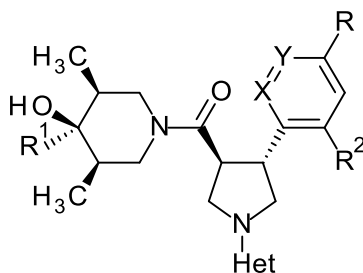


5 (para los símbolos de la fórmula, remítase al documento de patente 5.)

En el documento de patente 5, se describe que el compuesto del Ejemplo 8 tiene la acción de aumentar la presión uretral en los datos farmacológicos.

En el documento de patente 6, se divulga que un agonista del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general, es útil para la disfunción sexual, obesidad, diabetes, trastornos del tracto urinario inferior, o similares.

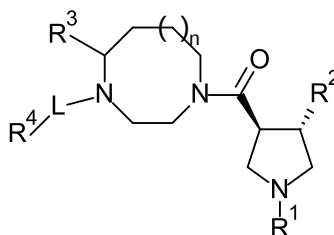
[Esquema químico 6]



15 (para los otros símbolos, remítase al documento de patente 6.)

En el documento de patente 7, se divulga que un agonista del receptor MC₄, representado por la siguiente fórmula general, es útil para la disfunción sexual, obesidad, diabetes, trastornos del tracto urinario inferior o similares.

20 [Esquema químico 7]



(en la fórmula, R³ representa fenilo o piridilo, y n representa 0 o 1. Para los
 5 otros símbolos, remítase al documento de patente 7.)

Arte relacionado

Documentos de patente

- [Documento de patente 1] WO 2005/040109
- 10 [Documento de patente 2] WO 2004/078716
- [Documento de patente 3] WO 2008/039418
- [Documento de patente 4] WO 2005/077935
- [Documento de patente 5] WO 2007/015157
- [Documento de patente 6] WO 2007/096763
- 15 [Documento de patente 7] WO 2010/015972

Divulgación de la invención

Problemas solucionados por la invención

La presente invención tiene como objeto proporcionar un derivado de
 20 piperazina que tiene acción agonista del receptor MC₄ y se puede usar como
 ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar
 enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario.

Medios para resolver los problemas

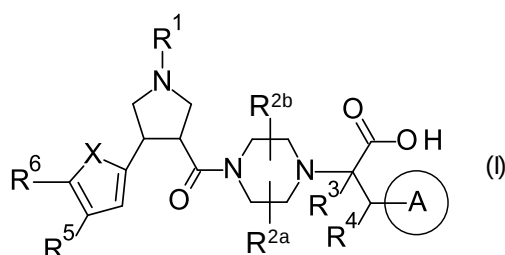
Los presentes inventores han realizado extensos estudios para crear un novedoso agente terapéutico para enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario y, como resultado, han descubierto que un agonista del receptor MC₄ relaja la uretra para disminuir la presión uretral. Además, los presentes inventores han descubierto que en modelos de ratas con disfunciones de micción inducidas por fármacos, se produce una acción inhibitoria de la reducción de la eficiencia miccional y una acción inhibitoria del aumento en la cantidad de orina residual.

Por otro lado, los agonistas del receptor MC₄ conocidos tienen todos una acción contra enfermedades del sistema nervioso central, tales como los trastornos de la alimentación, la obesidad, los trastornos sexuales y similares. En caso de que se usen para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, es preferible que los agonistas del receptor MC₄ no expresen una acción sobre las enfermedades del sistema nervioso central (incluidas, por ejemplo, una acción inductora de la erección) cuando se administran en una cantidad efectiva. Desde este punto de vista, los presentes inventores han considerado que es preferible separar la acción sobre las enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario de la acción sobre las enfermedades del sistema nervioso central. Por lo tanto, los presentes inventores han llevado a cabo otros extensos estudios con el fin de crear un compuesto que tenga una potente acción sobre las enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario.

En consecuencia, los presentes inventores han descubierto que el derivado de piperazina de fórmula (I) tiene una excelente actividad agonista del receptor MC₄, y también han descubierto que el derivado de piperazina es útil como fármaco para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, con lo cual se completa la presente invención.

Es decir que la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de dicho compuesto, así como una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal de dicho compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 [Esquema químico 8]



(en la fórmula,

10 R¹ es H, alquiloC₁₋₆ que puede ser sustituido con OH, cicloalquiloC₃₋₈ que puede ser sustituido con R⁰⁰, heterocicloalquilo que puede ser sustituido con R⁰⁰, fenilo que puede ser sustituido con R⁰⁰, heteroarilo que puede ser sustituido con R⁰⁰, -CO-alquiloC₁₋₆ o -CO-cicloalquiloC₃₋₈, en el cual R⁰⁰ representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, halógeno-
15 alquiloC₁₋₆ y halógeno,

R^{2a} es alquiloC₁₋₆ que puede ser sustituido con R⁰¹, en el cual R⁰¹ representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquiloC₃₋₈, -O-(alquiloC₁₋₆), -N(alquiloC₁₋₆)₂, -NH(alquiloC₁₋₆) y -NH₂,

R^{2b} es H o alquiloC₁₋₆,

20 R^{2a} y R^{2b} se pueden combinar con el mismo átomo de carbono en el anillo piperazina para formar cicloalquiloC₃₋₈,

R³ es H o alquiloC₁₋₆,

R⁴ es H o alquiloC₁₋₆,

X es $*-CR^7=CR^8-$, $*-CR^7=N-$, $*-N=CR^8-$ o S, en el cual * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R^6 ,

R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo C_{1-6} , $-O-$ (alquilo C_{1-6}), halógeno o CN,

5 R^5 y R^6 se pueden combinar entre sí para formar cicloalquenilo C_{5-7} ,

R^8 es H o F, y

el anillo A es arilo que puede ser sustituido con R^{02} , fenilo fusionado con cicloalquenilo C_{5-7} que puede ser sustituido con R^{02} , heteroarilo que puede ser sustituido con R^{02} o cicloalquilo C_{6-8} que puede ser sustituido con R^{02} , en el cual

10 R^{02} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-O-(alquiloC_{1-6})$, $-O-(halógeno-alquiloC_{1-6})$, halógeno y $-CN$.

Además, a menos que se especifique lo contrario, cuando los símbolos de una determinada fórmula química en la presente memoria descriptiva también se
15 usan en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal de dicho compuesto. Además, la fórmula de la presente invención incluye una
20 composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal de dicho compuesto y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un agente para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, que comprende el compuesto de fórmula (I), o una
25 sal de dicho compuesto, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, para la elaboración de una composición farmacéutica

para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario; el uso del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario; el compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario; y un método para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, que incluye administrar una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, a un sujeto. Además, el "sujeto" es un humano u otro animal que necesita dicha prevención o tratamiento, y en cierto aspecto, un humano que necesita dicha prevención o tratamiento.

Además, la presente invención también incluye una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, que comprende un agonista del receptor MC4 como ingrediente activo.

Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, es un compuesto que tiene actividad agonista del receptor MC₄, y se puede usar como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario.

Formas de realización de la invención

En adelante, se describirá la presente invención en detalle.

En la presente memoria descriptiva, "enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario" se refiere en particular a disfunciones de la micción en las enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, y son, por ejemplo, disfunciones de la micción en la vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falla de la relajación uretral, disinergia detrusor–esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria,

nocturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica y cálculos uretrales, o similares, y preferentemente disfunciones de la micción en la vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falla de la relajación uretral,

5 disinergia detrusor–esfínter uretral externo e hiperplasia prostática benigna.

El "alquiloC₁₋₆" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (en adelante, abreviado C₁₋₆). Los ejemplos de ellos incluyen metilo, etilo, n–propilo, isopropilo, n–butilo, isobutilo, sec–butilo, ter–butilo, n–pentilo, n–hexilo y similares. En un determinado aspecto, el alquiloC₁₋₆ es

10 alquiloC₁₋₄; en un determinado aspecto, metilo, etilo, n–propilo o ter–butilo; en un determinado aspecto, metilo o ter–butilo; en un determinado aspecto, metilo; y en un determinado aspecto, ter–butilo.

El "halógeno–alquiloC₁₋₆" se refiere a alquiloC₁₋₆ sustituido con uno o varios átomos de halógeno. En un determinado aspecto, el halógeno–alquiloC₁₋₆

15 es alquiloC₁₋₆ sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; en un determinado aspecto, difluormetilo o trifluormetilo; y en un determinado aspecto, trifluormetilo.

El "cicloalquiloC₃₋₈" se refiere a un grupo anular de hidrocarburo saturado C₃₋₈, que puede tener un puente y puede formar un anillo espiro. Los ejemplos de ellos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

20 ciclooctilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,0]hexilo, biciclo[3,1,1]heptilo, spiro[2,5]octilo y similares. En un determinado aspecto, el cicloalquiloC₃₋₈ es cicloalquiloC₃₋₅; y en un determinado aspecto, cicloalquiloC₆₋₈. En un determinado aspecto, el cicloalquiloC₃₋₅ es ciclopropilo. En un determinado aspecto, el cicloalquiloC₆₋₈ es ciclohexilo o cicloheptilo; en un determinado aspecto,

25 ciclohexilo; y en un determinado aspecto, cicloheptilo. Asimismo, el "cicloalquiloC₆₋₈" se refiere a un grupo anular hidrocarburo saturado C₆₋₈ incluido en el "cicloalquiloC₃₋₈".

El "cicloalqueniloC₅₋₇" se refiere a un grupo anular de hidrocarburo C₅₋₇ que tiene uno o varios enlaces insaturados, que puede tener un puente y formar un anillo espiro. Los ejemplos de ellos incluyen ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares. Además, el "fenilo fusionado con

5 cicloalqueniloC₅₋₇" se refiere a un fenilo fusionado en el sitio de un enlace insaturado de cicloalqueniloC₅₋₇, y los ejemplos de ellos incluyen 1-tetrahidronaftilo, 2-tetrahidronaftilo, dihidroinden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1-indenilo, 2-indenilo y similares. En un determinado aspecto, el fenilo fusionado con cicloalqueniloC₅₋₇ es 2-tetrahidronaftilo; y en un determinado

10 aspecto, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

El "arilo" es un grupo anular de hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y los ejemplos de ellos incluyen fenilo, naftilo, antracenilo y similares. En un determinado aspecto, el arilo es fenilo; y en un determinado aspecto, naftilo.

15 El "heteroarilo" se refiere a un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, incluido uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N y S como átomos constitutivos del anillo, o un heteroarilo bicíclico en el cual el heteroarilo monocíclico está fusionado con un anillo benceno. Más aún, algunos de los enlaces pueden ser insaturados. Incidentalmente, el átomo de carbono que es un

20 átomo constitutivo del anillo puede estar sustituido con oxo. Los ejemplos del heteroarilo de 5 miembros incluyen imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo y similares; los ejemplos del heteroarilo de 6 miembros incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo y similares; y los

25 ejemplos del heteroarilo bicíclico en el cual el heteroarilo monocíclico está fusionado con un anillo benceno incluyen indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benztienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo,

isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares. En un determinado aspecto, el heteroarilo es tiazolilo, tienilo, piridilo, piridazinilo, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo o indolilo; en un determinado aspecto, piridilo; en un determinado aspecto, piridazinilo; y en un determinado aspecto, 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo.

El "heterocicloalquilo" se refiere a un heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros, incluido uno o varios heteroátomos seleccionados de O, N y S como átomos constitutivos del anillo. Los ejemplos de ellos incluyen aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 4-tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, azepanilo, diazepanilo y similares. En un determinado aspecto, el heterocicloalquilo es tetrahidrofuranilo o 4-tetrahidropiranilo; y en un determinado aspecto, 4-tetrahidropiranilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede ser sustituido" significa "que no está sustituido" o "que está sustituido con 1 a 5 sustituyente(s)". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

R^{00} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno-alquilo C_{1-6} y halógeno. Los ejemplos de ellos incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, difluormetilo, trifluormetilo y $-F$; y en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y difluormetilo.

R^{01} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-8} , $-O-(alquiloC_{1-6})$, $-N(alquiloC_{1-6})_2$, $-NH(alquiloC_{1-6})$ y $-NH_2$; y los ejemplos de ellos incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^{03} .

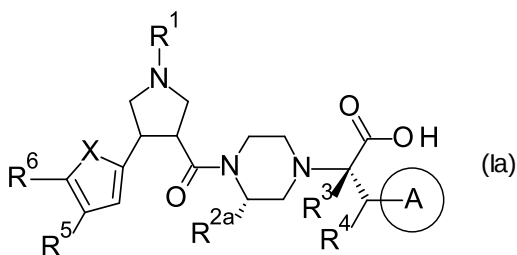
R^{02} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , $-O-(alquiloC_{1-6})$, $-O-(halógeno–alquiloC_{1-6})$, halógeno y $-CN$. Los ejemplos de ellos incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, ter–butilo, trifluormetilo, ciclopropilo, metoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, halógeno y $-CN$; en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, ter–butilo, ciclopropilo y halógeno; y en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y halógeno.

R^{03} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-5} , $-O-(alquiloC_{1-6})$ y $-N(alquiloC_{1-6})_2$; y los ejemplos de ellos incluyen, en un determinado aspecto, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciclopropilo, metoxi y $-N$ –dimetilo.

El "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I; y en un determinado aspecto, F o Cl.

En un determinado aspecto de fórmula (I), el compuesto es un compuesto definido por la siguiente fórmula (Ia), o una sal de dicho compuesto.

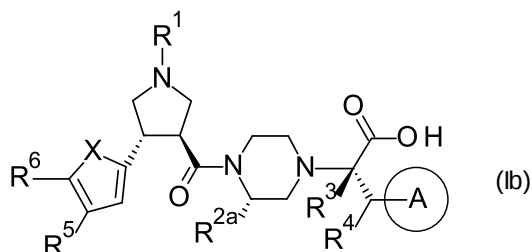
[Esquema químico 9]



20

En un determinado aspecto de las fórmulas (I) y (Ia), el compuesto es un compuesto definido por la siguiente fórmula (Ib), o una sal de dicho compuesto.

[Esquema químico 10]



Algunos aspectos de los compuestos de fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de la presente invención se muestran a continuación.

- 5 (1-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^1 es
- i. ter-butilo que puede ser sustituido con OH,
 - ii. cicloalquilo C_{3-5} que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} ,
 - iii. 4-tetrahidropiranilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} ,
 - 10 iv. fenilo que puede ser sustituido con halógeno,
 - v. heteroarilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno-alquilo C_{1-6} ,
 - vi. -CO-alquilo C_{1-6} , o
 - vii. -CO-cicloalquilo C_{3-5} .
- 15 (1-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^1 es
- i. ter-butilo,
 - ii. 4-tetrahidropiranilo,
 - iii. piridilo que puede ser sustituido con halógeno-alquilo C_{1-6} , o
 - 20 iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .
- (1-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^1 es
- i. ter-butilo,
 - ii. 4-tetrahidropiranilo,

iii. piridilo que puede ser sustituido con difluormetilo, o

iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede ser sustituido con metilo.

(1-4) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual

R^1 es

5 i. ter-butilo o

ii. 4-tetrahidropiranilo.

(2-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual

R^{2a} es alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido con R^{03} , y

10 R^{03} representa sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-5} , $-O-(alquiloC_{1-6})$ y $-N(alquiloC_{1-6})_2$.

(2-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^{2a} es alquilo C_{1-6} .

(2-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^{2a} es metilo, etilo o n-propilo.

(2-4) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^{2a} es metilo.

(3-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^{2b} es H o alquilo C_{1-6} .

20 (3-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^{2b} es H.

(4-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^3 es H o alquilo C_{1-6} .

(4-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^3 es H o metilo.

(4-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^3 es H.

(5-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^4 es H o alquiloC₁₋₆.

(5-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^4 es H o metilo.

5 (5-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^4 es H.

(6-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual

X es $*-CR^7=CR^8-$, $*-CR^7=N-$, $*-N=CR^8-$ o S, y

* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R^6 .

10 (6-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual

X es $*-CR^7=CR^8-$ o $*-N=CR^8-$, y

* representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R^6 .

(6-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual

X es $*-CR^7=CR^8-$, y

15 * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R^6 .

(7-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes entre sí y representan H, alquiloC₁₋₆ o halógeno.

20 (8-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^5 es H o halógeno.

(8-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^5 es H.

25 (9-1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^6 es halógeno.

(9-2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^6 es F o Cl.

(9-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^6 es F.

(9–4) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^6 es Cl.

(10–1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^7 es H o halógeno.

5 (10–2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^7 es H.

(11–1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^8 es H o F.

(11–2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual R^8 es F.

10 (12–1) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A es

i. arilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , $-O-(alquiloC_{1-6})$, $-O-(halógeno-alquiloC_{1-6})$, halógeno y $-CN$,

15 ii. fenilo fusionado con cicloalqueno C_{5-7} que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno,

iii. heteroarilo que puede ser sustituido con halógeno, o

iv. cicloalquilo C_{6-8} que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .

(12–2) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A
20 es

i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} y halógeno,

ii. naftilo,

25 iii. 2,3–dihidro–1H–inden–5–ilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno,

iv. ciclohexilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} , o

v. cicloheptilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .

(12-3) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A es

- i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₅ y halógeno,
- 5 ii. naftilo,
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆ y halógeno, o
- iv. ciclohexilo que puede ser sustituido con alquiloC₁₋₆.

(12-4) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A es

- i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆ y halógeno,
- ii. naftilo, o
- iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

(12-5) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A es

- i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo y F,
- ii. naftilo, o
- 20 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

(12-6) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, en el cual el anillo A es fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆ y halógeno.

- 25 (13) El compuesto, o una sal de dicho compuesto, que es una combinación de cualesquiera dos o más de los aspectos descritos en (1-1) a (12-6) en las

fórmulas (I), (Ia) y (Ib), en la cual los dos o más aspectos no son inconsistentes entre sí.

Los ejemplos del aspecto (13) de la presente invención incluyen los
5 compuestos, o una sal de dichos compuestos, mostrados a continuación.

(14-1)

El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, en el cual
R¹ es

- 10 i. ter-butilo que puede ser sustituido con OH,
ii. cicloalquiloC₃₋₅ que puede ser sustituido con alquiloC₁₋₆,
iii. 4-tetrahidropiraniolo que puede ser sustituido con alquiloC₁₋₆,
iv. fenilo que puede ser sustituido con halógeno,
v. heteroarilo que puede ser sustituido con sustituyentes
15 seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆ y halógeno-alquiloC₁₋₆,
vi. -CO-alquiloC₁₋₆, o
vii. -CO-cicloalquiloC₃₋₅,

R^{2a} es alquiloC₁₋₆ que puede ser sustituido con R⁰³,

en el cual R⁰³ representa sustituyentes seleccionados del grupo que
20 consiste en cicloalquiloC₃₋₅, -O-(alquiloC₁₋₆) y -N(alquiloC₁₋₆)₂,

R^{2b} es H o alquiloC₁₋₆,

R³ es H o alquiloC₁₋₆,

R⁴ es H o alquiloC₁₋₆,

X es *-CR⁷=CR⁸-, *-CR⁷=N-, *-N=CR⁸- o S,

25 en el cual * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con
R⁶,

R^5 , R^6 y R^7 son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo C_{1-6} o halógeno,

R^8 es H o F, y

el anillo A es

- 5 i. arilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , halógeno–alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} , –O–(alquilo C_{1-6}), –O–(halógeno–alquilo C_{1-6}), halógeno y –CN,
- ii. fenilo fusionado con cicloalquenilo C_{5-7} que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno,
- 10 iii. heteroarilo que puede ser sustituido con halógeno, o
- iv. cicloalquilo C_{6-8} que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .

(14–2) El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, en el cual

- 15 R^1 es
 - i. ter–butilo,
 - ii. 4–tetrahidropiranilo,
 - iii. piridilo que puede ser sustituido con halógeno–alquilo C_{1-6} , o
 - iv. 1,6–dihidro–6–oxopiridazinilo que puede ser sustituido con
- 20 alquilo C_{1-6} ,

R^{2a} es alquilo C_{1-6} ,

R^{2b} es H,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H o metilo,

- 25 X es $*-CR^7=CR^8-$ o $*-N=CR^8-$,

en el cual * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R^6 ,

R^5 es H o halógeno,

R^6 es halógeno,

R^7 es H o halógeno,

R^8 es F, y

5 el anillo A es

i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} y halógeno,

ii. naftilo,

10 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno,

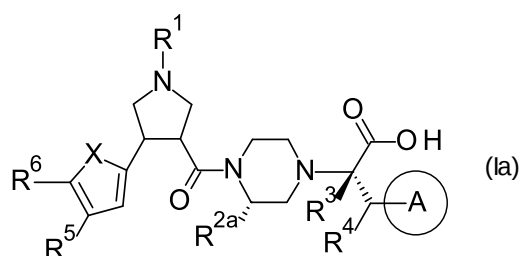
iv. ciclohexilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} , o

v. cicloheptilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .

(14-3)

15 El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto según se describe en (14-2), en el cual la fórmula (I) es la siguiente fórmula (Ia):

[Esquema químico 11]



20

R^1 es

i. ter-butilo,

ii. 4-tetrahidropiranilo,

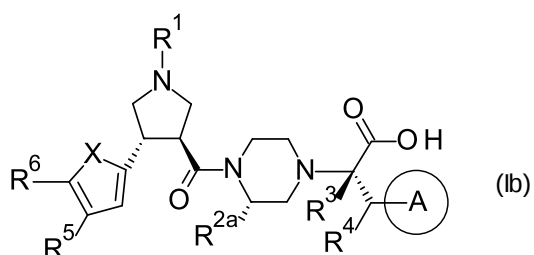
iii. piridilo que puede ser sustituido con difluormetilo, o

- iv. 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo que puede ser sustituido con metilo,
 R^{2a} es metilo, etilo o n-propilo,
 R^3 es H o metilo,
 R^4 es H o metilo,
5 X es $^*-CR^7=CR^8-$,
en el cual * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con
 R^6 ,
 R^5 es H,
 R^6 es F o Cl,
10 R^7 es H,
 R^8 es F, y
el anillo A es
- i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del
grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-5} y halógeno,
15 ii. naftilo,
iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo que puede ser sustituido con
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} y halógeno, o
iv. ciclohexilo que puede ser sustituido con alquilo C_{1-6} .

20 (14-4)

El compuesto, o una sal de dicho compuesto según se describe en (14-3),
en el cual la fórmula (Ia) es la siguiente fórmula (Ib):

[Esquema químico 12]



R¹ es

i. ter-butilo, o

5 ii. 4-tetrahidropiraniilo,

R^{2a} es metilo, etilo o n-propilo,

R³ es H,

R⁴ es H,

X es *-CR⁷=CR⁸-,

10 en el cual * representa un enlace con un átomo de carbono sustituido con R⁶,

R⁵ es H,

R⁶ es F o Cl,

R⁷ es H,

15 R⁸ es F, y

el anillo A es

i. fenilo que puede ser sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquiloC₁₋₆ y halógeno,

ii. naftilo, o

20 iii. 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

Los ejemplos de los compuestos específicos incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sus sales.

Compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes compuestos o sus sales:

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4,6-dimetilfenil)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico,

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-propilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico, y

ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)propanoico.

Las siguientes descripciones sobre el compuesto de fórmula (I) también se aplican a los compuestos de fórmula (Ia) y fórmula (Ib), a menos que se especifique lo contrario.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en una sola forma

isomérica, pero la presente invención incluye cualquier otro isómero, en su forma aislada, o como mezclas de ellos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial sin indicación de estereoquímica en algunos casos, y por lo tanto, pueden existir isómeros ópticos basados en ellos. La presente invención incluye las formas aisladas de isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o cualquier mezcla de ellos.

Más aún, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares, a través de solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo formador del profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157–2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), Vol. 7, Molecular Design, 163–198.

Más aún, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes. Los ejemplos específicos de ellas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y 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 bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido aspártico y ácido glutámico, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, o bases orgánicas tales

como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetileucina, sales de amonio, y similares.

Una sal del compuesto de fórmula (I) también se puede preparar mediante
5 un método ordinario.

La aislación y purificación se llevan a cabo a través de operaciones químicas ordinarias, tales como extracción, cristalización fraccional, y diversos tipos de cromatografía fraccional.

10 Se pueden preparar diversos isómeros seleccionando compuestos iniciales apropiados, o por separación usando las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se pueden obtener isómeros ópticos por medio de un método de resolución óptica general para productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccional para inducir sales
15 diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, y cromatografía usando una columna quiral, o similares), y además, los isómeros también se pueden preparar a partir de un compuesto inicial ópticamente activo apropiado.

Asimismo, la presente invención también incluye diversos hidratos o
20 solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

En el patrón de difracción de rayos X en polvo descrito en la presente
25 memoria descriptiva, los valores numerales obtenidos a partir de los distintos patrones tienen algunos errores causados por la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de las partículas, las condiciones de medición o similares en

algunos casos. El rango de error de un ángulo de difracción (2θ ($^{\circ}$)) en la difracción de rayos X en polvo es $\pm 0,2^{\circ}$ en un determinado aspecto. Más aún, por ejemplo, en el caso de realizar la medición en el estado de una mezcla con aditivos de un producto farmacéutico, un pico puede desviarse aparentemente en
5 aproximadamente $\pm 0,3^{\circ}$ en un pico que existe en la proximidad de un pico derivado de los aditivos de un producto farmacéutico y está en la pendiente del pico derivado de los aditivos del producto farmacéutico en algunos casos. Además, en el patrón de difracción de rayos X en polvo, los intervalos de la red cristalina o los patrones generales son importantes para la identificación de
10 cristales en términos de las propiedades de los datos, y dado que el ángulo de difracción y la intensidad de difracción pueden variar levemente dependiendo de la dirección del crecimiento cristalino, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, no deberían interpretarse en forma estricta.

15 Métodos de preparación

El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, se puede preparar usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes de ella, y aplicando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional relevante por un grupo
20 protector adecuado (un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional relevante) en la etapa a partir del material inicial en un intermediario puede ser efectivo dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para tal grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective
25 Groups in Organic Synthesis (4^{ta} edición, 2006)", P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y uno de ellos puede seleccionarse y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En este tipo de método, se puede obtener un

compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, se pueden preparar profármacos del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa a partir de un material inicial en un intermediario, igual que en el caso del grupo protector antes mencionado. La reacción se puede llevar adelante usando métodos conocidos por el especialista en el arte, tales como esterificación ordinaria, amidación, deshidratación y similares.

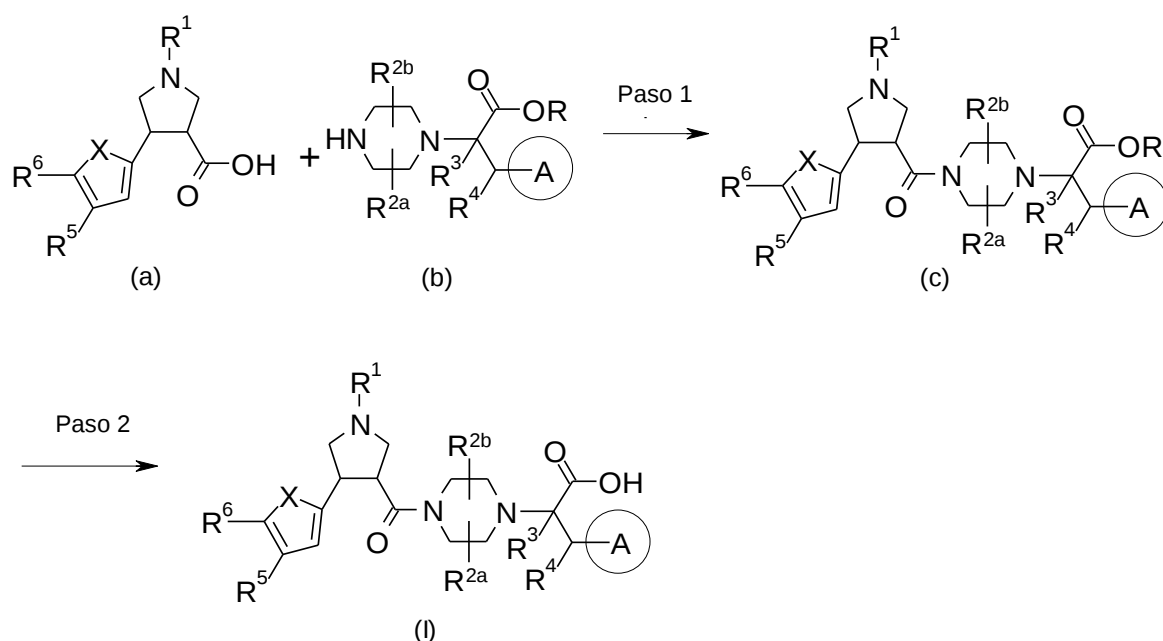
10

A continuación, se describirán métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada proceso de producción también se puede llevar a cabo remitiéndose a las Referencias adjuntas a la presente descripción. Más aún, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

15

Proceso de producción 1)

[Esquema químico 13]



(en las fórmulas, R representa un grupo protector. Se aplica lo mismo de aquí en adelante.)

- 5 El presente proceso de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (I), que es el compuesto de la presente invención.

Aquí, los ejemplos del grupo protector R incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo y similares.

10 (Paso 1)

El presente paso es el paso de obtener un compuesto de fórmula (c) sometiendo un compuesto de fórmula (a) y un compuesto de fórmula (b) a una reacción de amidación.

- 15 En esta reacción, el compuesto de fórmula (a) y el compuesto de fórmula (b) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en exceso, y su mezcla se agita en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente de -20°C a 60°C , generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente condensador. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente

limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y cualquier mezcla de ellos. Los ejemplos del agente condensador incluyen, aunque no a modo de limitación, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o un clorhidrato de ella, dicitclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforil azida, oxiclورو fosforoso, hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y similares. Puede ser preferible, en algunos casos, para la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol). Puede ser ventajoso, en algunos casos, para el progreso inalterado de la reacción llevar a cabo dicha reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio y similares.

Más aún, también es posible usar un método en el cual un ácido carboxílico (a) se convierte en un derivado reactivo y después se hace reaccionar con una amina (b). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácidos que se pueden obtener a través de la reacción con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo, clورو de tionilo y similares, anhídridos de ácidos mixtos obtenidos a través de la reacción con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos por condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (b) se puede llevar a cabo en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferentemente de -20°C a 60°C , en un solvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

5

(Paso 2)

El presente paso es un método para preparar el compuesto de fórmula (I), que es el compuesto de la presente invención, desprotegiendo el compuesto de fórmula (c).

10 La presente reacción se lleva a cabo agitando en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento y sometiendo a reflujo, generalmente durante 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y
15 similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y una mezcla de ellos. Los ejemplos del reactivo desprotector no están particularmente limitados, pero incluyen bases tales como
20 una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de potasio, una solución acuosa de hidróxido de litio y similares, y ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido trifluoracético y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

25 "Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

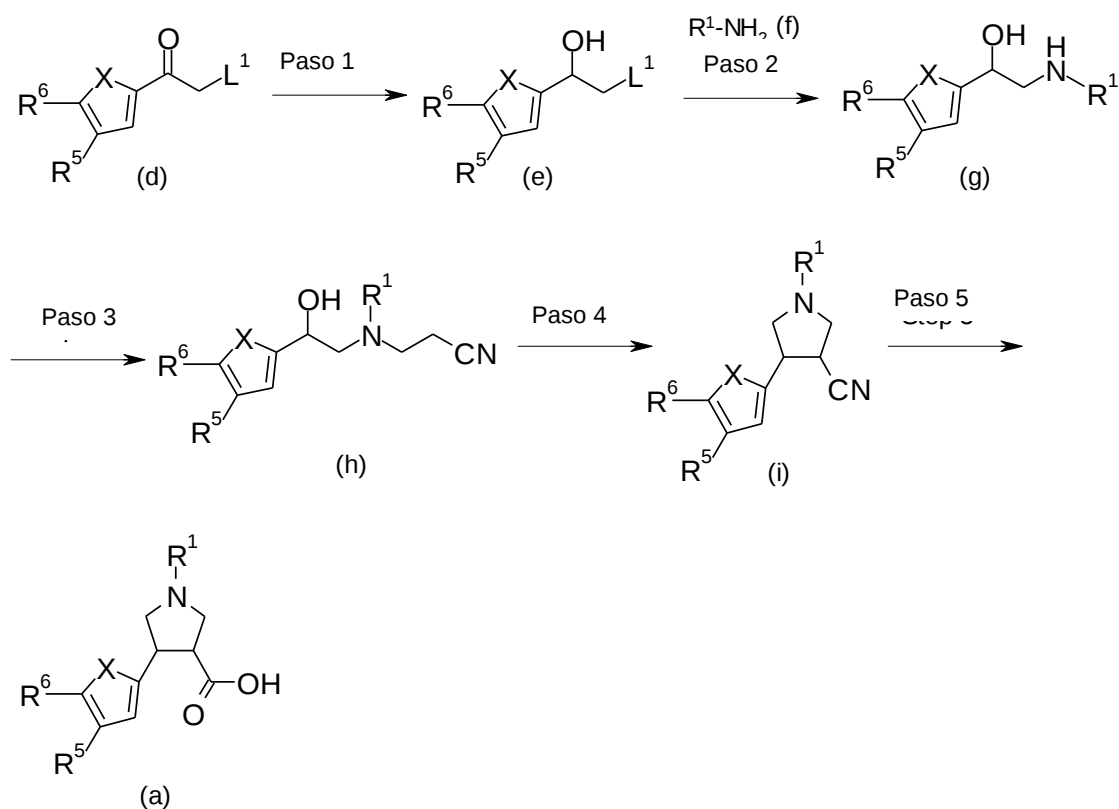
(Preparación de compuestos iniciales)

Los compuestos iniciales en los métodos de preparación anteriores se pueden preparar, por ejemplo, mediante el siguiente método, los métodos descritos en los Ejemplos de Preparación, que se describirán más adelante, métodos bien conocidos, o modificación de dichos métodos.

5

(Síntesis del material inicial 1)

[Esquema químico 14]



10

(en las fórmulas, L^1 representa un grupo saliente. Se aplicará esto de aquí en adelante.)

El presente proceso de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (a), que es un material inicial para el compuesto de fórmula

15 (c).

Aquí, los ejemplos del grupo saliente L^1 incluyen un grupo cloro y similares.

(Paso 1)

El presente paso es un método para preparar un compuesto de fórmula (e) sometiendo el compuesto de fórmula (d) a una reacción de reducción.

- 5 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (d) y un agente reductor en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en exceso en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y sometiendo a reflujo, preferentemente de -20°C a 40°C , generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente usado
- 10 en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, éter metil-ter-butílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol y similares, o agua, y una mezcla de ellos. Los ejemplos del agente reductor incluyen, aunque no a modo de
- 15 limitación, borohidruro de sodio, un complejo borano-N,N-dietilanilina y similares. Además, puede ser ventajoso, en algunos casos, para el progreso inalterado de la reacción, usar diversos aditivos. Además, puede ser preferible para obtener el compuesto de fórmula (e) en una forma ópticamente activa, en algunos casos, usar un catalizador de agente asimétrico junto con el agente reductor (por
- 20 ejemplo, un complejo borano-N,N-dietilanilina y (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propan-1,3,2-oxazaborolidina ((S)-MeCBS)).

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a las siguientes:

- "Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The
- 25 Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 19 (2005) (Maruzen).

J. Org. Chem. 70, 3592–3601 (2005).

(Paso 2)

El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (g) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (e) con un compuesto de fórmula (f).

La presente reacción se lleva a cabo usando el compuesto de fórmula (e) y el compuesto de fórmula (f) en cantidades equivalentes, o el compuesto de fórmula (f) en exceso, y haciendo reaccionar la mezcla en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y sometiendo a reflujo, preferentemente de 0°C a 80°C, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, alcoholes tales como metanol, etanol y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2–dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2–dicloroetano, cloroformo y similares, N,N–dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de ellos. Los ejemplos de la base no están particularmente limitados, pero incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, N,N–diisopropiletilamina, 1,8–diazabicyclo[5.4.0]–7–undeceno, n–butilitio y similares, y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, ter–butóxido de potasio y similares. Puede ser ventajoso, en algunos casos, llevar a cabo la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de tetra–n–butilamonio y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

(Paso 3)

- 5 El presente paso es el paso de preparar un compuesto de fórmula (h) sometiendo el compuesto de fórmula (g) y acrilonitrilo a una reacción de adición de conjugado.

La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (g) y acrilonitrilo en exceso en un rango desde enfriamiento hasta
10 calentamiento, preferentemente de 40°C a 80°C, generalmente durante 12 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción. Además, puede ser preferible, en algunos casos, llevar a cabo la reacción en ausencia de un solvente. Además, puede ser ventajoso, en algunos casos, para el progreso inalterado de la reacción llevar a cabo la reacción usando etanol, formamida o similares como aditivo.

- 15 Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase a J. Org. Chem. 70, 3592–3601 (2005), como se mencionó anteriormente.

(Paso 4)

- 20 El presente paso es el paso de preparar un compuesto de fórmula (i) sometiendo el compuesto de fórmula (h) a una reacción de ciclización.

La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (h) con anhídrido p-toluensulfónico, anhídrido metansulfónico, clorofosfato de dietilo o similares bajo enfriamiento, preferentemente en un rango de –78°C a bajo congelamiento, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un
25 solvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos de la base no están particularmente limitados, pero incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsililamida) de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase a, por ejemplo, J. Org. Chem. 70, 3592–3601 (2005), como se describió anteriormente.

(Paso 5)

- 5 El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (a) sometiendo el compuesto de fórmula (i) a hidrólisis alcalina.

La presente reacción se lleva a cabo agitando en un rango de enfriamiento a calentamiento, y sometiendo a reflujo, generalmente de 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen alcoholes, acetona, N,N–dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares. Además, puede ser adecuado para la reacción, en algunos casos, usar un solvente mixto de los anteriores solventes con agua. Los ejemplos del reactivo de hidrólisis no están particularmente limitados, pero incluyen bases tales como una solución acuosa hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de potasio y similares.

10

15

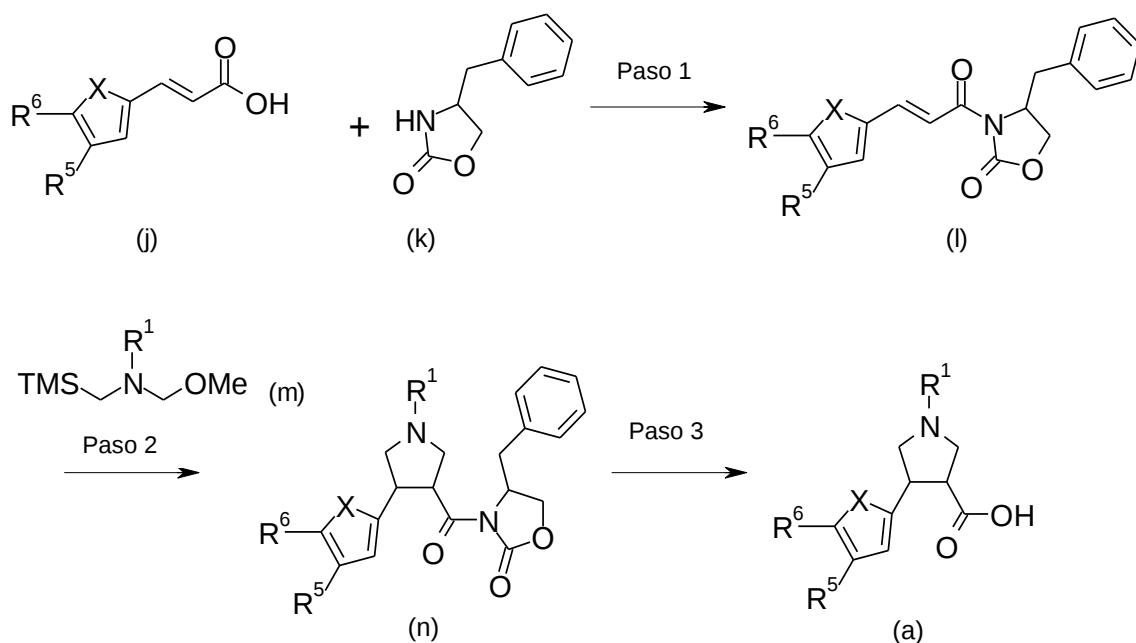
Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 16 (2005) (Maruzen).

20

(Síntesis del material inicial 2)

[Esquema químico 15]



El presente proceso de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (a), que es un material inicial para el compuesto de fórmula (c).

(Paso 1)

El presente paso es el paso de preparar un compuesto de fórmula (l) sometiendo el compuesto de fórmula (j) y el compuesto de fórmula (k) a una reacción de amidación.

La presente reacción se puede llevar a cabo mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de producción 1, como se describió antes. Además, los productos de reacción luego del siguiente paso se pueden obtener en una forma ópticamente activa, tal como el compuesto de fórmula (lb) usando una forma ópticamente activa como el compuesto de fórmula (k), en algunos casos.

(Paso 2)

El presente paso es el paso de obtener un compuesto de fórmula (n) sometiendo el compuesto de fórmula (l) y el compuesto de fórmula (m) a una
5 reacción de cicloadición 1,3–dipolar.

En la presente reacción, se usa el compuesto de fórmula (l) y el compuesto de fórmula (m) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en exceso, y una mezcla de ellos se agita en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente de -20°C a 60°C , generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en
10 un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un ácido. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2–dicloroetano, cloroformo y similares. Los ejemplos del ácido incluyen ácido
15 trifluoracético y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

Tetrahedron: Asymmetry, 8, 883–887 (1997).

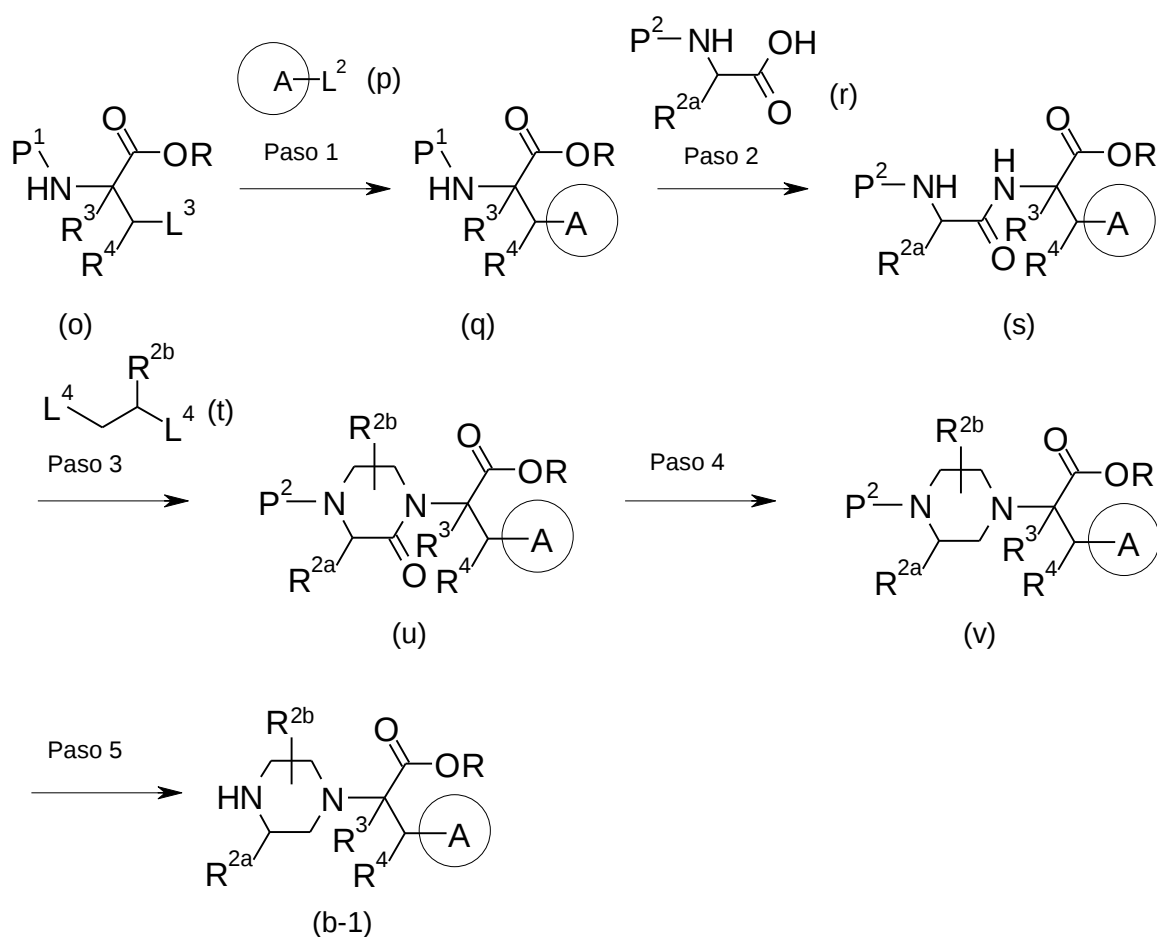
20 (Paso 3)

El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (a) sometiendo el compuesto de fórmula (n) a hidrólisis alcalina.

La presente reacción se puede llevar a cabo mediante el mismo método que para el Paso 5 de la Síntesis del material inicial 1, como se describió antes.

(Síntesis del material inicial 3)

[Esquema químico 16]



5

(En la fórmula, L^2 y L^3 representan halógeno, P^1 o P^2 representan un grupo protector, y L^4 representa un grupo saliente. Se aplicará esto de aquí en adelante.)

El presente proceso de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (b-1), que es un material inicial para el compuesto de fórmula (c).

Aquí, los ejemplos de halógeno, L^2 o L^3 , incluyen un grupo bromo y un grupo iodo. Los ejemplos del grupo protector P^1 incluyen un grupo ter-butoxicarbonilo y similares. Los ejemplos del grupo protector P^2 incluyen un grupo

2-nitrobenzenosulfonilo y similares. Los ejemplos del grupo saliente L⁴ incluyen un grupo bromo y similares.

(Paso 1)

- 5 El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (q) a partir del compuesto de fórmula (o) y el compuesto de fórmula (p).

En la presente reacción, se usa polvo de zinc o similar como reactivo de metal, y se puede realizar una llamada reacción de Negishi de acoplamiento cruzado de un compuesto de zinc orgánico y un compuesto de halógeno orgánico,
10 que es una reacción bien conocida por el especialista en el arte.

La presente reacción se lleva a cabo efectuando una reacción en un rango de enfriamiento a calentamiento, y sometiendo a reflujo, preferentemente de – 20°C a 80°C, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente usado en la presente incluyen
15 tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y similares. Además, los ejemplos del catalizador usado incluyen un catalizador de níquel y un catalizador de paladio. Además, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un ligando de fosfina o similar, en algunos casos.

- Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo,
20 a las siguientes:

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 13 (2005) (Maruzen).

J. Org. Chem. 75, 245–248 (2010).

(Paso 2)

El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (s) desprotegiendo el grupo protector P¹ del compuesto de fórmula (q), y luego sometiéndolo a una reacción de amidación con el compuesto de fórmula (r).

- 5 La presente reacción se puede llevar a cabo desprotegiendo el grupo protector P¹ con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene and Wuts, 4^{ta} edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, y luego realizando el mismo método que en el Paso 1 del Proceso de producción 1, como se describió antes.

10 (Paso 3)

El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (u) a partir del compuesto de fórmula (s) y el compuesto de fórmula (t).

- 15 La presente reacción se lleva a cabo efectuando una reacción en un rango de enfriamiento a calentamiento, y sometiendo a reflujo, preferentemente de 0°C a 80°C, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente usado en la presente incluyen acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares. Los ejemplos de la base incluyen, aunque no a modo de limitación, bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y similares.

20

(Paso 4)

El presente paso es el paso de preparar un compuesto de fórmula (v) sometiendo el compuesto de fórmula (u) a una reacción de reducción.

- 25 La presente reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (u) y un agente reductor en cantidades equivalentes o en exceso en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y sometiendo a reflujo, preferentemente de -20°C a 40°C, generalmente durante 0,1 horas a 5 días, en

un solvente que es inerte a la reacción. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, y éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares. Los ejemplos del agente reductor incluyen, aunque no a modo de limitación, hidruro de litio aluminio, un complejo borano-tetrahidrofurano, diborano y similares.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo, a la siguiente:

"Courses in Experimental Chemistry" (5^{ta} edición), editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

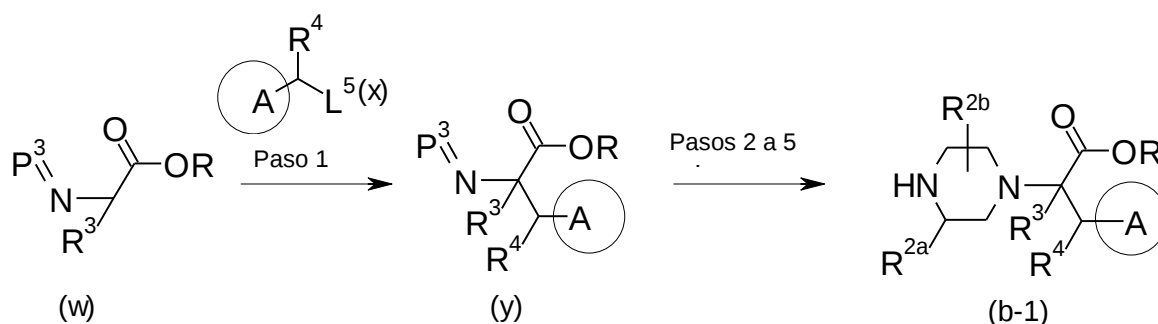
(Paso 5)

El presente paso es el paso de preparar el compuesto de fórmula (b-1) desprotegiendo el grupo protector P² del compuesto de fórmula (v).

La presente reacción se puede llevar a cabo con referencia a "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene and Wuts, 4^{ta} edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, como se describió antes.

(Síntesis del material inicial 4)

[Esquema químico 17]



(En la fórmula, L⁵ representa halógeno, y P³ representa un grupo protector. Se aplicará esto de aquí en adelante.)

El presente proceso de producción es un método para preparar el compuesto de fórmula (b-1), que es un material inicial para el compuesto de
5 fórmula (c).

Aquí, los ejemplos del grupo protector P³ incluyen el grupo difenilmetilideno.

(Paso 1)

10 El presente paso es el paso de preparar un compuesto de fórmula (y) a partir del compuesto de fórmula (w) y el compuesto de fórmula (x).

En la presente reacción, se usa el compuesto de fórmula (w) y el compuesto de fórmula (x) en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos en exceso, y la mezcla se agita en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento,
15 y preferentemente bajo enfriamiento, generalmente durante 1 día a 10 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base. Los ejemplos del solvente usado en la presente no están particularmente limitados, pero incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares,
20 o agua, y una mezcla de ellos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como diisopropilamida de litio, trietilamina, N,N-diisopropil etilamina, hexametilendisilazida de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butilitio, y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidróxido de potasio, ter-butóxido
25 de potasio, y similares.

Además, el compuesto de fórmula (y) se puede obtener en una forma ópticamente activa usando un catalizador de transferencia de fase que es ópticamente activo en algunos casos.

Para obtener una referencia de la presente reacción, remítase, por ejemplo,
5 a las siguientes:

"Courses in Experimental Chemistry (5^{ta} edición)", editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen).

Angew. Chem. Int. Ed. 44, 1549–1551 (2005).

10 (Pasos 2 a 5)

La presente reacción se puede llevar a cabo desprotegiendo el grupo protector P³ del compuesto de fórmula (y), y luego efectuando los mismos métodos que en los Pasos 2 a 5 de la Síntesis del material inicial 3, como se describió antes.

15

Ejemplos de ensayo

Las actividades farmacológicas del compuesto de fórmula (I) se confirmaron en las siguientes pruebas. Además, en la presente memoria descriptiva, las dosis de los compuestos de ensayo se expresan en conversión al
20 peso de las formas libres.

A menos que se especifique lo contrario, los presentes Ejemplos de Ensayo pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos conocidos, y en el caso de usar reactivos, kits o similares disponibles en el mercado, pueden llevarse a cabo de acuerdo con las instrucciones adjuntas a los productos disponibles en el
25 mercado.

Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo para evaluar la activación del receptor MC humano, usando células que expresan el receptor MC₄, MC₁ o MC₃ humano

Método del experimento

(1) Construcción del vector que expresa el receptor MC humano

5 Un gen del receptor MC₄ humano (GenBank Nro. de acceso: NM_005912.2), un gen del receptor MC₁ humano (GenBank Nro. de acceso: NM_002386.3) o un gen del receptor MC₃ humano (GenBank Nro. de acceso: NM_019888.3) se introdujo en un vector de expresión pcDNATM 3.1/V5–His TOPO (marca registrada) (Thermo Fisher Scientific Inc.).

10 (2) Construcción de células que expresan transitoriamente el receptor MC humano

Un vector de expresión para un receptor de MC₄, MC₁ o MC₃ humano se introdujo en células FreeStyleTM 293–F (Thermo Fisher Scientific Inc., número de producto: R790–07). Para la introducción, se empleó electroporación. Es decir, 1 x 15 10⁷ células FreeStyleTM 293–F se suspendieron en 80 µL de un tampón de electroporación (Thermo Fisher Scientific Inc., número de producto: B201–100), y se añadieron 20 µg del vector de expresión. El producto resultante se puso en una cubeta (OC–100 Processing Assembly, MaxCyte, Inc.) y se sometió a electroporación con MaxCyte STX (marca registrada) (MaxCyte, Inc.). Las células 20 se cultivaron durante un día, se suspendieron en un Cell Banker (marca registrada) 1 (JUJI FIELD Inc.), número de producto: BLC–1), y se almacenaron congelados hasta su uso.

(3) Medición de la cantidad de cAMP producida

La medición se llevó a cabo mediante el uso de un LANCE (marca 25 registrada) Ultra cAMP Kit (PerkinElmer, Inc.) de acuerdo con las instrucciones adjuntas. Es decir, después de la disolución en DMSO, el compuesto de ensayo (en una concentración final de 1 pM a 30 µM) diluido con un tampón de ensayo

(solución salina equilibrada de Hank, 5 mM de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico (HEPES), 0,5 mM 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX), 0,1% de albúmina de suero bovino, pH 7,4) o α -MSH (Bachem Inc., a una concentración final de 1 pM a 30 μ M) se añadió a OptiPlate-384 (PerkinElmer, Inc.). Por otra parte, una suspensión de células que expresan transitoriamente el receptor de MC₄, MC₁ o MC₃ humano preparada usando el tampón de ensayo se añadió a esto a razón de 1.000 células/pocillo, seguida de reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Luego, se agregó una solución de trazador Eu-cAMP y una solución ULight™-anti-cAMP, seguida de reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La cantidad de cAMP se calculó utilizando EnVision (marca registrada) (PerkinElmer Inc.).

Para la actividad agonista, se calculó la eficacia (EC₅₀ (μ M)) mediante un método de regresión no lineal con un modelo sigmoide-Emáx, mediante la definición de la reacción máxima con α -MSH como el 100% y la reacción con el vehículo solo como el 0%, respectivamente.

Los valores de EC₅₀ de algunos compuestos de Ejemplos de la presente invención se muestran en las Tablas 1 y 2. "Ej." representa el número de ejemplo del compuesto de ensayo. Además, "NA" representa No Aplicable, y "NT" representa No Evaluado.

[Tabla 1]

Ej.	EC ₅₀ (μM)		
	MC ₄ humano	MC ₁ humano	MC ₃ humano
4	0,0015	0,070	0,18
5	0,025	1,3	4,2
9	0,0032	0,39	0,91
11	0,017	0,86	3,7
76	0,00096	0,10	0,33
87	0,011	1,1	0,92
88	0,012	2,7	0,88
89	0,0030	1,3	0,78

[Tabla 2]

Ej.	EC ₅₀ (μM)		
	MC ₄ humano	MC ₁ humano	MC ₃ humano
6	0,48	6,4	> 30
13	0,048	NA	5,0
15	0,49	NT	NT
16	4,9	NT	NT
17	2,4	NT	NT
21	1,7	NT	NT
24	0,0032	15	0,58
27	1,0	NT	NT
28	0,15	3,9	10
33	0,61	NT	NT
35	0,14	NT	NT
36	0,0019	NT	NT

45	1,1	NT	NT
47	0,062	> 30	11
50	0,064	NT	NT
53	0,19	NT	NT
55	0,27	NT	NT
57	0,12	1,9	2,4
68	0,53	NT	NT
69	0,0051	0,72	2,9
72	0,040	2,1	5,3
74	0,030	1,4	1,0
78	0,016	1,0	0,68
83	0,19	NT	NT
84	0,018	NT	NT
92	0,012	1,7	1,8

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de los Ejemplos de la presente invención descritos anteriormente tienen una actividad agonista para el receptor MC₄ humano. También se confirmó que en los compuestos de los Ejemplos que habían sido evaluados en los receptores MC₁ y MC₃ humanos entre los compuestos de los Ejemplos de la presente invención descritos anteriormente, los valores de EC₅₀ para los receptores MC₁ y MC₃ humanos se encontraban a mayores concentraciones que aquellos para el receptor MC₄ humano, y los compuestos actúan selectivamente sobre el receptor MC₄.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo para evaluar la activación del receptor MC₄ de rata, usando células que expresan el receptor MC₄ de rata

Método del experimento

(1) Construcción del vector que expresa el receptor MC₄ de rata

Un gen del receptor MC₄ de rata (GenBank Nro. de acceso: NM_013099.2) se introdujo en un vector de expresión pcDNATM 3.1/V5–His TOPO (marca registrada) (Thermo Fisher Scientific Inc.).

(2) Construcción de células que expresan transitoriamente el receptor MC₄ de rata

Un vector de expresión para un receptor MC₄ de rata se introdujo en células FreeStyleTM 293–F (Thermo Fisher Scientific Inc.). Para la introducción, se empleó electroporación. Es decir, 1×10^7 células FreeStyleTM 293–F se suspendieron en 80 μ L de un tampón de electroporación (Thermo Fisher Scientific Inc.), y se añadieron 20 μ g del vector de expresión. El producto resultante se puso en una cubeta (OC–100 Processing Assembly, MaxCyte, Inc.) y se sometió a electroporación con MaxCyte STX (marca registrada) (MaxCyte, Inc.). Las células se cultivaron durante un día, se suspendieron en un Cell Banker (marca registrada) 1 (JUJI FIELD Inc.), y se almacenaron congelados hasta su uso.

(3) Medición de la cantidad de cAMP producida

La medición se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones adjuntas, mediante el uso de un LANCE (marca registrada) Ultra cAMP Kit (PerkinElmer, Inc.). Es decir, después de la disolución en DMSO, el compuesto de ensayo (en una concentración final de 1 pM a 30 μ M) diluido con un tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hank, 5 mM de HEPES, 0,5 mM IBMX, 0,1% de albúmina de suero bovino, pH 7,4) o α -MSH (Bachem Inc., a una concentración final de 1 pM a 30 μ M) se añadió a OptiPlate–384 (PerkinElmer, Inc.). Por otra parte, una suspensión de células que expresan transitoriamente el receptor de MC₄ de rata, que había sido preparada usando el tampón de ensayo, se añadió a esto a razón de 1.000 células/pocillo, seguida de reposo a temperatura ambiente

durante aproximadamente 1 hora. Luego, se agregó una solución de trazador Eu-cAMP y una solución ULIGHT™-anti-cAMP, seguida de reposo a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La cantidad de cAMP se calculó utilizando EnVision (marca registrada) (PerkinElmer Inc.).

- 5 Para la actividad agonista, se calculó la eficacia (EC_{50} (μM)) mediante un método de regresión no lineal con un modelo sigmoide- $Emax$, mediante la definición de la reacción máxima con α -MSH como el 100% y la reacción con el vehículo solo como el 0%, respectivamente.

- 10 Los valores de EC_{50} de algunos compuestos de Ejemplos de la presente invención se muestran en la Tabla 3. "Ej." representa el número de ejemplo del compuesto de ensayo.

[Tabla 3]

Ej.	EC_{50} (μM)
	MC ₄ de rata
4	0,0013
5	0,026
9	0,0026
11	0,021
76	0,0017
87	0,021
88	0,011
89	0,0031

- 15 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen actividad agonista para el receptor MC₄ de rata.

Ejemplo de Ensayo 3: Acción sobre la presión uretral en ratas

Método del experimento

El presente Ejemplo de Ensayo se llevó a cabo modificando parcialmente la técnica reportada como sistema de ensayo para evaluar una acción de reducción de resistencia uretral (European Journal of Pharmacology, 679, 127–131 (2012)). Las ratas Wistar machos (Charles River Laboratories Japan, Inc.) fueron anestesiadas con uretano (1,2 g/kg ip) y colocadas en posición supina. La parte inferior del abdomen se abrió por incisión en la línea media, y así se expuso la vejiga. El vértice de la vejiga se sometió a una incisión, se insertó un catéter transductor de presión de microchip (3.5 Fr, Millar) en el interior de la uretra, y a continuación se colocó en su interior. Además, se colocó una cánula para la administración de un fármaco en la vena femoral. Después de la estabilización de la presión uretral, se administró clorhidrato de fenilefrina (Sigma–Aldrich, 30 µg/kg) por vía intravenosa para inducir un aumento en la presión uretral. En un intervalo de aproximadamente 30 minutos, esta operación se repitió dos veces o más para confirmar la estabilidad de la reacción de un aumento inducido por clorhidrato de fenilefrina en la presión uretral. Luego, se administró un compuesto de ensayo (disuelto en 20% dimetilacetamida, 10% Cremophor (marca registrada), y 70% de solución salina fisiológica) por vía intravenosa, y 5 minutos más tarde, se administró clorhidrato de fenilefrina. El procedimiento de administración del compuesto de ensayo y la administración del clorhidrato de fenilefrina se repitió en un intervalo de aproximadamente 30 minutos, y se evaluaron de 3 a 5 dosis del compuesto de ensayo (el compuesto de ensayo se administró en dosis crecientes). La información relacionada con la reacción se introdujo en una computadora personal a través de PowerLab (marca registrada) (ADInstruments, Inc.), y se analizó con LabChart (marca registrada)

(ADInstruments, Inc.). Para la evaluación, se determinó el valor del área bajo la presión uretral (mmHg•s) durante un minuto antes y después de la administración de clorhidrato de fenilefrina para calcular la diferencia entre antes y después de la administración de clorhidrato de fenilefrina (valor ΔAUC). Al tomar el valor ΔAUC obtenido antes de administrar el compuesto de ensayo como el 100%, se calculó la relación (velocidad de reacción) del valor ΔAUC del compuesto de ensayo a cada dosis. La velocidad a la que la velocidad de reacción obtenida se convierte en el 60% (40% como velocidad de inhibición) se definió como ID_{40} , y los valores de ID_{40} de los compuestos de ensayo se calcularon mediante regresión no lineal.

10

Los valores ID_{40} de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 4. “Ex” representa el número de ejemplo del compuesto de ensayo.

15

[Tabla 4]

Ej.	ID_{40} (mg/kg)
4	0,0094
5	0,13
9	0,047
11	0,088
76	0,0047
87	0,040
88	0,040
89	0,024

A partir de los resultados anteriores, se descubrió que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen un efecto inhibidor sobre el aumento inducido por fenilefrina en la presión uretral.

5 Ejemplo de Ensayo 4: Acción sobre la disfunción miccional inducida por fármacos en un modelo de rata

Método del experimento

Las ratas Sprague Dawley (SD) macho (Japan SLC, Inc.) fueron anestesiadas con isoflurano, y se colocó una cánula en la vejiga, el estómago y la
10 vena yugular. Luego, las ratas se despertaron en una jaula Ballman (Natsume Seisakusho Co., Ltd.). Después de un período de estabilización post-operatoria, se infundió continuamente solución salina fisiológica en el vejiga por una bomba de infusión (Terumo Corporation, número de producto: TE-331S) para inducir la micción. La infusión de la solución salina fisiológica se detuvo en el momento de
15 la micción, y se midió la cantidad de orina evacuada utilizando una balanza electrónica de carga superior colocada debajo de la caja Ballman. Después de completada la micción, la orina residual se recogió por gravedad a través de la cánula colocada en la vejiga y se pesó, y el peso se definió como la cantidad de orina residual. Además, la presión intravesical se midió mediante un transductor
20 de presión (Nihon Kohden Corporation, números de producto: TP-400, TDX-100) a través de la cánula de la vejiga. El compuesto de ensayo o el vehículo se administró en el estómago, y se administró sulfato de atropina (Sigma-Aldrich, Inc., 0,01 mg/kg), que es un fármaco anticolinérgico, y clorhidrato de midodrina (Sigma-Aldrich, Inc., 0,3 mg/kg), que es un estimulante del receptor adrenérgico
25 α_1 , por vía intravenosa para inducir disfunciones de la micción. Se evaluó la eficiencia de la micción ($= [cantidad\ vaciada / (cantidad\ vaciada + cantidad\ de\ orina\ residual)] \times 100$) y se midió la cantidad de orina residual antes y después de

la administración del compuesto de ensayo o el vehículo, y se evaluó la cantidad cambiada. El valor con la administración de vehículo y el valor con la administración del compuesto de ensayo se compararon en una prueba de comparación múltiple de Dunnett con una diferencia estadísticamente significativa (P <0,05), y la dosis mínima a la que se observó efecto inhibitor en una disminución en la eficiencia de la micción o la acción de inhibir un aumento de la cantidad de orina residual se definió como una dosis eficaz mínima (de 3 a 12 animales por grupo).

10 Las dosis eficaces mínimas de algunos compuestos de ejemplo de la presente invención se muestran en la Tabla 5. "Ex" representa el número de ejemplo del compuesto de ensayo.

[Tabla 5]

Ej.	Dosis eficaz mínima (mg/kg)
4	0,03
5	0,3
9	3
11	0,3
76	0,03
87	0,1
88	0,1
89	0,1

15

A partir de los resultados anteriores, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención descritos anteriormente tienen un efecto

inhibidor en una disminución en la eficiencia de la micción o una acción de inhibir un aumento de la cantidad de orina residual.

Ejemplo de Ensayo 5: Acción inductora de la erección en ratas

5 Método del experimento

Se utilizaron ratas macho SD (Charles River Laboratories Japan, Inc.). Un compuesto de ensayo (10 mg/kg) o el vehículo (20% dimetilacetamida, 10% Cremophor (marca registrada), 70% de solución salina fisiológica) se administró por vía intravenosa a través de la vena de la cola. Después de la administración, las ratas se transfirieron a jaulas de observación transparentes de plástico para medir los tiempos de erección de hasta una hora después de la administración. Las mediciones se llevaron a cabo para cinco grupos (3 a 7 animales por grupo): grupos de vehículo, grupos de compuesto de ejemplo (Ej. 87, 88 y 89) y grupo THIQ, que se conocía como un agonista del receptor MC₄ (J. Med. Chem., 45, 4589–4593 (2002)), como control positivo. Para un ensayo de significado estadístico, se usó una prueba de comparación múltiple de Dunnett con un grupo de control de vehículo, y se determinó si hubo un efecto de inducción de la erección con un error estadísticamente significativo ($P < 0,05$). Como resultado, THIQ como control positivo mostró un efecto inductor significativo de la erección, mientras que todos los compuestos de ejemplo (Ej. 87, 88 y 89) no mostraron efecto inductor de la erección.

Como se ve a partir de los resultados de cada una de las pruebas anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) tiene una actividad agonista selectiva del receptor MC₄ humano, y también se confirmó que el compuesto tiene un efecto inhibitor en el aumento inducido por fenilefrina de la presión uretral *in vivo*. Además, se confirmó que en un modelo de rata con

disfunción de micción, el compuesto tiene un efecto inhibidor sobre una disminución en la eficiencia de la micción y de inhibir un aumento de la cantidad de orina residual. Además, se confirmó que algunos de los compuestos de fórmula (I) no exhiben un efecto inductor de la erección, que es una acción sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) se puede utilizar para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, en particular, disfunciones de la micción en enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) se puede utilizar para prevenir o tratar disfunciones de la micción en la vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga 5 acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falla de relajación uretral, disinergia detrusor–esfínter uretral externo, vejiga hiperactiva, frecuencia urinaria, nocturia, incontinencia urinaria, hiperplasia prostática benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, cálculos de uretra, o similares. En particular, el compuesto de fórmula (I) se puede utilizar para prevenir o tratar disfunciones de la micción en la vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad 10 del detrusor, vejiga neurogénica, falla de relajación uretral, disinergia detrusor–esfínter uretral externo e hiperplasia prostática benigna.

Una composición farmacéutica que contiene uno o varios tipos del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, como ingrediente activo se puede preparar usando excipientes que son generalmente usados en la 20 técnica, es decir, excipientes para la preparación farmacéutica, portadores para la preparación farmacéutica y similares, según los métodos generalmente utilizados.

La administración se puede lograr ya sea por administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o 25 por administración parenteral, tal como inyecciones, por ejemplo inyecciones intraarticulares, intravenosas e intramusculares, supositorios, soluciones

transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, soluciones transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

Las composiciones sólidas para administración oral se utilizan en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dichas composiciones sólidas, uno
5 o varios ingredientes activos se mezclan con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como lubricantes, agentes desintegrantes, estabilizantes o agentes auxiliares de la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con azúcar o películas de sustancias gástrico– o entérico–solubles.

10 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elíxires o similares farmacéuticamente aceptables, y también incluyen diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, las composiciones líquidas pueden contener también agentes auxiliares, tales como agentes
15 auxiliares de la solubilización, agentes humectantes y agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, aromatizantes o antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Los solventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyección o solución salina
20 fisiológica. Los ejemplos de solventes no acuosos incluyen alcoholes tales como etanol. Dichas composiciones pueden contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizantes o agentes auxiliares de la solubilización. Éstos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de filtro de retención de bacterias, mezclas de
25 bactericidas o irradiación. Además, también se pueden usar mediante la preparación de composiciones sólidas estériles, y la disolución o suspensión en agua estéril o solventes estériles para inyección antes de su uso.

Los agentes para uso externo incluyen ungüentos, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones y similares. Los agentes contienen bases de ungüento, bases de loción, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares generalmente usadas.

- 5 Como agentes transmucosales tales como inhaladores, agentes transnasales y similares, se usan aquellos en forma de sólido, líquido o semisólido, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos convencionalmente. Por ejemplo, se pueden agregar adecuadamente excipientes conocidos, y, además, agentes de ajuste del pH, antisépticos, agentes
- 10 tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, agentes espesantes o similares. Para su administración, se pueden usar dispositivos adecuados para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar solo o como polvo de mezcla formulada, o como solución o suspensión en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables, usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal
- 15 como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Se pueden usar inhaladores de polvo seco o similares para la administración simple o múltiple, y se puede utilizar polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Alternativamente, éstos pueden ser un pulverizador de aerosol a presión que utiliza agentes de expulsión adecuados, por ejemplo, un gas adecuado tal como
- 20 clorofluoralcano, dióxido de carbono y similares.

- Para la administración oral, una dosis diaria generalmente es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente 0,1 mg/kg a 30 mg/kg, y más preferentemente 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en 2 a 4 porciones separadas. En el caso de la
- 25 administración intravenosa, una dosis diaria a administrar es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal se administra en una

dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Las dosis se determinan apropiadamente de acuerdo con el individuo, en función de los síntomas, la edad, el sexo y similares.

5 Aunque varía dependiendo de las vías de administración, formulaciones, sitios de administración o los tipos de excipientes o aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 0,01% en peso a 100% en peso, y en una determinada forma de realización, 0,01% en peso a 50% en peso de uno o varios tipos del compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, que es un ingrediente activo.

10 El compuesto de fórmula (I) se puede utilizar en combinación con diversos agentes para el tratamiento o la prevención de las enfermedades para las que el compuesto de fórmula (I) se considera eficaz, como se describió antes. La preparación combinada puede ser administrada simultáneamente, o por separado y de forma continua, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para
15 ser administradas de forma simultánea pueden ser una mezcla, o se pueden preparar de forma individual.

Ejemplos

De aquí en adelante, los métodos de preparación para el compuesto de
20 fórmula (I) se describirán en mayor detalle con referencia a los Ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos a continuación. Por cierto, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de Preparación. Asimismo, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los métodos de
25 preparación en los Ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con una combinación de

estos métodos de preparación o métodos evidentes para los expertos en la técnica.

Por otra parte, se utilizan las siguientes abreviaturas en las siguientes tablas en algunos casos.

- 5 Ej. P.: Ejemplo de Preparación Nro., Ej.: Ejemplo Nro., PSyn: Método de preparación para el compuesto del Ejemplo de Preparación (el número de la sección PSyn indica que el compuesto se prepara usando el material de partida correspondiente por el mismo método que para el compuesto con el número como el compuesto del Ejemplo de Preparación Nro. Por ejemplo, un compuesto con 3
- 10 en la sección PSyn significa que el compuesto se prepara por el mismo método que para el compuesto del Ejemplo de Preparación 3), Syn: Método de preparación para el compuesto de ejemplo (el número en la sección Syn indica que el compuesto se prepara usando el material de partida correspondiente por el mismo método que para el compuesto con el número como el compuesto de
- 15 ejemplo Nro. Por ejemplo, un compuesto con 1 en la sección Syn significa que el compuesto se prepara por el mismo método que para el compuesto de ejemplo 1), Estr.: Fórmula estructural química, DAT: datos fisicoquímicos.

- ESI+: valores de m/z en la espectroscopia de masas (ionización ESI, representando $[M+H]^+$, a menos que se especifique), ESI-: valores de m/z en la
- 20 espectroscopia de masas (ionización ESI, representando $[M-H]^-$, a menos que se especifique), APCI/ESI+: APCI/ESI-MS (ionización química atmosférica APCI, APCI/ESI representa la medición simultánea de APCI y ESI, representando $[M+H]^+$, a menos que se especifique), APCI/ESI-: APCI/ESI-MS (ionización química a presión atmosférica APCI, APCI/ESI representa la medición simultánea
- 25 de APCI y ESI, representando $[M-H]^-$, a menos que se especifique), IE: valores de m/z en la espectroscopia de masas (ionización IE, que representa $[M]^+$, a

menos que se especifique); Cl: valores de m/z en la espectroscopia de masas (ionización Cl, que representa $[M+H]^+$, a menos que se especifique).

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) de señales en ^1H -RMN en DMSO- d_6 , ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) de señales en ^1H -RMN en CDCl_3 , ^1H -RMN (500 MHz, piridina- d_5 , 90°C): δ (ppm) de señales en ^1H -RMN a una temperatura de medición de 90°C en piridina- d_5 , s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, br: línea ancha, m: multiplete.

A menos que se especifique lo contrario, el compuesto representa un isómero óptico que tiene la configuración estérica absoluta descrita en la fórmula química estructural. El compuesto adjunto con "***" representa un isómero óptico que tiene la configuración estérica absoluta descrita en la fórmula química, en el cual la configuración estérica en la fracción de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es simple pero indeterminado. El compuesto adjunto con "\$" tiene la configuración estérica denotada, en la cual la forma estérica en la fracción de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es simple pero indeterminada, y las configuraciones estéricas en la porción de carbono asimétrico entre un compuesto y otro compuesto descrito en la misma fórmula estructural están en relación inversa. El compuesto adjunto con "#" tiene la configuración estérica denotada, en la cual la forma estérica en la fracción de carbono asimétrico sin descripción de la configuración estérica es una mezcla de formas R y S. En la fórmula estructural, HCl indica que el compuesto es monoclóridato, 2HCl indica que el compuesto es diclorhidrato, y 3HCl indica que el compuesto es triclorhidrato. Además, el compuesto indicado por HCl y HBr representa monobromhidrato-monoclóridato.

Por cierto, en la presente memoria descriptiva, el software de nomenclatura tal como ACD/Name (marca registrada, Advanced Chemistry

Development, Inc.) se puede utilizar en algunos casos para la nomenclatura de los compuestos.

La difracción de rayos X en polvo se midió utilizando RINT–TTRII en las condiciones de un tubo de Cu, una corriente de tubo de 300 mA, una tensión del tubo de 50 kV, un ancho de muestreo de 0,020°, una velocidad de escaneo de 4° / min, una longitud de onda de 1,54056 ángstroms, y un rango de ángulos de difracción a medir (2θ) de 2,5° a 40°. Además, los dispositivos que incluyen el procesamiento de datos se manejaron de acuerdo con los métodos y procedimientos, respectivamente, designados en cada uno de los dispositivos.

Además, por conveniencia, la concentración de mol/L se representa por M. Por ejemplo, una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio significa 1 mol/L de solución acuosa de hidróxido de sodio.

Ejemplo de preparación 1

Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de complejo de borano–N,N–dietilanilina (46,2 g), (S)–5,5–difenil–2–metil–3,4–propan–1,3,2–oxaoxazaborolidina (solución 1 M de tolueno, 5 ml) y éter ter–butilmetílico (250 ml) se calentó a 35°C. Luego, se le agregó una solución de 2–cloro–1–(4–cloro–2–fluorfenil)etanona (51 g) en éter ter–butilmetílico (300 ml) por goteo a 40°C durante 2 horas. Una vez completada la adición por goteo, la mezcla se agitó hasta el día siguiente mientras se la dejaba enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se le agregó metanol (150 ml) por goteo. A continuación, se agregó una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (80 ml) y agua (220 ml) por goteo, seguida por agitación durante 1 hora aún bajo congelamiento. Se separaron la capa acuosa y la capa orgánica y luego la capa acuosa se extrajo con éter ter–butilmetílico. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales

insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó hexano (100 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y luego agitación durante 1 hora bajo congelamiento. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con hexano
5 helado. El sólido obtenido se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente para obtener (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorfenil)etanol (42.4 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 2

10 Una mezcla de (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorfenil)etanol (8 g) y metanol (4 ml) se enfrió con hielo, y se le agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (20 ml) e hidróxido de sodio (1,7 g). La mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta el día siguiente.

La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se
15 vertió en agua (320 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido generado se recolectó por filtración, y el sólido obtenido se secó a 50°C bajo presión reducida. El sólido resultante se agregó a una solución mezclada de hexano (160 ml) y éter diisopropílico (16 ml), seguido por agitación a 70°C durante 4 horas, luego enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente, y
20 agitación hasta el día siguiente. El sólido se recolectó por filtración y se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener (1S)-1-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etanol (7,90 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 3

25 Bajo atmósfera de nitrógeno, una mezcla de (1S)-1-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)etanol (7,9 g) y acrilonitrilo (34 ml) se agitó a 70°C durante 47 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:4 a 0:10) para obtener 3-[[[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-hidroxietil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino}propanonitrilo (9,38 g) en forma de
 5 aceite.

Ejemplo de preparación 4

Bajo atmósfera de argón, a una mezcla de 3-[[[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-hidroxietil](tetrahydro-2H-piran-4-il)amino}propanonitrilo (9,38 g) y
 10 tetrahydrofurano (47 ml) se le agregó clorofosfato de dietilo (4,33 ml) a -15°C. Luego, a la mezcla de reacción se le agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1,1 M de tetrahydrofurano, 60 ml) mientras se mantenía la temperatura en -5°C o menos. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura en el rango de -7°C a -15°C durante 1,5 horas, y luego se le agregó agua (110 ml), seguida
 15 por la extracción con éter diisopropílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, luego se enfrió con hielo y se extrajo con ácido clorhídrico 3M. La capa acuosa obtenida se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio, y se extrajo con éter diisopropílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales
 20 insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida, 3-ambo-(3R, 4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo (8,96 g) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 5

25 Bajo atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-ambo-(3R,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carbonitrilo (8,96 g) en etanol (40 ml) se le agregó una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio

(4,30 ml), seguida por agitación a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se le agregó etanol (45 ml) y metanol (80 ml). La mezcla se enfrió con hielo y se le agregó ácido sulfúrico concentrado (2,20 ml). A la mezcla se le agregó sulfato de sodio anhidro y Celite, y luego los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de Celite. El sólido se lavó con una solución mixta de etanol:metanol (1:1), y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó 2-propanol (25 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se le agregó éter ter-butilmetílico (80 ml). La mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas y luego se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con una solución mixta de 2-propanol:éter ter-butilmetílico (1:3), y luego se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (5,55 g) en forma de sólido.

15

Ejemplo de preparación 6

Se secó polvo de zinc (9 g) con una pistola de calentamiento durante 15 minutos bajo presión reducida y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Luego, se le agregó N,N-dimetilformamida (50 ml) bajo atmósfera de argón. Se agregó yodo (250 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación, y luego a la mezcla de reacción se le agregó yodo (250 mg) y N-(ter-butoxicarbonil)-3-iodo-L-alaninato de metilo (15,5 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 35 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,2 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (2,0 g) y 1-bromo-2-fluor-4-metilbenceno (9 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por

25

filtración a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3 a 83:17), y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano:acetato de etilo = 97:3 a 83:17) para obtener N-(ter-butoxicarbonil)-2-fluor-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (10 g) en forma de sólido.

10 Ejemplo de preparación 7

A una solución de N-(ter-butoxicarbonil)-2-fluor-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (10 g) en dioxano (10 ml) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 100 ml) a temperatura ambiente, seguida por agitación durante 1,5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el sólido resultante se suspendió en N,N-dimetilformamida (100 ml). A la suspensión se le agregó N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanina (9,69 g) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (13,4 g) a temperatura ambiente, y luego se le agregó N,N-diisopropiletilamina (18 ml) a temperatura ambiente, seguida por agitación durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanil-2-fluor-4-metil-L-fenilalaninato de metilo (13,6 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 8

A una solución de N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanyl-2-fluor-4-methyl-L-phenylalaninate de metilo (13,6 g) en N,N-dimethylformamide (100 ml) se le agregó 1,2-dibromoethane (20 ml) y carbonate de potasio (32,1 g) a temperatura ambiente, seguido por agitación a 60°C hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó acetate de etilo y agua, seguido por la separación líquida, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (chloroform:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener un sólido. El sólido obtenido se trituró con toluene para obtener (2S)-3-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-[(3S)-3-methyl-4-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-yl]propanoate de metilo (13,6 g) en forma de sólido.

15

Ejemplo de preparación 9

A una solución de (2S)-3-(2-fluor-4-methylphenyl)-2-[(3S)-3-methyl-4-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-yl]propanoate de metilo (13,6 g) en tetrahydrofuran (200 ml) se le agregó un complejo de borano-tetrahydrofuran (solución 0,85 M de tetrahydrofuran, 26 ml) a -14°C o menos durante 20 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, seguido por agitación 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonate de sodio, seguida por extracción con acetate de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo

25

obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 50:50) para obtener (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (8,45 g) en forma de sólido.

5

Ejemplo de preparación 10

A una solución de (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (8,45 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le agregó carbonato de potasio (4,87 g) y 4-ter-
 10 butilbencenotiol (4.74 ml), seguido por agitación hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y ácido clorhídrico 1M, seguido por agitación. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo y se ajustó a pH = 8 mediante la adición de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con cloroformo, la capa orgánica luego se secó sobre
 15 sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, y se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M de acetato de etilo, 9,25 ml), seguido por agitación. El sólido precipitado se filtró para
 20 obtener (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo diclorhidrato (6,02 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 11

A una solución de ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-
 2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (1,35 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml)
 25 se le agregó (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo diclorhidrato (1,47 g) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,72 g) bajo congelamiento,

seguido por agitación, y luego se le agregó N,N-diisopropiletilamina (3,0 ml), seguida por agitación durante 1,5 horas bajo congelamiento. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoato de metilo (2,28 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 12

A una solución de (2-fluor-4,6-dimetilfenil) metanol (2 g) en diclorometano (20 ml) se le agregó tribromuro de fósforo (1,28 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(bromometil)-1-fluor-3,5-dimetilbenceno (2,52 g) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 13

A una suspensión de N-(difenilmetiliden)glicinato de ter-butilo (3,43 g) en tolueno (25 ml) se le agregó una solución de 2-(bromometil)-1-fluor-3,5-

dimetilbenceno (2,52 g), bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorfenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[2,1-c:1',2'-e]azepinio (44 mg) e hidróxido de potasio (12,5 g) en agua (25 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 días. A la mezcla de reacción se le agregó agua. La mezcla se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener N-(difenilmetiliden)-2-fluor-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de ter-butilo (5,91 g) en forma de aceite.

10

Ejemplo de preparación 14

A una mezcla de N-(difenilmetiliden)-2-fluor-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de ter-butilo (5,91 g), tetrahidrofurano (60 ml) y agua (30 ml) se le agregó ácido cítrico (10,9 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó éter diisopropílico y agua, y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se lavó con éter diisopropílico, y se le agregó carbonato de potasio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 2-fluor-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de ter-butilo (3,1 g) en forma de aceite.

20

Ejemplo de preparación 15

A una solución de 2-fluor-4,6-dimetil-L-fenilalaninato de ter-butilo (3,1 g) en N,N-dimetilformamida (47 ml) se le agregó N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanina (3,3 g), hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,7 g) y N,N-diisopropiletilamina (6 ml) a temperatura ambiente.

25

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le agregó agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanyl-2-fluoro-4,6-dimethyl-L-phenylalaninate de ter-butyl (7,78 g) en forma de aceite.

10 Ejemplo de preparación 16

A una solución de (2S)-3-methyl-2-[(3S)-3-methyl-4-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]piperazin-1-yl]propanoate de methyl (28,9 g) en N,N-dimethylformamide (185 ml) se le agregó carbonato de potasio (16,3 g) y 4-tert-butylbenzenethiol (16 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le agregó agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1M, y a la capa acuosa se le agregó carbonato de potasio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener (2S)-3-methyl-2-[(3S)-3-methylpiperazin-1-yl]propanoate de methyl (16,9 g) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 17

25 A una solución de 2,4,6-trimethyl-L-phenylalaninate de methyl clorhydrate (47,8 g) en N,N-dimethylformamide (717 ml) se le agregó N-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-L-alanine (51,4 g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide clorhydrate (42,7 g),

1-hidroxibenzotriazol (30,1 g) y trietilamina (77,5 ml) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener N-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-L-alanyl-2,4,6-trimethyl-L-phenylalaninate de metilo (74,8 g) en forma de aceite.

10 Ejemplo de preparación 18

A una solución de (2S)-3-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-[(diphenylmethylidene)amino]propanoate de ter-butilo (971 mg) en tetrahydrofuran (11,7 ml) se le agregó una solución de ácido cítrico (2,19 g) en agua (5,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le agregó éter dietílico, y la capa acuosa se separó. A la capa acuosa se le agregó carbonato de potasio bajo congelamiento, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó dioxano (10 ml) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 0,7 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recolectó por filtración, luego se lavó con dioxano, y se secó bajo presión reducida. El sólido se lavó con acetonitrilo y se secó bajo presión reducida para obtener (2S)-2-amino-3-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoate de ter-butilo monohydrate (251 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 19

A una mezcla de (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (500 mg), tolueno (10 ml) y agua (0,25 ml) se le agregó ácido ciclopropilborónico (397 mg), fosfato de tripotasio (982 mg), acetato de paladio (II) (41,5 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-
 5 dimetoxibifenilo (152 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C bajo atmósfera de argón y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 3:2) para obtener (2S)-3-(4-
 10 ciclopropilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de metilo (196 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 20

Una mezcla de (2R)-2-bromo-3-(2-naftil)propanoato de metilo (500 mg),
 15 cis-2,6-dimetilpiperazina (1,90 g) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol =
 20 98:2 a 90:10) para obtener (2S)-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo (107 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 21

Una mezcla de (3R)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-metilpiperazin-1-
 25 carboxilato de ter-butilo (818 mg) y tetrahidrofurano (8,00 ml) se enfrió hasta -78°C. A la mezcla de reacción se le agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (solución 1 M de tetrahidrofurano, 6,00 ml) a -78°C seguida por agitación a la

misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (2,15 g) a -78°C , seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se agitó a

 5 temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa de cloruro de amonio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel

 10 de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15) para obtener (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de ter-butilo (267 mg, Ejemplo de preparación 21, la fracción eluida primero) en forma de aceite. Además, se obtuvo un único isómero que tenía una configuración estérica diferente en la posición α del grupo éster (70,0 mg, Ejemplo de preparación 335,

 15 la fracción eluida más tarde), en forma de sustancia oleosa.

Ejemplo de preparación 22

A una solución de (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de ter-butilo (246 mg, Ejemplo de preparación

 20 21, la fracción eluida primero) en dioxano (984 μL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 712 μL) bajo congelamiento, seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre

 25 sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol =

95:5) para obtener 3-(3,4-diclorofenil)-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (153 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 23

5 Una mezcla de (2S)-3-(4-bromofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (484 mg), cianuro de zinc (550 mg), bis(tri-ter-butilfosfino)paladio (0) (180 mg), polvo de zinc (15 mg) y N,N-dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 90°C durante 2 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C, y se calentó y se agitó
10 durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se le agregó agua, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 a 40:60) para obtener (2S)-3-(4-
15 cianofenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (88 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 24

20 A una mezcla de (2S)-2-[(3S)-3-(2-aminoetil)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]piperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo diclorhidrato (210 mg), formaldehído (solución acuosa al 37%, 140 mg) y diclorometano (6,00 ml) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (184 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción
25 se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, seguida por extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se

separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo (82,0 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 25

A una solución de ácido metil (3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-carboxílico (275 mg) en dioxano (3.0 ml) se le agregó 2-cloro-5-(difluormetil)piridina (225 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (21 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (22 mg) y ter-butóxido de sodio (275 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 100°C hasta el día siguiente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 9:1) para obtener ácido (3S,4R)-1-[5-(difluormetil)piridin-2-il]-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-carboxílico (118 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 26

A una solución de (3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonil]pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2,80 g) en tetrahidrofurano (25 ml) – agua (6 ml) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (554 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de

reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (14,0 ml) bajo congelamiento, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener ácido

5 (3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-[(2-nitrofenil)sulfonyl]pyrrolidin-3-carboxylic acid (2,69 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 27

Una mezcla de (2S)-2-[(3R)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl]-3-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoate de ter-butyl (90 mg), 1-bromo-4-fluorobenzene (33 μ L), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (5 mg), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxy-1,1'-biphenyl (5 mg), ter-butoxide de sodio (37 mg) y dioxane (2 ml) se agitó a 100°C hasta el día siguiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de

10 reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

15 (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 1:1) para obtener (2S)-2-[(3R)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-(4-fluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl]-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl]-3-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)propanoate de ter-butyl (68 mg) en forma de sólido.

20

25 Ejemplo de preparación 28

Una mezcla de 2-bromo-1,3-thiazole de metilo (555 mg), (3S,4R)-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-carboxylate (400 mg), carbonate de potasio (459 mg) y

N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le agregó agua a temperatura ambiente, seguida por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por
 5 filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 a 50:50) para obtener (3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (171 mg) en forma de aceite.

10 Ejemplo de preparación 29

A una solución de 3-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)-L-alaninato de ter-butilo (2,68 g) en etanol (53,0 ml) se le agregó hidróxido de paladio 10% sobre carbono (540 mg) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo
 15 atmósfera de hidrógeno, y a la mezcla de reacción se le agregó Celite, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó etanol (53,0 ml) e hidróxido de paladio 10% sobre carbono (540 mg) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de
 20 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo atmósfera de hidrógeno de 3 atm. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 3-(4,4-dimetilciclohexil)-L-alaninato de ter-butilo monoclóhidrato (2,67 g) en forma de sólido.

25 Ejemplo de preparación 30

A una solución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de

ter-butilo (70,0 mg) en tetrahidrofurano (1,40 ml) se le agregó trietilamina (53 µL) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (18 µL) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio bajo congelamiento, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 9:1) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-(ciclopropilcarbonil)-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de ter-butilo (70,0 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 31

A una suspensión de 3-ciclopropil-L-alanina (2 g) en tetrahidrofurano (5 ml) – agua (17 ml) se le agregó trietilamina (7 ml) y cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (4,4 g) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 22,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se ajustó a aproximadamente pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, y luego se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 9:1) para obtener 3-ciclopropil-N-[(2-nitrofenil)sulfonil]-L-alanina (4,75 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 32

A una suspensión de 4-ter-butil-L-fenilalanina (1,00 g) en acetato de ter-butilo (13 ml) se le agregó ácido clorhídrico (0,62 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la
 5 mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (6,00 ml) bajo congelamiento, y se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el
 10 filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 4-ter-butil-L-fenilalaninato de ter-butilo (1,17 g) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 33

A una solución mezclada de tetrahidrofurano (1,70 ml) – agua (550 µL) se
 15 le agregó 1-ter-butil-4-(2-fluor-4-metilfenil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (138 mg, Ejemplo de preparación 350) e hidróxido de litio monohidrato (43 mg) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (1,1 ml) a temperatura ambiente, y luego la mezcla de reacción se concentró bajo presión
 20 reducida. Una mezcla del residuo obtenido, N,N-dimetilformamida (2 ml), N,N-diisopropiletilamina (322 µL), (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo diclorhidrato (216 mg) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (233 mg) se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de
 25 reacción se le agregó hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (44 mg), (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo diclorhidrato (50 mg) y N,N-

diisopropiletilamina (161 μ L), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 9:1) para obtener (2S)-2-[(3S)-4-[[1-ter-butil-4-(2-fluor-4-metilfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de ter-butilo (102 mg) en forma de sólido.

10

Ejemplo de preparación 34

A una mezcla helada de {2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetil}fosfonato de dietilo (2,10 g), cloruro de litio (315 mg) y acetonitrilo (42,0 ml) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml), seguida por agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó carboxialdehído de 5-cloro-2-piridina (840 mg), seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se secó a 60°C bajo presión reducida para obtener (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(5-cloropiridin-2-il)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,65 g) en forma de sólido.

20

Ejemplo de preparación 35

A una solución de (4S)-4-bencil-3-[[1-ter-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (925 mg, Ejemplo de preparación 356) en metanol (15,0 ml) se le agregó trifluormetansulfonato de samario (III) (100 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La

25

mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (cloroformo solo) para obtener 1-ter-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (504 mg) en forma de aceite.

5

Ejemplo de preparación 36

A una mezcla de 1-ter-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (500 mg, Ejemplo de preparación 35) y dioxano (6,00 ml) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (6,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de
10 reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó tolueno, seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 2-propanol y se diluyó en éter diisopropílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el
15 sólido resultante se recolectó por filtración. El sólido obtenido se secó a 50°C bajo presión reducida para obtener ácido 1-ter-butil-4-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-3-carboxílico monoclóhidrato (493 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 37

20 A una suspensión de ácido (2E)-3-(4-metoxifenil)acrílico (2,00 g) en diclorometano (35 ml) se le agregó N,N-dimetilformamida (40 µL) a temperatura ambiente. Bajo atmósfera de argón, a la mezcla de reacción helada se le agregó por goteo una solución de cloruro de oxalilo (2 ml) en diclorometano (10 ml) durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta
25 temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en diclorometano (10 ml). Esta solución se agregó por goteo a una suspensión

helada de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (2 g) y cloruro de litio (2,4 g) en trietilamina (8 ml) y diclorometano (35 ml) durante 10 minutos bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa
 5 al 5% de ácido cítrico, y la capa acuosa y la capa orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel
 10 de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (2,93 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 38

15 A una solución de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(4-metoxifenil)prop-2-enoil]-1,3-oxazolidin-2-ona (400 mg) en diclorometano (4 ml) se le agregó trifluoracetato (100 µL) a temperatura ambiente, y luego se añadió una solución de N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (500 mg) en diclorometano (2 ml), seguida por agitación durante 3 días. A la mezcla de
 20 reacción se le agregó una solución de N-(metoximetil)-2-metil-N-[(trimetilsilil)metil]propan-2-amina (200 mg) en diclorometano (2 ml), seguida por agitación hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó cloroformo y una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, y la capa acuosa y la capa orgánica se separaron. La capa acuosa se extrajo con cloroformo, la
 25 capa orgánica combinada luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 9:1) para obtener (4S)-4-bencil-3-[[1-ter-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (225 mg, la fracción eluida primero) en forma de sólido. Además, se obtuvo un solo isómero que tenía una configuración estérica diferente en las posiciones 3 y 4 del grupo pirrolidina (235 mg, Ejemplo de preparación 38, la fracción eluida más tarde), en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 39

A una solución de (4S)-4-bencil-3-[[1-ter-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (231 mg, Ejemplo de preparación 38, la fracción eluida más tarde) en tetrahidrofurano (3 ml) – agua (1 ml) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (46 mg) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, seguida por agitación durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se le agregó acetato de etilo, y la capa acuosa y la capa orgánica se separaron. A la capa acuosa se le agregó ácido clorhídrico 1M (1,1 ml), la capa acuosa luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo se le agregó etanol y la mezcla se concentró al vacío para obtener ácido 1-ter-butil-4-(4-metoxifenil)pirrolidin-3-carboxílico (252 mg) en forma de sólido.

20

Ejemplo de preparación 40

A una mezcla de (2S)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo (30,9 g) y acetato de etilo (200 ml) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 46,0 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró para obtener (2S)-3-(2,3-

25

dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo diclorhidrato (37,4 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 41

- 5 A una solución de {2-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-oxoetil}fosfonato de dietilo (548 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se le agregó hidruro de sodio (dispersión oleosa al 55%, 69 mg) bajo congelamiento, seguido por agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó 3-fluor-4-formil benzonitrilo (209 mg) a la misma temperatura,
- 10 seguido por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por
- 15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 a 95:5) para obtener 4-[(1E)-3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-3-fluorbenzonitrilo (387 mg) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 42

- 20 A una solución de 4-cloro-2-metil-L-fenilalanina (1,00 g) en metanol (10,0 ml) se le agregó cloruro de tionilo (500 µL) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó éter dietílico, y el sólido se recolectó por filtración
- 25 para obtener 4-cloro-2-metil-L-fenilalaninato de metilo monoclorhidrato (1,05 g) en forma de sólido.

Ejemplo de preparación 43

A una solución de 1-(bromometil)-2,3-difluor-4-metilbenceno (1 g) en tolueno (10 ml) se le agregó (E)-N-(4-clorobenciliden)-L-alaninato de ter-butilo (1,2 g), bromuro de (R)-4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorfenil)-4,5-dihidro-3H-dinafto[2,1-c:1',2'-e]azepinio (34 mg) e hidróxido de cesio monohidrato (3,8 g) a -50°C. La suspensión de reacción se agitó a -17°C durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener (E)-N-(4-clorobenciliden)-2,3-difluor- α ,4-dimetil-L-fenilalaninato de ter-butilo (1,90 g) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 44

A una solución de (1S)-2-cloro-1-(4-cloro-2-fluorfenil)etanol (514 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le agregó una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio (5 ml) bajo congelamiento, seguida por calentamiento hasta temperatura ambiente y agitación durante 3 horas. Se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener (2S)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)oxirano (316 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 45

A 2,2,2-trifluoretanol (12 ml) se le agregó hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 340 mg) bajo congelamiento, seguida por agitación durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le agregó 1-metilciclopropanoamina monoclóridato (1 g) a la misma temperatura, y se le agregó una solución de
5 (2S)-2-(4-cloro-2-fluorfenil)oxirano (1,39 g) en 2,2,2-trifluoretanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 7 días y luego se concentró. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y agua, seguido por separación líquida, y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por
10 filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 0:100) para obtener (1S)-1-(4-cloro-2-fluorfenil)-2-[(1-metilciclopropil)amino]etanol (473 mg) en forma de sólido.

15 Ejemplo de preparación 46

A una mezcla de 6-bromo-5-fluorindan-1-ona (885 mg) y ácido trifluoracético (10 ml) se le agregó trietilsilano (1,8 ml) a temperatura ambiente, seguido por calentamiento y agitación a 80°C durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le agregó trietilsilano (0,6 ml), seguido por agitación a 80°C durante 1
20 hora más, y luego agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguida por extracción con hexano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión
25 reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:10) para obtener 5-bromo-6-fluorindano (902 mg) en forma de aceite.

Ejemplo de preparación 47

Una mezcla de (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-(6-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de metilo (873 mg) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró bajo presión reducida para obtener (2S)-2-amino-3-(6-fluor-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de metilo monoclóhidrato (708 mg) en forma de sólido.

10 Ejemplo de preparación 48

A una mezcla de (3R)-4-[3-(3,4-diclorofenil)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de ter-butilo (266 mg, Ejemplo de preparación 21, la fracción eluida primero) y etanol (10 ml) se le agregó paladio 10% sobre carbono (50% de contenido de agua, 70 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y etanol (10 ml) se le agregó rodio 5% sobre carbono (50% de contenido de agua, 170 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3 atm. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 a 7:3) para obtener un aceite. A una mezcla del aceite obtenido y dioxano (500 µL) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 500 µL), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le agregó una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 3-ciclohexil-2-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo (49 mg) en forma de sustancia oleosa.

5

Ejemplo de preparación 49

A una mezcla de 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina monoclóridato (2,5 g) y acetonitrilo (130 ml) se le agregó (clorometil)trimetilsilano (8 ml), carbonato de potasio (9,1 g) y ioduro de potasio (5,5 g), seguido por agitación a 60°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido luego se separó por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1 a 9:1) para obtener 4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahidro-2H-piran-4-amina (1,74 g) en forma de aceite.

A la solución acuosa helada al 37% de formaldehído (1,4 ml) se le agregó carbonato de potasio (60 mg), y luego se añadió metanol (700 µL). A la mezcla de reacción se le agregó por goteo 4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahidro-2H-piran-4-amina (1,74 g) durante 10 minutos a 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo congelamiento, y luego se agitó a 10°C a 15°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente, y se le agregó carbonato de potasio (2,4 g), seguido por agitación durante 1 hora bajo congelamiento y luego agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó éter dietílico, seguido por lavado con salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los materiales insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida (baño de agua a 21°C, hasta 100 mbar) para obtener un aceite (1,48 g) que incluía N-(metoximetil)-4-metil-N-[(trimetilsilil)metil]tetrahidro-2H-piran-4-amina.

A una mezcla del aceite obtenido (1,47 g), (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-(2,4-difluorfenil)prop-2-enil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1 g) y diclorometano (10 ml) se le agregó por goteo una solución de ácido trifluoracético (350 μ L) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido por extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0 a 23:2) para obtener (4S)-4-bencil-3-[[4-(2,4-difluorfenil)-1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (542 mg, la fracción eluida primero) en forma de aceite. Además, se obtuvo un solo isómero que tenía una configuración estérica diferente en las posiciones 3 y 4 del grupo pirrolidina (550 mg, Ejemplo de preparación 49, la fracción eluida más tarde), en forma de sólido. Para la reacción para obtener el Ejemplo de preparación 372, se usó el Ejemplo de preparación 49.

Ejemplo de preparación 416

A una mezcla de (4S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (135 mg), tetrahidrofurano (3 ml) y agua (0,6 ml) se le agregó hidróxido de litio monohidrato (25 mg) bajo congelamiento. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (0,61 ml), seguido por concentración. En otro matraz de reacción se agregó (4S)-4-bencil-3-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-1,3-oxazolidin-2-ona (3,55 g), tetrahidrofurano (78 ml) y agua (15 ml), y luego se le agregó hidróxido de litio monohidrato (660 mg) bajo congelamiento. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1,5 horas. A la

mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (16 ml), seguido por concentración. Los residuos obtenidos por las respectivas reacciones se combinaron y se purificaron por cromatografía ODS en columna sobre gel de sílice (agua:acetonitrilo = 9:1 a 0:10). Al residuo obtenido se le agregó etanol, 5 seguido por concentración. Al residuo obtenido se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 5,8 ml), luego se le agregó éter diisopropílico, y el sólido precipitado se filtró. El sólido obtenido se secó a 40°C bajo presión reducida para obtener ácido (3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-carboxílico monoclóridato (2,67 g) en forma de sólido.

10

Ejemplo de preparación 417

A una mezcla de (2S)-3-(4-bromo-2-fluorfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo (2 g), dioxano (20 ml) y agua (2,4 ml) se le agregó ácido metilborónico (206 mg), fosfato de tripotasio 15 (2,06 g), un aducto de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (280 mg), seguido por irradiación con microondas bajo atmósfera de argón y agitación a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 89:11 a 20 20:80). Al aceite obtenido se le agregó acetato de etilo (1 ml) y hexano (2 ml), seguido por agitación durante 1 hora, y luego se añadió hexano (5 ml). El sólido se filtró y luego se secó bajo presión reducida para obtener (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonyl]-2-oxopiperazin-1-il]propanoato de ter-butilo (1,41 g) en forma de sólido.

25

De la misma manera que en los métodos descritos anteriormente en los Ejemplos de preparación, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de preparación 50 a 415, 418 a 421 mostrados en las siguientes tablas.

Las estructuras de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las Tablas 6 a 48, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las Tablas 49 a 61.

Ejemplo 1

10 A una solución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoato de metilo (2,28 g) en tetrahydrofurano (40 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (396 mg) en agua (10 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se le agregó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1M (9,45 ml) a temperatura ambiente, seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo se le agregó agua (aproximadamente 5 ml) y etanol (aproximadamente 5 ml), seguido por agitación, y a la suspensión obtenida se le agregó agua (150 ml), seguida por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido
15 resultante se recolectó por filtración y luego se lavó con agua para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico (1,95 g) en forma de cristal.

25 Ejemplo 2

A una solución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-

fluor-4,6-dimetilfenil)propanoato de ter-butilo (33,3 g) en dioxano (60 ml) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (60 ml), seguido por agitación a 50°C durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se ajustó a pH = 7,3 mediante la

5 adición de una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, que se había ajustado a pH = 7,3. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido obtenido se suspendió en un solvente mixto (185

10 ml) de etanol:agua (3:7) a 90°C, y luego se agregó etanol (33 ml) para obtener una solución. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y el sólido generado se recolectó por filtración. El sólido resultante se lavó con un solvente mixto de etanol:agua (1:2) y luego se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-

15 4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4,6-dimetilfenil)propanoico (27,5 g) en forma de cristal.

Ejemplo 3

A una solución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-

20 fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoato de metilo (29,8 g) en tetrahidrofurano (595 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (5,33 g) en agua (149 ml) bajo congelamiento. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se le agregó hidróxido de litio monohidrato (3,2 g). La mezcla de reacción se agitó

25 a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se dejó descansar, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo y la capa acuosa se combinaron. A la capa acuosa se le

agregó agua (800 ml), seguida por un lavado con éter dietílico (300 ml). La capa acuosa se ajustó a pH = 6 mediante la adición de ácido clorhídrico 1M (200 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y luego al filtrado se le agregó
 5 etanol (75 ml) y agua (75 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 día. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con un solvente mixto de etanol-agua (1:1), y luego se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-mesitilpropanoico
 10 g) en forma de cristal. (26 g)

Ejemplo 4

A una solución mezclada de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoato de metilo (250 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) – agua (0,7 ml)
 15 se le agregó hidróxido de litio monohidrato (45 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (1,08 ml), y se añadió agua, seguida por extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, los
 20 materiales insolubles luego se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 ml), y se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M de acetato de etilo, 0,3 ml). A la mezcla de reacción se le agregó hexano, seguido por agitación. El sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó bajo presión reducida para
 25 obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(4-cloro-2-fluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico diclorhidrato (215 mg) en forma de sólido.

Ejemplo 5

A una solución de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoato de ter-butilo (0,84 g) en dioxano (7,4 ml) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (7,4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se trituró usando éter diisopropílico. El sólido se filtró y luego se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)propanoico diclorhidrato (0,77 g) en forma de sólido.

Ejemplo 6

Una mezcla de (2S)-2-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoato de metilo (102 mg), ácido (3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-carboxílico (89 mg), hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (160 mg), N,N-diisopropiletilamina (160 μ L) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le agregó hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (80 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 días más. A la mezcla de reacción se le agregó agua, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1 a 90:10). Una mezcla del aceite obtenido (21 mg), tetrahidrofurano (2 ml) y agua (400 μ L) se enfrió con hielo, y luego se le agregó hidróxido de litio

monohidrato (10 mg) bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó hidróxido de litio monohidrato (10 mg), seguido por más agitación a temperatura ambiente hasta el día siguiente. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1M (0,5 ml), seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 94:6 a 80:20). Al residuo obtenido (13 mg) se le agregó tetrahidrofurano y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 100 μ L), seguido por concentración bajo presión reducida. El residuo se pulverizó mediante la adición de acetato de etilo y hexano, y el sólido se recolectó por filtración y se secó a 40°C bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3R,5S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3,5-dimetilpiperazin-1-il]-3-(2-naftil)propanoico diclorhidrato (7,2 mg) en forma de sólido.

15

Ejemplo 7

A una solución mezclada de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-cloro-2-metilfenil)propanoico diclorhidrato (100 mg) en etanol (15 ml) se le agregó paladio 10% sobre carbono (50% de contenido de agua, 100 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 4 atm. Tras el reemplazo por una atmósfera de argón, los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó tetrahidrofurano (4 ml) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 0,5 ml). El solvente se concentró bajo presión reducida, el residuo obtenido se trituyó mediante la adición de éter dietílico, y luego el sólido se recolectó por filtración para obtener ácido

25

(2S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-metilfenil)propanoico diclorhidrato (93 mg) en forma de sólido.

5 Ejemplo 8

A una solución de 3-ambo-(2S,3R)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato de ter-butilo (504 mg) en dioxano (4 ml) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (4 ml), seguido por agitación a 50°C durante 1 hora. La
 10 mezcla de reacción se neutralizó a pH = 7 con una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los materiales insolubles se separaron por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ODS en columna sobre gel de
 15 sílice (agua:metanol = 90:10 a 20:80). La fracción eluida primero se concentró, y se le agregó dioxano (5 ml) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 633 µL), seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y hexano, y el sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó bajo presión reducida para obtener (2S,3S)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-
 20 1-ter-butil-4-(2,4-difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato diclorhidrato (190 mg, Ejemplo 8) en forma de sólido. La fracción eluida más tarde se concentró, y se le agregó dioxano (5 ml) y cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 633 µL), seguido por concentración bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agregó acetato de etilo y hexano, y el
 25 sólido precipitado se recolectó por filtración y luego se secó bajo presión reducida para obtener (2S,3R)-2-[(3S)-4-[[[(3S,4R)-1-ter-butil-4-(2,4-

difluorfenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-metilpiperazin-1-il]-3-(4-metilfenil)butanoato diclorhidrato (33 mg) en forma de sólido.

Ejemplo 87

5 A una solución de ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico (110 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se le agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M de dioxano, 107 μ L), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se
10 recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo, y se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico diclorhidrato (102 mg) en forma de sólido.

15 Ejemplo 101

 Una solución de (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metil-4-[(2-nitrofenil)sulfonil]piperazin-1-il]propanoato de metilo (23,47 g), carbonato de cesio (47,8 g) y 1-dodecantiol (35,2 ml) en acetonitrilo (188 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas y 35 minutos. Los materiales insolubles se filtraron y luego se
20 lavarón con acetonitrilo (281,6 ml). Al filtrado se le agregó n-heptano (187,8 ml) y agua (70,4 ml), seguido por el ajuste a pH 3,99 mediante la adición de ácido clorhídrico 1M. La capa acuosa se separó y se lavó cuatro veces con n-heptano (187,8 ml), y luego acetato de isopropilo (187,8 ml) y se le agregó una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (140,8 ml), seguida por el ajuste a pH 9,03
25 mediante la adición de una solución acuosa al 20% de carbonato de potasio. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (140,8 ml) y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó

acetonitrilo (234,7 ml), seguido por concentración bajo presión reducida, y se añadió nuevamente acetonitrilo (234,7 ml), seguido por concentración bajo presión reducida. Se obtuvo (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo en forma de solución concentrada en
5 acetonitrilo.

A la solución concentrada obtenida de (2S)-3-(2-fluor-4-metilfenil)-2-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]propanoato de metilo en acetonitrilo se le agregó acetonitrilo (211 ml), y se añadió ácido (3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-carboxílico (17,65 g), N,N-
10 diisopropiletilamina (20,1 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (21,41 g) a 5°C, seguido por agitación durante 21 horas y 30 minutos. Se agregó tolueno (234,7 ml) y agua (234,7 ml) y la capa orgánica luego se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (234,7 ml), dos veces con una solución acuosa al 5% de hidrógeno carbono de sodio
15 (234,7 ml), dos veces con una solución acuosa al 20% de cloruro de amonio (234,7 ml) y una vez con una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (234,7 ml), y luego la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. A la solución concentrada se le agregó metanol (234,7 ml), seguido por concentración bajo presión reducida, y luego se añadió metanol (234,7 ml) nuevamente, seguido por
20 concentración bajo presión reducida. Se obtuvo (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoato de metilo en forma de solución concentrada en metanol.

A la solución concentrada obtenida de (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-
25 metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoato de metilo en etanol se le agregó metanol (117 ml) y una solución de hidróxido de litio monohidrato (5,14 g)

en agua (47 ml), seguida por agitación a 23,8°C a 24,3°C durante 12 horas y 40 minutos. Se agregó tolueno (187,8 ml), y luego la capa acuosa se separó. La capa acuosa se lavó 3 veces con tolueno (187,8 ml), y luego se agregó acetato de isopropilo (187,8 ml), seguido por el ajuste a pH 6,51 mediante la adición de ácido clorhídrico 1M. Luego, se agregó una solución acuosa al 20% de cloruro de sodio (117,4 ml), y luego la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de isopropilo (187,8 ml), la capa orgánica obtenida se combinó con la capa orgánica previa y luego se concentró bajo presión reducida. A la solución concentrada se le agregó etanol (234,7 ml), seguido por concentración nuevamente bajo presión reducida, y se añadió etanol (234,7 ml) otra vez, seguido por concentración bajo presión reducida. A la solución concentrada se le agregó etanol (117,4 ml) y agua (46.9 ml), seguido por disolución y calentamiento, y luego se agregó agua (93,9 ml), seguida por agitación a 55°C durante 2 horas y 30 minutos. Se añadió agua (187,8 ml), seguida por agitación a 50°C a 60°C durante 1 hora, enfriamiento hasta 25°C, y agitación durante 18 horas y 55 minutos. Luego, la mezcla se ajustó a pH 6,48 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio. La mezcla se enfrió hasta 5°C y se agitó durante 3 horas y 15 minutos, y luego el sólido se recolectó por filtración, se lavó con una solución mixta de etanol y agua, y se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico (24,68 g) en forma de sólido.

A ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico (22,00 g) se le agregó una solución mixta de 1-propanol (211,2 ml) y agua (52,8 ml), seguido por calentamiento y disolución. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, seguido por lavado con una

solución mixta de 1-propanol (8,8 ml) y agua (35,2 ml). Al filtrado se le agregó por goteo agua (352 ml) a 62°C, y luego se le agregaron cristales de siembra, seguidos por agitación a 61,5°C a 61,9°C durante 37 horas. La mezcla se enfrió y se agitó a 20°C durante 24 horas, y luego se agregó agua (220 ml) por goteo, seguida por agitación a 20°C durante 68 horas y luego agitación a 10°C durante 26 horas. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con una solución mixta de 1-propanol (8,8 ml) y agua (35,2 ml), y se secó bajo presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(3S)-4-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-(2-fluor-4-metilfenil)propanoico (20,23 g) en forma de cristal.

2θ (°) = 13,7, 14,7, 16,0, 17,3, 18,4, 19,6, 20,4, 21,0, 21,6, 24,7, 26,1.

Además, los cristales de siembra usados en el Ejemplo 101 se pueden obtener llevando a cabo el mismo procedimiento, sin el uso de los cristales de siembra.

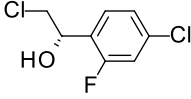
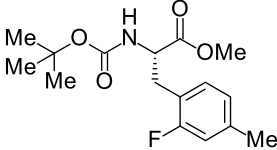
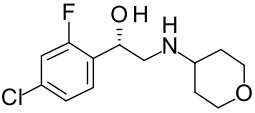
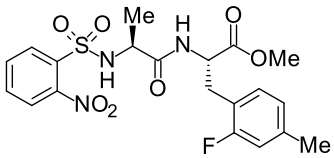
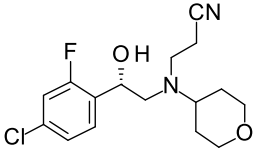
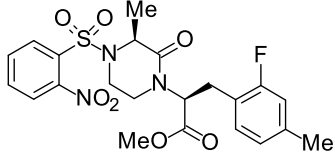
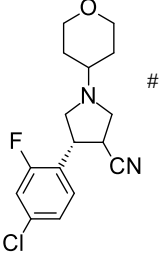
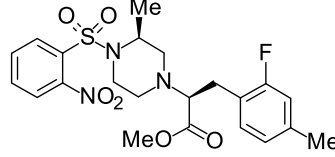
15

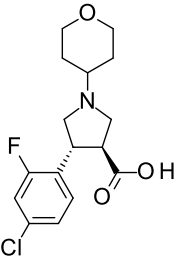
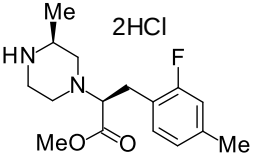
De la misma manera en que se realizaron los métodos descritos en los Ejemplos, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 9 a 86, 88 a 100 mostrados en las siguientes tablas.

Las estructuras de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las Tablas 62 a 71, y los datos fisicoquímicos y los métodos de preparación de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las Tablas 72 a 76.

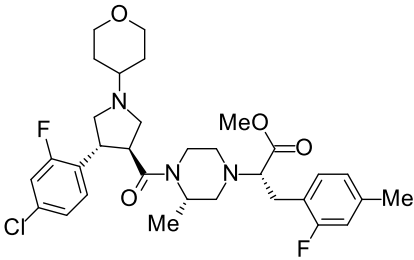
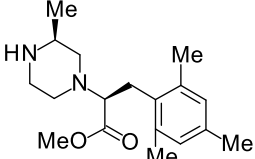
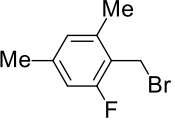
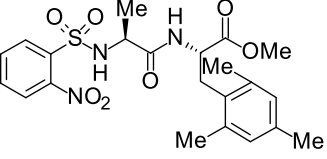
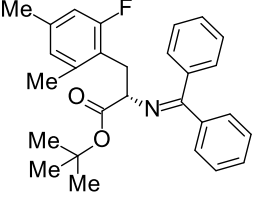
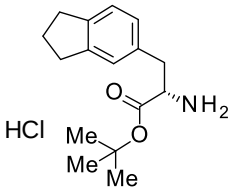
Éstos se pueden preparar fácilmente usando los métodos de preparación que se describieron antes, o el método descrito en los Ejemplos, los métodos evidentes para el especialista en el arte, o modificaciones de dichos métodos.

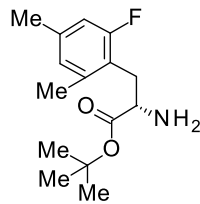
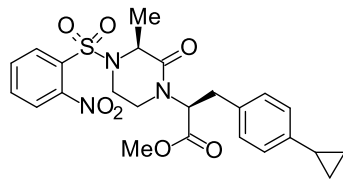
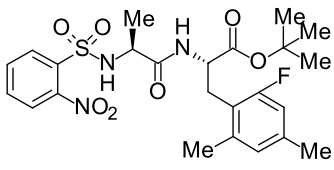
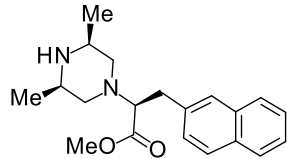
[Tabla 6]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	

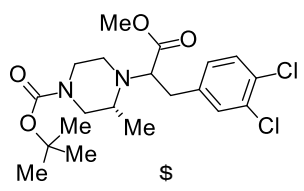
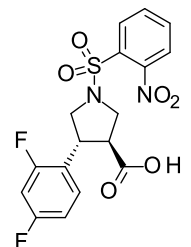
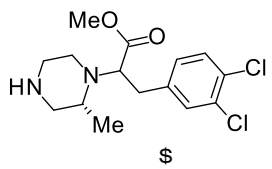
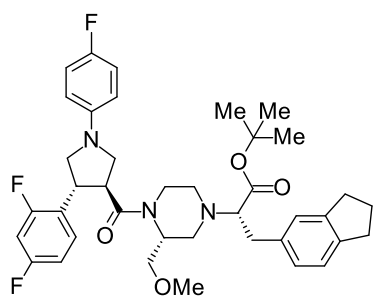
5		10	
---	---	----	---

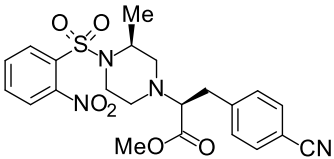
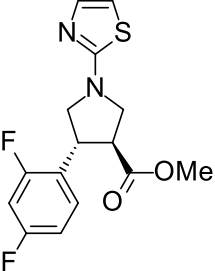
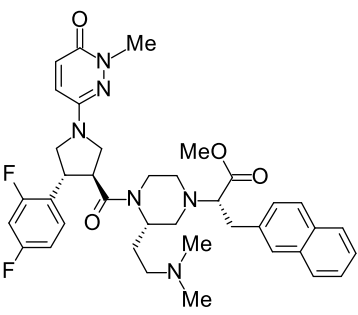
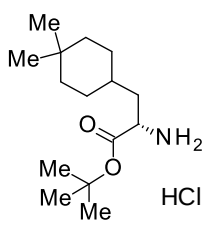
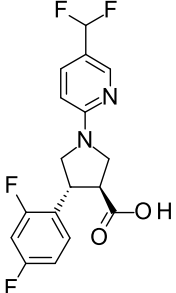
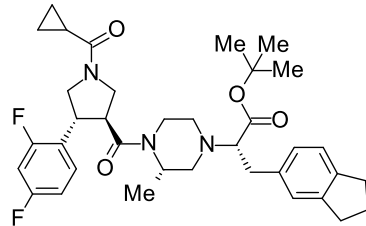
[Tabla 7]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
11		16	
12		17	
13		18	

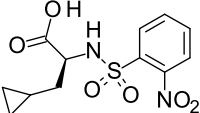
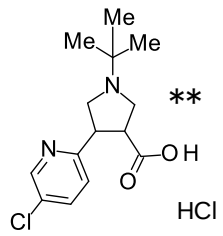
14		19	
15		20	

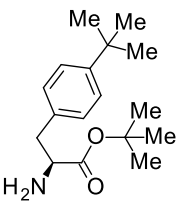
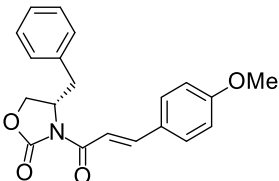
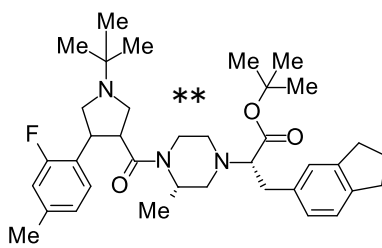
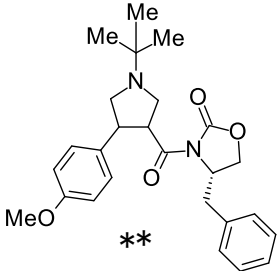
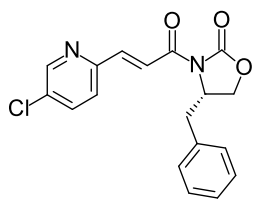
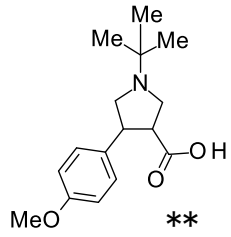
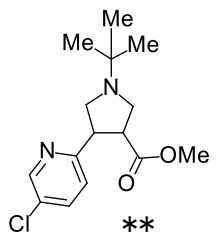
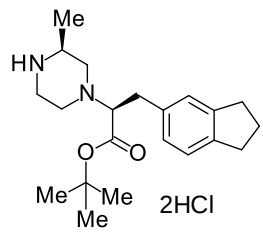
[Tabla 8]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
21		26	
22		27	

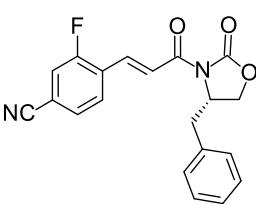
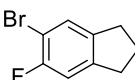
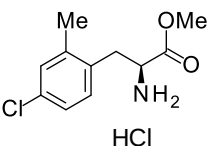
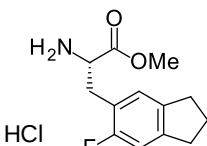
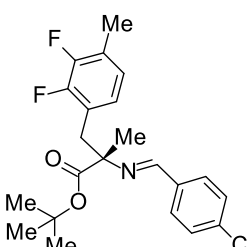
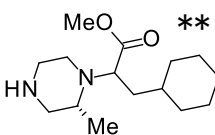
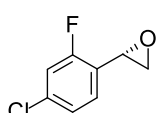
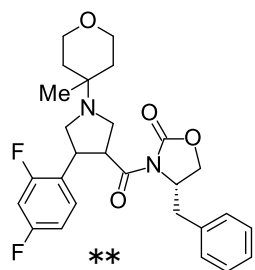
23		28	
24		29	
25		30	

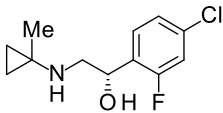
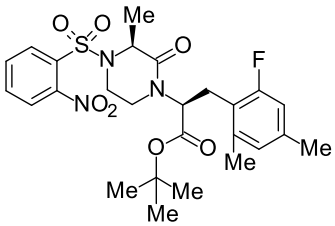
[Tabla 9]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
31		36	

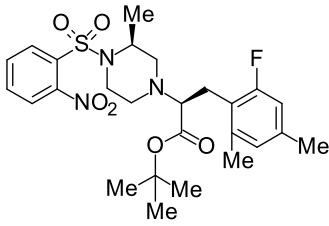
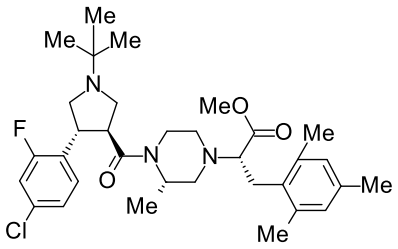
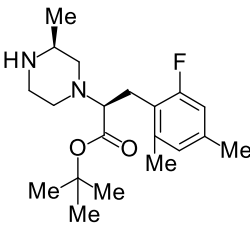
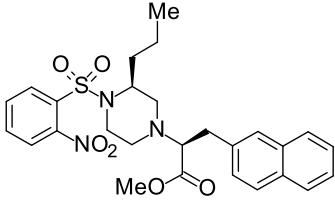
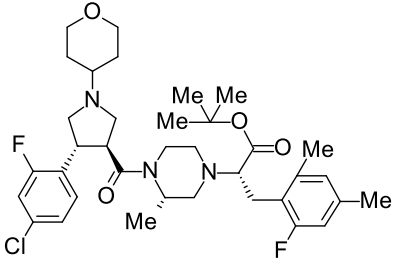
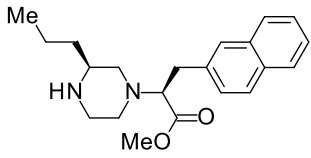
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	

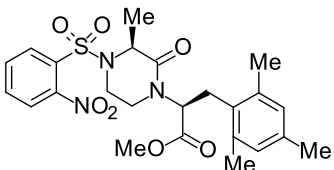
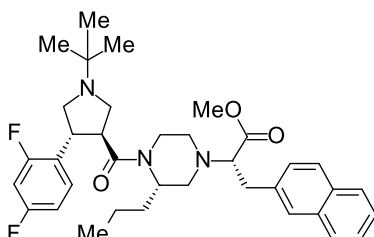
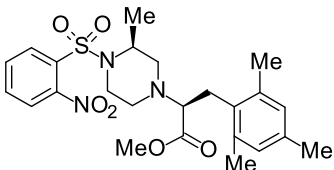
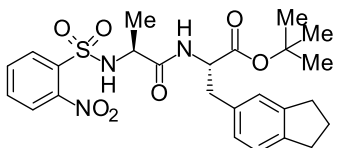
[Tabla 10]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
41		46	
42		47	
43		48	
44		49	

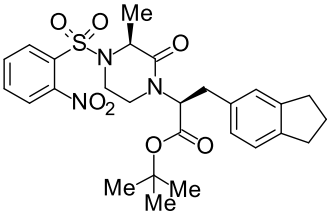
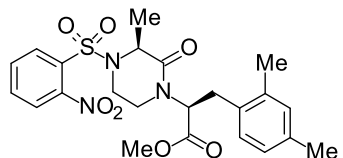
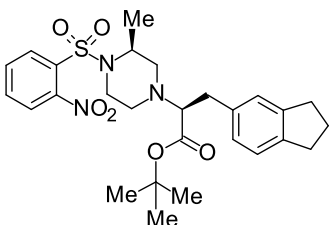
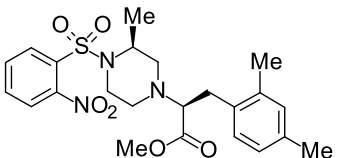
45		50	
----	---	----	---

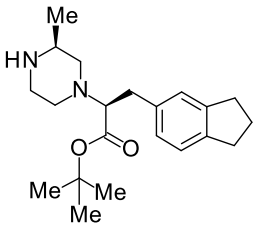
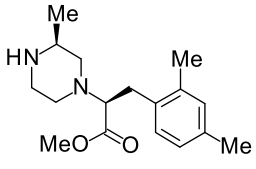
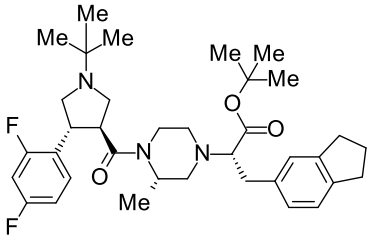
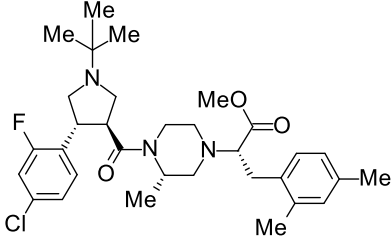
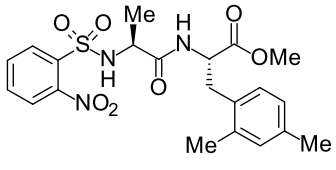
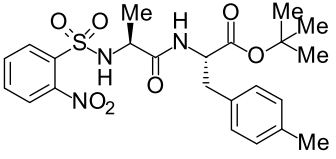
[Tabla 11]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
51		56	
52		57	
53		58	

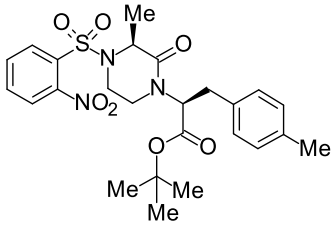
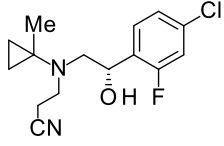
54		59	
55		60	

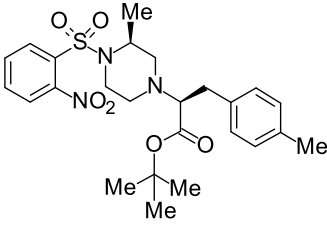
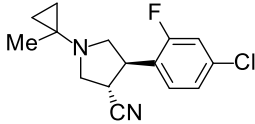
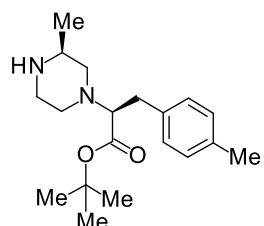
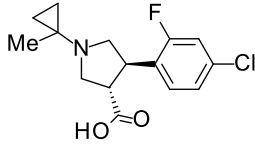
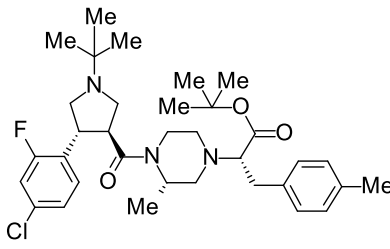
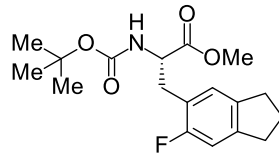
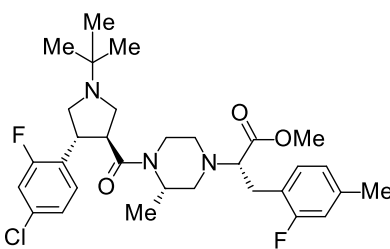
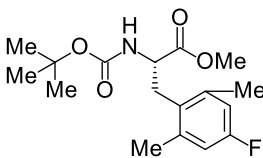
[Tabla 12]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
61		66	
62		67	

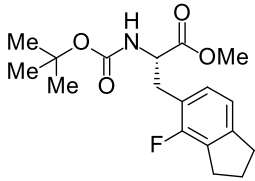
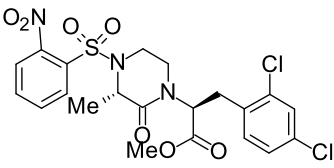
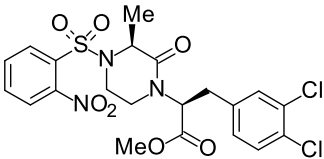
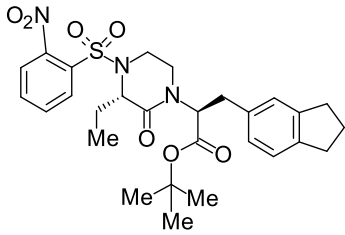
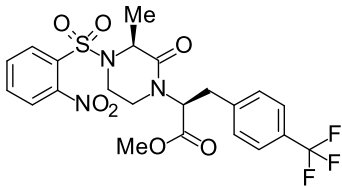
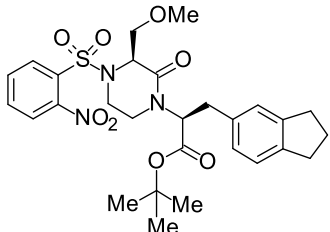
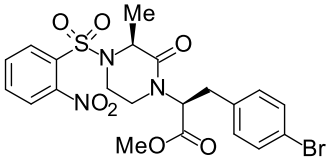
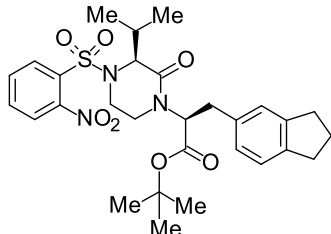
63		68	
64		69	
65		70	

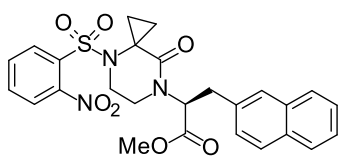
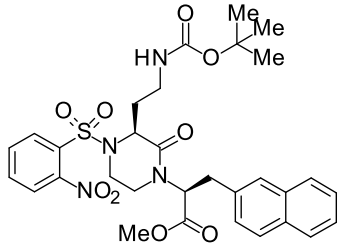
[Tabla 13]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
71		76	

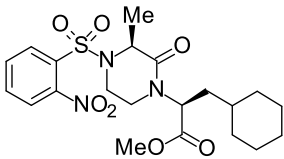
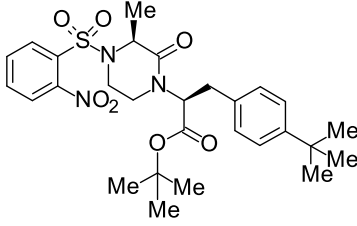
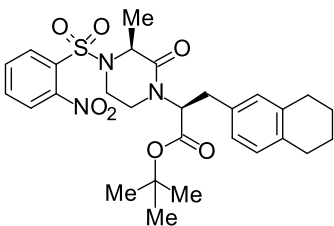
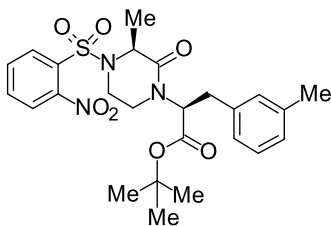
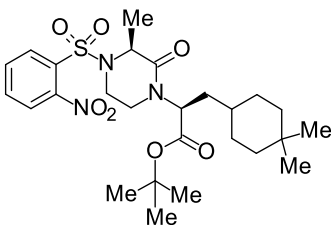
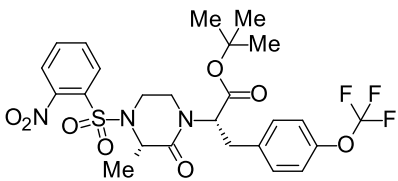
72		77	
73		78	
74		79	
75		80	

[Tabla 14]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
81		86	
82		87	
83		88	
84		89	

85		90	
----	---	----	---

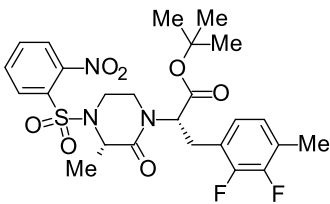
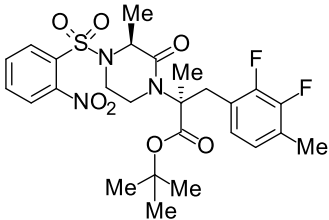
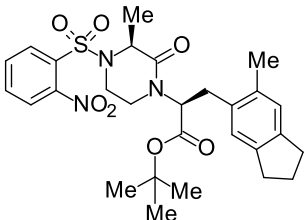
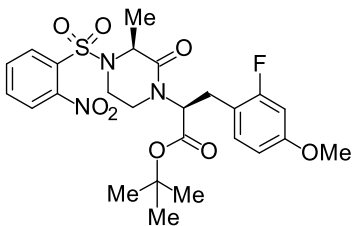
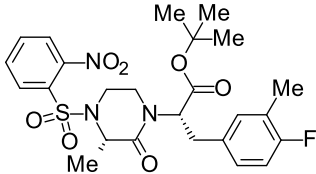
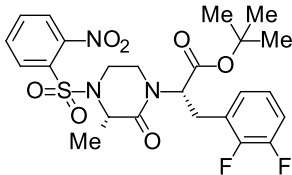
[Tabla 15]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
91		96	
92		97	
93		98	

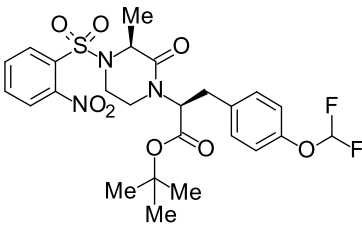
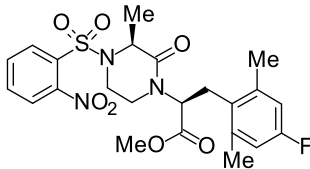
94		99	
95		100	

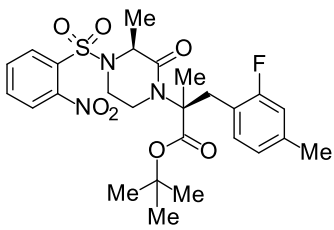
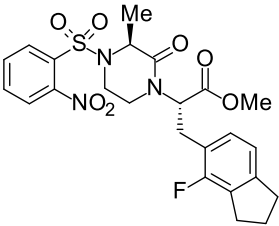
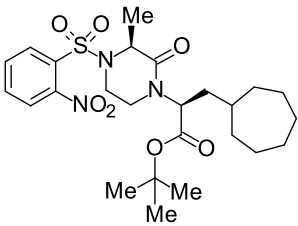
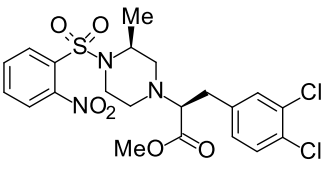
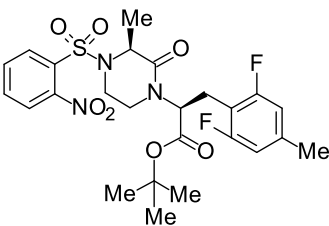
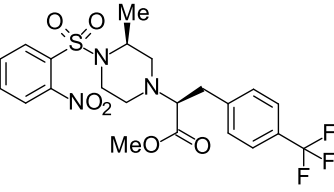
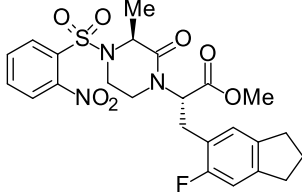
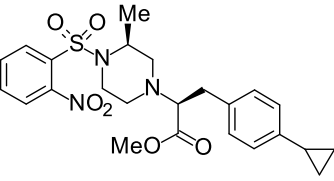
[Tabla 16]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
101		106	
102		107	

103		108	
104		109	
105		110	

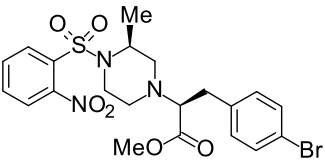
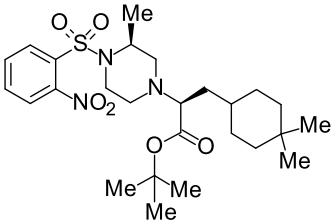
[Tabla 17]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
111		116	

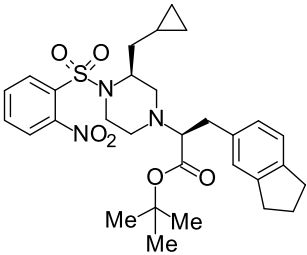
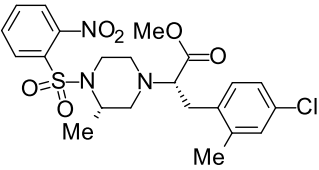
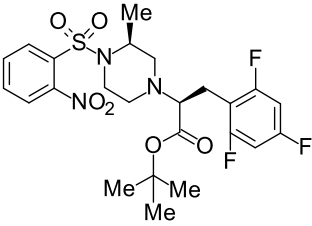
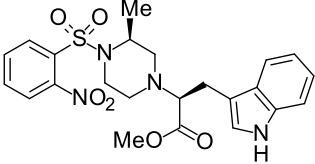
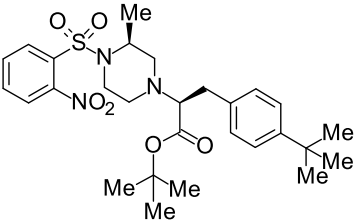
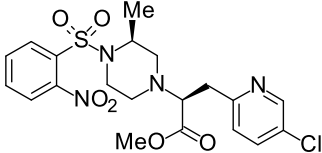
112		117	
113		118	
114		119	
115		120	

[Tabla 18]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
121		126	
122		127	
123		128	
124		129	

125		130	
-----	---	-----	---

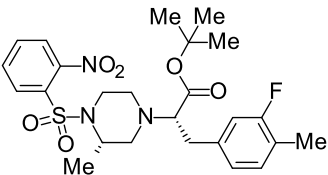
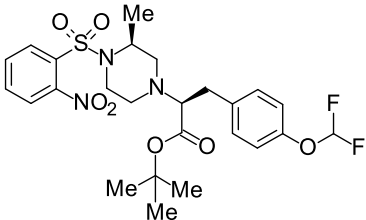
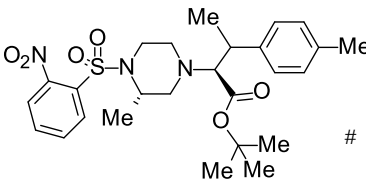
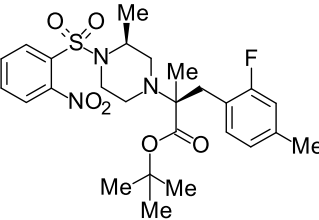
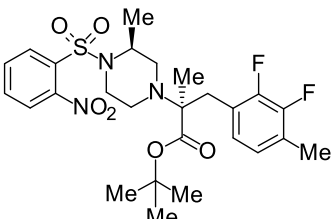
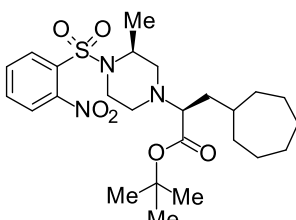
[Tabla 19]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
131		136	
132		137	
133		138	

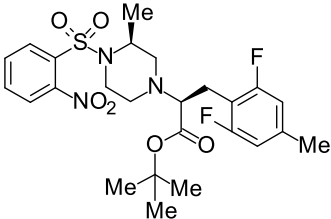
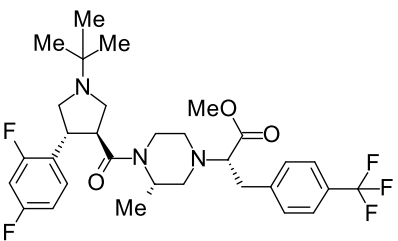
134		139	
135		140	

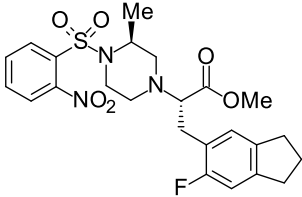
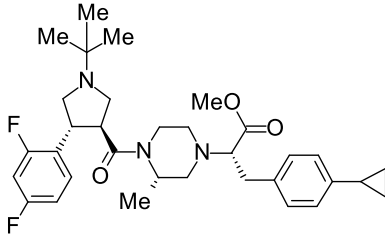
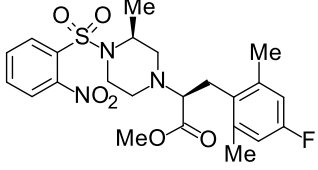
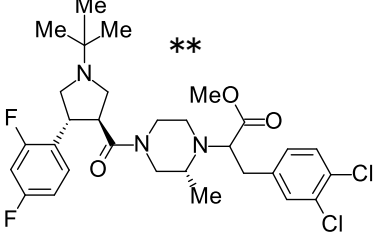
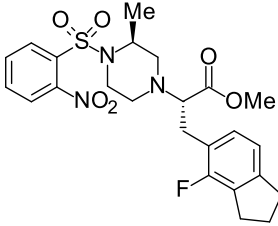
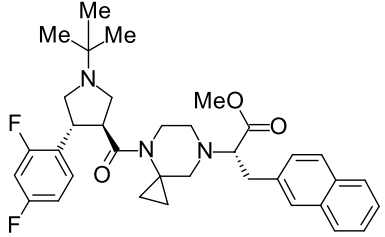
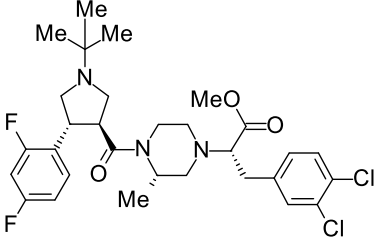
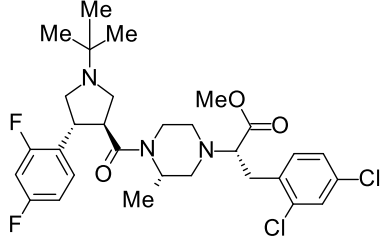
[Tabla 20]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
141		146	
142		147	

143		148	
144		149	
145		150	

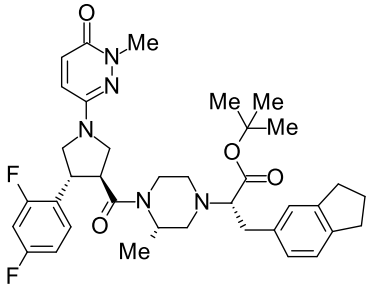
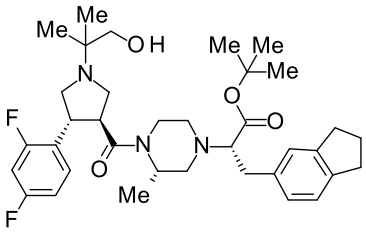
[Tabla 21]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
151		156	

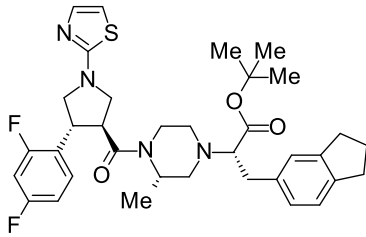
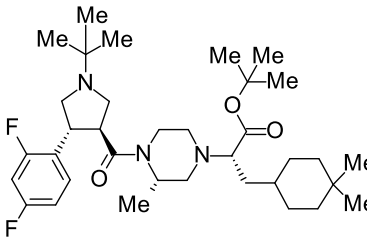
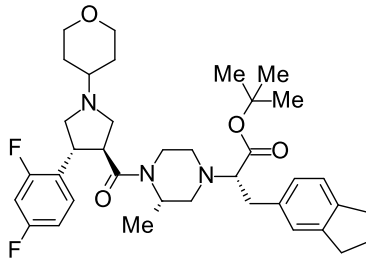
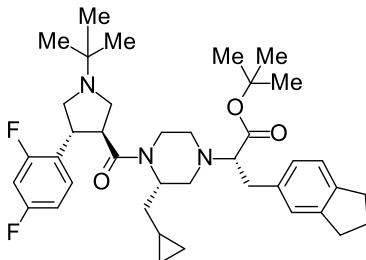
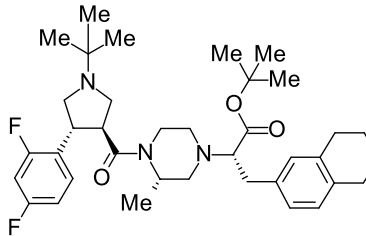
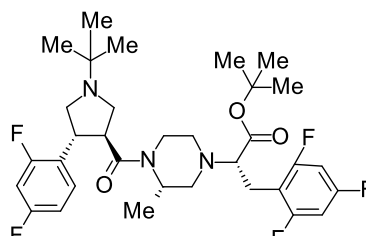
152		157	
153		158	
154		159	
155		160	

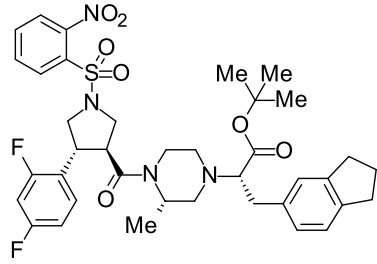
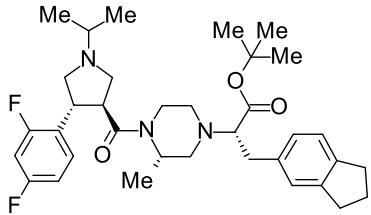
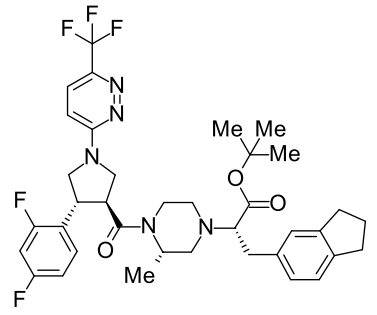
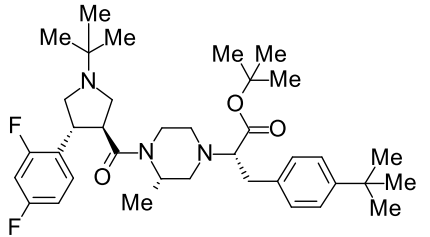
[Tabla 22]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
161		166	
162		167	
163		168	
164		169	

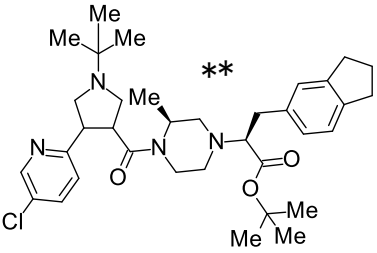
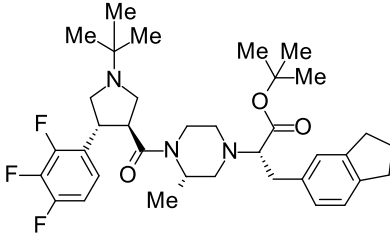
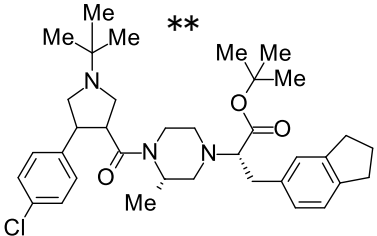
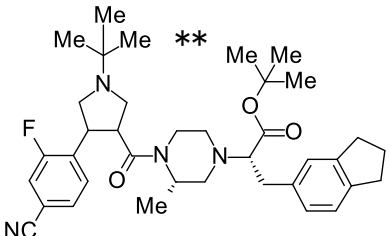
165		170	
-----	---	-----	---

[Tabla 23]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
171		176	
172		177	
173		178	

174		179	
175		180	

[Tabla 24]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
181		186	
182		187	

183		188	
184		189	
185		190	

[Tabla 25]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
191		196	

192	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3OC(C)(C)C3C4=CC=CC=C5C=C4C=CC5</chem>	197	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3OC(C)(C)C3C4=CC=C(C)C=C4C</chem>
193	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)COC(=O)C3=CC=C(C)C=C3Cl</chem>	198	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)COC(=O)C3CCCCC3</chem>
194	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)COC(=O)C3=CC=C4C(=C3)N=C4</chem>	199	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)COC(=O)C3=CC=C(C)C=C3F</chem>
195	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)COC(=O)C3=CC=NC=C3Cl</chem>	200	 <chem>CC1(C)N(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)C3OC(C)C3C4=CC=C(C)C=C4C(F)=C(F)C=C4</chem>

[Tabla 26]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
201		206	
202		207	
203		208	
204		209	

205		210	
-----	--	-----	--

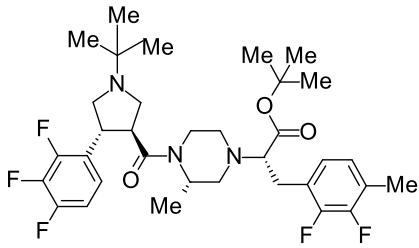
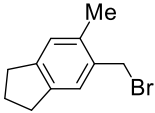
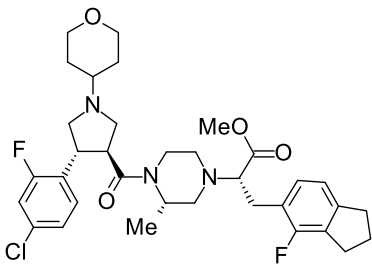
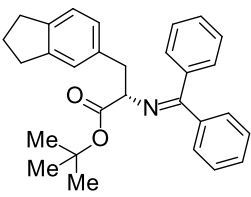
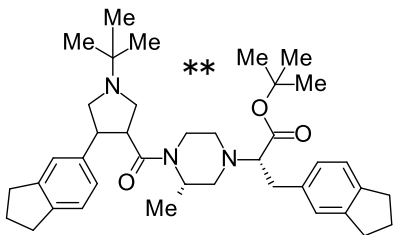
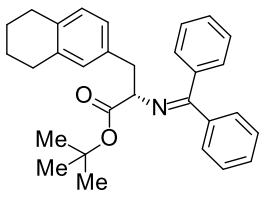
[Tabla 27]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
211		216	
212		217	
213		218	

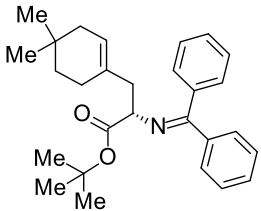
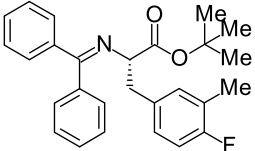
214		219	
215		220	

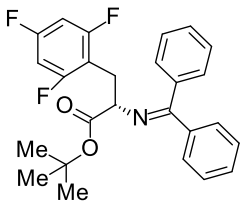
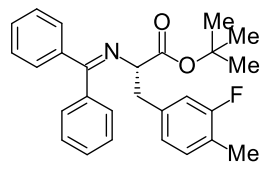
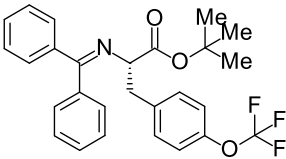
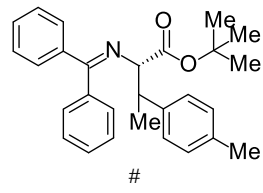
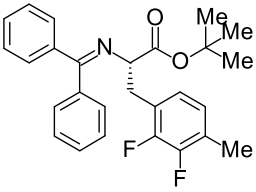
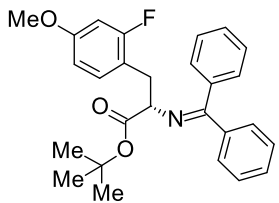
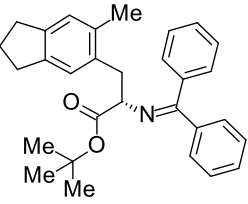
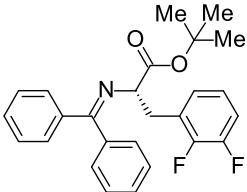
[Tabla 28]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
221		226	
222		227	

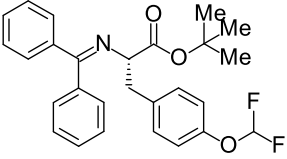
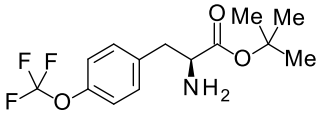
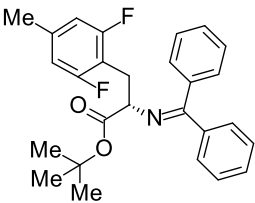
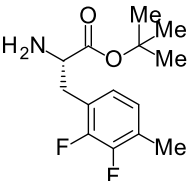
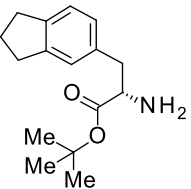
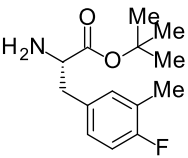
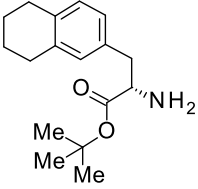
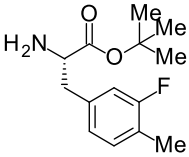
223		228	
224		229	
225		230	

[Tabla 29]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
231		236	

232		237	
233		238	
234		239	
235		240	

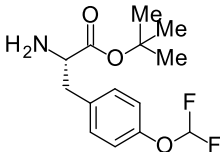
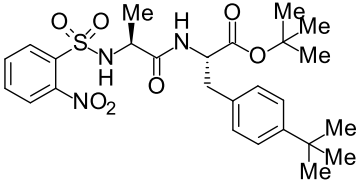
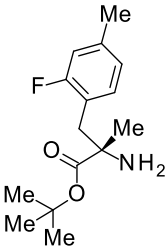
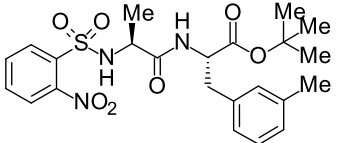
[Tabla 30]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
241		246	
242		247	
243		248	
244		249	

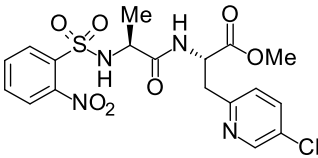
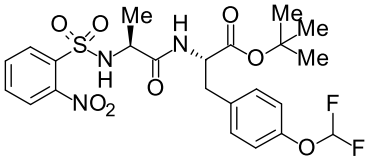
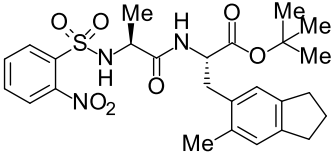
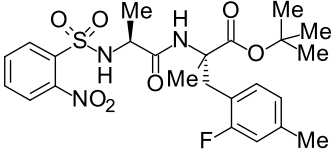
245		250	
-----	--	-----	--

[Tabla 31]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
251		256	
252		257	
253		258	

254		259	
255		260	

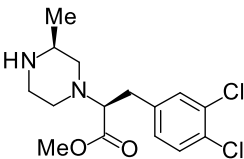
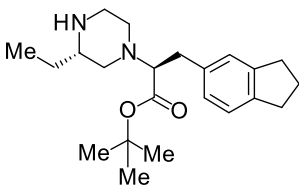
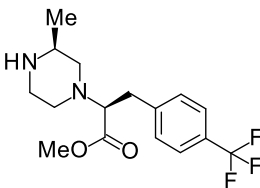
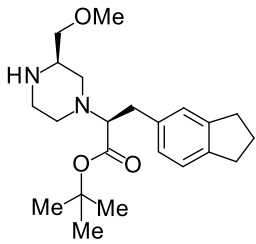
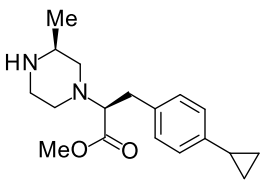
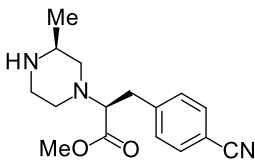
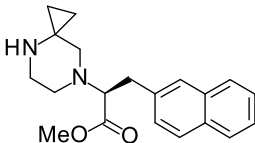
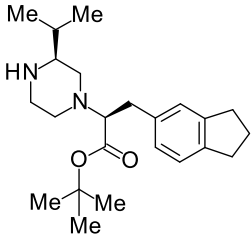
[Tabla 32]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
261		266	
262		267	

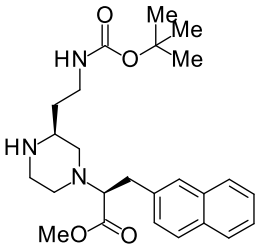
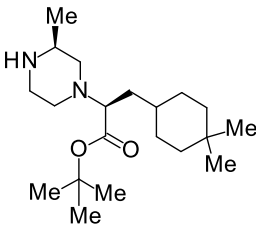
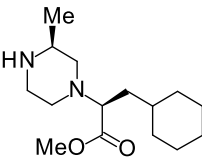
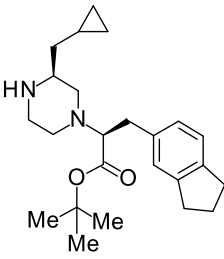
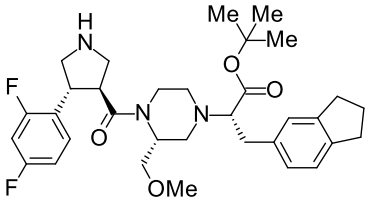
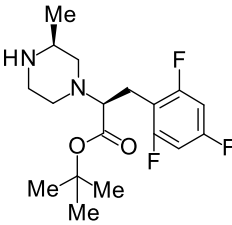
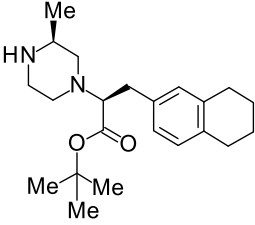
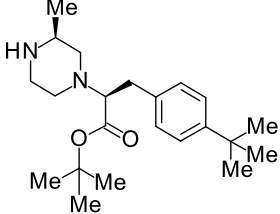
263		268	
264		269	
265		270	

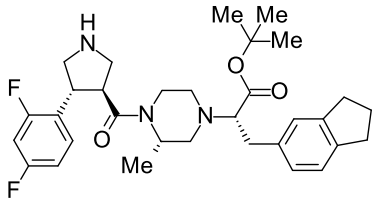
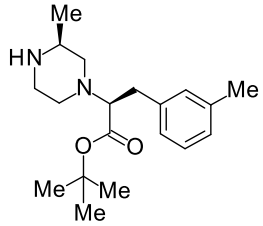
[Tabla 33]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
271		276	

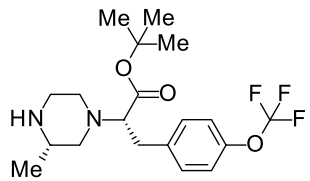
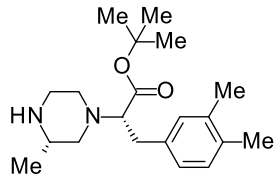
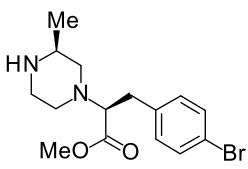
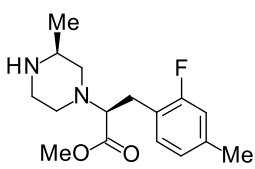
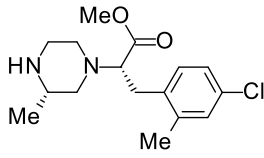
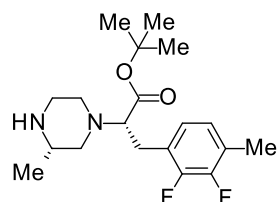
272		277	
273		278	
274		279	
275		280	

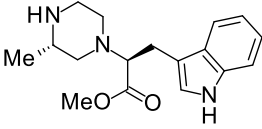
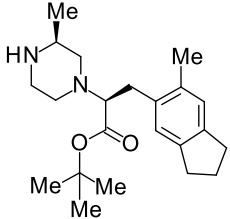
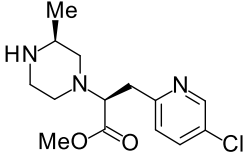
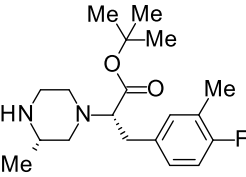
[Tabla 34]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
281		286	
282		287	
283		288	
284		289	

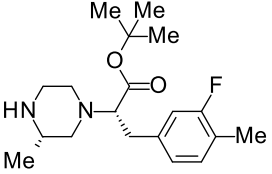
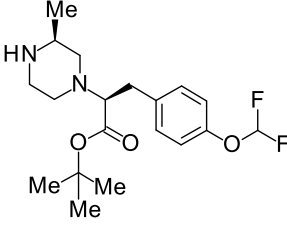
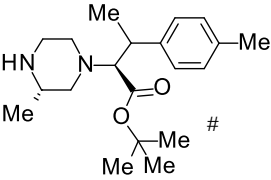
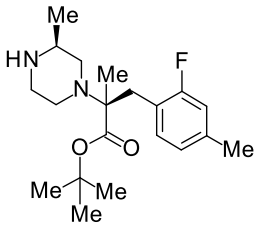
285		290	
-----	---	-----	---

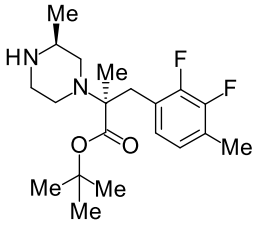
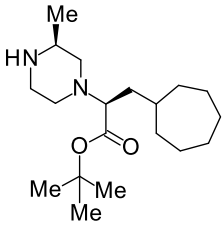
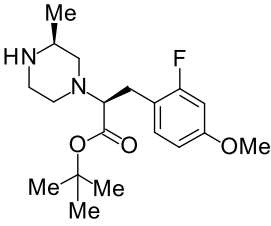
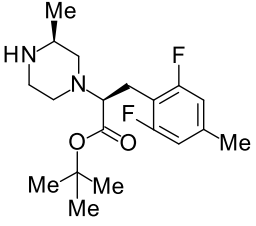
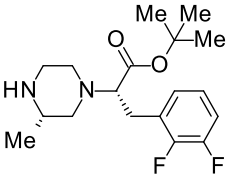
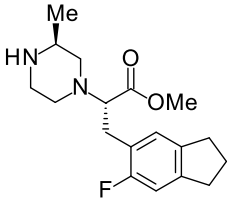
[Tabla 35]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
291		296	
292		297	
293		298	

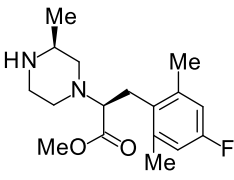
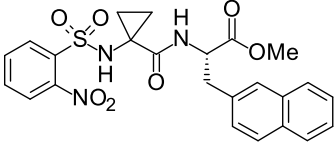
294		299	
295		300	

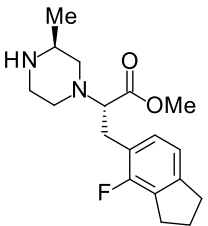
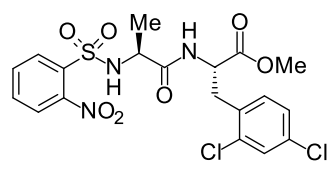
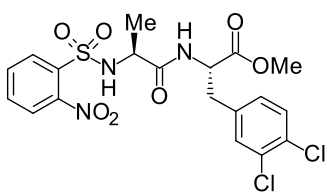
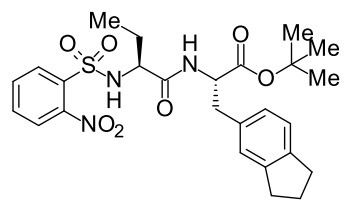
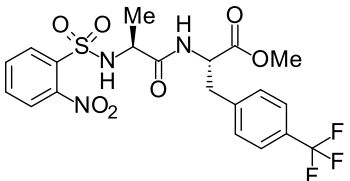
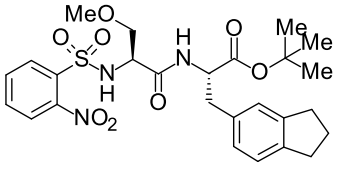
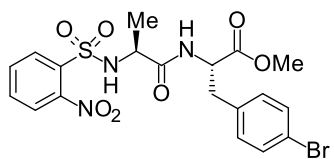
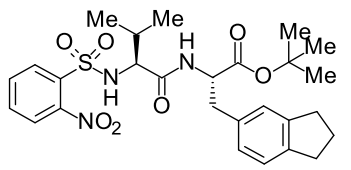
[Tabla 36]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
301		306	
302		307	

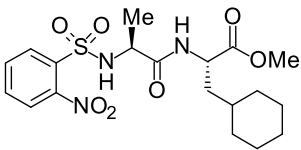
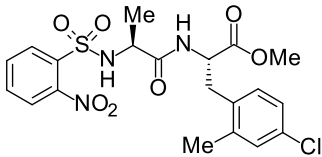
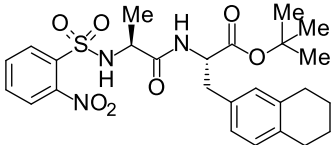
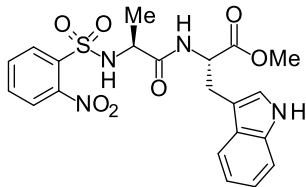
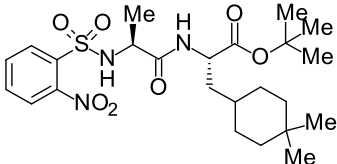
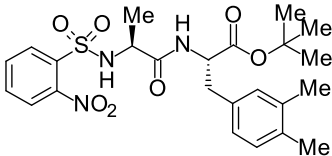
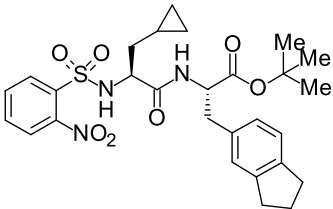
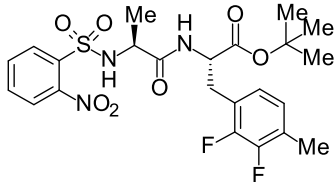
303		308	
304		309	
305		310	

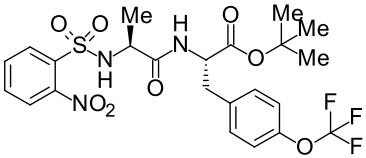
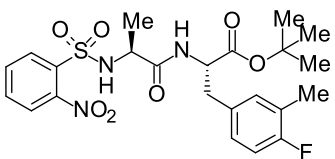
[Tabla 37]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
311		316	

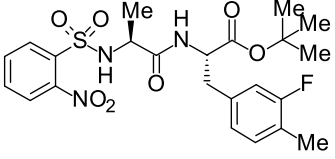
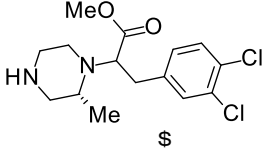
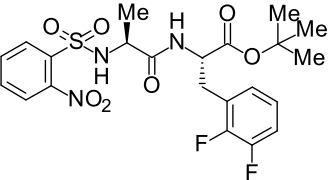
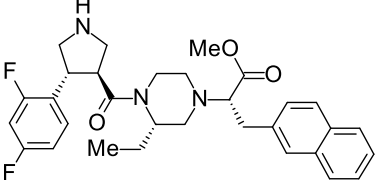
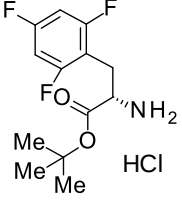
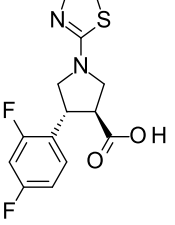
312		317	
313		318	
314		319	
315		320	

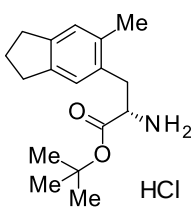
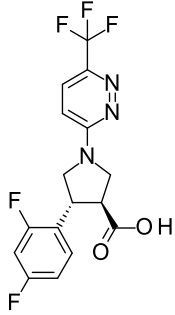
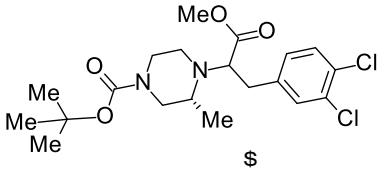
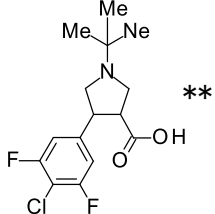
[Tabla 38]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
321		326	
322		327	
323		328	
324		329	

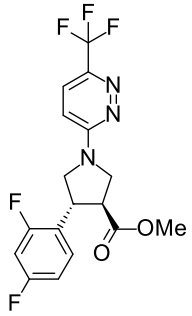
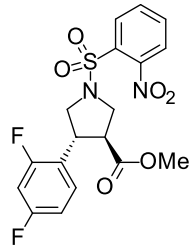
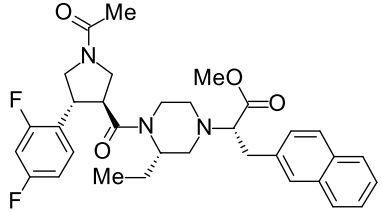
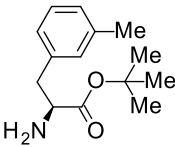
325		330	
-----	---	-----	---

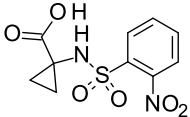
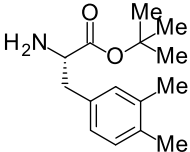
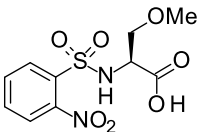
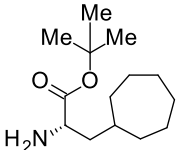
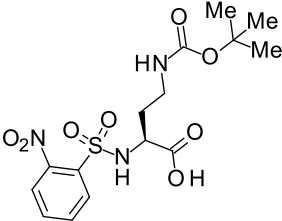
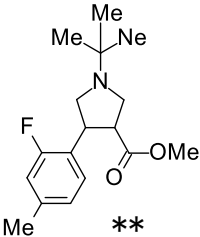
[Tabla 39]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
331		336	
332		337	
333		338	

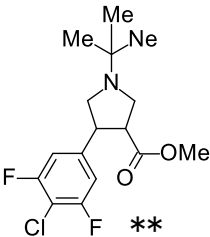
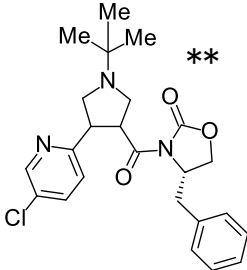
334		339	
335		340	

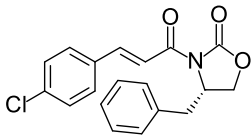
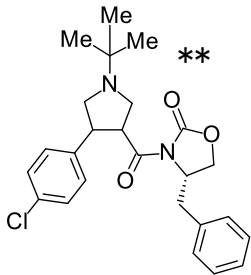
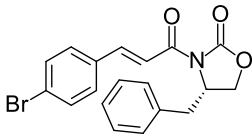
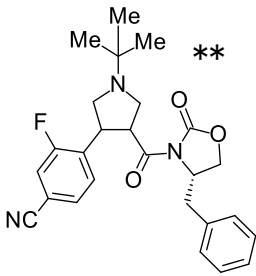
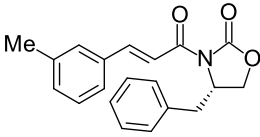
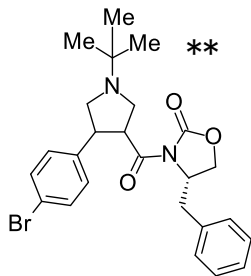
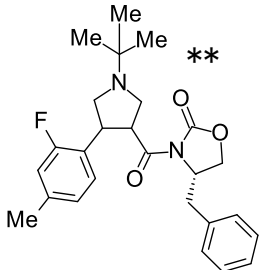
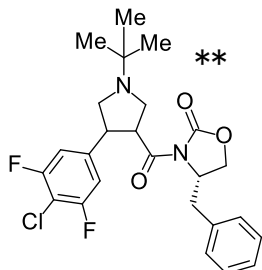
[Tabla 40]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
341		346	
342		347	

343		348	
344		349	
345		350	

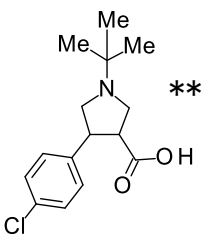
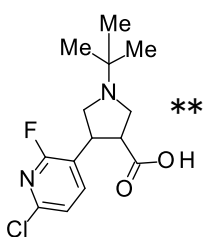
[Tabla 41]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
351		356	

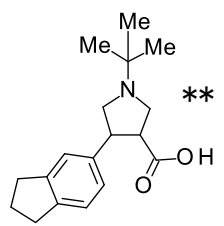
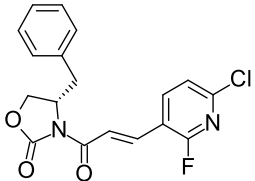
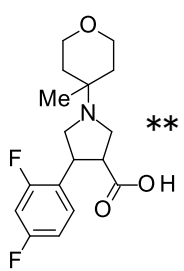
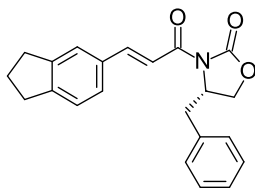
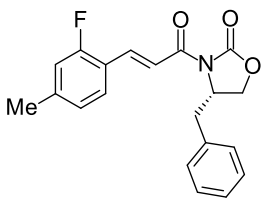
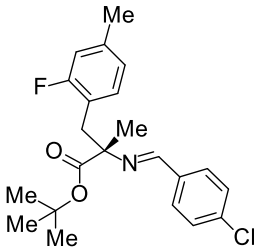
352		357	
353		358	
354		359	
355		360	

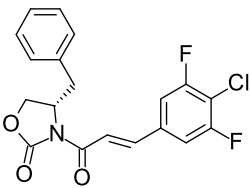
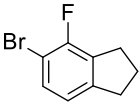
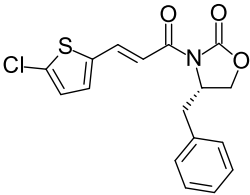
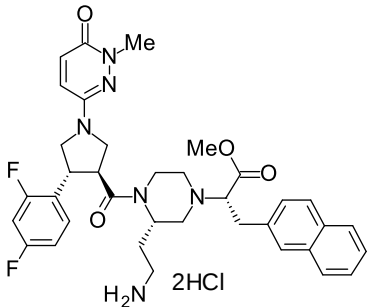
[Tabla 42]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
361		366	
362		367	
363		368	
364		369	

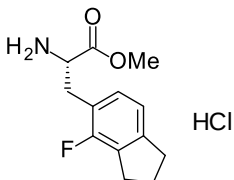
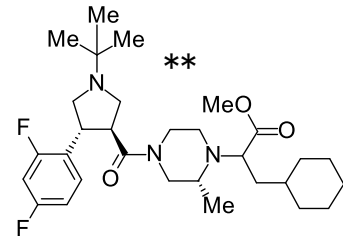
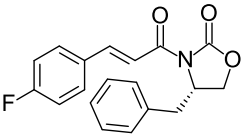
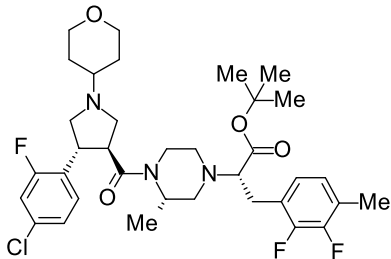
365		370	
-----	---	-----	---

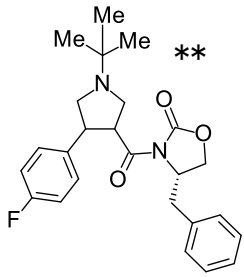
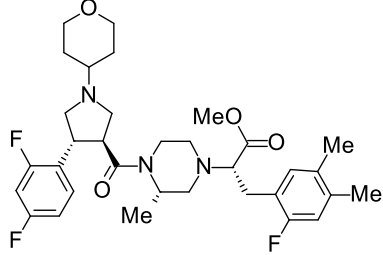
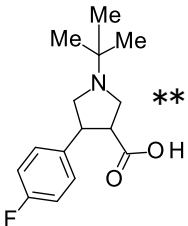
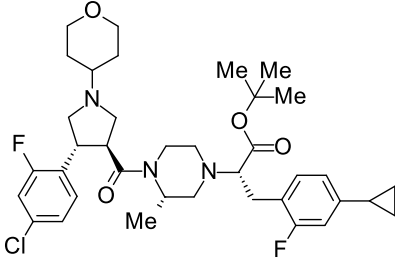
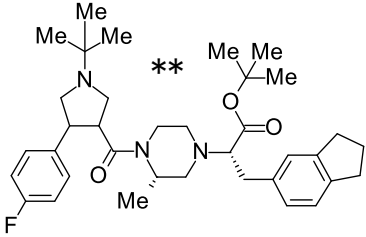
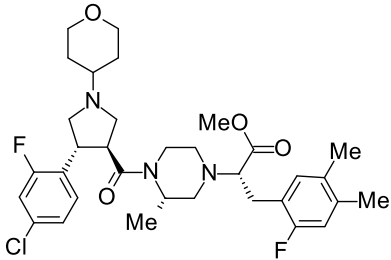
[Tabla 43]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
371		376	
372		377	
373		378	

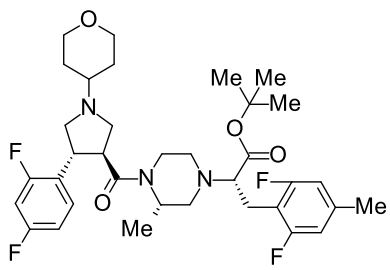
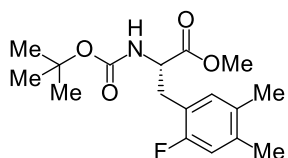
374		379	
375		380	

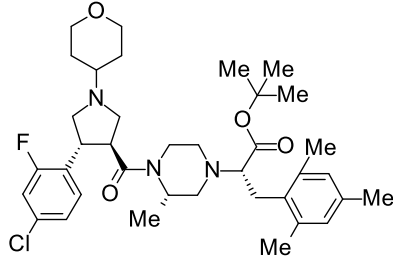
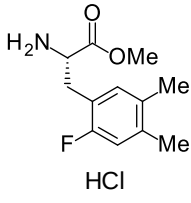
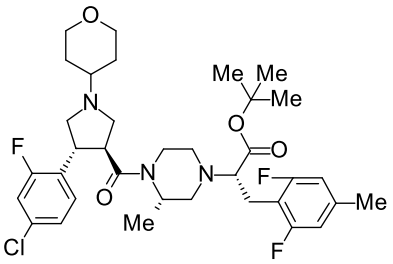
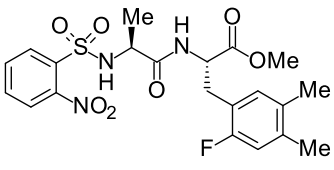
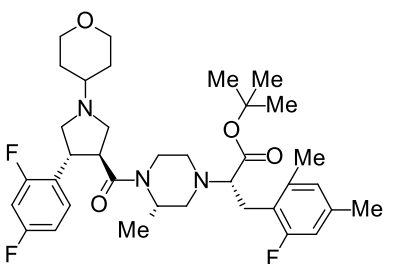
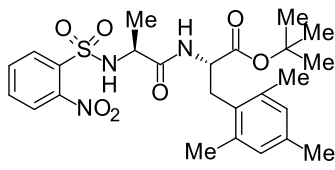
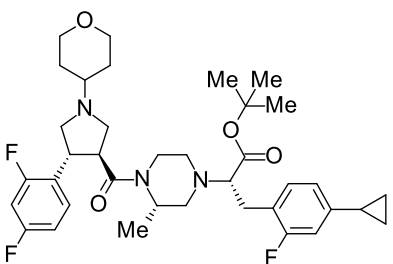
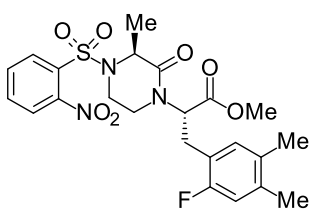
[Tabla 44]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
381		386	
382		387	

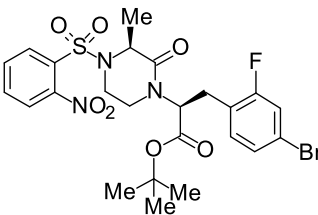
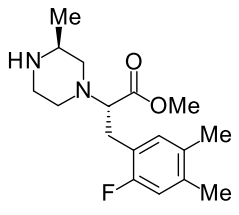
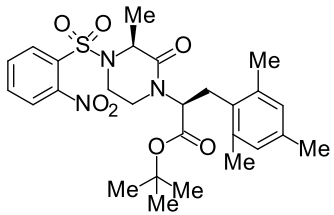
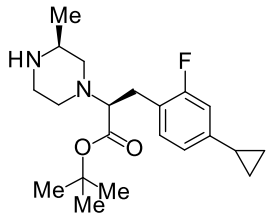
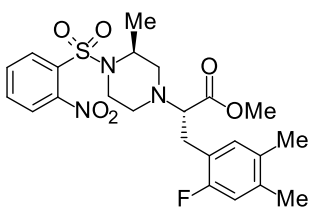
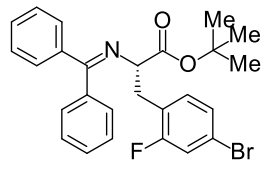
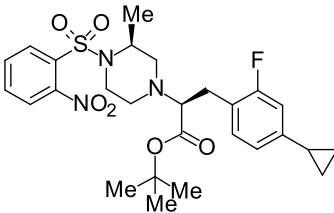
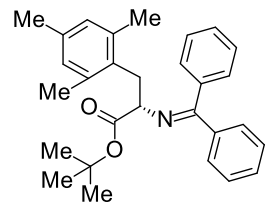
383		388	
384		389	
385		390	

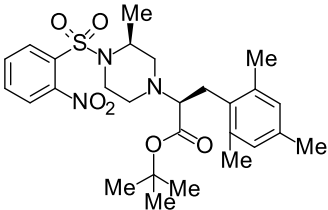
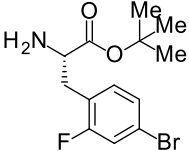
[Tabla 45]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
391		396	

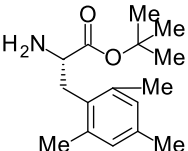
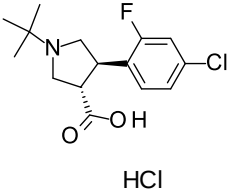
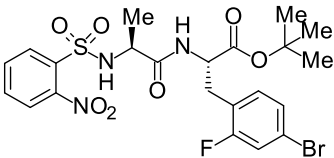
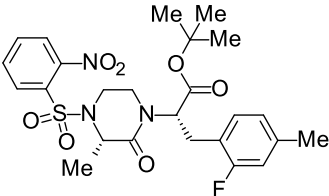
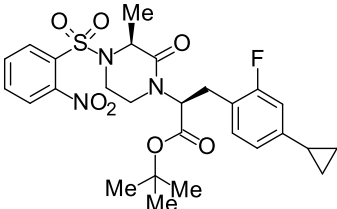
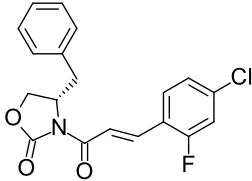
392		397	 HCl
393		398	
394		399	
395		400	

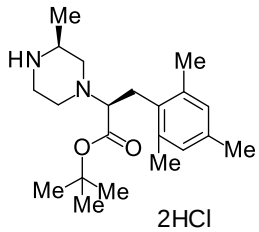
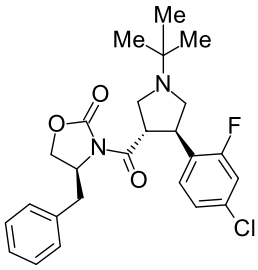
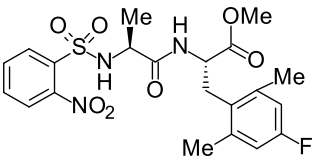
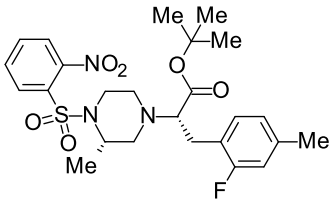
[Tabla 46]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
401		406	
402		407	
403		408	
404		409	

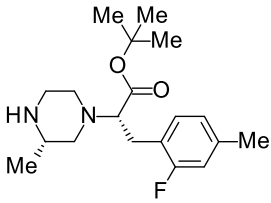
405		410	
-----	---	-----	---

[Tabla 47]

Ej. P.	Estr.	Ej. P.	Estr.
411		416	
412		417	
413		418	

414		419	
415		420	

[Tabla 48]

Ej. P.	Estr.
421	

[Tabla 49]

Ej. P.	PSyn	DAT
1	1	El: 208
2	2	ESI+: 274
3	3	ESI+: 327
4	4	ESI+: 309
5	5	ESI+: 328
6	6	ESI+: 334 [M+Na] ⁺
7	7	APCI/ESI+: 468
8	8	APCI/ESI+: 494
9	9	APCI/ESI+: 480
10	10	APCI/ESI+: 295
11	11	APCI/ESI+: 604
12	12	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2,30 (3H, s) 2,38 (3H, s) 4,55 (2H, d, J=1,2 Hz) 6,73 (1H, d, J=10,8 Hz) 6,80 (1H, s)
13	13	ESI+: 432
14	14	ESI+: 268
15	15	ESI+: 546[M+Na] ⁺
16	16	ESI+: 305
17	17	ESI-: 476
18	18	ESI+: 262
19	19	ESI+: 502
20	20	ESI+: 327
21	21	ESI+: 431
22	22	ESI+: 299 [M-OMe] ⁺

23	23	ESI+: 473
24	24	ESI+: 688
25	25	ESI+: 355
26	26	ESI+: 413
27	27	ESI+: 678
28	28	ESI+: 325
29	29	ESI+: 256
30	30	ESI+: 622
31	31	ESI+: 315
32	32	ESI+: 278
33	33	APCI/ESI+: 606
34	34	ESI+: 343

[Tabla 50]

Ej. P.	PSyn	DAT
35	35	ESI+: 297
36	36	ESI+: 283
37	37	ESI+: 338
38	38	ESI+: 437
39	39	ESI+: 278
40	40	^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (3H, d, $J=6,4$ Hz) 1,34 (9H, s) 1,94–2,03 (2H, m) 2,50–2,63 (1H, m) 2,76–3,06 (9H, m) 3,14–3,28 (3H, m) 3,34–3,52 (1H, m) 6,95 (1H, d, $J=7,5$ Hz) 7,06 (1H, s) 7,12 (1H, d, $J=7,6$ Hz)
41	41	APCI/ESI+: 351
42	42	ESI+: 228
43	43	ESI+: 408
44	44	^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,75 (1H, dd, $J=5,5, 2,7$ Hz) 3,17 (1H, dd, $J=5,7, 4,1$ Hz) 4,09 (1H, dd, $J=3,9, 2,7$ Hz) 7,06–7,14 (3H, m)
45	45	ESI+: 244
46	46	EI: 214, 216
47	47	ESI+: 238
48	48	ESI+: 269
49	49	ESI+: 485
50	8	ESI+: 572 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
51	9	ESI+: 536
52	16	ESI+: 351

53	11	ESI+: 660
54	8	ESI+: 504
55	9	ESI+: 490
56	11	ESI+: 586
57	9	ESI+: 526
58	16	ESI+: 341
59	11	ESI+: 606
60	17	APCI/ESI–: 516
61	8	ESI+: 544
62	9	APCI/ESI+: 530
63	16	APCI/ESI+: 345
64	11	APCI/ESI+: 610

[Tabla 51]

Ej. P.	PSyn	DAT
65	17	ESI+: 464
66	8	ESI+: 490
67	9	ESI+: 476
68	16	ESI+: 291
69	11	ESI+: 573
70	15	ESI+: 492
71	8	ESI+: 518
72	9	ESI+: 504
73	16	ESI+: 319
74	11	ESI+: 600
75	11	ESI+: 576
76	3	APCI/ESI+: 297
77	4	APCI/ESI+: 279
78	5	APCI/ESI+: 298
79	6	ESI+: 360[M+Na] ⁺
80	6	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,19–1,42 (9H, m) 2,33 (6H, s) 2,93–3,09 (2H, m) 3,60–3,77 (3H, br) 4,40–4,59 (1H, m) 5,00–5,12 (1H, m) 6,72 (2H, d, J=9,4 Hz)
81	6	ESI+: 360 [M+Na] ⁺
82	8	ESI+: 552 [M+Na] ⁺
83	8	ESI+: 530
84	8	ESI+: 540
85	8	ESI+: 524

86	8	ESI+: 530
87	8	ESI+: 580 [M+Na] ⁺
88	8	ESI+: 574
89	8	ESI+: 594 [M+Na] ⁺
90	8	ESI+: 663 [M+Na] ⁺
91	8	ESI+: 468
92	8	ESI+: 558
93	8	ESI+: 560 [M+Na] ⁺
94	8	ESI+: 606 [M+Na] ⁺
95	8	ESI+: 580 [M+Na] ⁺
96	8	ESI+: 582 [M+Na] ⁺
97	8	ESI+: 518

[Tabla 52]

Ej. P.	PSyn	DAT
98	8	ESI+: 610 [M+Na] ⁺
99	8	ESI+: 510
100	8	ESI+: 501
101	8	ESI+: 497
102	8	ESI+: 554 [M+Na] ⁺
103	8	ESI+: 554
104	8	ESI+: 558
105	8	ESI+: 536
106	8	ESI+: 536
107	8	ESI+: 554 [M+Na] ⁺
108	8	ESI+: 590 [M+Na] ⁺
109	8	ESI+: 574 [M+Na] ⁺
110	8	ESI+: 540
111	8	ESI+: 592 [M+Na] ⁺
112	8	ESI+: 572 [M+Na] ⁺
113	8	ESI+: 546 [M+Na] ⁺
114	8	ESI+: 554
115	8	ESI+: 542 [M+Na] ⁺
116	8	APCI/ESI+: 508
117	8	ESI+: 542 [M+Na] ⁺
118	9	ESI+: 516
119	9	ESI+: 516
120	9	ESI+: 488

121	9	ESI+: 510
122	9	ESI+: 516
123	9	ESI+: 544
124	9	ESI+: 560
125	9	ESI+: 526, 528
126	9	ESI+: 558
127	9	ESI+: 627
128	9	ESI+: 454
129	9	ESI+: 544
130	9	ESI+: 524
131	9	ESI+: 570
132	9	ESI+: 544

[Tabla 53]

Ej. P.	PSyn	DAT
133	9	ESI+: 546
134	9	ESI+: 504
135	9	ESI+: 574
136	9	APCI/ESI+: 496
137	9	ESI+: 487
138	9	ESI+: 483
139	9	ESI+: 518
140	9	ESI+: 540
141	9	ESI+: 544
142	9	ESI+: 522
143	9	ESI+: 522
144	9	ESI+: 518
145	9	ESI+: 554
146	9	ESI+: 538
147	9	ESI+: 526
148	9	ESI+: 556
149	9	ESI+: 536
150	9	ESI+: 510
151	9	ESI+: 540
152	9	ESI+: 506
153	9	APCI/ESI+: 494
154	9	ESI+: 506
155	11	ESI+: 596

156	11	ESI+: 596
157	11	ESI+: 568
158	11	ESI+: 596
159	11	ESI+: 590
160	11	ESI+: 596
161	11	ESI+: 625
162	11	ESI+: 640
163	11	ESI+: 553
164	11	ESI+: 638
165	11	ESI+: 663
166	11	ESI+: 760
167	11	ESI+: 535

[Tabla 54]

Ej. P.	PSyn	DAT
168	11	ESI+: 682
169	11	ESI+: 769
170	11	ESI+: 626
171	11	ESI+: 637
172	11	ESI+: 638
173	11	ESI+: 624
174	11	ESI+: 740
175	11	ESI+: 700
176	11	ESI+: 604
177	11	ESI+: 651
178	11	ESI+: 625
179	11	ESI+: 596
180	11	ESI+: 627
181	11	ESI+: 610
182	11	ESI+: 609
183	11	ESI+: 584
184	11	ESI+: 655
185	11	ESI+: 605
186	11	ESI+: 628
187	11	APCI/ESI+: 617
188	11	ESI+: 606
189	11	ESI+: 626
190	11	ESI+: 636

191	11	ESI+: 652,654
192	11	ESI+: 645
193	11	ESI+: 576
194	11	ESI+: 567
195	11	ESI+: 563
196	11	APCI/ESI+: 614
197	11	ESI+: 614
198	11	ESI+: 550
199	11	ESI+: 560
200	11	ESI+: 620
201	11	ESI+: 625
202	11	ESI+: 618

[Tabla 55]

Ej. P.	PSyn	DAT
203	11	ESI+: 618
204	11	ESI+: 636
205	11	ESI+: 588
206	11	ESI+: 654
207	11	ESI+: 627
208	11	ESI+: 598
209	11	ESI+: 650
210	11	ESI+: 624
211	11	ESI+: 634
212	11	ESI+: 624
213	11	ESI+: 614
214	11	ESI+: 652
215	11	ESI+: 616
216	11	ESI+: 644
217	11	ESI+: 606
218	11	ESI+: 636
219	11	ESI+: 586
220	11	ESI+: 642
221	11	APCI/ESI+: 590
222	11	ESI+: 678
223	11	ESI+: 639
224	11	ESI+: 630
225	11	ESI+: 615

226	11	ESI+: 645
227	12	CI+: 203, 205
228	12	CI+: 224, 226 (M+)
229	13	ESI+: 426
230	13	ESI+: 440
231	13	ESI+: 418
232	13	ESI+: 440
233	13	APCI/ESI+: 470
234	13	ESI+: 436
235	13	ESI+: 440
236	13	ESI+: 418
237	13	ESI+: 418

[Tabla 56]

Ej. P.	PSyn	DAT
238	13	ESI+: 414
239	13	ESI+: 434
240	13	ESI+: 422
241	13	ESI+: 452
242	13	ESI+: 436
243	14	ESI+: 262
244	14	ESI+: 276
245	14	ESI+: 254
246	14	ESI+: 306
247	14	ESI+: 272
248	14	ESI+: 254
249	14	ESI+: 254
250	14	ESI+: 250
251	14	ESI+: 286
252	14	ESI+: 270
253	14	ESI+: 258
254	14	ESI+: 288
255	14	ESI+: 268
256	14	ESI+: 294 [M+Na] ⁺
257	17	ESI+: 637 [M+Na] ⁺
258	15	ESI ⁻ : 530
259	15	ESI+: 556 [M+Na] ⁺
260	15	ESI+: 492

261	15	ESI+: 471
262	15	ESI+: 554 [M+Na] ⁺
263	15	ESI+: 528 [M+Na] ⁺
264	15	ESI+: 564 [M+Na] ⁺
265	15	ESI ⁻ : 524
266	15	ESI+: 566 [M+Na] ⁺
267	15	ESI+: 546 [M+Na] ⁺
268	15	ESI+: 520 [M+Na] ⁺
269	15	ESI+: 550 [M+Na] ⁺
270	15	ESI+: 516 [M+Na] ⁺
271	15	ESI+: 494
272	16	ESI+: 331

[Tabla 57]

Ej. P.	PSyn	DAT
273	16	ESI+: 331
274	16	ESI+: 303
275	16	ESI+: 325
276	16	ESI+: 331
277	16	ESI+: 359
278	16	ESI+: 375
279	16	ESI+: 288
280	16	ESI+: 373
281	16	ESI+: 442
282	16	ESI+: 269
283	16	ESI+: 584
284	16	ESI+: 359
285	16	ESI+: 554
286	16	ESI+: 339
287	16	ESI+: 385
288	16	ESI+: 359
289	16	ESI+: 361
290	16	ESI+: 319
291	16	ESI+: 389
292	16	ESI+: 341
293	16	ESI+: 311
294	16	ESI+: 302
295	16	ESI+: 298

296	16	ESI+: 333
297	16	APCI/ESI+: 295
298	16	ESI+: 355
299	16	ESI+: 359
300	16	ESI+: 337
301	16	ESI+: 337
302	16	ESI+: 333
303	16	ESI+: 369
304	16	ESI+: 353
305	16	ESI+: 341
306	16	ESI+: 371
307	16	ESI+: 351

[Tabla 58]

Ej. P.	PSyn	DAT
308	16	ESI+: 325
309	16	ESI+: 355
310	16	ESI+: 321
311	16	APCI/ESI+: 309
312	16	ESI+: 321
313	17	ESI+: 504
314	17	ESI+: 504
315	17	ESI–: 514
316	15	ESI+: 498
317	17	ESI+: 504
318	17	ESI+: 532
319	17	ESI+: 570 [M+Na] ⁺
320	17	ESI–: 544
321	17	ESI+: 442
322	17	ESI+: 554 [M+Na] ⁺
323	17	ESI–: 510
324	17	ESI–: 557
325	17	ESI+: 584 [M+Na] ⁺
326	17	APCI/ESI+: 484
327	17	ESI+: 475
328	17	ESI+: 528 [M+Na] ⁺
329	17	ESI+: 550 [M+Na] ⁺
330	17	ESI+: 532 [M+Na] ⁺

331	17	ESI+: 532 [M+Na] ⁺
332	17	ESI+: 536 [M+Na] ⁺
333	18	ESI+: 276
334	18	ESI+: 276
335	21	ESI+: 431
336	22	ESI+: 331
337	22	ESI+: 536
338	26	ESI+: 311
339	26	ESI+: 374
340	26	ESI+: 318
341	28	ESI+: 388
342	30	ESI+: 578

[Tabla 59]

Ej. P.	PSyn	DAT
343	31	ESI+: 287
344	31	ESI+: 305
345	31	ESI+: 426 [M+Na] ⁺
346	31	ESI+: 427
347	32	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,43 (9H, s) 2,33 (3H, s) 3,22 (1H, dd, J=14,4, 6,4 Hz) 3,30 (1H, dd, J=14,4, 5,6 Hz) 4,28 (1H, t, J=6,2 Hz) 7,02–7,07 (2H, m) 7,11 (1H, d, J=7,6 Hz) 7,20–7,27 (1H, m)
348	32	¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (9H, s) 2,19 (6H, s) 2,86–3,03 (2H, m) 4,00–4,06 (1H, m) 6,95 (1H, dd, J=7,4, 1,6 Hz) 6,98–7,02 (1H, m) 7,09 (1H, d, J=7,4 Hz)
349	32	ESI+: 242
350	35	ESI+: 294
351	35	ESI+: 332
352	37	ESI+: 342
353	37	ESI+: 386, 388
354	37	ESI+: 322
355	38	ESI+: 439
356	38	ESI+: 442
357	38	ESI+: 441
358	38	APCI/ESI+: 450
359	38	ESI+: 485, 487
360	38	ESI+: 477

361	38	APCI/ESI+: 447
362	38	ESI+: 421
363	38	APCI/ESI+: 460
364	38	ESI+: 447
365	39	ESI+: 282
366	39	APCI/ESI+: 291
367	39	ESI+: 326, 328
368	39	APCI/ESI+: 288
369	39	ESI+: 262
370	39	ESI+: 301
371	39	ESI+: 288
372	39	ESI+: 326

[Tabla 60]

Ej. P.	PSyn	DAT
373	41	ESI+: 340
374	41	ESI+: 400 [M+Na] ⁺
375	41	APCI/ESI+: 348
376	41	APCI/ESI+: 361
377	41	ESI+: 348
378	43	ESI+: 390
379	46	El: 214, 216
380	47	ESI+: 659
381	47	ESI+: 238
382	37	ESI+: 326
383	38	ESI+: 425
384	39	ESI+: 266
385	11	ESI+: 593
386	11	ESI+: 534
387	11	ESI+: 664
388	11	ESI+: 603
389	11	APCI/ESI+: 672
390	11	ESI+: 618
391	11	ESI+: 649
392	11	ESI+: 656
393	11	ESI+: 664
394	11	ESI+: 644
395	11	ESI+: 656

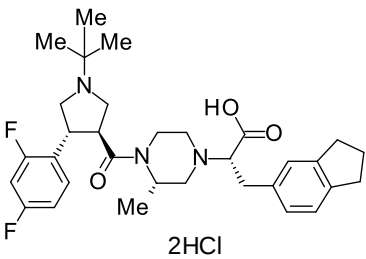
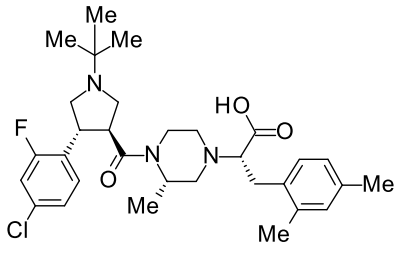
396	6	ESI+: 348 [M+Na] ⁺
397	47	ESI+: 226
398	15	ESI+: 504 [M+Na] ⁺
399	15	ESI+: 542 [M+Na] ⁺
400	8	ESI+: 530 [M+Na] ⁺
401	8	ESI+: 622,624 [M+Na] ⁺
402	8	ESI+: 546
403	9	ESI+: 494
404	9	ESI+: 548
405	9	ESI+: 532
406	16	ESI+: 309
407	16	ESI+: 363

[Tabla 61]

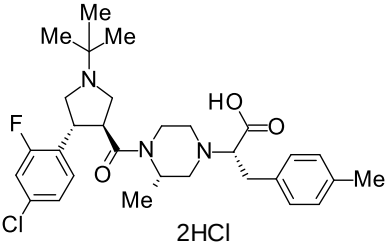
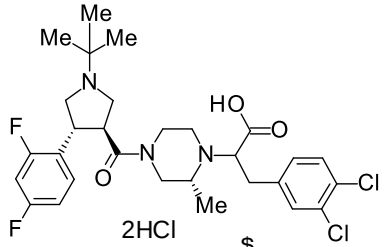
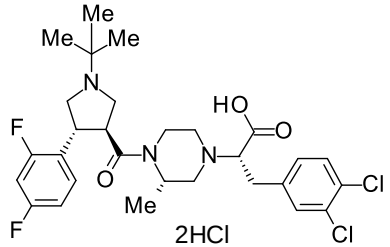
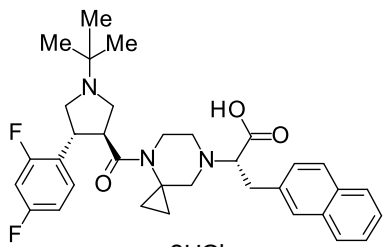
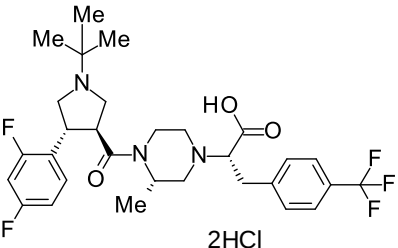
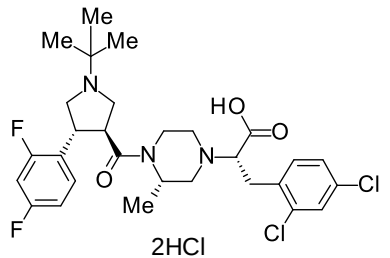
Ej. P.	PSyn	DAT
408	13	ESI+: 482, 484
409	13	ESI+: 428
410	14	ESI+: 318, 320
411	14	ESI+: 264
412	17	ESI+: 596, 598 [M+Na] ⁺
413	19	ESI+: 562
414	10	ESI+: 347
415	7	APCI/ESI+: 482
416	416	ESI+: 300
417	417	ESI+: 558 [M+Na] ⁺
418	37	ESI+: 360
419	38	ESI+: 459
420	9	ESI+: 522
421	16	ESI+: 337

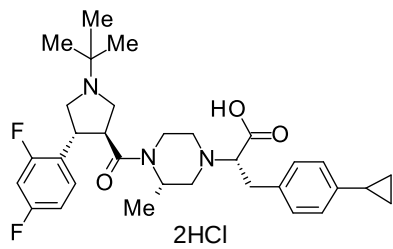
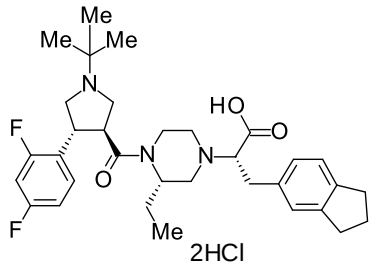
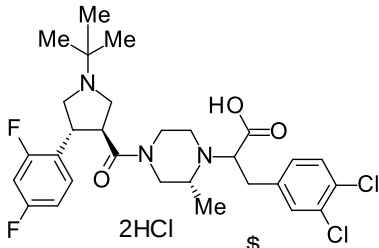
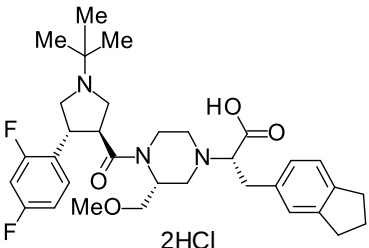
[Tabla 62]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	

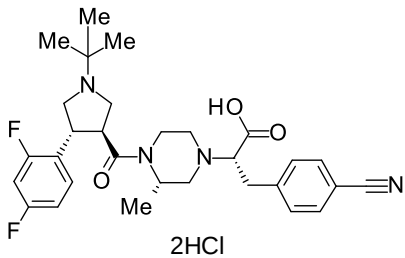
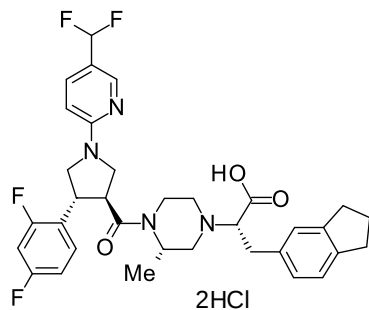
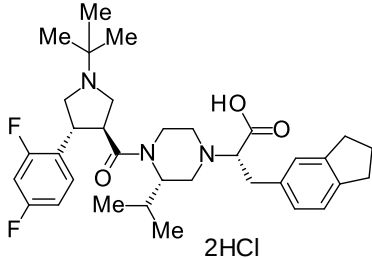
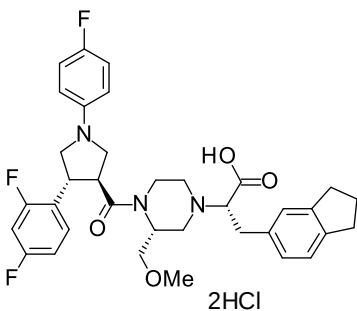
5	 2HCl	10	 2HCl
---	---	----	---

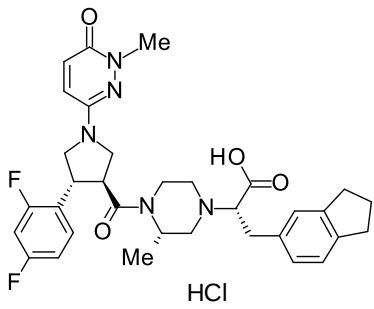
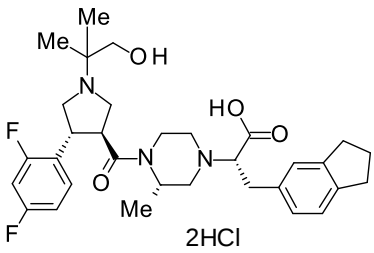
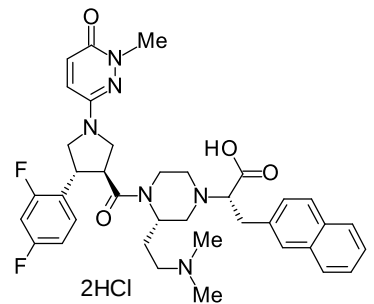
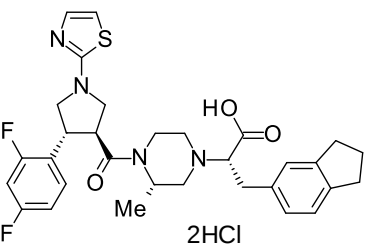
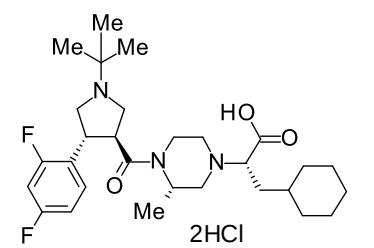
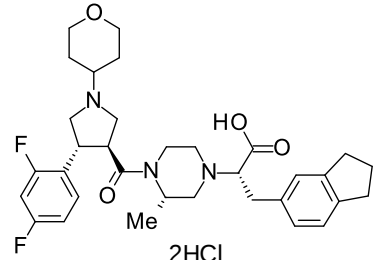
[Tabla 63]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
11	 2HCl	16	 2HCl
12	 2HCl	17	 2HCl
13	 2HCl	18	 2HCl

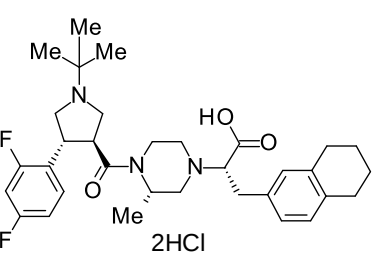
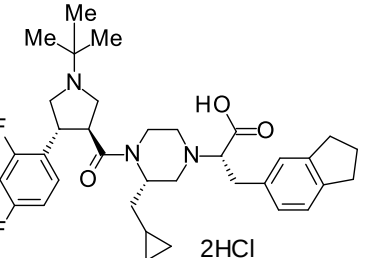
14		19	
15		20	

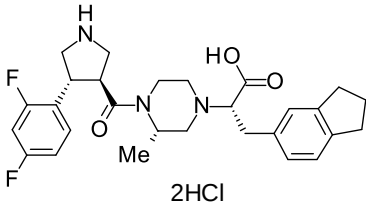
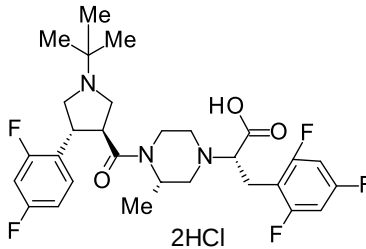
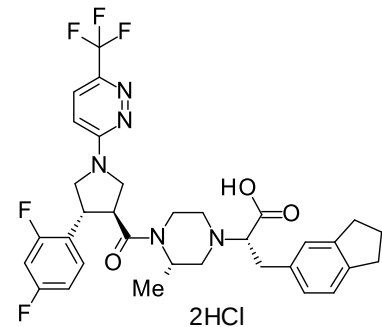
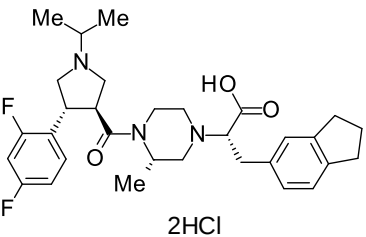
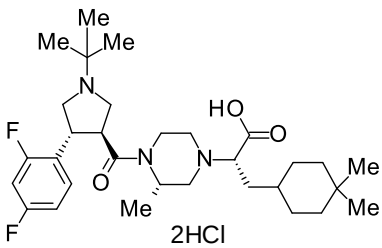
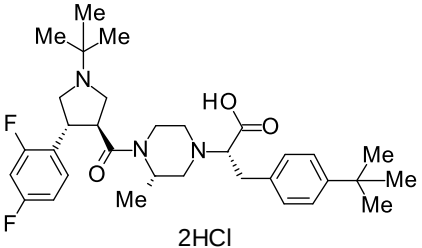
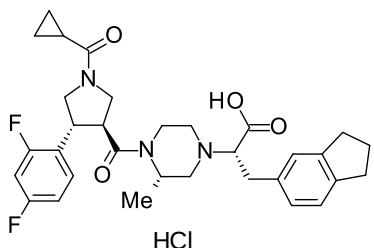
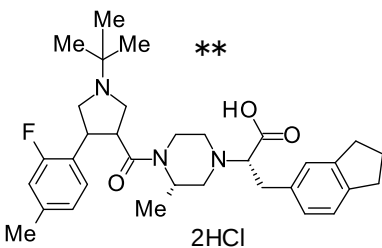
[Tabla 64]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
21		26	
22		27	

23	 HCl	28	 2HCl
24	 2HCl	29	 2HCl
25	 2HCl	30	 2HCl

[Tabla 65]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
31	 2HCl	36	 2HCl

32	 2HCl	37	 2HCl
33	 2HCl	38	 2HCl
34	 2HCl	39	 2HCl
35	 HCl	40	 2HCl

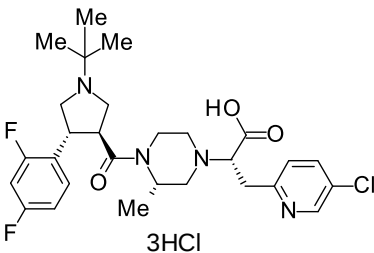
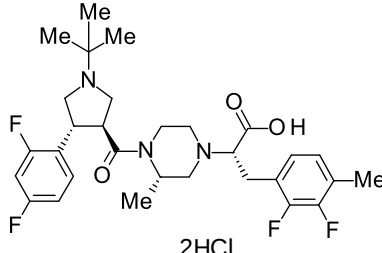
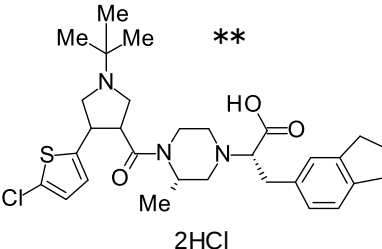
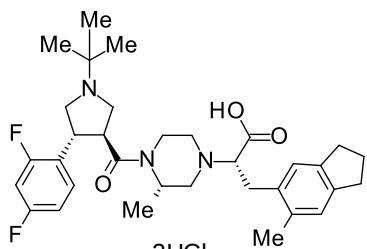
[Tabla 66]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
41	2HCl	46	2HCl
42	2HCl	47	2HCl
43	2HCl	48	HBr HCl
44	2HCl	49	2HCl

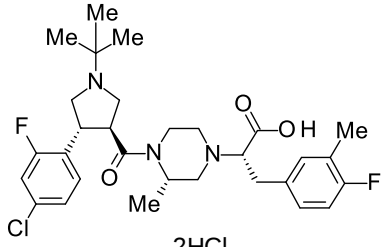
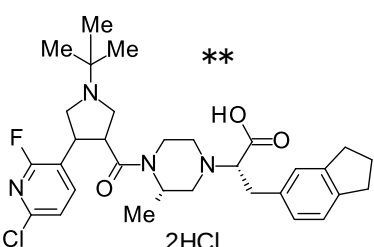
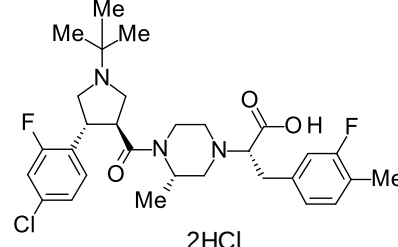
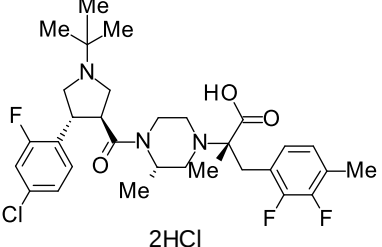
45	** 2HCl	50	HCl
----	---	----	---

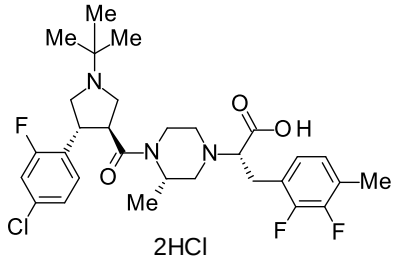
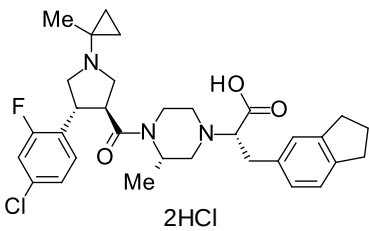
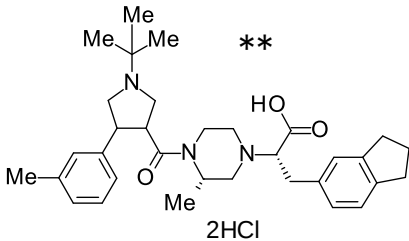
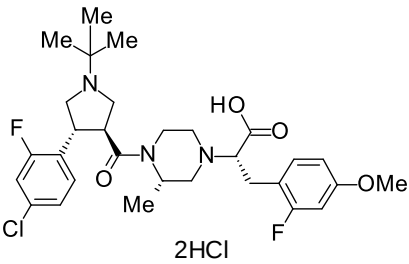
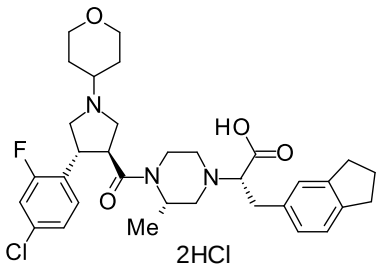
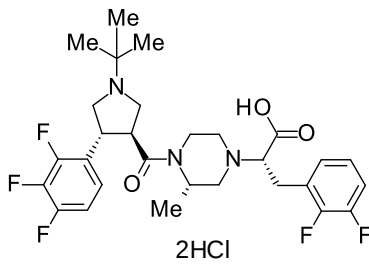
[Tabla 67]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
51	2HCl	56	2HCl
52	2HCl	57	2HCl
53	2HCl	58	2HCl

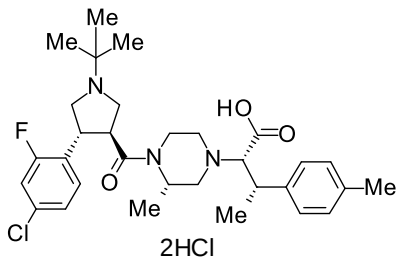
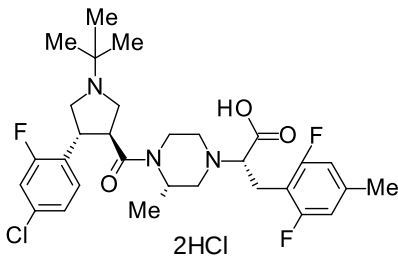
54	 3HCl	59	 2HCl
55	 2HCl	60	 2HCl

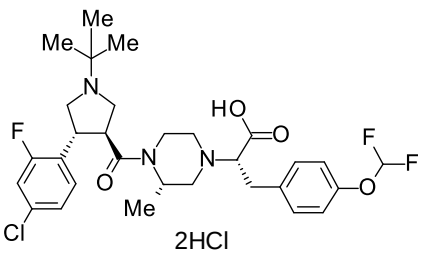
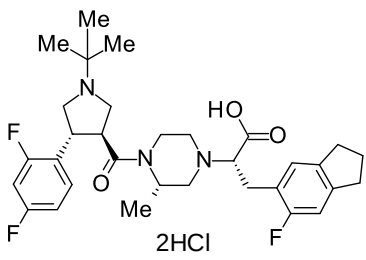
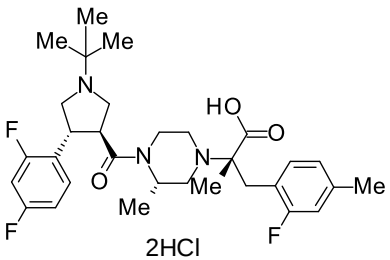
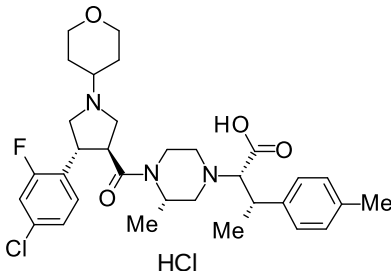
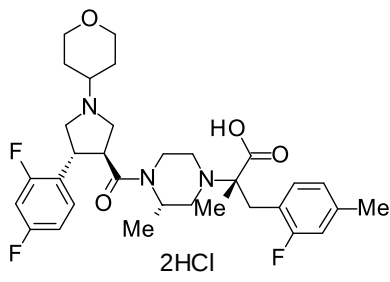
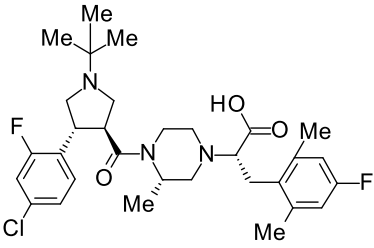
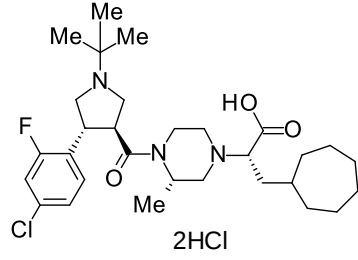
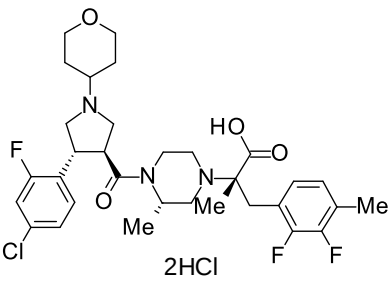
[Tabla 68]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
61	 2HCl	66	 2HCl
62	 2HCl	67	 2HCl

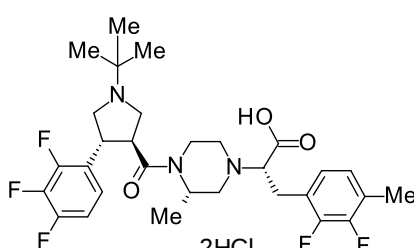
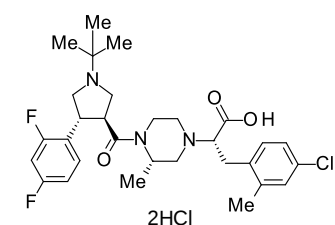
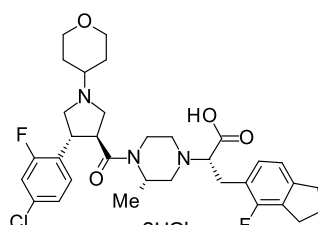
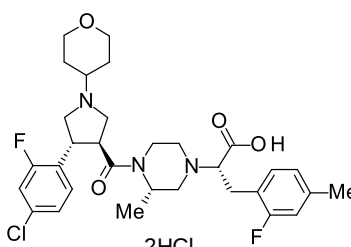
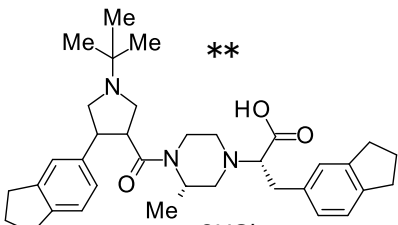
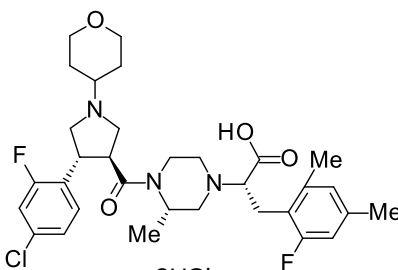
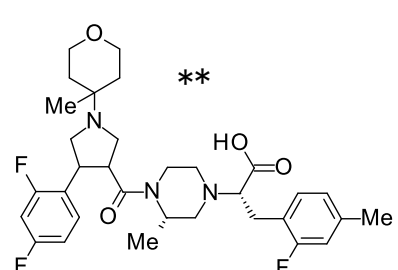
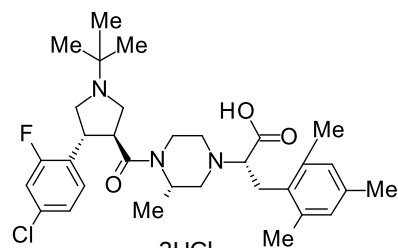
63		68	
64		69	
65		70	

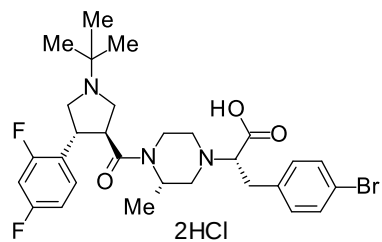
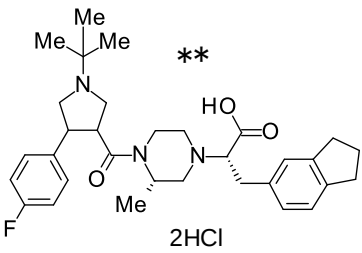
[Tabla 69]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
71		76	

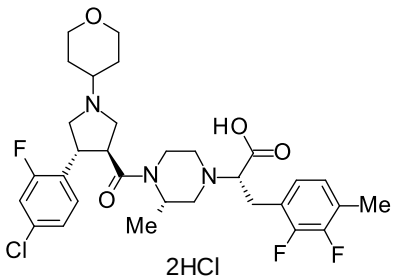
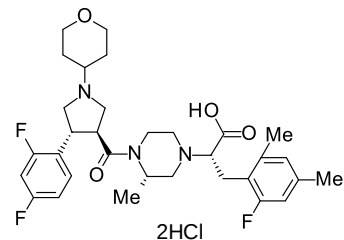
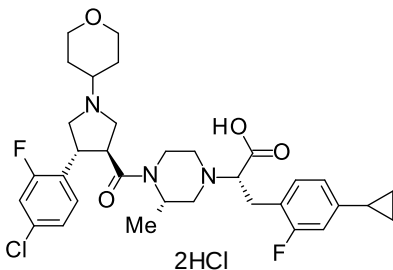
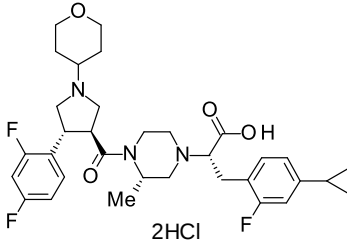
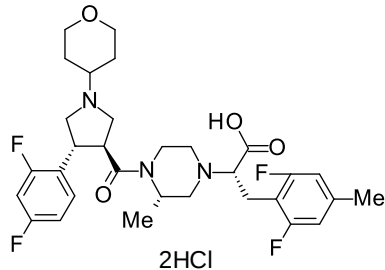
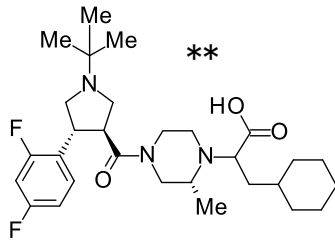
72	 2HCl	77	 2HCl
73	 2HCl	78	 HCl
74	 2HCl	79	 2HCl
75	 2HCl	80	 2HCl

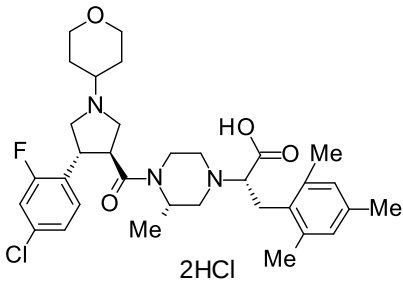
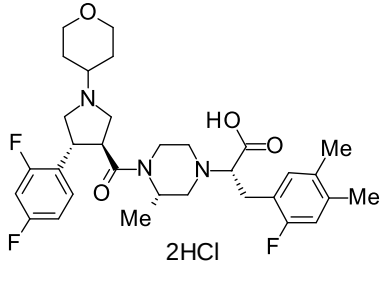
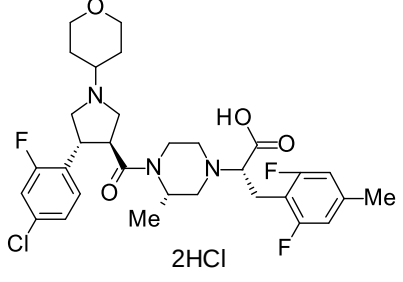
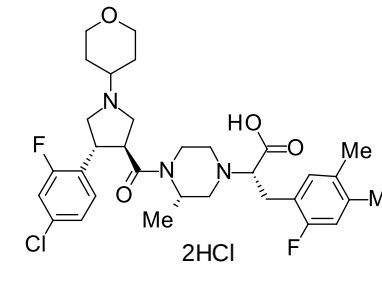
[Tabla 70]

Ej.	Estr.	Ex	Estr.
81		86	
82		87	
83		88	
84		89	

85		90	
----	---	----	---

[Tabla 71]

Ej.	Estr.	Ej.	Estr.
91		96	
92		97	
93		98	

94		99	
95		100	

[Tabla 72]

Ej.	Syn	DAT
1	1	ESI+: 590 ^1H-RMN (500 MHz, piridina-d_5, 90°C) δ ppm 1,10 (3H, d, $J=6,7$ Hz) 1,49–1,63 (2H, m) 1,66–1,75 (2H, m) 2,18 (3H, s) 2,31–2,40 (1H, m) 2,54–2,64 (1H, m) 2,66–2,73 (1 H, m) 2,87–3,14 (6H, m) 3,17–3,29 (3H, m) 3,31–3,40 (2H, m) 3,42–3,52 (1H, m) 3,73–3,78 (1H, m) 3,87–3,98 (2H, m) 4,21–4,29 (1H, m) 6,84–6,90 (2H, m) 7,08–7,16 (2H, m) 7,24–7,29 (1H, m) 7,49–7,58 (1H, m) 2θ ($^\circ$)=9,1, 12,7, 13,7, 14,1, 15,5, 15,9, 18,3, 19,5, 21,7, 28,8

Ej.	Syn	DAT
2	2	ESI+: 605 ¹H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,09 (3H, d, J=6,7 Hz) 1,50–1,63 (2H, m) 1,66–1,75 (2H, m) 2,15 (3H, s) 2,31–2,39 (1H, m) 2,35 (3H, s) 2,58–2,71 (2 H, m) 2,87–3,05 (4H, m) 3,08–3,19 (2H, m) 3,20–3,29 (3H, m) 3,30–3,39 (2H, m) 3,43–3,52 (1H, m) 3,69–3,75 (1H, m) 3,87–3,98 (2H, m) 4,22–4,30 (1H, m) 6,72–6,78 (2H, m) 7,07–7,17 (2H, m) 7,51–7,57 (1H, m) 2θ (°)=8,2, 9,0, 12,6, 13,9, 15,1, 15,9, 18,9, 21,3, 22,9, 28,3
3	3	ESI+: 572 ¹H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,08 (9H, s) 1,20 (3H, d, J=6,7 Hz) 2,17 (3H, s) 2,40 (6H, s) 2,62–2,70 (1H, m) 2,71–2,76 (1H, m) 2,82–2,88 (1H, m) 2,89 (1H, dd, J=8,7, 6,3 Hz) 3,04–3,21 (5H, m) 3,28 (1H, t, J=8,2 Hz) 3,37 (1H, dd, J=14,3, 7,3 Hz) 3,46–3,54 (1H, m) 3,59 (1H, dd, J=7,7, 6,5 Hz) 4,18–4,25 (1H, m) 6,82 (2H, s) 7,08–7,16 (2H, m) 7,53–7,58 (1H, m) 2θ (°)=5,4, 8,5, 10,8, 12,1, 12,6, 13,8, 14,2, 15,6, 17,9, 19,6
4	4	ESI+: 562 ¹H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 0,84–1,15 (3H, brs), 1,40 (9H, m) 2,18 (3H, s) 2,38–2,51 (1H, m) 2,53–2,68 (1 H, m) 2,77–2,90 (1 H, m) 2,91–3,03 (1 H, m) 3,08–3,16 (1H, m) 3,16–3,24 (1H, m) 3,57–3,71 (3H, m) 3,71–3,79 (1H, m) 3,85 (1H, dd, J=10,4, 6,4 Hz) 4,25–4,33(1H, m) 4,34–4,46 (1H, m) 6,82–6,88 (2H, m) 7,10–7,23 (3H, m) 8,08–8,18(1H, m)

Ej.	Syn	DAT
5	5	ESI+: 554 ¹H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,08 (3H, brs) 1,40 (9H, s) 1,84–1,95 (2H, m) 2,38–2,56 (1H, m) 2,59–2,80 (5H, m) 2,80–2,92 (1H, m) 2,93–3,06 (2H, m) 3,20–3,26 (1H, m) 3,57–3,78 (4H, m) 3,82–3,91 (1H, m) 4,23–4,33 (1H, m) 4,34–4,45 (1H, m) 6,83–6,97 (2H, m) 7,09–7,14 (2H, m) 7,18 (1H, s) 8,09–8,26 (1H, m)
6	6	ESI+: 578

[Tabla 73]

Ej.	Syn	DAT
7	7	ESI+: 528
8	8	ESI+: 542
9	4	ESI+: 592 ¹ H-RMN (500 MHz, piridina-d ₅ , 90°C) δ ppm 0,45–1,61 (7H, m) 1,40 (9H, s) 2,03–2,69 (2H, m) 2,71–3,12 (3H, m) 3,21 (1H, dd, J=14,0, 8,6 Hz) 3,32–3,45 (1H, m) 3,47–3,87 (6H, m) 4,18–4,85 (3H, m) 6,86–6,92 (1H, m) 6,93–6,99 (1H, m) 7,31–7,49 (3H, m) 7,76–7,82 (4H, m) 8,01–8,35 (1H, m)
10	1	ESI+: 558
11	5	ESI+: 544 ¹ H-RMN (500 MHz, piridina-d ₅ , 90°C) δ ppm 0,93–1,17 (3H, brs) 1,41 (9H, s) 2,20 (3H, s) 2,39–2,53 (1H, m) 2,58–2,71 (1H, m) 2,80–3,04 (2H, m) 3,00 (1H, dd, J=14,1, 7,3 Hz) 3,20 (1H, dd, J=14,1, 7,3 Hz) 3,57–3,71 (3H, m) 3,72–3,79 (1H, m) 3,86 (1H, dd, J=10,9, 6,4 Hz) 4,25–4,35 (1H, m) 4,35–4,45 (1H, m) 7,03–7,23 (6H, m) 8,08–8,18 (1H, m)
12	4	ESI+: 582
13	4	ESI+: 582
14	4	ESI+: 554
15	6	ESI+: 582
16	4	ESI+: 582
17	4	ESI+: 576
18	4	ESI+: 582
19	5	ESI+: 568

Ej.	Syn	DAT
20	5	ESI+: 585
21	4	ESI+: 539
22	5	ESI+: 582
23	5	ESI+: 606
24	4	ESI+: 674
25	4	ESI+: 521
26	5	ESI+: 625
27	5	ESI+: 622
28	5	ESI+: 570
29	5	ESI+: 581
30	5	ESI+: 582

[Tabla 74]

Ej.	Syn	DAT
31	5	ESI+: 568
32	5	ESI+: 498
33	5	ESI+: 644
34	5	ESI+: 549
35	5	ESI+: 566
36	5	ESI+: 594
37	5	ESI+: 568
38	5	ESI+: 540
39	5	ESI+: 570
40	5	ESI+: 550
41	5	ESI+: 553
42	5	ESI+: 552
43	5	ESI+: 528
44	5	ESI+: 598
45	5	ESI+: 548
46	5	ESI+: 572
47	5	ESI+: 561
48	7	ESI+: 514
49	5	ESI+: 570
50	4	ESI+: 564
51	5	ESI+: 596, 598
52	5	ESI+: 588
53	4	ESI+: 553
54	4	ESI+: 549

Ej.	Syn	DAT
55	5	ESI+: 558
56	5	ESI+: 558
57	4	ESI+: 536
58	4	ESI+: 546
59	5	ESI+: 564
60	5	ESI+: 569
61	5	ESI+: 562
62	5	ESI+: 562
63	5	ESI+: 580
64	5	ESI+: 532
65	5	ESI+: 598

[Tabla 75]

Ej.	Syn	DAT
66	5	ESI+: 571
67	5	ESI+: 594
68	5	ESI+: 568
69	5	ESI+: 578
70	5	ESI+: 568
71	8	ESI+: 558
72	5	ESI+: 596
73	5	ESI+: 560
74	5	ESI+: 588
75	5	ESI+: 550
76	5	ESI+: 580
77	4	ESI+: 572
78	8	ESI+: 586
79	1	ESI+: 576
80	5	ESI+: 622
81	5	ESI+: 582
82	4	ESI+: 616
83	5	ESI+: 558
84	2	ESI+: 588
85	4	ESI+: 592, 594
86	4	ESI+: 562

Ej.	Syn	DAT
87	87	ESI+: 590 ¹H-RMN (500 MHz, piridina-d₅, 90°C) δ ppm 1,07 (3H, d, J=6,8 Hz) 1,76–1,90 (4H, m) 2,18 (3H, s) 2,48–2,58 (1H, m) 2,61–2,70 (1H, m) 2,70–2,84 (1H, m) 2,93–3,09 (2H, m) 3,14–3,37 (7H, m) 3,53–3,60 (1H, m) 3,70–3,76 (1H, m) 3,78–3,87 (1H, m) 3,92–3,99 (2H, m) 4,28–4,34 (1H, m) 6,83–6,90 (2H, m) 7,08–7,18 (2H, m) 7,22–7,27 (1H, m) 7,77–7,85 (1H, m)

[Tabla 76]

Ej.	Syn	DAT
88	5	ESI+: 604 ¹ H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,03 (3H, d, J=6,1 Hz) 1,82–2,02 (4H, m) 2,15 (3H, s) 2,33 (3H, s) 2,48–2,66 (2H, m) 2,93–3,04 (2H, m) 3,05–3,12 (1H, m) 3,17–3,23 (2H, m) 3,24–3,34 (2H, m) 3,35–3,42 (1H, m) 3,43–3,51 (2H, m) 3,64–3,75 (2H, m) 3,90–3,98 (2H, m) 3,99–4,07 (1H, m) 4,30–4,39 (1H, m) 6,67–6,76 (2H, m) 7,09–7,19 (2H, m) 7,95 (1H, t, J=8,2 Hz)
89	87	ESI+: 572 ¹ H-RMN (500 MHz, piridina-d5, 90°C) δ ppm 1,01–1,21 (3H, m) 1,40 (9H, s) 2,16 (3H, s) 2,36 (6H, s) 2,49–2,61 (1H, m) 2,61–2,73 (1H, m) 2,90–3,08 (3H, m) 3,32 (1H, dd, J=14,1, 7,5 Hz) 3,53 (1H, t, J=6,8 Hz) 3,58–3,70 (2H, m) 3,70–3,78 (1H, m) 3,86 (1H, dd, J=10,7, 6,7 Hz) 4,25–4,35 (1H, m) 4,35–4,46 (1H, m) 6,80 (2H, s) 7,11–7,21 (2H, m) 8,11–8,19 (1H, m)
90	5	ESI+: 536
91	5	ESI+: 608
92	5	ESI+: 616
93	5	ESI+: 592
94	5	ESI+: 600
95	5	ESI+: 608
96	5	ESI+: 588
97	5	ESI+: 600

Ej.	Syn	DAT
98	3	ESI+: 520
99	4	ESI+: 588
100	4	ESI+: 604

Aplicabilidad industrial

El compuesto de fórmula (I), o una sal de dicho compuesto, es un compuesto que tiene actividad agonista del receptor MC₄, y se puede usar como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades de la vejiga y/o el tracto urinario, en particular, vejiga hipoactiva, vejiga hipotónica, vejiga acontráctil, hipoactividad del detrusor, vejiga neurogénica, falla de la relajación uretral, disinergia detrusor–esfínter uretral externo y disfunciones de la micción en la hiperplasia prostática benigna.