



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 351 667**

(51) Int. Cl.:
C07D 239/84 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05785256 .8**
(96) Fecha de presentación : **08.08.2005**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1776349**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

(54) Título: **Derivados de 2-amino-quinazolina usados como inhibidores de β -secretasa (BACE).**

(30) Prioridad: **06.08.2004 US 599811 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2011

(73) Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Braeken, Mirielle; Boyd, Robert;**
Schulz, Mark; Reynolds, Charles, H.;
Jordan, Alfonzo; Tounge, Brett, A.;
Ross, Tina, Morgan; Bischoff, Francois, Paul;
Mercken, Marc, Hubert; Coats, Steven;
Baxter, Ellen; De Winter, Hans, Louis, Jos;
Huang, Yifang; Reitz, Allen, B.;
Luo, Chi y Pieters, Serge Maria Aloysius

(74) Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

La presente invención trata sobre nuevos derivados de 2-amino-3,4-dihidro-quinazolina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (en adelante EA), el deterioro cognitivo leve, la senilidad y/o demencia. Los compuestos de la presente invención son inhibidores de β -secretasa, también conocida como enzima que escinde el amiloide por el sitio β , BACE, BACE1, Asp2, o memapsin2.

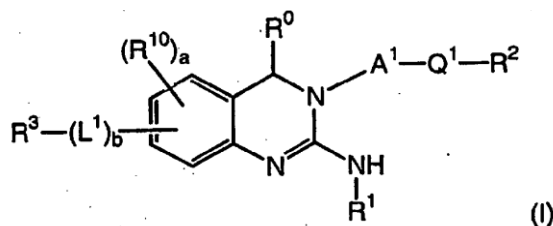
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada con el envejecimiento. Los enfermos de EA sufren déficits cognitivos, pérdida de memoria y también problemas de comportamiento, como la ansiedad. Más del 90% de los afectados con EA tienen una forma esporádica de la alteración, mientras que menos del 10% de los casos son de tipo familiar o hereditario. En Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas de 65 años padece EA, mientras que con 85 años, uno de cada dos individuos sufre esta enfermedad. La esperanza media de vida desde el diagnóstico inicial es de 7 a 10 años y los pacientes de EA requieren un exhaustivo tratamiento, o bien en una residencia asistida, que resulta muy costosa, o bien a cargo de familiares. Con el incesante número de ancianos en la población, la EA está planteando un problema médico. Las terapias disponibles actualmente para la EA tratan únicamente los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas al igual que los ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas de comportamiento asociados con esta enfermedad.

Las funciones patológicas distintivas en el cerebro de los pacientes de EA son ovillos neurofibrilares que se generan por hiperfosforilación de la proteína tau y placas amiloides que se forman por agregación del péptido β -amiloide₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$). $A\beta_{1-42}$ forma oligómeros y posteriormente fibrilas y, por último, placas amiloides. Se considera que las fibrilas son especialmente neurotóxicas y pueden ocasionar la mayoría del daño neurológico asociado con la EA. Los agentes que previenen la formación de $A\beta_{1-42}$ tienen el potencial para ser agentes modificadores de la enfermedad para el tratamiento de EA. $A\beta_{1-42}$ se genera a partir de la proteína precursora amiloidea (en inglés APP), compuesta por 770 aminoácidos. El N-terminal de $A\beta_{1-42}$ se escinde por la β -secretasa (BACE) y luego la γ -secretasa escinde el extremo C-terminal. Además de $A\beta_{1-42}$, la γ -secretasa también libera $A\beta_{1-40}$ que es el producto de escisión predominante junto con $A\beta_{1-38}$ y $A\beta_{1-43}$. Por ello, se espera que los inhibidores de BACE eviten la formación de $A\beta_{1-42}$ y que sean los agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de EA. Los inhibidores de β -secretasa son conocidos a partir de WO 2004/22523.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I)



En donde

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y CF_3 ;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxil, metilo, etilo; trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi y metil-carbonil;

A^1 se selecciona del grupo formado por etilo, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilofenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxiciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranil-n-propil, (1)-(S)-piranil-n-propil, n-butil, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexillocarbonilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniloetil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinillocarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinillocarbonil-n-propil)-n-propil.

Q^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, - NR^A -, - NR^A -C(O)-, -C(O)- NR^A -, - NR^A -C(S)-, -C(S)- NR^A -, - NR^A -SO₂-, -SO₂- NR^A -, - NR^A -SO-, -SO- NR^A -, - NR^A -C(O)O-, -OC(O)- NR^A -, -O-SO₂- NR^A -, - NR^A -SO₂-O-, - NR^A -C(O)- NR^B -, - NR^A -C(S)- NR^B - y - NR^A -SO₂- NR^B -;

en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente a partir del grupo formado por

hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxí, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxí, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonil-, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -SO₂-N(R^CR^D), 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^C y R^D se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄, aralquilo C₁₋₄, carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C₁₋₄-, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxí, oxo, carboxi, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)- aralquilo C₁₋₄, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- aralquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄ -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-S- alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^LR^M), -alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^LR^M), -NR^L-C(O)- alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^LR^M), -alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^LR^M), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxí, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, -O- alquilo C₁₋₄, -O- (tetrahidropiranil), -NH-C(O)O-CH₂-(tetrahidropiranil), -N(CH₃)-C(O)O-CH₂-(tetrahidropiranil), nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, fenilo, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde el fenil o el tetrahidropiranil se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxí, oxo, carboxi, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -OC(O)- alquilo C₁₋₄, -alquilo C₁₋₄-OC(O)- alquilo C₁₋₄, -O- aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxí, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

En donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

b es un entero de 0 a 1;

L¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR^N-, -C(O)-, -C(S)-, -alquilo C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxí)- y -(alquenilo C₂₋₄)-;

En donde R^N se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, bifenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquil-alquilo C_{1-4^-} y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con ciano, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, nitro, ciano, $-R^5$, $-O-R^5$, $-S-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-SO_2-NR^P-R^5$, $-NR^P-SO_2-R^5$, $-NH_2$, $-N(R^P)-R^5$, $-C(O)-R^5$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NR^P-R^5$, $-NR^P-C(O)-R^5$ y $-NR^P-C(O)-O-R^5$;

en donde R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} , arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4^-} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4^-} ;

en donde el arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano y nitro;

en donde R^P se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquil-alquilo C_{1-4^-} y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, $-SO_2-N(R^S R^D)$, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

a es un entero de 0 a 3;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, $-C(O)-$

$\text{NR}^{\text{V}}\text{R}^{\text{W}}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{V}}\text{R}^{\text{W}}$, $-\text{C}(\text{O})-$ alquilo C_{1-4} y $-\text{SO}_2-$ alquilo C_{1-4} ;

en donde cada R^{V} y R^{W} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; alternatively, R^{V} y R^{W} se toman junto con el átomo N al cual se unen para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturada o saturada de 5 a 6 miembros;

siempre que los halógenos en el alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o el alcoxi C_{1-4} sustituido con el halógeno se seleccione del grupo formado por cloro y fluoro;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La ilustración de la invención es una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier compuesto descrito anteriormente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica formada por la mezcla de cualquiera de las composiciones descritas anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un proceso para realizar una composición farmacéutica que incluye la mezcla de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente y un portador farmacéuticamente aceptable.

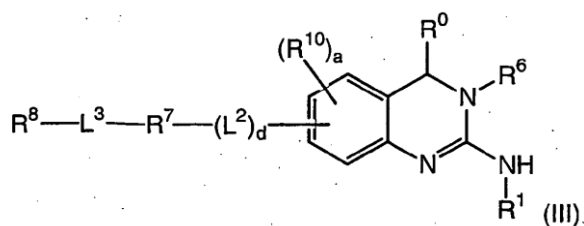
Ejemplificar la invención son los métodos para tratar un desorden mediado por la enzima β -secretasa, que incluye administrar a un sujeto que tenga esa necesidad una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

Un ejemplo de la invención es un método para tratar un desorden seleccionado a partir del grupo formado por la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, incluyendo administrar a un individuo que precise de ella una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones o compuestos farmacéuticos descritos anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquier compuesto descrito anteriormente en la preparación de un medicamento para tratar: (a) La enfermedad de Alzheimer (EA), (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia de cuerpos de Lewy, (f), síndrome de Down, (g) demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y (h) demencia asociada con beta-amiloide en un individuo que lo necesite.

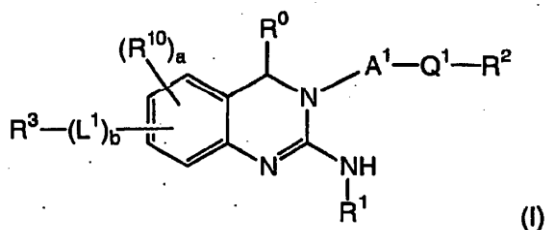
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I)



en donde $R^0, R^1, R^2, R^3, R^{10}, L^1, a, b, A^1, Q^1$ son como aquí se definen. Los compuestos de la fórmula (I) son inhibidores de la enzima β -secretasa (también conocidos como enzima que escinde el amiloide por el sitio β , BACE, BACE1, Asp2 o memapsin2) y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (en inglés MCI), senilidad, demencia, demencia de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada a la enfermedad del Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, preferentemente, enfermedad de Alzheimer.

En una realización, la presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I)



en donde

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y CF_3 ;

R^1 Se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo; trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi y metil-carbonil;

A^1 se selecciona del grupo formado por etilo, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilofenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil,

propil, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxiciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranil-n-propil, (1)-(S)-piranil-n-propil, n-butil, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexilocarboxilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniletil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil.

Q¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^A-, -NR^A-C(O)-, -C(O)-NR^A-, -NR^A-C(S)-, -C(S)-NR^A-, -NR^A-SO₂-, -SO₂-NR^A-, -NR^A-SO-, -SO-NR^A-, -NR^A-C(O)O-, -OC(O)-NR^A-, -O-SO₂-NR^A-, -NR^A-SO₂-O-, -NR^A-C(O)-NR^B-, -NR^A-C(S)-NR^B- y -NR^A-SO₂-NR^B-;

en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil- alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄-, heteroaril- alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil- alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonil, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -SO₂-N(R^CR^D), 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^C y R^D se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄-, carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C₁₋₄-, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil- alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, -C(O)- alquilo C₁₋₄-, -C(O)- aralquilo C₁₋₄-, -C(O)O- alquilo C₁₋₄-, -C(O)O- aralquilo C₁₋₄-, - alquilo C₁₋₄-C(O)O-alquilo C₁₋₄-, - alquilo C₁₋₄-S- alquilo C₁₋₄-, -C(O)-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^LR^M), -NR^L-C(O)- alquilo C₁₋₄-, -SO₂-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^LR^M), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxil, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄) amino fenilo, 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

5 en donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

b es un entero de 0 a 1;

L¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR^N-, -C(O)-, -C(S)-, - alquilo C₁₋₄, -(alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo)- y -(alqueno C₂₋₄)-;

10 en donde R^N se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, bifenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

15 en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido por ciano, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno sustituido por alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, -R⁵, -O-R⁵, -S-R⁵, -SO₂-R⁵, -SO₂-NR^P-R⁵, -NR^P-SO₂-R⁵, -NH₂ -N(R^P)-R⁵, -C(O)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR^P-R⁵, -NR^P-C(O)-R⁵ y -NR^P-C(O)O-R⁵;

20 en donde R⁵ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄, arilo, aralquilo C₁₋₄, carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquilo y heterociclil-alquilo C₁₋₄;

25 en donde el arilo, aralquilo C₁₋₄, carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, ciano y nitro;

30 en donde R^P se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₈; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

35 en donde la cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya

sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -SO₂- N(R^SR^T), 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

5 en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

a es un entero de 0 a 3;

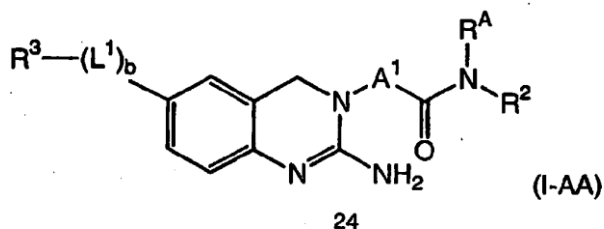
cada R¹⁰ se selecciona independientemente a partir del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄ halogenado, -C(O)-
10 NR^VR^W, -SO₂-NR^VR^W, -C(O)- alquilo C₁₋₄ y -SO₂- alquilo C₁₋₄;

en donde cada R^V y R^W se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄; alternatively, R^V y R^W se toman juntos con el átomo N al cual se unen para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturada o saturada de 5 a 6 miembros;

15 siempre que los halógenos en el alquilo C₁₋₄ halogenado o el alcoxi C₁₋₄ halogenado se seleccionen a partir de cloro o fluoro;

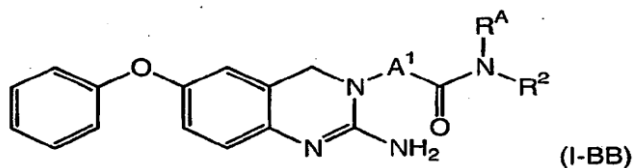
y sus sales farmacéuticamente aceptadas.

En una realización, la presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I-AA)



20 en donde A¹, R^A, R², b, L¹ y R³ son como aquí se definen. Preferentemente, en el compuesto de fórmula (I-AA), el grupo A¹ se sustituye en el átomo de carbono vinculado al átomo de nitrógeno del núcleo de quinazolina (es decir, en el átomo de carbono alfa).

En otra realización, la presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I-BB)



25 en donde A¹, R^A, R² son como aquí se definen. Preferentemente, en el compuesto de fórmula (I-BB), el grupo A¹ se sustituye en el átomo de carbono vinculado al átomo de nitrógeno del núcleo de quinazolina (es decir, en el átomo de carbono alfa).

En una realización, la presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula (I) en donde el grupo sustituyente $-(L^1)_b-R^3$ se une en la posición 6 o 7, preferentemente en la posición -6.

En una realización de la presente invención, R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metilo. En otra realización de la presente invención, R^0 es hidrógeno.

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y metil-carbonil. En otra realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo y metoxi. En otra realización de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, A^1 se selecciona del grupo formado por etil, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilfenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, 1-(4-hidroxil-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxilciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranyl-n-propil, (1)-(S)-piranyl-n-propil, n-butil, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexilcarbonilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarbonil-etil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil.

En otra realización de la presente invención, A^1 se selecciona del grupo formado por etil, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-

hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilofenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidini-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropirani)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropirani)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropirani)-n-propil, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxiciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-pirani)-n-propil, (1)-(S)-pirani)-n-propil, n-butil, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexilcarbonilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniloetil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil.

En una realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil, 1-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-(R)-ciclohexil-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilfenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(fenil)-etil, 1-(ciclohexil-carbonil-amino-metil)-etil y 1-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil-etil)-n-propil.

En una realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, 1-(R)-metil-etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil, 1-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilfenil)-n-propil y 1-(4-metoxifenil)-n-propil.

En otra realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil, 1-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-(R)-isopropil-n-propil y 1-(S)-isopropil-n-propil.

En otra realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil-, 1-n-propil-etil-, 1-(R)-n-propil-etil-, 1-(n-propil)-n-propil-, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-isopropil-etil-, 1-(n-pentil)-n-propil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-(S)-ciclohexil-etil-, 1-fenil-etil-, 1-(4-clorofenil)-n-propil-, 1-(4-metoxifenil)-n-propil-, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-fenil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil-, 1-(S)-isopropil-n-propil-, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(hidroximetil)-n-propil-, 1-(4-tetrahidropirani)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropirani)-n-propil-, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(N-ciclohexil-N-

metil-amino-carbonil)-n-propil-, 1-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil-etil)-n-propil- y 1-(S)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-n-propil.

En otra realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil, 1-n-propil-etil, 1-(R)-n-propil-etil-, 1-(n-propil)-n-propil-, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(n-pentil)-n-propil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-clorofenil)-n-propil-, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-fenil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-hidroximetil)-n-propil-, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil)-n-propil- y 1-(S)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-n-propil.

En otra realización de la presente invención, A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil-y 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil.

En una realización de la presente invención, Q¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)-, -C(O)-N(cicloalquilo)-, -C(O)-N(CH₂CH₂-O- aralquilo C₁₋₄)-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -NH-C(O)-, -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(C₁₋₄)-C(O)O-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -NH-C(O)-NH-, NH-C(S)-NH- y -NH-SO₂-NH-.

En otra realización de la presente invención, Q¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)-, -C(O)-N(cicloalquilo)-, -C(O)-N(CH₂CH₂-O- aralquilo C₁₋₄)-, -NH-, -N(alquilo C₁₋₄)-, -NH-C(O)-, -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(alquilo C₁₋₄)-C(O)O-, -NH-SO₂-, -NH-O(O)-NH- y NH-C(S)-NH-.

En otra realización de la presente invención, Q¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(isopropil)-, -C(O)-N(ciclohexil)-, -C(O)-N(CH₂CH₂-O-bencil)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -NH-C(O)-, -N(CH₃)-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-SO₂-, -NH-C(O)-NH- y NH-C(S)-NH-.

En una realización de la presente invención, Q¹ se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(ciclohexil)-, -NH-C(O)-, -NH-O(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(S)-NH y -NH-SO₂-. En otra realización de la presente invención, Q¹ se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(ciclohexilo)-, -NH-C(O)-, NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-C(O)-NH- y -NH-C(S)-NH-. En otra realización de la

presente invención, Q^1 se selecciona del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$ y $-NH-C(O)-$.

En una realización de la presente invención, Q^1 se selecciona a partir del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(etilo)-$, $-C(O)-N(ciclohexil)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-C(O)-$, $-N(CH_3)-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(CH_3)-C(O)O-$, $-NH-C(O)-NH$, $-NH-C(S)-NH$ y $-NH-SO_2-$. En otra realización de la presente invención, Q^1 se selecciona del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(etil)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(CH_3)-C(O)O-$ y $-NH-C(S)-NH$. En aún otra realización de la presente invención, Q^1 se selecciona del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$ y $-NH-C(O)-$.

En otra realización de la presente invención, Q^1 se selecciona del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(etilo)-$, $-C(O)-N(CH_2CH_2OH)-$, $-C(O)-N(ciclohexil)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-C(O)-$, $-N(CH_3)-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(CH_3)-C(O)O-$, $-NH-C(O)-NH$, $-NH-C(S)-NH$ y $-NH-SO_2-$.

En una realización de la presente invención, Q^1 se selecciona a partir del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(etilo)-$, $-C(O)-N(CH_2CH_2OH)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$, $-N(CH_3)-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(CH_3)-C(O)O-$ y $-NH-C(S)-NH$.

En otra realización de la presente invención, Q^1 se selecciona del grupo formado por $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(hidroxietyl)-$, $-C(O)-N(benciloxi-etyl)-$, $-C(O)-N(ciclohexil)-$ y $-NH-C(O)-$.

En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil- alquilo C_{1-4} , aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado- alquilo C_{1-4} , heteroaril- alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- alquilo C_{1-4} y espiro- heterociclilo;

En donde el alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro- heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, $-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-$ aralquilo C_{1-4} , $-C(O)O-$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)O-$ aralquilo C_{1-4} , - alquilo $C_{1-4}-C(O)O-$ alquilo C_{1-4} , - alquilo $C_{1-4}-S-$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-N(R^L R^M)$, - alquilo $C_{1-4}-C(O)-N(R^L R^M)$, $-NR^L-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , $-SO_2-N(R^L R^M)$, - alquilo $C_{1-4}-SO_2-N(R^L R^M)$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido por fluoro, alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido por carboxil, alcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, amino, alquiloamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, fenilo, 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

En donde el fenil se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, C(O)O- alquilo C₁₋₄, C(O)- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, fluoro sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

5 En donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil- alquilo C₁₋₄⁻, aralquilo C₁₋₄, carbociclilo parcialmente
10 insaturado- alquilo C₁₋₄⁻, heteroaril- alquilo C₁₋₄⁻, heterocicloalquil- alquilo C₁₋₄⁻ y espiro- heterociclilo;

En donde el alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro- heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por
15 halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)- aralquilo C₁₋₄, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- aralquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-C(O)O- alquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^LR^M), -NR^L-C(O)- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, fluoro sustituido por alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido por carboxi, alcoxi C₁₋₄, -O- aralquilo C₁₋₄, -O- (tetrahidropiranilo), -NH-C(O)-O-CH₂-(tetrahidropiranilo), nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄,
20 di(alquilo C₁₋₄)amino fenil y 5-tetrazolilo;

En donde el fenil o el tetrahidropiranil se sustituye opcionalmente con uno dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -OC(O)-alquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₄-OC(O)- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino,
25 alquiloamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

En donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil- alquilo C₁₋₄⁻, aralquilo C₁₋₄, carbociclilo parcialmente
30 insaturado- alquilo C₁₋₄⁻, heteroaril- alquilo C₁₋₄⁻, heterocicloalquil- alquilo C₁₋₄⁻ y espiro- heterociclilo; en donde el alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro- heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de
35 halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)- aralquilo C₁₋₄, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- aralquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^LR^M), -NR^L-C(O)- alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₆, fluoro sustituido por alquilo C₁₋₄, hidroxí sustituido por alquilo C₁₋₄, carboxi sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino o fenilo; en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por fluoro, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄ o di(alquilo C₁₋₄)amino; y en donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo C₁₋₄, heteroarilo, heterocicloalquilo, espiro-heterocicilo y heteroaril-alquilo C₁₋₄;

en donde el alquilo C₁₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, -O- aralquilo C₁₋₂, -O-(tetrahidropiraniolo), -NH-C(O)-O-CH₂-(tetrahidropiraniolo), halógeno, trifluorometilo, amino, ciano, hidroxí, oxo, carboxi, fenilo, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- aralquilo C₁₋₂, -C(O)-N(R^LR^M), -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)(cicloalquilo), -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₂-C(O)O- alquilo C₁₋₄, carboxi sustituido por alquilo C₁₋₂ y 5-tetrazolilo;

En donde el fenil o tetrahidropiraniolo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidroxí, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₂ sustituido por hidroxí, -OC(O)- alquilo C₁₋₂, - alquilo C₁₋₂-OC(O)- alquilo C₁₋₂, amino, alquiloamino C₁₋₄ y di(C₁₋₄alquilo)amino;

En donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, metilo y etilo.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo C₁₋₄, heteroarilo, heterocicloalquilo y espiro-heterocicilo; en donde el alquilo C₁₋₁₀, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados a partir de alquilo C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo, amino, ciano, hidroxí, oxo, carboxi, fenilo, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)-NH₂, -C(O)-N(alquilo C₁₋₄)(cicloalquilo), -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄ o -C(O)O- alquilo C₁₋₄; en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, alquiloamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄) amino.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, isopentilo, 3-n-heptilo, n-nonilo, amino-

metilo, carboxi-metilo-, 2-amino-etilo, 2-ciano-etil, 4-carboxi-n-butilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 3-amino-n-propil, 3,3,3-trifluoro-n-propil, 3,3,3-trifluoro-isobutil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-(S)-carboxi-2-hidroxi-etil, 1-(1-(R)-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-(R)-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-(S)-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-(R)-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(1-(S)-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(1-(R)-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, 2-fenil-ciclopropil, ciclopentil-metil, ciclopentil-etil, 1-(1-aminocarbonil-ciclopropil), 4-hidroxi-ciclohexil, 4-carboxi-ciclohexil, cis-(4-carboxi)-ciclohexil, trans-(4-carboxi)-ciclohexil, 3-carboxi-ciclohexil, cis-(3-carboxi)-ciclohexil, 4-ciano-ciclohexil, 4-metoxi-carbonil-ciclohexil, 3-metoxi-carbonil-ciclohexil, cis-(3-metoxi-carbonil)-ciclohexil, 4-etoxi-carbonil-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-metoxi-carbonil-ciclohexil, (1)-(R)-((4S)-metoxi-carbonil-ciclohexil, 2-metil-ciclohexil, 4-metil-ciclohexil, 4-n-pentil-ciclohexil, 4-t-butil-ciclohexil, (1)-(S)-2-(R)-metil-ciclopentil, 3-metoxi-ciclohexil, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 4-trifluorometil-ciclohexil, 4-oxo-ciclohexil, 1-(4-benciloxi-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-benciloxi-carbonil-ciclohexil), 1-(4-amino-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-amino-carbonil-ciclohexil), 1-(4-metilamino-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-metilamin-carbonil-ciclohexil), 1-(4-(5-tetrazolil)-ciclohexil), fenilo, bencilo, fenil-etil, 3-carboxi-metil-bencil, 3-metoxi-carbonil-metil-bencil, 4-carboxifenil, 3-ciano-fenil, 4-metil-fenilo, 4-t-butil-fenil, 4-n-butil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-dimetilamino-fenil, 4-(metilcarboniloamino)-fenil, 1-naftil-metil, 1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil), 4-bifenilo, benzhidrido, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 2-(R)-adamantiol, 2-(S)-adamantilo, N-piperidinilo, 1-(2-carboxi-piperidinil), 1-(S)-2-carboxi-piperidinil, 1-(2-metoxi-carbonil-piperidinil), 1-(S)-2-metoxi-carbonil-piperidinil, 4-(1-metilocarbonil)-piperidinil, 3-(2,5-dimetil-furil), 4-tetrahidropirani, 4-(2-fenil-tiazolil)-metil, 4-(1-fenil-pirazolil)-metil, 5-(3-metil-isoxazolil)-metil, 3-(5-fenil-isoxazolil)-metil, 1-(2-carboxi-pirrolidinil), 1-(S)-(2-carboxi-pirrolidinil), 1-(2-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)-pirrolidinil), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il, 2-(biciclo[2.2.1]heptilo), 1-(3-n-pentil-biciclo[2.2.2]-octilo, 2-biciclo[2.2.2]octilo, 2-(R)-biciclo[2.2.2]octilo, 2-(S)-biciclo[2.2.2]octilo, 5-tetrazolil-metil, 2-imidazolil-metil, 5-imidazolil-metil, 4-piridil-metil, 3-(1,2,4-triazolil)-metil, 1-(2-carboxi-octahidroindolil), 1-(S)-(2-carboxi-octahidroindolil), 1-(2-metoxi-carbonil-octahidroindolil), 1-(S)-2-metoxi-carbonil-octahidroindolil, 2R-(3R,4S,5R-tri(carbonilo de metiloxi)-6R-(carbonilo de metiloxi-metil)-tetrahidropirani)oxi-etil, 2R-(3S,4S,5R-trihidroxi-6R-(hidroxi-metil)-tetrahidropirani)oxi-etil y 3-(2R-(3S,4S,5R,6R-tetrahidroxi-tetrahidropirantil)-metoxi-carbonil-amino)-n-propil.

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, isopentilo, 3-n-heptilo, n-nonilo, amino-metil, 2-amino-etil, 2-ciano-etil, 4-carboxi-n-butil, 3-n-heptil, 4-n-heptil, 3-amino-n-propil, 3,3,3-trifluoro-n-propil, 3,3,3-trifluoro-isobutilo, ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

cicloheptilo, 2-fenil-ciclopropil, ciclopentil-metil, ciclopentil-etil, 1-(1-aminocarbonil-ciclopropil), 4-hidroxi-ciclohexil, 4-carboxi-ciclohexil, cis-(4-carboxi)-ciclohexil, trans-(4-carboxi)-ciclohexil, 4-metoxi-carbonil-ciclohexil, 4-etoxi-carbonil-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-metoxi-carbonil-ciclohexil, (1)-(R)-((4S)-metoxi-carbonil-ciclohexil, 2-metil-ciclohexil, 4-metil-ciclohexil, 4-n-pentil-ciclohexil, 4-t-butil-ciclohexil, (1)-(S)-2-(R)-metil-ciclopentil, 3-metoxi-ciclohexil, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 4-trifluorometil-ciclohexil, 4-oxo-ciclohexil, fenilo, bencilo, fenil-etil, 3-ciano-fenil, 4-metil-fenil, 4-t-butil-fenil, 4-n-butil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-dimetilamino-fenil, 4-(metilcarboniloamino)-fenil, 1-naftil-metil, 1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil), 4-bifenil, bencihidrido, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 2-(R)-adamantilo, 2-(S)-adamantilo, N-piperidinilo, 1-(2-metil-piperidinil), 1-(4-metil-piperidinil), 1-(4-isopropil-piperidinil), 4-(1-metilcarbonil)-piperidinil, 3-(2,5-dimetil-furil), 4-tetrahidropiranilo, 4-(2-feniltiazolil)-metil, 4-(1-fenil-pirazolil)-metil, 5-(3-metil-isoxazolil)-metil, 3-(5-fenil-isoxazolil)-metil, 1-(2-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)-pirrolidinil), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il, 2-(biciclo[2.2.1]heptil), 1-(3-n-pentil-biciclo[2.2.2]octilo, 2-biciclo[2.2.2]octilo, 2-(R)-biciclo[2.2.2]octilo y 2-(S)-biciclo[2.2.2]octilo.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por isopropil, n-butilo, t-butilo, 1-etil-n-pentil, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, 2-metil-ciclohexilo, 3-metoxi-ciclohexilo, fenilo, feniletil-, 4-(1-metil-piperidinil), 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 1-adamantilo y 2-adamantilo.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por isopropilo, t-butilo, 1-etil-n-pentil, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, 2-metil-ciclohexilo, fenilo, 4-(1-metil-piperidinil), 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 1-adamantilo y 2-adamantilo.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por isopentilo, 4-n-heptilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentil-metil-, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 1-adamantilo y 2-adamantilo.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona del grupo formado por carboxi-metil, 2-cianoetilo-, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butilo, ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil-, 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-eti), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(-carboxi-2-benciloxi-etil), trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 3-metoxi-ciclohexil, 4-hidroxi-ciclohexil, 1-cis-(3-carboxi-ciclohexil), 4-carboxi-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexil), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexil), 4-(etoxi-carbonil)-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-

carbonil)-ciclohexil, trans-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexil, 1-4-oxo-ciclohexil, 1-cis-(4-amino-carbonil-ciclohexil), fenil, 2-metoxifenil, 2-metilofenil, bencilo, feniloetil-, benzhidrilo, 4-(1-isopropil)-piperidinilo, 4-(1-metil-piperidinil), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranilo), 5-(3-metil-isoxazolilo)-metil, 1,4-oxaespino[4.5]dec-8-il y 5-tetrazolil-metil.

5 En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por 2-cianoetil-, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil-, trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenilo)-ciclopentilo), 3-metoxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexilo), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexilo), 4-(etoxi-carbonilo)-ciclohexilo, cis-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, trans-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, 1-4-oxo-ciclohexilo, fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilofenilo, bencilo, feniloetil-, benzhidrilo, 4-(1-isopropil)-piperidinilo, 4-(1-metil-piperidinilo), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranilo), 5-(3-metil-isoxazolilo)-metilo y 1,4-oxaespino[4.5]dec-8-il.

15 En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por carboxi-metil, isopropilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil-, 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etilo), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etilo), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etilo), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etilo), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 3-metoxi-ciclohexil, 4-hidroxi-ciclohexil, 1-cis-(3-carboxi-ciclohexilo), 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexilo), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexilo), cis-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, trans-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, 1-cis-(4-amino-carbonil-ciclohexil), fenil, 2-metilofenilo, feniloetil-, 4-(1-metil-piperidinilo), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranilo), 5-(3-metil-isoxazolilo)-metilo y 5-tetrazolil-metilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por isopropilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil-, trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenilo)-ciclopentilo), 3-metoxi-ciclohexilo, 4-hidroxi-ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexilo), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexilo), cis-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, trans-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo, fenilo, 2-metilofenilo, feniloetil-, 4-(1-metil-piperidinilo), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranilo) y 5-(3-metil-isoxazolil)-metilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por carboxi-metilo, isobutilo, isopentilo, 1-(1-(R)-carboxi-2-hidroxi-etilo), 1-(1-(R)-carboxi-2-t-butoxi-etilo), 1-(1-(S)-carboxi-2-benciloxi-etilo), ciclopentilo, ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexilo), 1-adamantilo y 2-adamantilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por isobutilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexilo), 1-adamantilo y 2-adamantilo.

En una realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S(O)₀₋₂-, -C(O)-, -C(S)-, -alquilo C₁₋₄- y (alquilo C₁₋₄sustituido por hidroxilo)-. En otra realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -CH₂- y C(OH)-. En otra realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -CH₂- y C(OH)-.

En una realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)- y -O-. En otra realización de la presente invención, L^1 es -O-.

En una realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)- y -(O)-. En otra realización de la presente invención, L^1 es -(O)-.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, alquilo C₁₋₄, bifenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido por ciano, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno sustituido por alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, -R⁵, -O-R⁵, -S-R⁵, -NH₂, -N(R^P)-R⁵, -C(O)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR^P-R⁵, -NR^P-C(O)-R⁵, -NR^P-C(O)O-R⁵ y -SO₂-NR^P-R⁵.

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona a partir del grupo formado por alqueno C₂₋₆, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado y heteroarilo; en donde el arilo o grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -S- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, -C(O)-NH₂, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -NH- alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄, -NH-C(O)-O-aralquilo C₁₋₄, -SO₂-NH- alquilo C₁₋₄ o -SO₂-NH-fenilo.

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por of n-penten-1-il, fenilo, 2-hidroxio-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 4-fluorofenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxio-fenilo, 4-metoxio-fenilo, 3,5-dimetoxio-fenilo, 2,6-dimetoxio-fenilo, 2-isopropil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-fluoro-6-metoxio-fenilo, 2-metoxio-5metil-fenilo, 2-metoxio-5-fluoro-fenilo, 3-(hidroximetil)-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-(metilcarboniloamino)-fenilo, 2-(t-butiloaminosulfonilo)-fenilo, 2-(aminocarbonilo)-fenilo, 2-(metilosulfoniloamino)-fenilo, 3-(metilcarbonil)-fenilo, 3-(benciloxycarboniloamino)-fenilo, 3-(N-(ciclohexilometilo)-amino)-fenilo, 3-(fenilosulfoniloamino)-fenilo, 2-naftilo, 1-ciclohexenilo, 1-

ciclopentenilo, 2-bifenilo, 5-pirimidinilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo y 3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazolil).

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenil, 2-metoxifenil, 3-(benciloxi-carbonil-amino)-fenil, 3-(N-(ciclohexil-metil)-amino)-fenil y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-metoxifenil, 3-(benciloxi-carbonil-amino)-fenil y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil. En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo y 2-metoxifenilo

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilofenilo, 3-metilofenilo, 2-metoxi-fenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 3-hidroximetil-fenilo y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenilo. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilofenilo, 3-metilofenilo, 2-metoxi-fenilo y 2-fluoro-6-metoxifenilo. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxi-fenilo.

En una realización de la presente invención, R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} , arilo, aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo y cicloalquil-alquilo C_{1-4} ; en donde el arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientes seleccionados de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, alquiloamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano o nitro.

En una realización de la presente invención, R^P se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y aralquilo C_{1-4} ; en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclico, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, alquiloamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, $-SO_2-N(R^S R^T)$, 5-tetrazolilo o 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona); y en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

En una realización de la presente invención, R^{10} se selecciona del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno; que los halógenos en el alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno se seleccionen de fluoro o cloro. En otra realización de la presente invención, R^{10} se selecciona del grupo formado por halógeno. En otra realización de la presente invención, R^{10} es fluoro.

En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y metilcarbonilo. En otra realización de la presente invención, R^1 es

hidrógeno. En una realización de la presente invención, R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metoxi.

En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-8} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , arilo, aralquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-
 5 alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquilo y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4^-} ; en donde el alquilo C_{1-8} , cicloalquilo, arilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con de uno a tres halógeno, alquilo C_{1-4} , $-SO_2-NH_2$ o fenilo.

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por trifluorometilo, metilo, etilo, isobutilo, t-butilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 2-etil-n-hexilo, ciclopentilo,
 10 ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, ciclopropil-metilo, 4-aminosulfonil-feniloetilo, benzcidrilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 2-(R)-adamantilo, 2-(S)-adamantilo, 2-decahidro-isoquinolinilo, 2-(1-metil-pirrolidinilo)-etilo, 1-piperidinilo y 4-(1-metil-piperidinilo).

En una realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, t-butilo y ciclohexilo. En una realización de la presente invención, R^2 se
 15 selecciona del grupo formado por isobutilo y ciclohexilo. En otra realización de la presente invención, R^2 es ciclohexilo.

En una realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -NH-, - alquilo C_{1-4^-} y -alquenilo C_{2-4^-} . En otra realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -NH-, -CH(CH₃)- y -CH=CH-. En otra
 20 realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S- y -NH-. En otra realización de la presente invención, L^1 se selecciona del grupo formado por -O- y -S-.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo; en
 25 donde el cicloalquilo o arilo, ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del halógeno, hidroxilo, carboxi, ciano, nitro, amino, alquiloamino C_{1-4} , di(alquiloamino C_{1-4}), alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con ciano, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, -O-arilo, -O-
 30 aralquilo C_{1-4} , -S- alquilo C_{1-4} , $-SO_2-$ alquilo C_{1-4} , -C(O)- alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(alquilo C_{1-4}), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})₂, -NH-C(O)- alquilo C_{1-4} , -C(O)-NH-alquilo C_{1-4} , -NH-SO₂- alquilo C_{1-4} , -NH-SO₂-fenilo, arilo, aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, cicloalquil- alquilo C_{1-4^-} , heteroarilo, heteroaril- alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquilo o heterocicloalquil- alquilo C_{1-4^-} ; y en donde el arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo sustituyente, ya sea solo o como
 35 parte de un grupo sustituyente, se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por n-pentilo, isopentilo, isobutilo, isopropil, ciclopentilo, ciclopentil-metilo, fenilo, 2-hidroxi-fenil, 3-carboxi-fenil, 2-ciano-fenil, 2-nitro-fenil, 2-bromo-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 2,6-dicloro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenilo, 2-etil-fenil, 4-isopropil-fenil, 3,4-dimetil-fenil, 3,5-
 5 dimetil-fenil, 2,6-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2,6-dimetoxi-fenil, 2-etoxi-fenil, 3-etoxi-fenil, 2-isopropoxi-fenil, 2-metoxi-5-metil-fenil, 2-metoxi-6-metil-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 2-metiltio-fenil, 4-metiltio-fenil, 2-hidroximetil-fenil, 2-cianometil-fenil, 2-(aminocarbonilo)-fenil, 4-(aminocarbonilo)-fenil, 2-(dimetilaminocarbonilo)-fenil, 3-(dimetilamino)-fenil, 4-(dimetiloamino)-fenil, 2-allyl-6-metil-fenil, 2-allyl-6-etoxi-fenil, 2-metil-6-n-propil-
 10 fenil, 3-(metilcarboniloamino)-fenil, 2-(metilaminocarbonil)-fenil, 2-(metilcarbonilo)-fenil, 4-(metilcarboniloamino)-fenil, 2-(aminocarbonilmetilo)-fenil, 2-(metilsulfonil)-fenil, (3-(2-metoxi-4-metil-fenil)-sulfonilamino)-fenil, 3-(2,4,6-trimetilfenilosulfoniloamino)-fenil, 3-(fenilsulfoniloamino)-fenil, 2-(t-butilaminosulfonil)-fenil, 2-(t-butilocarbonilamino)-5-metoxi-fenil, 3-(fenilsulfoniloamino)-fenil, 2-fenoxi-fenil, 3-fenoxi-fenil, 2-benciloxi-fenil, 2-(2-bencitiazolil)-5-metoxi-fenil, 2-(2-bencitiazolilo)-fenilo, 2-(1-
 15 pirrolilo)-fenilo, 3-(2-quinolinil)-fenilo, 2-(1-pirrolidinil-metil)-fenilo, 2-ciclopentil-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(4-morfolinilo)-fenilo, 3-metoxi-bencilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftil), 2-bifenilo, 3-bifenilo, 2-bifenil-metilo, 3-piridilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 4(3,5-dimeti-isoxazolil), 4-pirazolilo, 3-tienilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-indolilo y 3-benzotienilo.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-
 20 bromofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-hidroxi-fenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-metiltio-fenilo, 2-cianometil-fenil, 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil, 3-(2,4,6-trimetilofenil-sulfonil-amino)-fenil, (3-(2-metoxi-4-metil-fenilo)-sulfonil-amino)-fenil, 2-(t-butil-carbonil-amino)-5-metoxi-fenil, 1-naftilo, 3-tienilo y 4-(3,5-dimetiloisoxazolilo).

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-
 25 bromofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-hidroxi-fenil, 2-hidroximetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 2-etoxi-fenil, 2-metiltio-fenil, 2-cianometil-fenil, 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil, 1-naftilo y 3-tienilo. En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-metoxi-fenil, 2-etoxi-fenil y 1-naftilo.

En una realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por
 30 fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-hidroximetil-fenil, 2-metilfenilo, 3-metilofenilo, 2,6-dimetilofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-trifluorometilofenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-metil-fenil, 2-nitrofenilo, 2-cianofenilo, 2-cianometil-fenil, 2-fenoxi-fenil, 2-(metil-carbonil-amino)-fenil, 2-(amino-carbonilo)-fenil, 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil, 2-(t-butil-amino-sulfonil)-fenil, 2-(t-butil-carbonil-amino)-5-metoxi-fenil, 4-(3,5-dimetil-soxazolil), 1-naftilo, 3-tienilo y 3-piridilo.

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por

fenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 3-metilofenilo, 2-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 2-cianometil-fenilo, 2-(t-butil-carbonil-amino)-5-metoxifenilo, 1-naftilo y 3-tienilo.

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por
5 -2-metoxifenilo y 2-etoxifenilo.

En una realización de la presente invención, R^A se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} , aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} y heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} ; en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo
10 o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, alquiloamino C_{1-4} o di(alquilo C_{1-4})amino.

En una realización de la presente invención, R^{10} se selecciona del grupo formado por
15 hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno y alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno; siempre que los halógenos en el alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o el alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno se seleccionen del grupo formado por cloro y fluoro.

En una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) en donde R^3 es diferente al alquilo C_{1-6} . En otra realización de la presente invención, R^3 es diferente
20 a alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con $-C(O)-NR^P$ -cicloalquilo, preferentemente, R^3 es diferente a alquilo C_{1-6} , en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye con $-C(O)-NR^P-R^5$. En otra realización de la presente invención, R^3 es cicloalquilo no sustituido, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En otra realización de la presente invención R^3 es un arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde los sustituyentes son como aquí se
25 definen.

En una realización de la presente invención son compuestos seleccionados de la fórmula (I) seleccionada del grupo formado por los compuestos enumerados en las Tablas 1-6 de más abajo.

En una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) cuyo K_i , tal y
30 como se mide según el procedimiento descrito en el Ejemplo 159, es inferior o igual a aproximadamente $1\mu M$, preferentemente, inferior o igual a aproximadamente $250\mu M$, más preferentemente, inferior o igual a aproximadamente $100nM$, aún más preferentemente, inferior o igual a aproximadamente $50nM$.

En una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I), cuyo IC_{50} , tal
35 y como se mide según el procedimiento descrito en el Ejemplo 158, es inferior o igual a aproximadamente $1\mu M$ preferentemente, inferior o igual a aproximadamente $250nM$, más

preferentemente, inferior o igual a 50nM.

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluidas aquellas en donde los sustituyentes se seleccionan para una o más variables aquí definidas (e. g. R^0 , R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , L^1 , a, b, A^1 , Q^1 , etc.) se seleccionan independientemente para ser un sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionado de la lista completa como aquí se define.

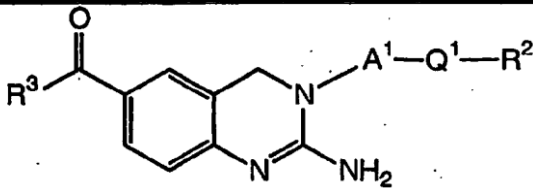
Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en las Tablas 1 hasta la 6 de más abajo. A menos que se indique de otra forma, todos los compuestos se prepararon como mezclas de estero-isómeros.

Para los grupos sustituyentes a través de dos puntos dentro de las estructuras en las Tablas de más abajo, por ejemplo A^1 , Q^1 , L^1 , etc., el grupo sustituyente se identifica como si se hubiera incorporado en la estructura que encabeza la tabla. Por ello, por ejemplo en la Tabla 1 en donde A^1 es 1-(ciclohexil)-n-propil-, los átomos de carbono 1- y 3- del n-propil están vinculados a grupos de nitrógeno y Q^1 respectivamente y el ciclohexilo se vincula al 1-carbono del n-propilo.

De manera similar, cuando Q^1 es $-C(O)-N(CH_3)-$, el carbonilo se vincula a A^1 y el nitrógeno del metiloamino se vincula al grupo R^2 .

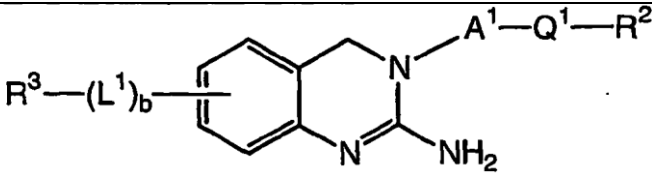
Además, a menos que se indique de otro modo, cualquier grupo sustituyente terminal está vinculado a la posición-1. Por ello, por ejemplo, 4-fluorofenilo corresponde con un grupo fenilo vinculado a la posición-1 y sustituido con un grupo de fluoro en la posición-4 y podría definirse alternativamente como 1-(4-fluorofenilo).

Tabla 1: Compuestos de la Fórmula (I)

				
Núm. ID	A^1	Q^1	R^2	R^3
1	-etil-	$-C(O)-N(CH_3)-$	ciclohexilo	fenilo
2	-etil-	$-C(O)-N(CH_3)-$	ciclohexilo	4-fluoro-fenilo
3	-etil-	$-C(O)-N(CH_2CH_3)-$	ciclohexilo	fenilo
4	-etil-	$-C(O)-N(CH_3)-$	cicloheptilo	fenilo
5	-etil-	$-C(O)-N(CH_3)-$	cicloheptilo	4-fluoro-fenilo
6	-etil-	$-C(O)-N(CH_2CH_3)-$	ciclohexilo	4-fluoro-fenilo
7	-etil-	$-NH-C(O)-$	ciclohexilo	fenilo
8	-n-propil-	-O-	fenilo	fenilo

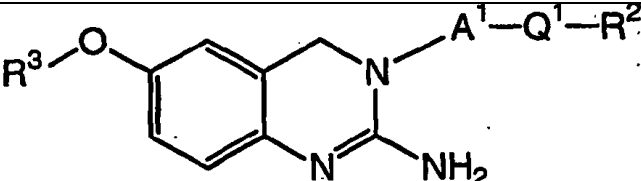
10	-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
12	-etil-	-C(O)-N(ciclohexilo)-	fenilo	fenilo
13	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	fenilo	fenilo
15	-n-propil-	-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
18	-etil-	-O-	metilo	fenilo
22	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	isopropil	fenilo
23	-etil-	-N(CH ₃)-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
24	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclopentilo	fenilo
25	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclopentilo	4-fluoro-fenil
27	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
30	-n-butil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
31	-n-butil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
39	-etil-	-C(O)-N(ciclohexil)-	ciclohexilo	fenilo
40	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	feniloetil-	fenilo
41	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-adamantilo	fenilo
42	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-naftil-metil-	fenilo
43	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	bencilo	fenilo
45	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil)	fenilo
46	-n-butil-	-C(O)-N(ciclohexil)-	ciclohexilo	fenilo
47	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	bencilo	fenilo
48	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-adamantilo	fenilo
50	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	feniloetil-	fenilo
51	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-naftil-metil-	fenilo
54	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftilo)	fenilo
57	-etil-	-SO ₂ -N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo

TABLA 2: Compuesto de la fórmula (I)

				
Núm. ID	A ¹	Q ¹	R ²	(L ¹) _b
35	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	7-C(O)-

753	1-(S)- (ciclohexil)-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	5-O-
754	1-(S)- (ciclohexil)-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	7-O-

Tabla 3: Compuestos de la Fórmula (I)

				
Núm. ID	A ¹	Q ¹	R ²	R ³
19	-n-butil-	-C(O)- N(ciclohexilo)-	ciclohexilo	fenilo
20	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
65	-etil-	-C(O)O-	-etil-	fenilo
71	-etil-	-SO ₂ -N(CH ₃)-	ciclohexil	3-(benciloxi- carbonil-amino)- fenil
75	-n-butil-	-C(O)- N(ciclohexilo)-	ciclohexil	3-(benciloxi- carbonil-amino)- fenil
79	-etil-	-N(CH ₃)-	-etil-	fenilo
80	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	fenilo
84	1-(N-ciclohexil-N- metil-amino- carbonil-etil)-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
85	1-ciclohexil-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
86	1-(n-propil)-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
90	1-(n-propil)-n-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo

	propil-			
91	1-(n-propil)-n-propil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
96	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	3-(N-(ciclohexil-metil-amino)-fenilo
101	-n-butil-	-NH-C(O)O-	t-butilo	fenilo
103	-n-propil-	-NH-C(O)O-	t-butilo	fenilo
105	1-(n-propil)-n-butil-	-C(O)-N(etilo)-	ciclohexilo	fenilo
106	1-(n-propil)-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(1-metil-piperidinilo)	fenilo
107	1-(ciclohexil-carboniloamio-metilo)-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
108	-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
109	-etil-	-NH-SO ₂ -	4-metil-fenilo	fenilo
111	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
112	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	fenilo
113	-n-butil-	-C(O)- N(ciclohexilo)-	ciclohexilo	3-(fenil-sulfonil-amino)-fenilo
114	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	3-(fenil-sulfonil-amino)-fenilo
115	-n-butil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
116	-n-butil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	fenilo
121	-etil-	-NH-C(O)-	isopropil	fenilo
122	-etil-	-NH-C(O)-	1-etil-n-pentilo	fenilo
123	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopropilo	fenilo
127	1-(n-propil)-n-propil-	-C(O)-N(etil)-	ciclohexilo	fenilo
128	1-(n-propil)-n-propil-	-C(O)-NH-	cicloheptilo	fenilo
129	1-(n-propil)-n-propil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
130	-etil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	fenilo
131	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
133	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	3-(benciloxi-

				carbonil-amino)- fenilo
134	-etil-	-NH-SO ₂ -	n-propilo	fenilo
135	-etil-	-NH-SO ₂ -	n-butilo	fenilo
137	1-(n-propil)-n-butil-	-C(O)-NH-	cicloheptilo	fenilo
139	-etil-	-NH-C(O)-	2-fenil- ciclopropil	fenilo
140	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-etil-	fenilo
141	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	fenilo
142	-etil-	-NH-C(O)-	n-nonilo	fenilo
143	-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclopropilo	fenilo
144	-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	fenilo
148	1-(n-pentil)-n- propil	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
149	1-(n-pentil)-n- propil	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
150	1-(n-pentil)-n- propil	C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
151	1-fenil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
152	1-fenil-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
154	-etil-	-NH-C(O)-	fenilo	fenilo
155	-etil-	-NH-C(O)-	feniletil-	fenilo
156	-etil-	-NH-C(O)-	4-t-butil-fenil	fenilo
157	-etil-	-NH-C(O)-	4-t-butil-fenil	fenilo
177	-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
178	-etil-	C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
179	-etil-	-C(O)- N(isopropil)	ciclohexilo	fenilo
180	-etil-	-C(O)- N(isopropil)	ciclohexilo	fenilo
181	-etil-	-C(O)- N(isopropil)	isopropilo	fenilo
182	-etil-	-NH-C(O)-	4-n-pentil-ciclohexilo	fenilo
183	-etil-	-NH-C(O)-	4-n-heptilo	fenilo
184	-etil-	-NH-C(O)-	4-t-butil-ciclohexilo	fenilo

189	-etil-	-NH-C(O)-	4-dimetilamino-fenil	fenilo
190	-etil-	-NH-C(O)-	isobutilo	fenilo
191	-etil-	-NH-C(O)-	4-metil-ciclohexilo	fenilo
194	-etil-	-NH-C(O)-	1-(3-n-pentil-biciclo[2.2.2]-octilo)	fenilo
195	-etil-	-NH-C(O)-	4-bifenilo	fenilo
196	-etil-	-NH-C(O)-	1-(1-(4-clorofenilo)-ciclopentilo)	fenilo
199	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
200	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-N(isopropil)-	ciclohexilo	fenilo
201	1-isopropil-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
202	1-isopropil-etil-	-C(O)-N(isopropil)-	ciclohexilo	fenilo
205	-etil-	-NH-C(O)-NH-	fenilo	fenilo
206	-etil-	-NH-C(O)-NH-	1-adamantilo	fenilo
207	-etil-	-NH-C(O)-	benzhidrilo	fenilo
208	1-(n-octilo)-n-propil-	-C(O)-NH-	cicloheptilo	fenilo
210	1-(n-octilo)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
214	-etil-	-NH-C(S)-NH-	1-adamantilo	fenilo
215	-etil-	-NH-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
216	-etil-	-NH-C(O)-	2-metoxi-fenilo	fenilo
217	-etil-	-NH-C(O)-	3-metoxi-fenilo	fenilo
218	-etil-	-NH-C(O)-	2-metil-ciclohexilo	fenilo
219	-etil-	-NH-C(O)-	3-metoxi-ciclohexilo	fenilo
220	-etil-	-NH-C(O)O-	isopropilo	fenilo
221	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	fenilo
257	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)O-	t-butilo	fenilo
258	1-fenil-etil-	-NH-C(O)O-	t-butilo	fenilo
288	-n-butil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	3,5-dimetoxi-fenilo
294	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
295	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	fenilo
297	1-(4-cloro-fenil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
298	1-(4-metoxi-fenil)-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo

	n-propil-			
299	1-fenil-etil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
300	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
301	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	isopropilo	fenilo
302	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	4-n-heptilo	fenilo
303	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	fenilo
304	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	bencihidrido	fenilo
311	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil	fenilo
312	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
313	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-NH-	ciclohexilo	2-isopropilo-fenil
314	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	fenilo
317	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	fenilo
318	1-(n-propil)-etil-	-NH-C(O)-O	t-butilo	fenilo
319	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-O	fenilo	fenilo
341	1-fenil-etil	-NH-C(O)-O	3-n-heptilo	fenilo
342	1-fenil-etil-	-NH-C(O)-O	ciclohexilo	fenilo
343	1-(n-propil)-etil	-NH-C(O)-O	ciclohexilo	fenilo
346	1-(S)-ciclohexil-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
365	-etil-	-C(O)-NH-	1-adamantilo	fenilo
366	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo-etilo	fenilo
367	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)O-	t-butilo	fenilo
386	1-(R)ciclohexil-n-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
388	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)	isopentilo	fenilo
389	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	isobutilo	fenilo
390	1-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentilo)	fenilo
391	1-ciclohexil-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
392	1-ciclohexil-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	fenilo
393	1-ciclohexil-n-propil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil	fenilo
394	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	3-(fenil-sulfonil-

				amino)-fenil
400	1-ciclohexil-etil-	-C(O)-NH-	2-(biciclo[2.2.1]heptil)	fenilo
401	1-isopropil-etil	-C(O)-NH-	ciclohexilo	fenilo
402	1-isopropil-etil	-C(O)-NH-	2-adamantilo	fenilo
403	-n-propil	-NH-	ciclohexilo	fenilo
420	1-(4-biphenil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
421	1-(4 metil-fenil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
425	-etil-	-N(CH ₃)-C(O)-	t-butilo	fenilo
426	-etil-	-N(CH ₃)-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
427	-etil-	-NH-	ciclohexil-metil-	fenilo
428	-n-propil-	-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
429	-etil-	-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
444	1-(R)-isopropil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
450	1-(S)-isopropil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
452	1-(1-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil-	-C(O)-	N-piperidinilo	fenilo
465	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2,6-dimetoxi-fenilo
466	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2-isopropil-fenilo
484	1-(S)-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
485	1-(R)-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
486	1-(S)-metil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
495	1-(R)-metil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
504	1-(2-metil-piperidinil-	-C(O)-	2-metil-piperidinilo	fenilo

	carbonil-n-propil)- n-propil-			
511	-etil-	-C(O)-NH-	trans-2-metil- ciclohexil-	fenilo
528	1-(S)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
529	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2,6-difluoro- fenilo
532	1-(4-metil- piperidinil- carbonil-n-propil)- n-propil-	-C(O)-	4-metil- piperidinyll	fenilo
553	1-(S)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
554	1-(S)-n-propil- etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
555	1-(S)-n-propil- etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
557	1-(R)-hidroxi- metil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
558	1-(S)-hidroxi- metilo)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
561	1-(R)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
562	1-(R)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
563	1-(R)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	isobutilo	fenilo
564	1-(R)-isopropil- etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	fenilo
601	1-(R)-n-propil- etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
602	1-(R)-n-propil- etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	fenilo
603	1-(R)-n-propil-	-NH-C(O)-	isopentilo	fenilo

	etil-			
614	1-(R)-(4-hidroxi-bencilo)-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
615	1-(R)-(4-hidroxi-bencilo)-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	fenilo
616	1-(S)-(4-hidroxi-bencilo)-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
618	-etil-	-C(O)-N(CH ₃)-	2-adamantilo	fenilo
619	1-(4-tetrahidropiranilo)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
632	1-(4-hidroxiciclohexil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
633	1-(R)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-tetrahidropiranilo	fenilo
634	1-(S)-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonilo)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
636	2-(S)-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
637	2-(R)-ciclohexil-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
638	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-tetrahidropiranilo	fenilo
639	1-(R)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-hidroxiciclohexilo	fenilo
709	1-(S)-tetrahidropiranil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
710	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il	fenilo
711	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-4-oxo-ciclohexilo	fenilo
712	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-hidroxiciclohexilo	fenilo

714	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-carboxi-ciclohexilo	fenilo
728	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(1-isopropil)-piperidinilo	fenilo
730	1-(S)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
731	1-(S)-(cis-4-hidroxi-ciclohexilo)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
732	1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
736	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(hidroxi-etil)-	ciclohexilo	fenilo
737	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-etoxi-carbonil-ciclohexilo	Fenilo
738	1-(dimetil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	fenilo
739	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
740	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	trans-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
741	-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	1-carboxi-ciclohexilo	fenilo
742	1-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(etoxi-carbonilo)-ciclohexilo	fenilo
743	1-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-carboxi-ciclohexilo	fenilo
744	1-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	cis-(4-metoxi-carbonilo)-ciclohexilo	fenilo

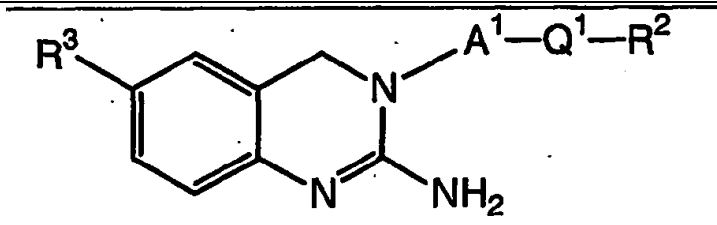
	propil-		ciclohexilo	
745	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
746	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	trans-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
747	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-NH-	trans-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexilo	fenilo
748	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
749	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil-	-C(O)-N(hidroxietilo)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
750	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-N(hidroxietilo)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
751	1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-	-C(O)-N(benciloxi-etilo)-	cis-(4-carboxi)-ciclohexilo	fenilo
752	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(carboxi)-n-butilo	fenilo
760	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(4-benciloxi-carbonil-ciclohexilo)	fenilo
761	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo)	fenilo
762	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₂ CH ₂ OH)-	1-cis-(4-metoxi-carbonil-ciclohexilo)	fenilo
763	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(4-etoxi-carbonil-ciclohexilo)	fenilo

764	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(4-amino- carbòhil- ciclohexilo)	fenilo
765	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(4- metiloamino- carbonil- ciclohexilo)	fenilo
766	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(4-carboxi- fenilo)	fenilo
767	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	carboxi-metil-	fenilo
768	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)- N(ciclohexilo)-	carboxi-metil-	fenilo
769	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(4-ciano- ciclohexilo)	fenilo
770	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(4-(5-tetrazolilo)- ciclohexilo)	fenilo
771	1-(S)-(4-tetrahidro- piranil)-n-propil	-C(O)-NH-	1-(S)-(1-carboxil-2- hidroxi-etilo)	fenilo
773	1-(S)-(4-tetrahidro- piranil)-n-propil	-C(O)-NH-	1-(R)-(i-carboxil-2- hidroxi-etilo)	fenilo
774	1-(S)-(4-tetrahidro- piranil)-n-propil	-C(O)-NH-	1-(R)-(1-carboxil-2-t- butoxi-etilo)	fenilo
775	1-(S)-(ciclohexilo)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	3-(metoxi-carbonil- metilo)-bencilo	fenilo
776	1-(S)-(ciclohexil)-n- propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(3-carboxi)- ciclohexilo	fenilo
777	1-(S)-(ciclohexilo)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-cis-(3-metoxi- carbonilo)- ciclohexilo	fenilo
778	1-(S)-(ciclohexilo)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	3-(carboxi-metil- bencilo	fenilo
779	1-(S)-(ciclohexil)- n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(R)-(1-metoxi- carbonil-2-benciloxi- etilo)	fenilo

780	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etilo)	fenilo
781	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etilo)	fenilo
782	1-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil	-C(O)-NH-	1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etilo)	fenilo
783	1-(S)-(4-tetrahidropiranilo)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etilo)	fenilo
784	1-(S)-(4-tetrahidropiranilo)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(R)-(1-carboxi-2-benciloxi-etilo)	fenilo
785	1-(S)-(4-tetrahidropiranilo)-n-propil	-C(O)-NH-	1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etilo)	fenilo
786	1-(S)-(4-tetrahidropiranilo)-n-propil	-C(O)-N(CH ₃)-	1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etilo)	fenilo
787	1-(S)-(ciclohexil)-n-propil)	-C(O)-N(ciclohexilo)-	5-tetrazolil-metil-	fenilo
788	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	2-imidazolil-metil-	fenilo
789	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	4-piridil-metil-	fenilo
790	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	3-(1,2,4-triazolilo)-metil-	fenilo
791	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-	1-(S)-(2-carboxipirrolidinilo)	fenilo
792	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-	1-(S)-(2-metoxi-carbonil-piperidinilo)	fenilo
793	1-(S)-	-C(O)-	1-(S)-(2-metoxi-	fenilo

	(ciclohexilo)-n-propil		carbonil-octahidroindolilo)	
794	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-	1-(S)-(2-carboxi-piperidinilo)	fenilo
795	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-	1-(S)-(2-carboxi-octahidroindolilo)	fenilo
796	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	5-imidazolil-metil-	fenilo
797	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	2R-(3R,4S,5R-tri(metil-carboniloxi)-6R-(metil-carboniloxi-metilo)-tetrahidropiranilo)oxi-etil-	fenilo
798	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	2R-(3S,4S,5R-trihidroxi-6R-(hidroxi-metilo)-tetrahidropiranilo)oxi-etil-	fenilo
799	1-(S)-(ciclohexilo)-n-propil	-C(O)-N(ciclohexilo)-	3-(2R-(3S,4S,5R,6R-tetrahidroxi-tetrahidropiranilo)-metoxi-carbonil-amino)-n-propil-	fenilo

Tabla 4: Compuestos de la Fórmula (I)

				
Núm. ID	A¹	Q¹	R²	R³
37	-etil-	-C(O)-N(CH₃)-	ciclohexilo	3-(6-fluoro benzo[d]isoxazole)

226	1-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	4-metoxi-fenil
227	1-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	2-metoxi-fenil
487	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-metoxi-fenil
488	-etil-	-NH-C(O)-	1-(amino-carbonilo)-ciclopropil	2-metoxi-fenil
490	-etil-	-NH-C(O)-	amino-metil-	2-metoxi-fenil
491	-etil-	-NH-C(O)-	4-(1-(metil-carbonil)-piperidinilo)	2-metoxi-fenil
493	-etil-	-NH-C(O)-	amino-etil-	2-metoxi-fenil
494	-etil-	-NH-C(O)-	3-amino-n-propil	2-metoxi-fenil
506	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	2-metoxi-fenil
515	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	fenilo
530	1-(R)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	ciclohexilo	2-metoxi-fenil
535	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-fluoro-fenil
536	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-cloro-fenil
537	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-metil-fenil
538	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-hidroxi-fenil
539	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-(metil-sufonil-amio)-fenil
540	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-metiltio-fenil
541	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-(metil-carbonil-amino)-fenil
542	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-(t-butil-amino-sulfonilo)-fenil
543	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-(amino-carbonilo)-fenilo

544	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-bifenil
545	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	2-fluoro-6-metoxi-fenil
556	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2-metoxi-fenil
567	-etil-	-NH-C(O)-	3-ciano-fenil	5-pirimidinilo
568	-etil-	-NH-C(O)-	3-ciano-fenil	n-penten-1-il
569	-etil-	-NH-C(O)-	n-propilo	5-pirimidinilo
570	-etil-	-NH-C(O)-	n-propilo	4-piridilo
571	-etil-	-NH-C(O)-	n-propilo	n-penten-1-il
572	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	5-pirimidinilo
573	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	4-piridilo
574	-etil-	-NH-C(P)-	t-butilo	n-penten-1-il
575	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	5-pirimidinilo
576	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	4-piridilo
577	-etil-	-NH-C(O)-	ciclohexilo	n-penten-1-il
578	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil-	fenilo
580	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil-	n-penten-1-il
582	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil-	3-(metil-carbonil)-fenil
583	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil-	3-idroksimetil-fenil
584	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentil-metil-	3-trifluorometil-fenil
586	-etil-	-NH-C(O)-	3-(2,5-dimetil-furil)	fenil
587	-etil-	-NH-C(O)-	3-(2,5-dimetil-furil)	n-penten-1-il
588	-etil-	-NH-C(O)-	3-(2,5-dimetil-furil)	3-(metil-carbonil)-fenil
589	-etil-	-NH-C(O)-	3-(2,5-dimetil-furilo)	3-idroksimetil-fenil
590	-etil-	-NH-C(O)-	3-(2,5-dimetil-furilo)	3-trifluorometil-fenil

591	-etil-	-NH-C(O)-	4-(metil-carbonil-amino)-fenilo	fenil
592	-etil-	-NH-C(O)-	4-(metil-carbonil-amino)-fenilo	n-penten-1-il
593	-etil-	-NH-C(O)-	4-(metil-carbonil-amino)-fenilo	3-idroksimetil-fenil
594	-etil-	-NH-C(O)-	4-(metil-carbonil-amino)-fenilo	3-trifluorometil-fenil
595	-etil-	-NH-C(O)-	bencilo	fenil
596	-etil-	-NH-C(O)-	bencilo	n-penten-1-il
598	-etil-	-NH-C(O)-	bencilo	3-(metil-karbonilo)-fenil
599	-etil-	-NH-C(O)-	bencilo	3-idroksimetil-fenil
600	-etil-	-NH-C(O)-	bencilo	3-trifluorometil-fenil
610	-etil-	-C(O)-NH-	cikloheksilo	2-metoksi-fenil
623	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	4-fluoro-fenil
624	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	4-fluoro-fenil
625	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	3-kloro-fenil
626	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	4-kloro-fenil
627	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	3-metil-fenil
628	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	4-metil-fenil
629	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	2,6-difluoro-fenil
630	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	2-metoksi-5-metil-fenil
631	-etil-	-NH-C(O)-	cikloheksilo	2-metoksi-5-fluoro-fenil
635	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2-fluoro-fenil
642	-etil-	-NH-C(O)-	ciklobutilo	2-fluoro-fenil
643	-etil-	-NH-C(O)-	ciklopentilo	2-fluoro-fenil
644	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	2-fluoro-fenil
645	-etil-	-NH-C(O)-	n-propilo	2-fluoro-fenil
646	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	2-fluoro-fenil
647	-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	2-fluoro-fenil

648	-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	2-fluoro-fenil
649	-etil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	2-cloro-fenil
650	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	2-cloro-fenil
651	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	2-cloro-fenil
652	-etil-	-NH-C(O)-	n-propil	2-cloro-fenil
653	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	2-cloro-fenil
654	-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	2-cloro-fenil
655	-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	2-cloro-fenil
656	-etil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	2-metil-fenil
657	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	2-metil-fenil
658	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	2-metil-fenil
659	-etil-	-NH-C(O)-	n-propil	2-metil-fenil
660	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	2-metil-fenilo
661	-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	2-metil-fenilo
662	-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	2-metil-fenilo
663	-etil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	2-naftilo
664	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	2-naftilo
665	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	2-naftilo
666	-etil-	-NH-C(O)-	n-propilo	2-naftilo
667	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	2-naftilo
668	-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	2-naftilo
669	-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	2-naftilo
670	-etil-	-NH-C(O)-	ciclobutilo	3-quinolinilo
671	-etil-	-NH-C(O)-	ciclopentilo	3-quinolinilo
672	-etil-	-NH-C(O)-	1-adamantilo	3-quinolinilo
673	-etil-	-NH-C(O)-	n-propil	3-quinolinilo
674	-etil-	-NH-C(O)-	t-butilo	3-quinolinilo
675	-etil-	-NH-C(O)-	isopentilo	3-quinolinilo
676	-etil-	-NH-C(O)-	3-n-heptilo	3-quinolinilo
678	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-n-propil	2-metil-fenil
679	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-isobutilo	2-metilorfenil
680	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-n-	2-fluoro-fenil

			propil	
681	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-isobutilo	2-fluoro-fenil
682	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-n-propil	2-cloro-fenil
683	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-isobutilo.	2-cloro-fenil
684	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-n-propil	fenilo
685	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-isobutil	fenilo
686	-etil-	-NH-C(O)-	3,3,3-trifluoro-n-propil	2-naftilo
687	-etil-	-NH-C(O)-	4-tetrahidro-piranil	2-fluoro-fenil
688	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	2-fluoro-fenil
689	-etil-	-NH-C(O)-	4-tetraidro-piranil	2-cloro-fenil
690	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	2-cloro-fenil
691	-etil-	-NH-C(O)-	4-(1-metilcarbonilo)-piperidinilo	2-cloro-fenil
692	-etil-	-NH-C(O)-	1-(3-metoxi-ciclohexil)	2-cloro-fenil
693	-etil-	-NH-C(O)-	4-tetraidro-piranil	2-metil-fenil
694	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	2-metil-fenil
695	-etil-	-NH-C(O)-	4-(1-metilcarbonilo)-	2-metil-fenil

			piperidinilo	
696	-etil-	-NH-C(O)-	3-metoxi-ciclohexil	2-metil-fenil
697	-etil-	-NH-C(O)-	3-tetrahidroxi-piranil	2-metoxi-fenil
698	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	2-metoxi-fenil
699	-etil-	-NH-C(O)-	4-tetrahidro-piranil	2-fluoro-6-metoxi-fenil
700	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	2-fluoro-6-metoxi-fenil
701	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	fenilo
702	-etil-	-NH-C(O)-	4-(1-metilocarbonilo)-piperidinilo	fenilo
703	-etil-	-NH-C(O)-	3-metoxi-ciclohexil	fenilo
704	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	1-ciclohexenilo
705	-etil-	-NH-C(O)-	4-(1-metilocarbonilo)-piperidinilo	1 -ciclohexenilo
706	-etil-	-NH-C(O)-	3-metoxi-ciclohexil	1 -ciclopentenilo
707	-etil-	-NH-C(O)-	4-trifluoro-metil-ciclohexilo	1-ciclopentenilo
716	1-(S)-ciclohexil-n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(2-fenil-tiazolil)-metil-	2-metoxi-fenil
717	1-(S)-ciclohexil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(1-fenil-	2-metoxi-fenil

	n-propil-		pirazolilo)-metil-	
718	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	5-(3-metil- isoxazolilo)- metil-	2-metoxi-fenil
719	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	3-(5-fenil- isoxazolil)-metil-	2-metoxi-fenil
720	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	2-cianoetil-	2-metoxi-fenil
721	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	feniloetil-	2-metoxi-fenil
722	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-(2-fenil- tiazolil)-metil-	2-fluoro-fenil
723	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	5-(3-metil- isoxazolil)-metil-	2-fluoro-fenil
724	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	3-(5-fenil- isoxazolil)-metil-	2-fluoro-fenil
725	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	2-cianoetil-	2-fluoro-fenil
726	1-(S)-ciclohexil- n-propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	4-metil- piperidinil	2-fluoro-fenil
727	1-(S)-ciclohexil-n- propil-	-C(O)-N(CH ₃)-	feniloetil-	2-fluoro-fenil

Tabla 5: Compuestos de la Fórmula (I)

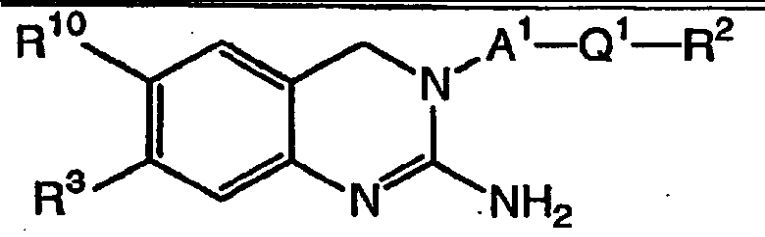
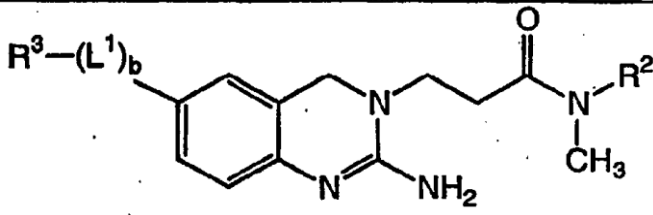
					
Núm. Id.	R ¹⁰	A ¹	Q ¹	R ²	R ³
617	H	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2-metoxi-fenil
620	F	-etil-	-C(O)-NH-	2-adamantilo	2-metoxi-fenil

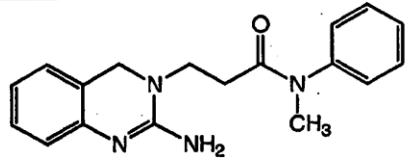
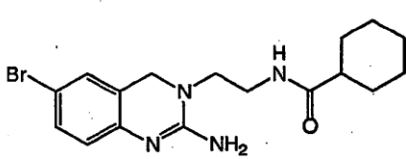
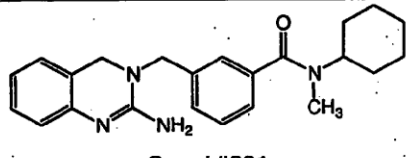
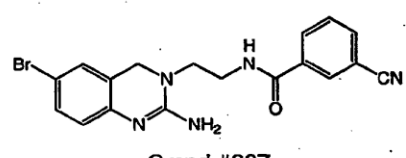
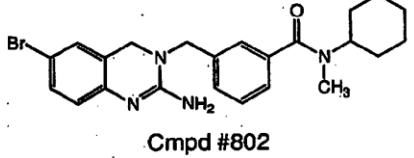
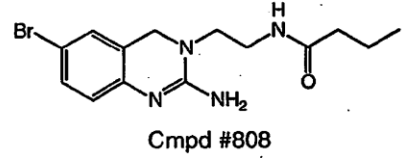
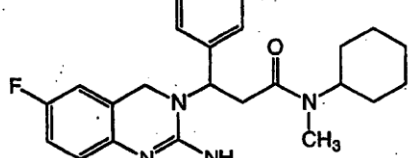
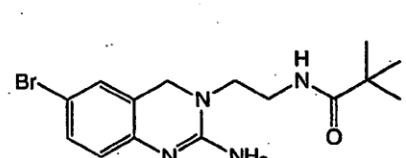
Tabla 6: Compuestos de la Fórmula (I)

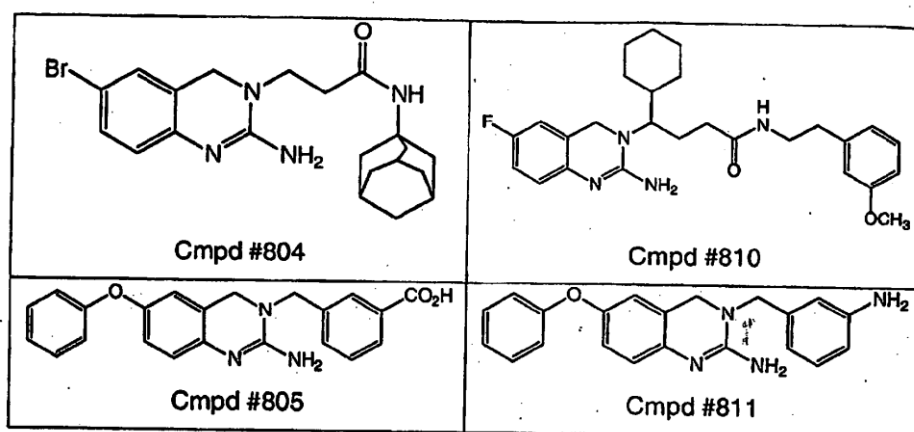
				
Núm	R ²	(L ¹) _b	R ³	Núm. Id.
32	ciclohexilo	-C(OH)-	fenilo	32
36	ciclohexilo	-CH ₂ -	fenilo	36

La Tabla 14 de más abajo enumera derivados e intermedios representativos en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención.

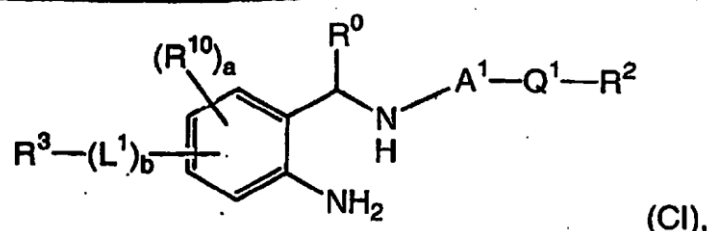
5

Tabla 14: Productos intermedios o derivados

 Cmpd #800	 Cmpd #806
 Cmpd #801	 Cmpd #807
 Cmpd #802	 Cmpd #808
 Cmpd #803	 Cmpd #809



La presente invención se dirige además a los compuestos de la fórmula (CI),



en donde $R^0, R^2, R^3, R^{10}, L^1, a, b, Q^1$ son como aquí se definen. A^1 es como se define para la Fórmula I, pero no es etilo, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil o (1)-(S)-metil-etil. Los compuestos de la fórmula (CI) resultan útiles como intermediarios en la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención.

Tal y como aquí se utiliza, a menos que se indique de otro modo, el término “halógeno” significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Tal y como aquí se emplea, a menos que indique de otra forma, el término “**alquilo**” tanto si se utiliza solo o como parte de un grupo sustituyente incluye cadenas rectas y ramificadas. Por ejemplo los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropil, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. De manera similar, el término “alquilo C_{1-4} ” incluirá cadenas rectas y ramificadas que incluyan de uno a ocho átomos de carbono. El término “**alquilo**” también puede abarcar radicales polivalentes donde se indique en la especificación y en las reivindicaciones.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se observe de otro modo, “**alcoxi**” implicará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descrita anteriormente. Por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, los términos **"alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno"** y **"alquilo C₁₋₄ halogenado "**, significará un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que incluya de uno a cuatro átomos de carbono, en donde el alquilo se sustituye con uno o más, preferentemente de uno a cinco, más preferentemente de uno a tres átomos halógenos. Preferentemente, el halógeno se selecciona del grupo formado por cloro y fluoro.

De manera similar, los términos **" alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno"** y **" alcoxi C₁₋₄ halogenado"** significarán cualquier grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que incluya de uno a cuatro átomos de carbono, en donde el alcoxi se sustituye con uno o más, preferentemente de uno a cinco, más preferentemente de uno a tres átomos de carbono. Preferentemente, el halógeno se selecciona del grupo formado por cloro y fluoro.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxil"** significará un alquilo C₁₋₄ de cadena recta o ramificada, en donde alquilo C₁₋₄ se sustituye con uno o más, preferentemente de uno a tres grupos de hidroxil, más preferentemente de uno a dos grupos de hidroxil. Más preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ se sustituye con un grupo hidroxil. Preferentemente, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ tiene un átomo de carbono terminal, el grupo hidroxil está vinculado a dicho átomo de carbono terminal.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxil"** significará un alquilo C₁₋₄ de cadena recta o ramificada, en donde alquilo C₁₋₄ se sustituye con uno o más, preferentemente de uno a tres grupos de carboxil, más preferentemente de uno a dos grupos de carboxil. Más preferentemente, el grupo alquilo C₁₋₄ se sustituye con un grupo carboxil. Preferentemente, en donde el grupo alquilo C₁₋₄ tiene un átomo de carbono terminal, el grupo carboxil está vinculado a dicho átomo de carbono terminal.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo **"arilo"** se referirá a estructuras completas conjugadas completas de anillos aromáticos como el fenilo, naftilo y similares.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, **" aralquilo C₁₋₄"** significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con cualquier grupo arilo como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniloetilo, fenilopropilo, naftilometilo y similares. A menos que se observe de otro modo, el grupo **"aralquilo C₁₋₄"** está vinculado a través de la porción alquilo. Por ejemplo, feniloetil- está vinculado a través del átomo de carbono terminal para el grupo etilo (es decir, fenilo -CH₂-CH₂-).

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"cicloalquilo"** significará cualquier sistema de anillo saturado monocíclico, bicíclico,

punteado o unido por espiral. Los ejemplos idóneos, incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norboranilo, adamantilo, espiropentano, 2,2,2-biciclooctilo y similares. A menos que se observe de otro modo, los grupos **"cicloalquilo"** no contiene heteroátomos N, O o S.

5 Tal y como aquí se describe, a menos que se observe de otro modo, el término **"carbociclilo parcialmente insaturado"** significará un sistema de anillo estable monocíclico, bicíclico, policíclico, punteado o unido en espiral que contenga al menos un átomo de carbono que no forme parte de una unión insaturada (es decir, una unión doble o triple) o cualquier sistema de anillos bicíclico, policíclico, punteado o unido en espiral, parcialmente aromático
10 (e.g. benzo-fusionado). Los ejemplos idóneos incluyen, pero no se limitan a 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo, fluorenilo, 9,10-dihidroantraceno, indanilo, y similares. A menos que se observe de otro modo, los grupos de **"carbociclilo parcialmente insaturados"** no contienen heteroátomos N, O o S.

Tal y como aquí se define, a menos que se observe de otro modo **"heteroarilo"** implicará
15 cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por O, N y S, que contenga opcionalmente de uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo formado por O, N y S. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de tal forma que el resultado sea una estructura estable.

20 Los ejemplos de grupos idóneos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizino, indolilo, isoindolinilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, bencitazolilo, purinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalacilo, quinazolinilo, quinoxalinilo,
25 naftiridinilo, pteridinilo, tetrazolilo, triazolilo, y similares. Los grupos de heteroaril preferentes incluyen furilo, tienilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, bencimidazolilo y tetrazolilo.

Tal y como aquí se emplea, el término **"heterocicloalquilo"** una estructura parcialmente insaturada o saturada monocíclica de cinco a siete miembros que contenga al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por O, N y S, que contenga opcionalmente de uno
30 a tres heteroátomos independientemente seleccionados del grupo formado por O, N y S; o un sistema de anillo bicíclico parcialmente aromático (por ejemplo benzo-fusionado) parcialmente insaturado o saturado de nueve a diez miembros) que contengan al menos un heteroátomo seleccionado del grupo formado por O, N y S, que contengan opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo formado por O, N y S.
35 El grupo de heterocicloalquilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de forma que el resultado sea una estructura estable.

Ejemplos de grupos idóneos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditanilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritanilo, indolinilo, cromenilo, 3,4-metiloenedioxifenilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, tetrahidropiranilo, azepinilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxanilo y similares. Los grupos de heterocicloalquilos preferentes incluyen piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo (preferentemente tetrahidropiran-2-il o tetrahidropiran-6-il) y azepinilo.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término "**espiroheterocicilo**" implicará cualquier estructura de anillo unida en espiral en donde dicha estructura contenga al menos un heteroátomo seleccionado de O, S o N. Los ejemplos idóneos incluyen, pero no se limitan a 1,4-dioxaespiro[4.5]decilo, 1-oxa-4-azaespiro[4.5]decilo, 1-tia-4-azaespiro[4.5]decilo, 1,4-diazaespiro[4.5]decilo, 1,3-diazaespiro[4.5]dec-2-eno y 1-oxa-azaespiro[4.5]dec-2-eno. Los grupos preferentes espiroheterocicilo incluyen



(es decir, 1,4-dioxaespiro[4.5]decilo).

Tal y como aquí se emplea, la marca "*" implicará la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo particular es "**sustituido**" (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, más preferentemente de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando sea posible más de uno de esos sustituyentes, éstos pueden ser los mismos o diferentes entre ellos.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que aquí se dan no se cualifican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad aquí dada está concebida para referirse al valor real dado y también significa referirse a la aproximación a dicho valor dado que de manera razonable se deducirá basándose en la técnica habitual de la materia, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones de medición y/o experimentadas para cada valor dado.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo "**solvente aprótico**" significará cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos idóneos incluyen, pero no están limitados a DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano,

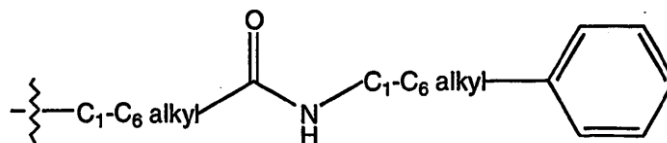
diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"grupo saliente"** significará un grupo o átomo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos idóneos incluyen, pero no se limitan a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

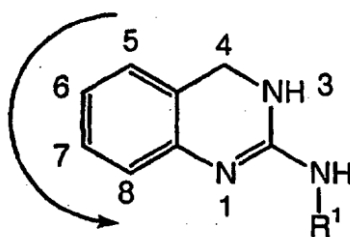
Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"grupo protector de nitrógeno"** significará un grupo que puede unirse a un átomo protector de nitrógeno para proteger a dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse rápidamente después de la reacción. Los grupos idóneos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, carbamatos – grupos de la fórmula $-C(O)O-R$ en donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniloetilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas – grupos de la fórmula $-C(O)-R'$ en donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo – grupos de la fórmula $-SO_2-R''$ en donde R'' es por ejemplo toloilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzeno, y similares. Otros grupos idóneos protectores de nitrógeno pueden encontrarse en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1999.

Tal y como aquí se emplea, a menos que se indique de otro modo, el término **"grupo protector de oxígeno"** significará un grupo que pueda unirse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede eliminarse rápidamente después de la reacción. Los ejemplos idóneos incluyen, pero no se limitan a, metilo, bencilo, trimetilsililo, *terc*-butilodimetilsililo, acetato, 1-etoxietilo y similares. Otros grupos idóneos protectores de nitrógeno pueden encontrarse en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991.

Bajo la nomenclatura estándar utilizada a través de esta publicación, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil-(alquilo C_{1-6})-aminocarbonil-(alquilo C_{1-6})-" se refiere a un grupo de la fórmula



A menos que se indique de otro modo, la posición en la que los grupos sustituyentes en los compuestos de la fórmula (I) vinculados al núcleo del amino-quinazolina se indicará de la manera siguiente:



Las abreviaciones utilizadas en la especificación, especialmente los Esquemas y Ejemplos son los siguientes:

Ac	= Acetilo (es decir, -C(O)-CH ₃)
ACN	= Acetonitrilo
EA	= Enfermedad de Alzheimer
AgOAc	= Acetato de plata
BACE	= β-secretasa
BH(OAc) ₃	= Triacetoxiborohidruro
BOC o Boc	= <i>t</i> -Butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	= Anhídrido de Boc.
Cbz	= Carbobenciloxi
DBU	= 1,8-iazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	= N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
DCE	= 1,2-Dicloroetano
DCM	= Diclorometano
DEA	= Dietiloamina
DEAD	= Dietil azodicarboxilato
DIAD	= Diisopropilazodicarboxilato
DIPE	= Éter de diisopropilo
DIPCDI	= 1,3-Diisopropilcarbodiimida
DIPEA o DIEA	= Diisopropiletilamina
DMA	= N,N-Dimetilacetamida
DMAP	= 4-N,N-Dimetilaminopiridina
DME	= Dimetoxietano
DMF	= N,N-Dimetilformamida
DMSO	= Dimetilsulfoxido
dppf	= 1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno
EDC	= clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida
EDCI	= cloridato de 1-(3-Dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida
Et	= Etilo (-CH ₂ CH ₃)

Et ₃ N	= Trietiloamina
Et ₂ O	= Dietiléter
EtOAc	= Etanoato de etilo
EtOH	= Etanol
HOAc	= Ácido acético
HATU	= O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N",N"-Tetrametilo Uronium Hexafluorofosfato
HBTU	= O-Benzotriazol-1-il-N, N, N', N'-tetrametilouronium hexafluorofosfato
HEPES	= Ácido 4-(2-Hidroxietyl)-1-Piperizine Etano sulfónico
HOBT o HOBt	= 1-Hidroxibenzotriazol
HPLC:	= Cromatografía Líquida de Alta Eficacia
LAH	= Hidruro de litio y aluminio
Onda μ	= Microonda
MCPBA	= Ácido 2-(4-Cloro-2-metilfenoxi)acético
Me	= Metilo
MeCN	= Acetonitrilo
MeOH	= Metanol
MeONH ₂ HCl	= Hidrocloruro de O-metilhidroxilamina
MTBE	= Éter de metilo terc-butílico
Na(OAc) ₃ BH	= Triacetoxiborohidruro sódico
NH ₄ OAc	= Acetato de amonio
NMR	= Resonancia magnética nuclear
OXONE [®]	= Sal triple de monopersulfato de potasio
Pd-C o Pd/C	= Catalizador de paladio sobre carbono
Pt-C or Pt/C	= Catalizador de platino sobre carbono
Pd ₂ (OAc) ₂	= Acetato de paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	= Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂	= Dicloro[1,1'-Bis(difenilofosfino)ferroceno]paladio
Pd(PPh ₃) ₄	= paladio tetrakis(trifenilofosfina) (0)
Pd(PCy ₃) ₂ Cl ₂	= Diclorobis(triciclohexilofosfina)paladio
PTSA o p-TsOH	= Monohidruro de ácido <i>p</i> -Toluenosulfónico
q. s.	= Quantum Sufficiat (Suficiente cantidad)
RP-HPLC	= Cromatografía Inversa Líquida de Alta Eficacia
RT o rt	= Temperatura ambiente

SPE	= Extracción en fase sólida
t-BOC o Boc	= Terc-Butoxicarbonilo
TDA-1	= Tris(3,6-Dioxaheptilo)amina
TEA	= Trietilamina
TEMPO	= Radical libre 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA	= Ácido trifluoroacético
THF	= Tetrahidrofurano
TLC	= Cromatografía en capa fina

El término “**sujeto**” como aquí aparece, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que sea o haya sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

5 El término “**cantidad terapéuticamente efectiva**” tal y como aquí se emplea, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro sanitario, que incluya alivio de los síntomas de la enfermedad o del desorden tratado.

10 Tal y como aquí se emplea, el término “**composición**” está concebido para abarcar un producto que incluya los ingredientes especificados en las cantidades indicadas y también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes específicos en las cantidades especificadas.

En los casos donde los compuestos según esta invención tengan al menos un
15 **centro quiral** pueden existir como enantiómeros. En los casos donde los compuestos posean dos o más centros quirales pueden existir adicionalmente como **diaestereómeros**. Debe entenderse que tales isómeros y sus mezclas están incluidas en el ámbito de la presente invención. Preferentemente, cuando en un compuesto de esta invención esté presente un enantiómero, el enantiómero está presente en el exceso enantiomérico superior
20 a o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente, a un exceso enantiomérico superior a o igual al 90%, aún más preferentemente aproximadamente el 95%, todavía más preferentemente, un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 98%, más preferentemente, a un exceso enantiomérico superior a o igual a aproximadamente el 99%. De manera similar, en los casos donde un compuesto de la presente invención sea un
25 diaesteroisómero, el diaesteroisómero está presente en un exceso diaesterosimétrico superior o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente a un exceso diaesterosimétrico superior o igual a aproximadamente el 90%, aún más preferentemente, a un exceso diaesterosimétrico superior o igual a aproximadamente el 95%, aún más

preferentemente, a un exceso diaesterosimétrico superior o igual al 98%, más preferentemente, a un exceso diaesterosimétrico superior o igual a aproximadamente el 99%.

Algunas formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales están concebidas para que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes y dichos solvatos también están concebidos para ser abarcados dentro del ámbito de esta invención.

Los expertos en la materia reconocerán que en donde un paso de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo dentro de una variedad de solventes o sistemas solventes, dicho paso de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de solventes o sistemas solventes idóneos.

En los casos donde los procesos para la preparación de los compuestos según la intervención den lugar a la mezcla de esteroisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparativa y recristalización. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales bien por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros por medio de técnicas estándar, tales como la formación de pares diasteroméricos por formación de sal con un ácido activo ópticamente, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o (+)-ácido di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccional y regeneración de una base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de éteres diasteroméricos o amidas, seguidos por la separación cromatográfica y la eliminación del quiral auxiliar.

Alternativamente, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, será necesario y/o deseable proteger a los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de los módulos implicados. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier fase idónea posterior utilizando métodos conocidos en la técnica.

La presente invención incluye dentro de este ámbito **profármacos** de los compuestos de esa invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que ya son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto exigido. Por tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administrar”

abarcará el tratamiento de varios desórdenes descritos en el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que no pueda divulgarse específicamente, pero que se convierta en el compuesto específico *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados profármacos idóneos se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden, por ejemplo, formarse por medio de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como el ácido hidrociorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en los casos donde los compuestos de la invención porten una fracción ácida, sus sales idóneas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de los metales alcalinos, por ejemplo, sales potásicas o sódicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por ello, las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen lo siguiente:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsiloato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisiloato, estolato, esiloato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicoliloarsanilato, hexiloresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocioruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesiloato, bromurometilato, nitratometilato, sulfatometilato, mucato, napsiloato, nitrato, sal de amonio N-metiloglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, saliciloato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosiloato, trietioduro y valerato.

Los ácidos representativos y las bases que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen lo siguiente:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroácético, aminoácidos aciloados, ácido adípico, ácido algánico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprilóico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilosulfurico, ácido etano-1,2-

disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentístico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicoico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, 5 ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítrico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido saliciloico, ácido 4-amino-saliciloico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, 10 ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, p-ácido toluenosulfónico y ácido undeciloénico; y

las bases incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietiloamina, 2-(dietiloamina)-etanol, etanolamina, etilenediamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazole, L-lisina, hidróxido de 15 magnesio, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

La presente invención incluye además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las 20 composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención descritos aquí como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando estrechamente el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede asumir una amplia variedad de formas según la ruta deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto, para 25 preparaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores idóneos y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromáticos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores idóneos y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes 30 desintegradores y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o ser queratinizado de forma que se module una mayor zona de absorción. Para administración parenteral, el portador consistirá normalmente en agua estéril y podrán añadirse otros ingredientes para incrementar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones inyectables o soluciones también pueden prepararse 35 utilizando portadores acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más

compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico según las técnicas de compuestos farmacéuticos convencionales, cuyo portador puede asumir una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parental, tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en la forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones líquidas orales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, portadores idóneos y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromáticos, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales, como polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, *gelcaps* y comprimidos, los portadores idóneos y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o queratinizados con técnicas estándar. Para parenterales, el portador incluirá normalmente agua estéril a través de otros ingredientes, por ejemplo, para fines como añadir solubilidad o para conservación. Las suspensiones inyectables también pueden prepararse, en cuyo caso, pueden utilizarse los portadores líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis efectiva como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares de aproximadamente 0.1-1000 mg y pueden darse a una dosis de a partir de aproximadamente 0.1-500 mg/kg/día. Sin embargo, las dosis podrán variarse según los requisitos de los pacientes, la intensidad de la condición tratada y el compuesto empleado. Puede emplearse el uso de o bien administración diaria o dosificación posperiódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosis unitarias a partir de comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, granulados, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosol dosificado o esprays líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma idónea para administración semanal o mensual; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principal ingrediente activo se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tableteo convencional como almidón, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o olerresinas y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para
5 formar una composición de preformulación que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o una sal derivada farmacéuticamente aceptable. Cuando se refiera a estas composiciones de preformulación como homogénea, significa que el ingrediente activo está disperso uniformemente a través de la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas
10 como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida de preformulación sólida se subdivide en presentaciones de dosis unitarias del tipo descrito anteriormente que contiene de 0.1 a aproximadamente 1000 mg, preferentemente, de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 500mg del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otra forma para
15 proporcionar una presentación en dosis que permita la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden incluir un componente interno de dosificación y uno externo de dosificación, siendo este último en la forma de un envoltorio sobre el anterior. Los dos componentes pueden separarse por medio de una capa entérica que sirva para resistir la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase
20 intacto al duodeno o se retrase en la liberación. Puede emplearse una variedad de material para dichas capas entéricas o recubrimientos, como materiales que incluyan un número de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o por inyección incluyen soluciones
25 acuosas, idóneamente jarabes aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite y emulsiones aromatizadas con aceites alimenticios aceites de semilla de algodón, aceite de sésamo, de coco, de cacahuete y también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes idóneos de dispersión o suspensión para las suspensiones acuosas incluyen oleorresinas naturales y sintéticas como tragacanto, acacia, alginato, dextran,
30 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

El método para tratar los desórdenes del sistema nervioso central descrito en la presente invención también puede llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que incluya cualquiera de los compuestos que aquí se definen y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener
35 aproximadamente 0.1 mg y 1000 mg, preferentemente aproximadamente de 50 a 500 mg, del compuesto y puede constituirse en una forma idónea para el modo de administración

seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizadores, dulcificantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones idóneas para la administración oral incluyen formas sólidas, como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluye fórmulas de liberación inmediata, programada y sostenidas), presentación en gránulos y polvos y formas líquidas, como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones áridas. Las presentaciones útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, uno o más compuestos de la presente invención puede administrarse en una dosis única diaria o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse intranasalmente a través del uso tópico de vehículos intranasales idóneos, o vía parches transdérmicos para la piel, muy conocidos por los expertos en la materia. Para que se administre en la forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosis, por supuesto, será continua en lugar de intermitente a través del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo puede combinarse con un portador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, los aglutinantes idóneos, lubricantes, agentes desintegradores y colorantes también pueden incorporarse a la mezcla. Los aglutinantes incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, dulcificadores de maíz, oleorresinas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados como las oleorresinas (gomas) sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral se desean suspensiones estériles y soluciones. Las preparaciones isotónicas que normalmente contienen conservantes idóneos se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en la forma de sistemas de liberación de liposomas, como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, como colesterol, esteariloamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden liberarse por el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas compuestas. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos. Dichos polímeros pueden

5 incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida, polihidroxi-etilaspirtamida, o polietileno oxido-polilisina sustituido con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para la obtención de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido butírico polihidroxi,

10 poliolesteres, poliacetales, polidihidropiranos, poliolesteres y copolímeros de bloque antipático o cruzados de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes establecidos en la materia cuando se requiera el tratamiento de los desórdenes del sistema nervioso central.

La dosis diaria de los productos puede variar sobre una amplia gama a partir de 0.01 a 1.000 mg por adulto humano por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos que contienen 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a tratar. Una cantidad

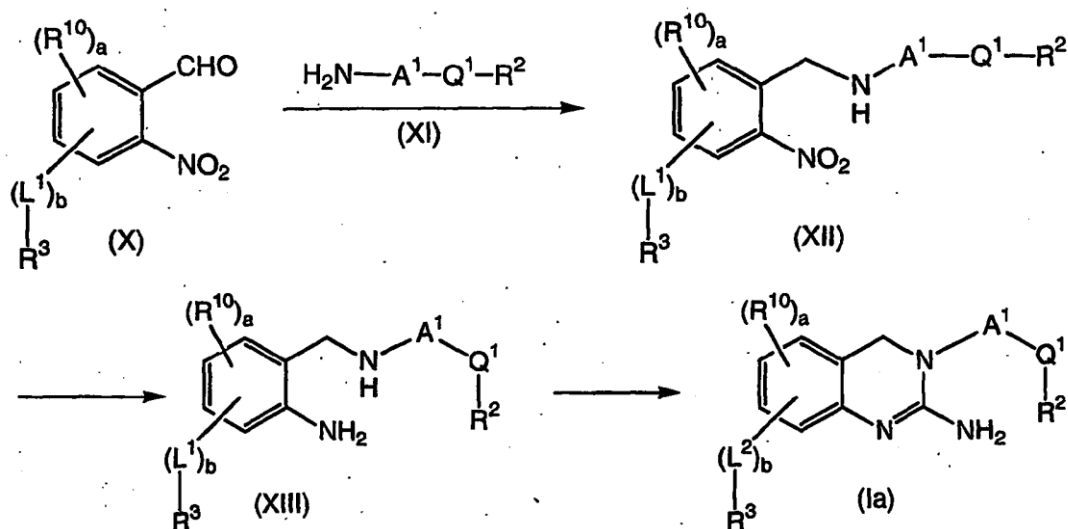
20 efectiva del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, la horquilla es de aproximadamente de 0.5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces

25 por día.

Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis óptimas a administrar y variarán con el compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que está siendo

30 tratado, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse según el proceso general indicado en el Esquema 1.



Esquema 1

En consecuencia, un compuesto de la fórmula sustituido adecuadamente (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, actúa con un compuesto de fórmula sustituido adecuadamente (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos en presencia de un agente reductor como $NaBH(OAc)_3$, y similares, en un solvente orgánico como diclorometano, 1,2-dicloroetano, THF, acetonitrilo, y similares; o en presencia de un agente reductor como $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, y similares, en un solvente orgánico como metanol, acetonitrilo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XII).

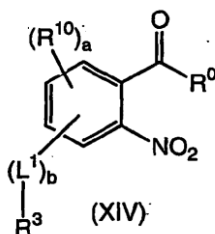
El compuesto de la fórmula (XII) actúa con gas hidrógeno en presencia de un catalizador como Pd sobre carbono (Pd/C) y similares, en un solvente prótico como metanol, etanol y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII). Alternativamente, el compuesto de fórmula (XII) actúa con un agente reductor como cloruro estañoso y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, acetato de etilo, THF y similares o en ácido como HCl concentrado y similares; o con un agente reductor como zinc, en presencia de una fuente ácida como cloruro de amonio, cloruro de calcio, HBr, y similares en un solvente orgánico como metanol, etanol, acetato de etilo, y similares o en una mezcla de solvente orgánico y agua como un co-solvente, o en ácido acuoso como ácido acético y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIII).

El compuesto de la fórmula (XIII) actúa con bromuro de cianógeno y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, tolueno, y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ia). Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XIII) actúa con 2-metil-2-tiopseudourea en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similar, en solventes orgánicos como butanol y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ia).

El experto en la materia reconocerá que los compuestos de la fórmula (I) en donde la amina se une en la 2-posición de la estructura central se sustituye con metil-carbonilo puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia) anterior por reacción con un anhídrido o cloroformato sustituido idóneamente en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina, DMAP y similares, en un solvente orgánico como DCM, cloroformo, THF y similares.

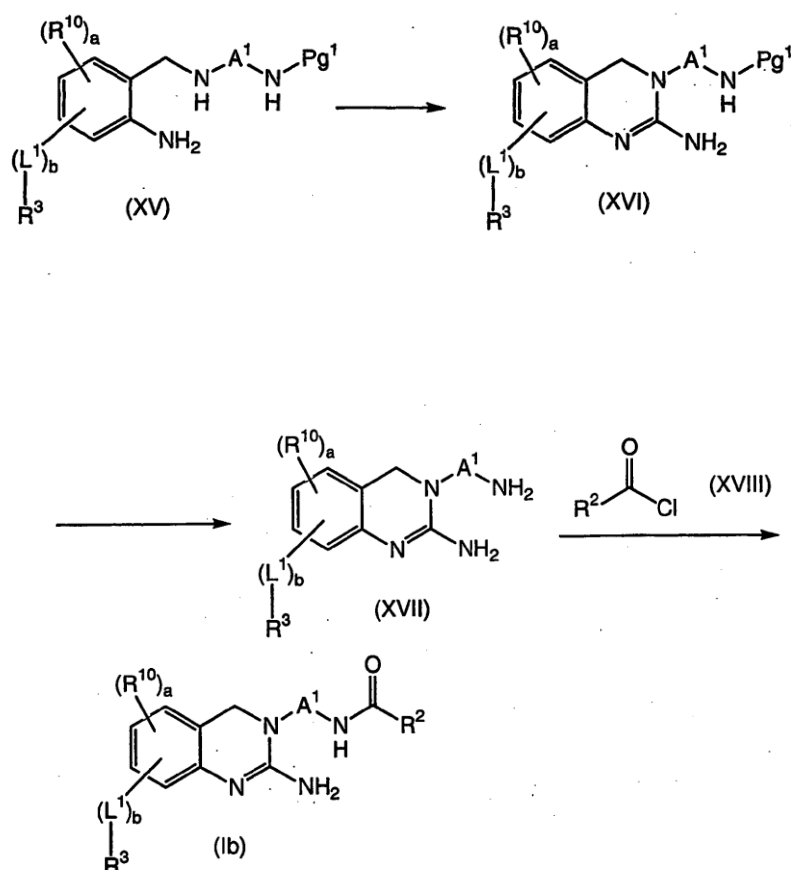
El experto en la técnica reconocerá además que los compuestos de la fórmula (I) en donde la amina ligada en la 2-posición de la estructura del núcleo se sustituye con hidroxilo o metoxi puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia) mediante reacción del compuesto de fórmula (XIII) con un reactivo como disulfido de carbono, 1,1'-tiocarbonilodiimidazol, tiofosgeno, y similares, en presencia de una base como NaOH, KOH, DIPEA, y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, acetonitrilo, DMF, y similares o en una mezcla de un solvente orgánico y agua, para convertir el grupo de amina de la 2-posición en el compuesto de la fórmula (XIII) a la correspondiente tiourea. La tiourea reacciona entonces con un agente de metilo como yoduro de metilo, sulfuro de dimetilo, y similares, en presencia de una base como NaOH, NaH, DMAP, y similares, en un solvente orgánico como DMF, acetona, THF, éter de dietilo y similares para convertir la tiourea al correspondiente compuesto de tiometilo. El compuesto de tiometilo reacciona con N-hidroxilamina o N-metoxiamina, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como DMF, acetonitrilo, THF, metanol y similares, opcionalmente en presencia de un reactivo tiofílico como HgCl_2 , AgOAc y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es hidroxilo o metoxi.

Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^0 es metilo o trifluorometilo pueden prepararse según el proceso destacado en el Esquema 1 anterior sustituyendo un compuesto sustituido idóneamente de la fórmula (XIV)



para el compuesto de la fórmula (X).

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Q^1 es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ pueden prepararse alternativamente según los procesos destacados en el Esquema 2.



5

Esquema 2

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XV) sustituido idóneamente, en donde Pg^1 es un grupo idóneo protector de nitrógeno como Cbz, BOC y similares, preferentemente BOC, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo, mediante reacción del compuesto de la fórmula (X), tal y como se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula $\text{NH}_2\text{-A}^1\text{-NHPg}^1$ y luego reduciendo el grupo nitro a la amina correspondiente) reacciona con bromuro de cianógeno en un solvente orgánico como metanol, etanol, tolueno y similar, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XVI). Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XV) reacciona con 2-metil-2-tiopsuedourea, en presencia de un ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares, en un solvente orgánico como etanol, butanol, xileno, o dioxano, o en un solvente acuoso como agua para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XVI).

El compuesto de fórmula (XVI) se desprotege según los métodos conocidos para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII). Por ejemplo, en donde Pg^1 es BOC, el compuesto de fórmula (XVI) se desprotege mediante reacción con un ácido como TFA, HCl, ácido fórmico y similar; en donde Pg^1 es Cbz, el compuesto de la fórmula (XVI) se desprotege por reacción con una fuente de hidrógeno como $\text{H}_{2(g)}$ en presencia de un

catalizador. (Ver por ejemplo, Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; or T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1999)

5 El compuesto de la fórmula (XVII) actúa con un cloruro ácido sustituido idóneamente, un compuesto de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como dioxano, DCM, cloroformo y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ib).

10 Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la fórmula (I) en donde Q es -NH-C(S)-NH pueden prepararse de manera similar según el proceso destacado en el Esquema 2 anterior, mediante reacción del compuesto de la fórmula (XVII) con un isotiocianato sustituido idóneamente, un compuesto de la fórmula R^2 -NCS, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en un solvente orgánico como dioxano, diclorometano, cloroformo y similares.

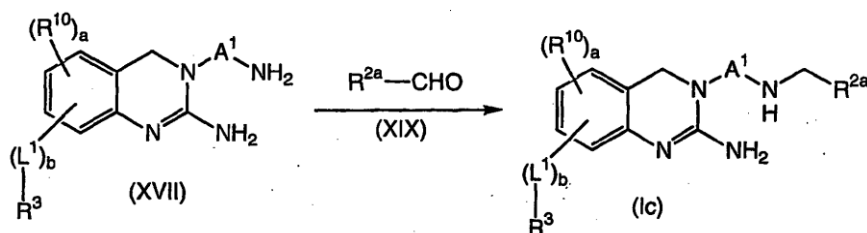
15 Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (I) en donde Q es -NH-C(O)-NH pueden prepararse de manera similar según el proceso destacado en el Esquema 2 anterior, mediante reacción del compuesto de la fórmula (XVII) con un isocianato sustituido idóneamente, un compuesto de la fórmula R^2 -NCO, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en un solvente orgánico como dioxane, cloroformo, y similares.

20 Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (I) en donde Q es -NH-C(O)-O- puede prepararse de manera similar según el proceso destacado en el Esquema 2 anterior, mediante reacción del compuesto de la fórmula (XVII) con un clorformato sustituido idóneamente, un compuesto de la fórmula R^2 -O-C(O)-Cl, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como dioxano, DCM, cloroformo y similares.

30 Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (I) en donde Q es -NH-SO₂- pueden prepararse de manera similar según el proceso destacado en el Esquema 2 anterior, mediante reacción del compuesto de la fórmula (XVII) con un cloruro de sulfonilo sustituido adecuadamente, un compuesto de la fórmula R^2 -SO₂-Cl, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares en un solvente orgánico como dioxano, DCM, cloroformo, y similares.

35 Los compuestos de la fórmula (I) en donde Q¹ es -NH- y en donde R² se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₈, cicloalquil-alquilo C₁₋₄ -, aralquilo C₁₋₄, carbocicli- alquilo

C₁₋₄ - parcialmente insaturado, heteroaril- alquilo C₁₋₄ - y heterocicloalquil- alquilo C₁₋₄ - pueden prepararse alternativamente según el proceso destacado en el Esquema 3.



5

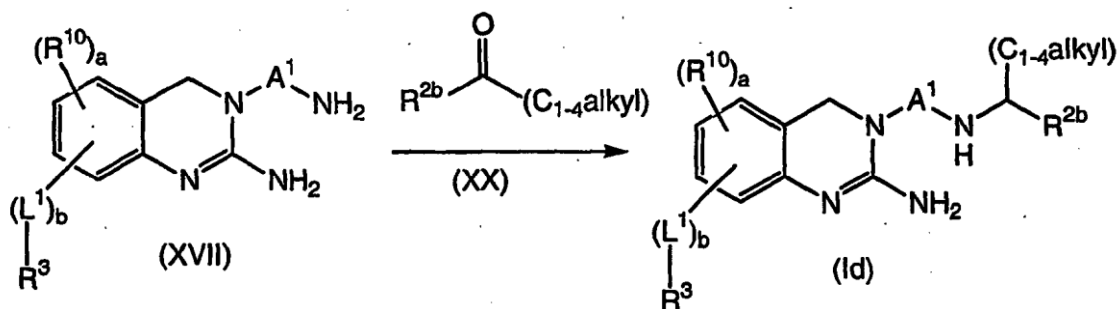
Esquema 3

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XVII) sustituido adecuadamente actúa con un aldehído sustituido adecuadamente, un compuesto de fórmula (XIX), en donde R^{2a} es alquilo C₁₋₇, cicloalquil-alquilo C₀₋₃-, aralquilo C₀₋₃, carbociclíl-alquilo C₀₋₃- parcialmente insaturado, heteroaril-alquilo C₀₋₃ - o heterocicloalquil-alquilo C₀₋₃-, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos en presencia de un agente reductor como NaBH(OAc)₃, y similares en un solvente aprótico como DCM, DCE, THF, y similares; o en presencia de un actor reductor como NaCNBH₃, y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Id).

10

15

Los expertos en la materia reconocerán que en donde R² se selecciona a partir del grupo formado por -CH(alquilo C₁₋₄)-(alquilo C₁₋₄)-, cicloalquil-CH(alquilo C₁₋₄)-, aril-CH(alquilo C₁₋₄)-, carbociclíl-CH(alquilo C₁₋₃)- parcialmente insaturado, heteroaril-CH(alquilo C₁₋₄)- y heterocicloalquil-CH(alquilo C₁₋₄)-, el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse según los procesos destacados en el Esquema 4.



20

Scheme 4

Esquema 4

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XVII) sustituido idóneamente actúa con una cetona sustituida adecuadamente, un compuesto de fórmula (XX), en donde R^{2b} se selecciona de (alquilo C₁₋₃), cicloalquilo, arilo, carbociclílo parcialmente insaturado,

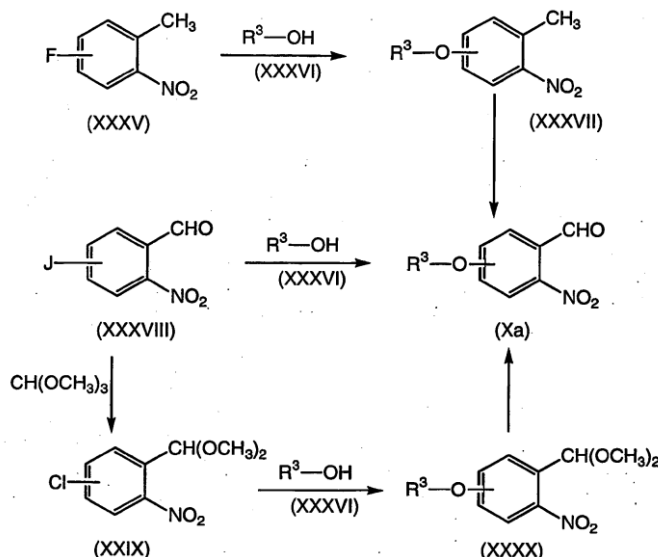
25

heteroarilo o heterocicloalquilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos en presencia de un agente reductor como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, y similares en un solvente aprótico como DCM, DCE, THF, y similares; o en presencia de un agente reductor como NaCNBH_3 , y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol, THF, acetonitrilo, y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Id).

Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (I) en donde Q^1 es NH y R^2 se selecciona a partir del grupo formado por cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado y heterocicloalquilo pueden prepararse de manera similar según el proceso indicado en el Esquema 4 anterior, sustituyendo una cetona sustituida adecuadamente (es decir, una cetona de cicloalquilo como ciclohexona; una cetona de carbociclilo parcialmente insaturada o una cetona de heterocicloalquilo) para el compuesto de la fórmula (XX).

Los compuestos de la fórmula (X) son compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse según los métodos conocidos. Los Esquemas 8-12 de más abajo destacan los procesos para la preparación de los compuestos representativos de la fórmula (X).

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es -O- y R^3 es, por ejemplo, arilo o heteroarilo, puede prepararse según cualquiera de los procesos destacados en el Esquema 8.



Esquema 8

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XXXV) adecuadamente sustituido, un compuesto o compuesto conocido preparado por métodos conocidos, en donde el anillo de fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno a tres grupos R^{10} y en donde la F se une al

carbono del anillo del fenilo al cual debe unirse el grupo $-(L^1)_b-R^3$ en el compuesto deseado de la fórmula (I) actúa con un compuesto de fórmula (XXXVI) idóneamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos en presencia de una base K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMA y similares, preferentemente DMF, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente de 25°C a aproximadamente 150°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, opcionalmente en presencia de irradiación de microondas para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXVII).

El compuesto de la fórmula (XXXVII) actúa con una fuente de formilo electrofílico como acetal dimetilo DMF, acetal dietilo DMF y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMA, y similares, preferentemente DMF; o con tripiperidinometano puro, preferentemente en vacío; o con *terc*-butoxi-bis(dimetilo)aminometano puro, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 100°C a aproximadamente 150°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de aproximadamente 130°C a aproximadamente 140°C, seguida por la reacción con $NaIO_4$, y similares, en un solvente orgánico como THF, DME y similares, en presencia de agua como un co-solvente, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Xa).

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXXVIII) en donde J es F, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el anillo de fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno a tres grupos R^{10} y en donde la F se une al carbono del anillo de fenilo al cual se une el grupo $-(L^1)_b-R^3$ en el compuesto deseado de la fórmula (I); actúa con un compuesto de fórmula (XXXVI) sustituido adecuadamente, un compuesto conocido o un compuesto preparado en presencia de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMA, y similares, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 100°C a aproximadamente 170°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 140°C a aproximadamente 160°C, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Xa).

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXXVIII) sustituido adecuadamente en donde J es OH, un compuesto conocido preparado por métodos conocidos, en donde el anillo de fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno a tres grupos R^{10} y en donde el OH está unido al carbono del anillo de fenilo al cual el grupo $-(L^1)_b-R^3$ en el compuesto deseado de la fórmula (I) va a unirse; actúa con un compuesto de fórmula (XXXVI) idóneamente sustituido en condiciones de Mitsunobu por ejemplo, en presencia de un reactivo de fosfina como trifenilofosfina, tributilofosfina, y similares y en presencia de un dicarboxilato de acetileno como DEAD, DIAD y similar, en un solvente orgánico como THF, DMF y similar,

para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Xa). Preferentemente, las condiciones Mitsunobu se aplican a la preparación de compuestos de la fórmula (Xa) en donde R^3 es alquilo C_{1-4} .

Aún alternativamente, un compuesto de fórmula (XXXVIII) sustituido idóneamente, en donde J es Cl o F, un compuesto conocido preparado por métodos conocidos, en donde el anillo de fenilo puede sustituirse opcionalmente con uno a tres grupos R^{10} y en donde Cl o F está unido al carbono del anillo de fenilo al cual el grupo $-(L^1)_b-R^3$ en el compuesto deseado de la fórmula (I) va a unirse; actúa con $CH(OCH_3)_3$ en presencia de un catalizador ácido como *p*-TsOH, NH_4Cl , $AlCl_3$, y similares, en un solvente orgánico como metanol, THF, y similares, a una temperatura elevada, preferentemente una temperatura de reflujo, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXIX).

El compuesto de la fórmula (XXXIX) actúa con un compuesto de fórmula (XXVI) idóneamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y similares, en un solvente orgánico como DMF, DMA y similares, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 25°C a aproximadamente 150°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXX).

El compuesto de fórmula (XXXX) se hidroliza mediante reacción con un ácido como HCl, H_2SO_4 , ácido trifluoroacético y similares, en un solvente orgánico como THF, DCM, éter de dietilo y similares, en presencia de agua, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Xa).

Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es -S- pueden prepararse de manera similar según los procesos descritos anteriormente mediante reacción de un compuesto de fórmula (XXXVIII) en donde J es F, sustituyendo un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula R^3-SH (es decir, sustituyendo el compuesto de la fórmula R^3-SH para el compuesto de la fórmula (XXXVI)). El compuesto resultante puede ser opcional, oxidizado selectivamente para producir el compuesto correspondiente de la fórmula (X) en donde la -S- se oxidiza a -SO- y/o -SO₂-.

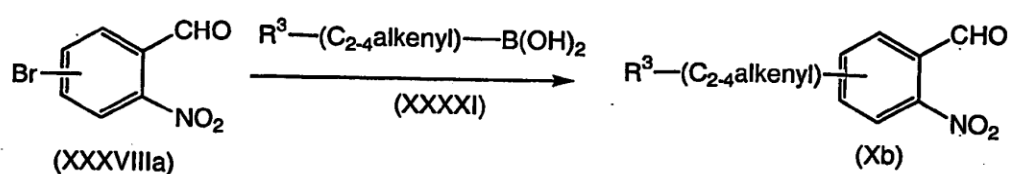
Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es -NR^N- pueden prepararse de manera similar según el proceso indicado en el Esquema 7 anterior, mediante reacción de un compuesto de la fórmula (XXXVIII) en donde J es Br con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula R^3-NHR^N , en presencia de un catalizador o mezcla derivada, tal como una mezcla 1:3 de $Pd_2(dba)_3$ y dppf y similares, en un solvente orgánico como DMF, DME, tolueno y similares, o un catalizador como $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(dppf)Cl_2$ en presencia o una base como Cs_2CO_3 , $NaOC(CH_3)_3$, y similares, en un solvente orgánico como tolueno y

similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-NR^N$. Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-C(O)-$ pueden prepararse según los procesos presentados en la Patente Europea Número EP 0 371 564 B1; Katritzky, A.R., Chassaing, C., Toader, D. and Gill, K., *J. Chem. Research.* (S), 1999, pp 504-505; Katritzky, A.R., Lang, H., Wang, Z., Zhang, Z. and Song, H., *J. Org. Chem.*, 60, 1990, pp 7619-7624; y/o Vetelino, M.G. and Coe, J.W., *Tetrahedron Lett.*, 35(2), 1994, pp 219-22; con modificación, según fueran necesarias las aclaraciones para los expertos en la materia.

Los compuestos en la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-C(S)-$ pueden prepararse mediante reacción del correspondiente compuesto de fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-C(O)-$ con un reactivo tianador seleccionado adecuadamente como P_2S_5 , el reactivo de Lawesson's y similares, en un solvente orgánico como tolueno, benceno, xileno, y similares, a una temperatura elevada en el tramo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 150°C , preferentemente, a una temperatura elevada en el tramo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 110°C .

Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-\text{alqueno } C_{2-4} -$ puede prepararse mediante reacción del compuesto de fórmula (XXXVIII) en donde J es Br o I con un stannane idóneamente sustituido o un boronato idóneamente sustituido, en presencia de un catalizador como $Pd(PPh_3)_4$, y similares, según los métodos conocidos (por ejemplo, como se muestra en Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Suzuki, A. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576,147)

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es $-\text{alqueno } C_{2-4} -$ pueden prepararse según el proceso indicado en el Esquema 9.



Esquema 9

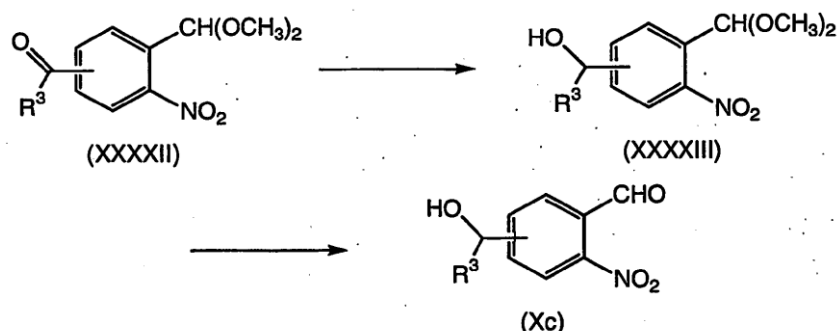
En consecuencia, un compuesto idóneamente sustituido de la fórmula (XXXVIIIa), un compuesto de la fórmula (XXXVIII) en donde J es Br, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto o fórmula sustituido adecuadamente (XXXI), donde R^3 es como se define anteriormente, preferentemente, en donde R^3 es arilo o alquilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo, como los mostrados en Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Suzuki, A. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576,147), en presencia de un catalizador como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, y similares, en presencia de una

base como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 , y similares, en una mezcla de solvente orgánico como tolueno, DME, THF, MeOH, y similares, un solvente prótico como agua y similares, a una temperatura elevada en el tramo a partir de aproximadamente 60°C a aproximadamente 150°C , preferentemente, a una temperatura elevada en el tramo a partir de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C , opcionalmente en presencia de una irradiación de microondas, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Xb).

Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es – alquilo C_{2-4} – pueden prepararse hidrogenando el correspondiente compuesto de fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es – $(\text{C}_{2-4}\text{alqueno})$ –.

Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$ puede prepararse según los métodos conocidos, por ejemplo, reduciendo el correspondiente compuesto de fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es $-\text{C}(\text{O})-$ con un agente reductor seleccionado idóneamente, según los métodos conocidos.

Compuestos de la fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ es $-\text{CH}(\text{OH})$ puede prepararse alternativamente según los procesos destacados en el Esquema 10.

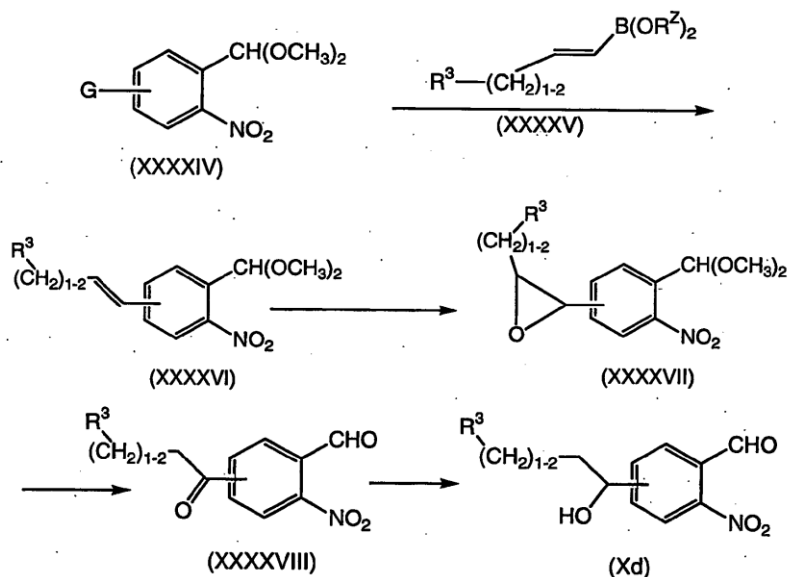


Esquema 10

En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XXXXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos actúa con un agente reductor seleccionado adecuadamente como borohidruro de sodio y similares, en un solvente orgánico como metanol, isopropanol y similares, a una temperatura en un tramo a partir de una temperatura ambiente a aproximadamente 100°C , preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XXXXIII).

El compuesto de fórmula (XXXXIII) se hidroliza mediante reacción con un ácido adecuadamente seleccionado como HCl, H_2SO_4 , ácido trifluoroacético y similares, en un solvente orgánico como THF, DCM, éter de dietilo y similares, en presencia de agua, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Xc).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (X) en donde $(L^1)_b$ es -(alquilo C_{2-4} sustituido con hidroxí)- pueden prepararse según el proceso destacado en el Esquema 11.



5

Esquema 11

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XXXIV) adecuadamente seleccionado, en donde G se selecciona a partir de cloro, bromo o yodo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos actúa con un éter de boronato de vinilo adecuadamente sustituido, un compuesto de la fórmula (XXXV) en donde R^Z se selecciona a partir de arilo o heteroarilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo como se muestra en Lhermitte, F.; Carboni, B. *SYNLETT* **1996**, 377; Matsubara, S.; Otake, Y.; Hashimoto, Y.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1999**, 747; Takai, K.; Shinomiya, N.; Kaihara, H.; Yoshida, N.; Moriwake, T. *SYNLETT* **1995**, 963; Deloux, L.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6871), en presencia de un catalizador como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, y similares, (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147), en presencia de una base como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y similares, en una mezcla de un solvente orgánico como tolueno, DME, THF, MeOH, y similares y un solvente prótico como agua, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de aproximadamente $100^\circ C$ a aproximadamente $120^\circ C$, opcionalmente en presencia de radiación de microondas para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXVI).

El compuesto de la fórmula (XXXVI) actúa con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como OXONE[®] y similares, (Yang, D.; Yip, Y.-C.; Jiao, G.-S.; Wong, M.-K.

Org. Synth. **2000**, 78,225) en presencia de un catalizador como tetrahidrotiopiran-4-ona y similares, en presencia de una base como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 y similares, en una mezcla de solvente orgánico como MeCN, THF, y similares y un solvente prótico como agua para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXXVII).

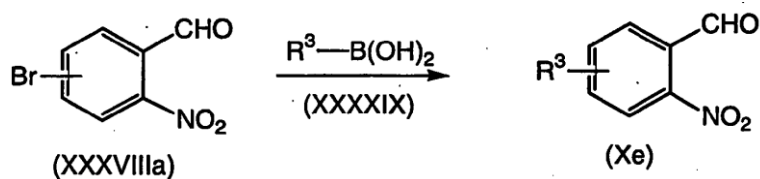
5 Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XXXXVI) reacciona con un agente oxidizante como MCPBA, (Jung, M. E.; Lam, P. Y.-S.; Mansuri, M. M.; Speltz, L. M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50,1087), peróxido de hidrógeno y similares, en presencia de una base como Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 y similares, en un solvente orgánico como DCM, DCE y similares, a una temperatura en una horquilla a partir aproximadamente temperatura ambiente a
10 aproximadamente 100°C, preferentemente, a aproximadamente temperatura ambiente para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXXVII).

El compuesto de la fórmula (XXXXVII) reacciona con un ácido prótico como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metasulfónico y similares, (Bakke, J. M.; Lorentzen, G. B. *Acta Chem. Scand. B* **1974**, 28, 650) en un solvente orgánico como benceno, tolueno y similares,
15 a una temperatura elevada en el tramo de aproximadamente de 80°C a aproximadamente 150°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXXVIII).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (XXXXVII) actúa con un ácido Lewis
20 como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y similar, (Baumgarth, M.; Beier, N.; Gericke, R. J. *Med. Chem.* **1998**, 41, 3736) en un solvente orgánico como DCM, éter de dietilo, y similar a una temperatura elevada en el tramo a partir de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, preferentemente, a una temperatura elevada de 40°C a aproximadamente 60°C para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXXVIII).

25 El compuesto de la fórmula (XXXXVIII) actúa con un agente reductor adecuadamente seleccionado, como borohidruro sódico y similares, en un solvente orgánico como MeOH, isopropanol y similares, a una temperatura en la horquilla a partir de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferentemente, a partir de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C para producir el correspondiente
30 compuesto de la fórmula (Xd). Los expertos en la materia reconocerán que en la reacción del compuesto de la fórmula (XXXXVIII) con un agente reductor seleccionado adecuadamente, el aldehído en el compuesto de la fórmula (XXXXVIII) se protege preferentemente para evitar la reducción al correspondiente alcohol.

Los compuestos de la fórmula (X) en donde $(\text{L}^1)_b$ está ausente (es decir, *b* es 0)-
35 pueden prepararse según el proceso destacado en el Esquema 12.

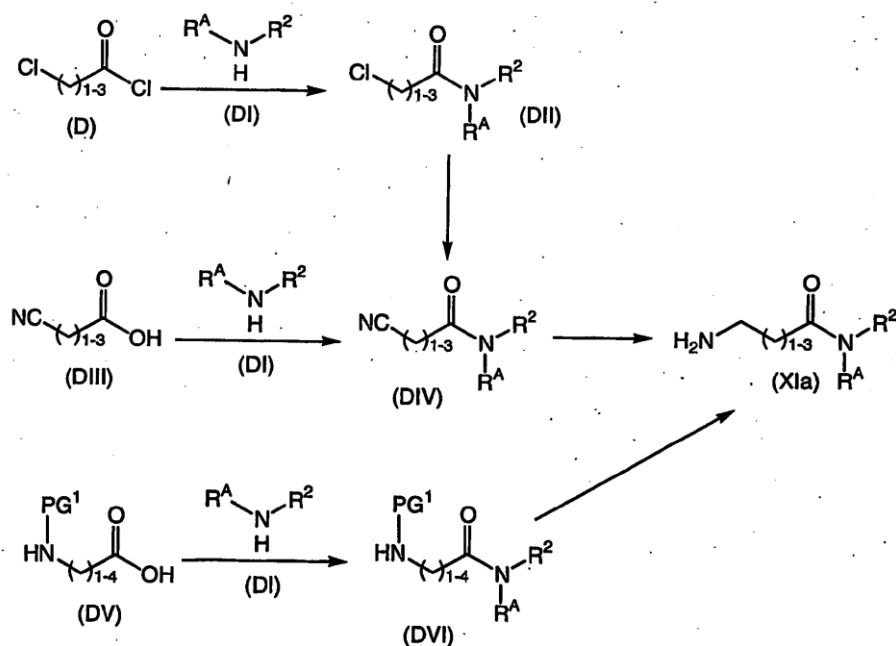


Esquema 12

En consecuencia, un compuesto de fórmula (XXXVIIIa), sustituido adecuadamente, un compuesto de fórmula (XXXVIII) en donde J es Br, un conocido compuesto o un compuesto preparado por métodos conocidos (por ejemplo, 4-bromo-2-nitro-benzaldehído que puede prepararse como se mostró en Jung, M.E. and Dansereau, S.M.K., Heterocycles. Vol. 39, **1994**, p. 767; o 5-bromo-2-nitro-benzaldehído, que puede prepararse como se mostró en Hu, Y.-Z., Zhang, G., y Thummel, R.P., Org Lett., Vol. 5, **2003**, p. 2251) actúa con un compuesto de la fórmula (XXXXIX) adecuadamente sustituido, en donde R³ es arilo o heteroarilo, un conocido compuesto o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador como Pd(PPh₃)₄, Pd(dppf)Cl₂) y similares, en presencia de una base como Na₂CO₃, K₂CO₃) NaHCO₃) y similares, en una mezcla de un solvente orgánico como tolueno, DME, THF, MeOH, y similares, un solvente prótico como agua y similares, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de aproximadamente de 60°C a aproximadamente 150°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C, opcionalmente en presencia de irradiación de microondas, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Xe).

Los compuestos de la fórmula (XI) son compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse según los métodos conocidos. Los Esquemas 13-17 de más abajo destacan los procesos para la preparación de los compuestos representativos de la fórmula (XI).

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q¹ es -C(O)-NR^A- pueden prepararse alternativamente según los procesos destacados en el Esquema 13.



Esquema 13

En consecuencia, el compuesto de la fórmula (D) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos actúa con un compuesto de fórmula (DI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como dioxano, DCM, cloroformo y similares, en un solvente orgánico para producir THF, DCM, cloroformo y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (DII).

El compuesto de fórmula (DII) reacciona con NaCN, en un solvente orgánico como DMSO, DMF, NMP y similar, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de 50 a aproximadamente 160°C, preferentemente, a una temperatura elevada en la horquilla a partir de 80 a aproximadamente 125°C, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (DIV).

El compuesto de la fórmula (DIV) se reduce según métodos conocidos, por ejemplo reaccionando con gas hidrógeno en presencia de Raney nickel o rodio, en un solvente orgánico como metanol, etanol, agua y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (DIII) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, actúa con un compuesto de fórmula (DI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un reactivo acoplador al péptido como HATU, HOBT, DIPCDI, HBTU y similares, en presencia de una base como TEA, DIPEA,

piridina y similares, en un solvente orgánico como THF, DMF y similares, solvente orgánico para producir THF, DCM, cloroformo y similares, para producir el correspondiente compuesto de fórmula (DIV).

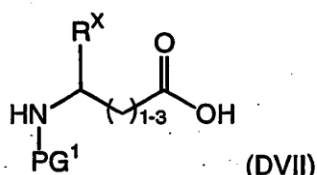
El compuesto de la fórmula (DIV) se reduce en consecuencia a métodos conocidos, por ejemplo reaccionando con gas H_2 en presencia de nickel Raney o rodio, en un solvente orgánico como metanol, etanol, agua y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XIa).

De forma alternativa además, un compuesto de la fórmula (DV) adecuadamente sustituido (DV), en donde Pg^1 es un grupo adecuado protector de nitrógeno como Cbz, BOC, y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, actúa con un compuesto de la fórmula (DI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un reactivo acoplador de péptido como HATU, HOBT, DIPCDI, HBTU y similares, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similar, en un solvente orgánico como THF, DMF, y similares, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (DVI).

El compuesto de la fórmula (DVI) se desprotege según los métodos conocidos, por ejemplo mediante hidrogenólisis (en donde PG^1 es Cbz) o escisión del ácido (en donde PG^1 es BOC), para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XIa).

Los expertos en la materia reconocerán que para los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q^1 es $-C(O)-NR^A-$ y en donde el grupo A^1 (es decir, el grupo $-(alquilo\ C_{1-4})-$) se sustituye como se define aquí, puede prepararse de manera similar según los procesos destacados en el Esquema 12.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XI) en donde el $-(alquilo\ C_{1-4})-$ (el grupo A^1) se sustituye en el átomo de carbono unido directamente al núcleo del compuesto deseado de la fórmula (I) puede prepararse sustituyendo un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (DVII)



en donde R^X es el sustituyente en el grupo A^1 como aquí se define para el compuesto de la fórmula (DV) anterior.

De manera similar, los compuestos de la fórmula (XI) en donde los átomos de carbono alternos del grupo A^1 se sustituyen pueden prepararse de manera similar seleccionado y sustituyendo reactivos de inicio sustituidos adecuadamente para el compuesto de la fórmula (D), (DIII) o (DV).

5



20

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q^1 es $-NR^A-$ pueden prepararse por métodos alternativos, por ejemplo, según los procesos destacados en el Esquema 15.



Esquema 15

En consecuencia, el compuesto de la fórmula (DX) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos actúa con un

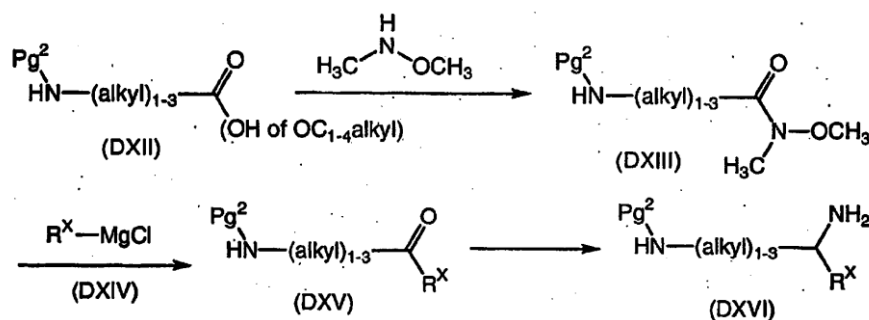
compuesto de fórmula (DI) adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como THF, DCM y similares para producir el compuesto de la fórmula correspondiente (DXI).

5 El compuesto de la fórmula (DXI) actúa con N_2H_4 y similares, en un solvente orgánico como etanol, DMF y similares para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Xlc).

Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q^1 es $-NR^A-C(O)-$ pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto de la fórmula (DXI) en donde $-A^1-Q^1-H$ es $-(alquilo\ C_{2-4}-NR^A-H)$, por reacción con un cloruro ácido adecuadamente sustituido de la fórmula $R^2-C(O)Cl$, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina, y similares, preferentemente, la base está presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente en un solvente orgánico como dioxane, DCM, THF y similares.

15 Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (XI) en donde $-Q^1-R^2$ se selecciona a partir de $-NR^A-R^2$, $-NR^A-C(O)-R^2$ o $-NR^A-C(O)-R^2$ y en donde el grupo A^1 se sustituye opcionalmente, puede prepararse de manera similar según los procesos destacados en el Esquema 15 anterior, seleccionado y sustituyendo reactivos de inicio sustituidos adecuadamente.

20 De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q^1-R^2 es $-NR^A-R^2$ y en donde el grupo A^1 se sustituye opcionalmente pueden prepararse de manera similar según los procesos destacados en el Esquema 16.



25 Esquema 16

En consecuencia, un compuesto de la fórmula (DXII) sustituido adecuadamente, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, actúa con $NH(CH_3)(OCH_3)$, en presencia de un agente acoplador como $(CH_3)_3Al$ (para los compuestos de la fórmula (DXII) en donde W es alquilo C_{1-4}), o un agente acoplador como DCC, EDC y similares, en un solvente orgánico como DCM, DMF y similares para producir el

30

correspondiente compuesto de fórmula (DXIII).

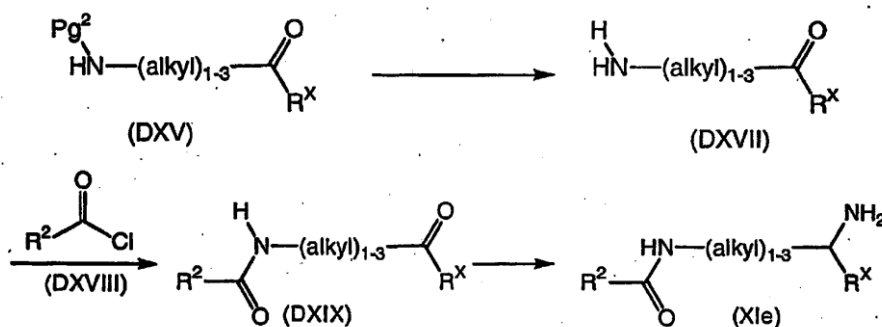
El compuesto de fórmula (DXIII) actúa con un compuesto de fórmula (DXIV) sustituido adecuadamente, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en un solvente orgánico como THF, éter de dietilo y similares para producir el correspondiente compuesto de fórmula (DXV).

El compuesto de la fórmula (DXV) actúa con NH_4OAc , NH_4Cl y similares, en presencia de un agente reductor como NaBH_3CN y similares, en un solvente orgánico como metanol, etanol y similares, o actúa con $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CCF}_3$, NH_4OAc , y similares, en presencia de un agente reductor como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, y similares, en un solvente orgánico como DCE, THF, acetonitrilo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (DXVI).

El compuesto de la fórmula (DXVI) actúa entonces según el proceso que aquí se presenta (por Ejemplo como en el Esquema 1) y se desprotege para producir el compuesto deseado y correspondiente.

Los expertos en la materia reconocerán que el compuesto de la fórmula (XI_d) puede ser además, actuar opcionalmente según los métodos conocidos (por ejemplo mediante reacción con un compuesto de la fórmula sustituido adecuadamente) para sustituir además la amina desprotegida como se desee.

Los expertos en la materia reconocerán que los compuestos de la fórmula (XI) en donde $-\text{Q}^1-\text{R}^2$ es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ y en donde el grupo A^1 se sustituye opcionalmente puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (DXV) según el proceso destacado en el Esquema 17.



Esquema 17

En consecuencia, el compuesto de fórmula (DXV) sustituido adecuadamente se desprotege según los métodos conocidos, para producir el correspondiente compuesto de la fórmula (DXVII).

El compuesto de la fórmula (DXVII) actúa con un cloruro ácido sustituido adecuadamente, un compuesto de fórmula (DXVIII), un compuesto conocido o un

compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un solvente orgánico como dioxano, DCM, THF y similares para producir el correspondiente compuesto de fórmula (DXIX).

El compuesto de la fórmula (DXIX) actúa con NH_4OAc , NH_4Cl , y similares, en presencia de un agente reductor como NaBH_3CN , y similares, en solvente orgánico como metanol, etanol, y similares; o actúa con $\text{NH}_4\text{O}_2\text{CCF}_3$, NH_4OAc , y similares, en presencia de una agente reductor como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, y similares, en solvente orgánico como DCE, THF, acetonitrilo, y similares; para producir el correspondiente compuesto de fórmula.

Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (XI) en donde $-\text{A}^1\text{-Q}^1\text{-R}^2$ es $-(\text{alquilo } \text{C}_{2-4})\text{-NH-C(O)-OR}^2$, compuestos de la fórmula (XI) en donde $-\text{A}^1\text{-Q}^1\text{-R}^2$ es $-(\text{alquilo } \text{C}_{2-4})\text{-NH-C(S)-NH-R}^2$ y los compuestos de la fórmula (XI) en donde $-\text{A}^1\text{-Q}^1\text{-R}^2$ es $-(\text{alquilo } \text{C}_{2-4})\text{-NH-C(O)-NH-R}^2$ pueden prepararse de manera similar según los métodos conocidos, modificando los procesos descritos en el Esquema 2.

Los expertos en la materia reconocerán además que los compuestos de la fórmula (XI) en donde Q^1 es diferente a los grupos sustituyentes ejemplificados específicamente anteriormente, por ejemplo, en donde Q^1 se selecciona a partir de $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{-SO}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2-$, $-\text{SO-NR}^{\text{A}}-$, $-\text{SO}_2\text{-NR}^{\text{A}}\text{-OC(O)-NR}^{\text{A}}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2\text{-O}-$, $-\text{O-SO}_2\text{NR}^{\text{A}}-$ o $-\text{NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{B}}-$, puede prepararse de manera similar según los métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula (XI) en donde el grupo A^1 se sustituye en el átomo de carbono más cercano a la estructura del número y en donde se desea un enantiómero individual (o donde se desea un exceso enantiomérico de enantiómeros individuales) puede prepararse alternativamente por medio de separación quiral de la correspondiente mezcla racémica.

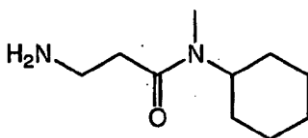
Los compuestos de la fórmula (XI) en donde el grupo A^1 se sustituye en el átomo de carbono más cercano a la estructura del número se sustituyen y en donde se desea un enantiómero individual (o donde se desea un exceso enantiomérico de enantiómeros individuales) pueden prepararse alternativamente según cualquiera de los procesos tal y como se presenta en Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9375; Smrcina, M.; Majer, P.; Majerová, E; Guerassina, T. A.; Eissenstat, M. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12867; y/o Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B. Sebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 983

Los expertos en la materia reconocerán que los procesos descritos en los Esquemas 8-17 pueden modificarse.

Los siguientes Ejemplos se establecen para ayudar a entender la invención y no están concebidos y no deben interpretarse para limitar de ninguna forma la invención establecida en las reivindicaciones adjuntas.

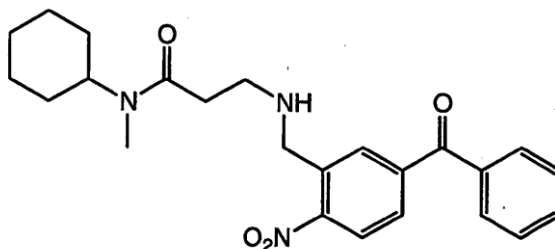
En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran por haber sido aislados como residuos. Se entenderá que para un experto en la materia, el término “residuo” no se limita al estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un sirope y similares.

5

Ejemplo 1**3-Amino-N-ciclohexil-N-metil-propionamida**

Una mezcla de 2-ciano-N-ciclohexil-N-metil-acetamida (3.96 g, 0.022 mol), un compuesto conocido, (que puede presentarse como se muestra en Osdene, Thomas S. et al. Journal of Medicinal Chemistry (1967), 10(2), 165-7; Osdene, Thomas S.; Santilli, Arthur A. Patente EE.UU. 3138595) y Raney nickel (3 g) en NH_3/MeOH (300 mL) fue hidrogenado a presión normal. Después de consumir 2 equivalentes de hidrógeno, el catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó y el tolueno se añadió al residuo y luego se evaporó para producir un residuo.

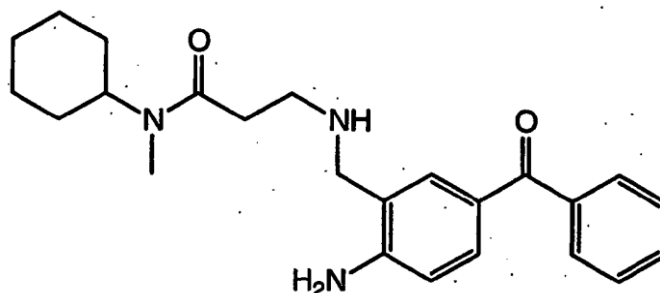
15

Ejemplo 2**3-(5-Benzoil-2-nitro-benciloamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida**

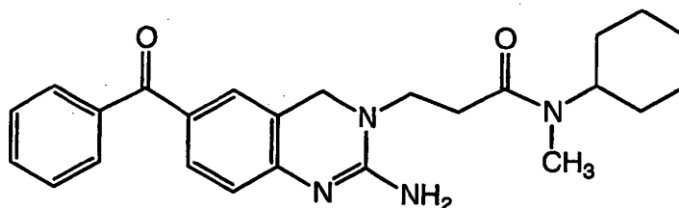
Una mezcla de 5-benzoil-2-nitro-benzaldehído (10 g, 0.0390 mol), un compuesto conocido (que puede prepararse como se muestra en la Patente Europea EP 371564) y 3-amino-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (7.5 g, 0.0410 mol) en 1,2-dicloroetano (250 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se añadió triacetoxiborohidruro (8.7 g, 0.0410 mol) y la mezcla de la reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (200 mL). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: 99:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$). Se combinaron las fracciones más puras y luego el solvente se evaporó para producir un residuo.

20

25

Ejemplo 3**3-(2-Amino-5-benzoil-benciloamina)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida**

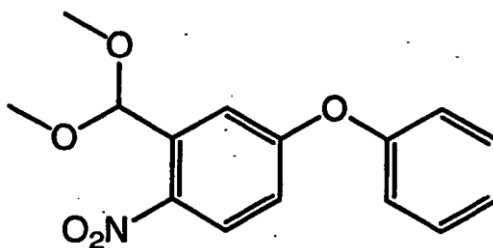
Una mezcla de 3-(5-benzoil-2-nitro-benciloamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (9 g, 0.02 mol), 10% paladio en carbono (2 g) y solución de tiofeno (2 mL) en MeOH (250 mL) se hidrogenaron hasta que se consumieron 3 equivalentes de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró a través de Dicalito y el filtrado se concentró para producir un residuo.

Ejemplo 4**3-(2-Amino-6-benzoil-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (Compuesto #1)**

A una solución de 3-(2-amino-5-benzoil-benciloamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (3.94 g, 0.0100 mol) en metanol (200 mL) se añadió bromuro de cianógeno (1.16 g, 0.0110 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y luego se calentó al reflujo durante 5h. El solvente se evaporó para producir un residuo que se cristalizó a partir de EtOAc (100 mL). El precipitado resultante se filtró y se secó para producir un producto crudo que se recrystalizó a partir de 2-propanol (50 mL) para producir el compuesto base, 3-(2-amino-6-benzoil-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida.

mp198.1°C

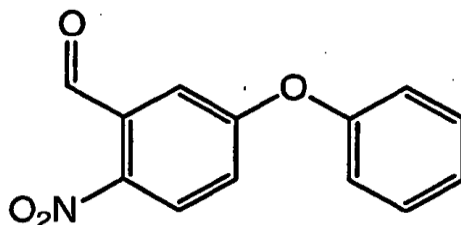
Ejemplo 5**2-(Dimetoximetil)-1-nitro-4-fenoxi-benceno**



Una mezcla de 4-cloro-2-dimetoximetil-1-nitrobenceno (11.55 g, 0.0500 mol), fenol (4.70 g, 0.0500 mol) y carbonato de potasio (8.16 g, 0.0600 mol) en DMA (100 mL) se agitó a 150°C durante 6 h. Después del enfriado, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se trató con éter de diisopropilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de KOH 10% acuosa, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂: éter de petróleo (40:60, 60:40, 100:0 gradiente). El producto que contenía fracciones se combinó y se evaporó para producir un residuo que se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución de KOH 10% acuosa para eliminar el fenol remanente. El secado y la evaporación produjeron un residuo.

Ejemplo 6

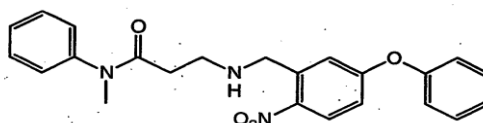
2-Nitro-5-fenoxi-benzaldehído



A una solución de 2-(dimetoximetil)-1-nitro-4-fenoxi-benceno (7.4 g, 0.0256 mol) en THF (80 mL) se añadió HCl 12 N (10 mL) y agua (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió entonces el agua y la mezcla se extrajo con éter de diisopropilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución NaHCO₃ 10% acuosa y luego con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir un sólido amarillo.

Ejemplo 7

N-metil-3-(2-nitro-5-fenoxi-benciloamino)-N-fenil-propionamida

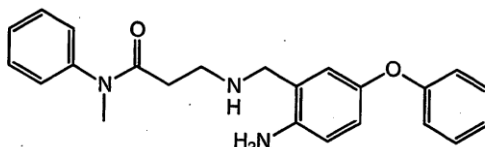


2-Nitro-5-fenoxi-benzaldehído (2.14 g, 0.00882 mol) se añadió a la solución de 3-amino-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (1.5 g, 0.00882 mol) en 100 mL of 1,2-dicloroetano

y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. El triacetoxiborohidruro sódico (2.87 g, 0.00882 mol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se agitó durante 15 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1 g) adicional y la mezcla de la reacción se agitó durante otras 20h a temperatura ambiente. A la mezcla de la reacción se añadió una solución NaOH 10% acuosa (50mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente 97:3 CH₂Cl₂:MeOH. Los productos que contenían fracciones se combinaron y se evaporaron para producir un producto lateral (MW 638). El residuo además se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando 97:3 CH₂Cl₂:MeOH. Los productos que contenían fracciones se combinaron y se evaporaron para producir un residuo. Las fracciones que contenían productos impuros se combinaron y se evaporaron para producir un segundo residuo, que se purificó a través de cromatografía en gel de sílice para producir el producto deseado adicional.

Ejemplo 8

3-(2-Amino-5-fenoxi-benciloaminol-N-metil-N-fenil-propionamida

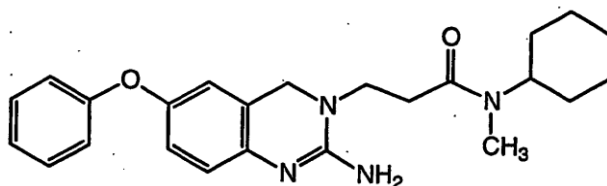


Una mezcla de N-metil-3-(2-nitro-5-fenoxi-benciloamina)-N-fenil-propionamida (2 g, 0.0049 mol), 10% paladio en carbono (1 g), y una solución de tiofeno (1 mL) en 150 mL de MeOH se hidrogenó hasta que se consumieron 3 equivalentes de hidrógeno. Se filtró la mezcla de la reacción y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en un Biotage. Los productos que contenían fracciones se recogieron y se concentraron para producir un residuo.

Ejemplo 9

3-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolina-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida

(Compuesto # 20)



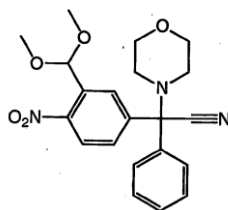
Una solución de 3-(2-amino-5-fenoxi-benciloamino)-N-metil-N-fenil-propionamida (diamina) (1.4 g, 0.0037 mol) y bromuro de cianógeno (0.58 g, 0.0055 mol) en 70 mL de etanol se sometió a reflujo durante 3 h. El solvente se evaporó para producir un residuo, que

se cristalizó a partir de EtOAc (100 mL). El precipitado resultante se disolvió en etanol y se agitó durante 3 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para producir el producto base, puro 3-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida.

5

Ejemplo 10

(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenil)-morfolin-4-il-fenil-acetonitrilo

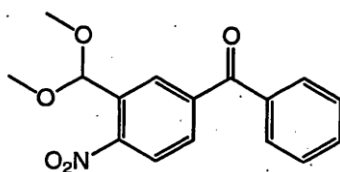


NaH (0.975 mol) se lavó con hexano. Después de decantar el hexano, el NaH se agitó en DMF (1950 mL) a temperatura ambiente. Se añadió morfolin-4-il-fenil-acetonitril (0.70 mol) en DMF (300 mL) gota a gota bajo gas N₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño con hielo y 4-cloro-2-dimetoximetil-1-nitrobenceno (0.86 mol) en DMF (150 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con éter de diisopropilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir un compuesto base como un sólido.

15

Ejemplo 11

(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenil)-fenil-metanona



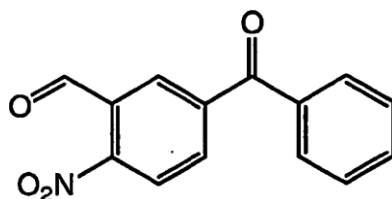
20

Una solución del residuo preparado como en el Ejemplo 10 (0.7 mol) en ácido acético al 70% (1500 mL) se agitó y se sometió al reflujo durante 30 min. La mezcla de la reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con éter de diisopropilo. La capa orgánica se lavó con agua alcalina y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a un residuo. Las capas acuosas que contenían el producto se extrajeron con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir un residuo. Los residuos anteriores se purificaron en un filtro de cristal sobre gel de sílice (eluente: DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron para producir el compuesto base como un sólido.

25

Ejemplo 12

5-Benzoil-2-nitrobenzaldehído



Una mezcla del sólido preparado como en el Ejemplo 11 (0.0659 mol) y 5N HCl (40 mL) en cloroformo (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después del
 5 enfriado, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se hizo alcalina añadiendo NH_4OH gota a gota. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter de diisopropilo/acetato de etilo (50 mL / 20 mL). El precipitado se filtró, se lavó con éter de diisopropilo/acetato de etilo y éter de diisopropilo y se secó *al vacío* a 50° C para producir el compuesto base como un sólido beige.

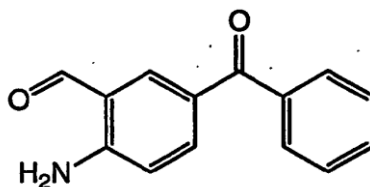
10 mp 96.7° C.

Nota: El compuesto base puede prepararse alternativamente según el procedimiento mostrado en EP 0371564 A2.

Ejemplo 13

15

2-amino-5-benzoylbenzaldehído

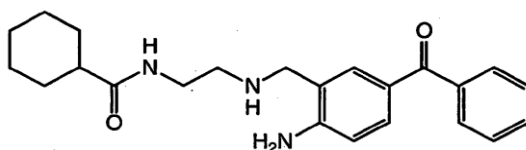


Una mezcla de 5-benzoyl-2-nitrobenzaldehído (0.01 mol) en tolueno se hidrogenó a temperatura ambiente y presión normal con 5% Pd/C (2 g) como un catalizador en
 20 presencia de solución de tiofeno al 4%. Tras la toma de gas H_2 (3 equiv.), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó (baño de agua a 50°C). El residuo se disolvió en éter de dietilo (10 mL) y se cristalizó a temperatura ambiente. Los cristales se filtraron, se lavaron con una pequeña cantidad de éter de dietilo y éter de diisopropilo, luego se secaron (en vacío, 40° C) para producir el compuesto base como un sólido.

25 mp 124.9° C

Ejemplo 14

Ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-5-benzoyl-bencilamino)-etil]-amida

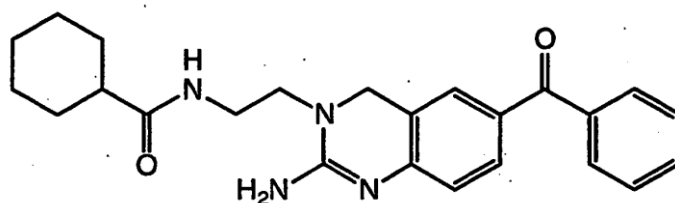


Una mezcla de 2-amino-5-benzoylbenzaldehído (0.007 mol) y ácido ciclohexanocarboxílico (2-amino-etil)-amida (0.007 mol) en metanol se hidrogenaron a 50°C con 10% Pd/C (0.5 g) como un catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 mL).

- 5 Tras una toma de gas H₂ (1 equiv.) el catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage) (eluente :CH₂Cl₂:gradiente de metanol). Las fracciones deseadas se recolectaron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 15

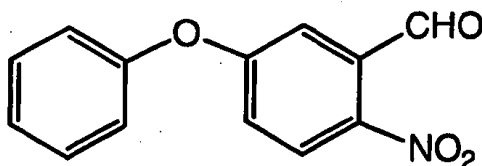
10 Ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-benzoyl-4H-quinazolin-3-il)-etil]-amida (Compuesto #7)



- Una mezcla de ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-5-benzoyl-benciloamino)-etil]-amida (0.0032 mol) en etanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió bromina de cianógeno (0.0048 mol). La mezcla de la reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió y se agitó durante la noche a temperatura ambiente dando un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con éter de diisopropilo y se secó para producir el compuesto base como residuo.

Ejemplo 16

20 2-Nitro-5-fenoxi-benzaldehído



PASO A:

- A una solución de 5-fluoro-2-nitro-tolueno (38.2 g, 0.25 mol) en 200 mL de DMF se añadió fenol (23.5 g, 0.25 mol) y K₂CO₃ (43.0 g, 0.31 mol) y la mezcla se calentó a 140° C por la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego la mayoría del DMF se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua (2x) y salmuera y luego

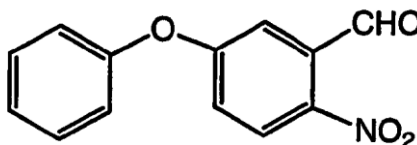
se secó (K_2CO_3). La solución se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para producir un aceite marrón oscuro. El producto crudo se purificó por destilación de Kugelrohr y después de un pequeño forerun (80-90°C), se recogió 4-fenoxi-2-nitrotolueno como un aceite amarillo viscoso (mp 120-130°C) que cristalizó en la posición.

5 **PASO B:**

Una mezcla de 2-nitro-5-fenoxitolueno (57.3 g, 0.25 mol) preparada en el paso A anterior y un acetal de dimetil dimetiloformamida (43.1 mL, 0.324 mol) en DMF (259 mL) se calentó por la noche a 140° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó **al vacío**. El residuo se disolvió en THF (500 mL) y se transfirió a un matraz de 3L, 3 bocas, equipado con un agitador en la parte superior. La mezcla se diluyó con 500 mL de agua y $NaIO_4$ (160 g, 0.75 mol) se añadió en porciones (exotermia ligera). La mezcla se agitó por la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron bien con EtOAc. El filtrado se lavó 3 veces con solución $NaHCO_3$ acuosa saturada y luego se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el solvente se evaporó al vacío. El producto crudo fue cromatografiado (10-40% CH_2Cl_2 :hexano) para producir 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído como un sólido cristalino amarillo.

Ejemplo 17

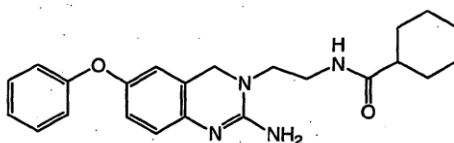
2-Nitro-5-fenoxi-benzaldehído



Una mezcla de 5-fluoro-2-nitrobenzaldehído (15.00 g, 0.089 mol), fenol (9.12 g, 0.098 mol), y K_2CO_3 (13.5 g, 0.089 mol) en 200 mL de DMF se calentó a 120°C durante 50 min. La mezcla de la reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. Al residuo se le añadió EtOAc (500 mL) y H_2O (500 mL). Las capas se separaron y el extracto EtOAc se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando EtOAc-hexano al 20% como eluyente. El producto que contenía fracciones se combinó y se concentró para producir un aceite amarillo que se solidificó en la posición. Este material se disolvió en una cantidad mínima de EtOAc y hexano y la solución resultante se enfrió en un baño de acetona helada seca. La filtración produjo 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído como un sólido amarillo ligero. El filtrado se concentró al vacío para producir 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído adicional.

30 **Ejemplo 18**

Ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolina-3-il)-etil]-amida
(Compuesto #111)

PASO A

Una solución de 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (1.4 g, 5.8 mmol) y N-*terc*-butoxicarboniletilenodiamina (1.4 g, 8.75 mmol) en 60 mL de DCE se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (1.86 g, 8.75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se templó con el añadido de NaOH 3N. La capa orgánica se lavó con salmuera y luego se concentró al vacío para producir un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (40% EtOAc/hexano) para producir un residuo.

MH⁺ = 388

PASO B:

Una solución del compuesto preparado en el Paso A anterior (2.0 g, 5.2 mmol) en 100 mL de EtOH se hidrogenó (40 psi) por la noche con Pd/C al 10%. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se *concentró al vacío* para producir un residuo.

PASO C

A una solución del residuo preparado en el Paso B anterior (0.44 g, 1.18 mmol) EtOH (15 mL) se añadió BrCN (0.13 g, 1.3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó al reflujo durante 3 h. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por fase inversa HPLC para producir un sólido blanco.

MH⁺ = 383

PASO D

Una solución del sólido blanco preparado en el Paso C anterior (0.13 g 0.28 mmol) 10 mL de TFA se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío para producir un residuo.

PASO E

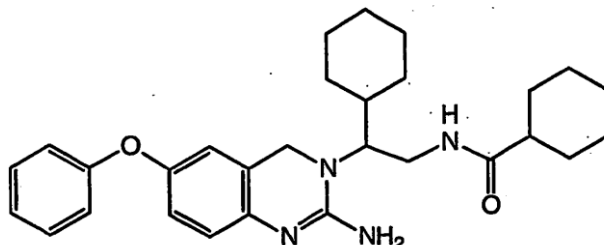
A una solución del residuo preparado en el Paso D anterior (0.088 g, 0.17 mmol) en 5 mL de dioxane se añadió TEA (0.14 g, 6.41 mmol) seguido por cloruro de ciclohexilocarbonilo (0.02 g 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por fase inversa HPLC para producir el compuesto base, ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-etil]-amida como un sólido blanco.

MH⁺ = 393

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.15-1.64 (m, 10H), 2.04 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 6.88-7.41 (m, 8H), 7.87-7.90 (m, 3H).

Ejemplo 19

Ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-2-ciclohexil-etil)-amida (compuesto #294)]



PASO A

A una suspensión de *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl (0.443 g, 4.5 mmol) en 100 mL of CH_2Cl_2 enfriado a -10°C , se añadió una solución 1.2M de $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ en hexano (2.19 mL, 4.39 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. y luego volvió a enfriarse a 0°C . Luego se añadió una solución de éter de metilglicina *N*-(terc-butoxicarbonilo) (0.23 g 1.46 mmol) en 2 mL de CH_2Cl_2 . Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante la noche. La reacción fue templó añadiendo KHSO_4 1M (5 mL), y la capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . La solución se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para producir un sólido blanco.

PASO B:

A una solución del sólido blanco preparado como en el Paso A (2.8 g, 12.8 mmol) en 50 mL del THF enfriado en un baño helado, se añadió una solución de 2.0M de cloruro de magnesio de ciclohexilo en éter de dietilo (38.4 mL, 76.8 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de la reacción fue templada con NH_4Cl saturada con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . La solución se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para producir un producto crudo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

PASO C

A una solución del producto crudo preparado en el Paso B anterior (3.5 g) en 40 mL de MeOH se añadió NH_4OAc (24.0 g, 0.33 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, se añadió NaCNBH_3 (1.2 g, 19.0 mmol) y la reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se

disolvió en agua y se extrajo con Et₂O (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y el solvente se evaporó *al vacío* para producir un aceite.

PASO D

A una solución de 2-nitro-5-fenoxibenzaldeído 1.56 g, 6.4 mmol) y el producto crudo
5 preparado en el Paso C anterior en 100 mL de CH₂Cl₂ se añadió NaBH(OAc)₃ (2.0 g, 9.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con NaOH 2*N*, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y el solvente se evaporó al vacío para producir un aceite. La cromatografía flash (1 a
10 10% EtOAc in CH₂Cl₂) del aceite produjo un residuo.

$$MH^+ = 470$$

PASO E

Una solución del producto preparado en el paso D anterior (1.03 g, 2.19 mmol) y
Pd/C (200 mg) en 100 mL de EtOH se hidrogenó en 40 psi durante 3 h. La solución se filtró
15 a través de Dicalite y el filtrado se concentró a una solución de 30 mL.

PASO F

A la solución preparada en el Paso E se añadió BrCN (0.26 g, 2.5 mmol) y la mezcla
de la reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de
reacción se calentó al reflujo durante 90 min y luego el solvente se evaporó *al vacío*. El
20 producto crudo se purificó por fase inversa HPLC para producir un sólido blanco roto.

$$MH^+ = 465$$

PASO G

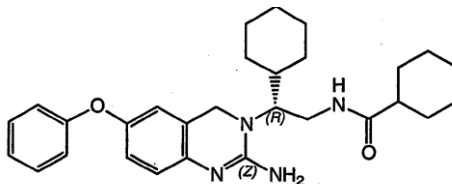
Una solución del sólido blanco roto preparado en el Paso F anterior (0.86 g, 1.49
mmol) en 15 mL de TFA se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El TFA en exceso se
25 evaporó para producir un aceite.

PASO H

A una solución del aceite preparado en el Paso G anterior (0.06 g, 0.12 mmol) en 7
mL de dioxano se añadió TEA (37,6 mg, 0,37 mmol) seguido por el añadido de cloruro de
ciclohexilcarbonilo (0.018 g 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a
30 temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y produjo el compuesto base, ácido
ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-2-ciclohexil-etil]-amida como
un sólido blanco.

$$MH^+ = 475$$

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.13-2.51 (m, 22H), 3.43 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.40
35 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.93-7.41 (m, 8H), 7.77 (m, 3H).

Ejemplo 20**Ácido ciclohexanocarboxílico[2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-2-(R)-ciclohexil-etil]-amida (compuesto #485)****5 PASO A**

A una solución del ácido *tert*-butoxicarboniloamino-(*R*)-ciclohexil-acético (2.57 g, 10.0 mmol), (Boc)₂O (2.83 g, 13.0 mmol) y NH₄CO₃ (1.0 g, 12.6 mmol) en 50 mL de acetonitrilo se añadió 0.05 mL de piridina y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El agua (50 mL) se añadió y la mezcla de la reacción se concentró al ½ del volumen original. La suspensión se filtró y el sólido blanco se recogió y se lavó con agua.

PASO B:

El sólido blanco preparado en el Paso A anterior, (0.65 g) se suspendió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se añadieron 10 mL de TFA. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó al vacío para producir un residuo.

PASO C

Una solución del residuo preparado en el Paso B anterior (0.66 g, 2.44 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.4 g, 1.63 mmol) en 40 mL de THF se agitó durante 30 min. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.521 g, 2.44 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 1*N* y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y el filtrado se evaporó *al vacío* para producir un residuo.

PASO D

A una solución del residuo preparado en el Paso C anterior (0.31 g 0.8 mmol) en 10 mL de THF se añadió 4.0 mL of BH₃•THF y la mezcla se calentó al reflujo durante la noche. La reacción se enfrió en hielo y se templó con 1.5 mL de HCl y la mezcla resultante se calentó al reflujo durante 90 min. La solución se basificó con 3*N* NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron durante Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron *al vacío* para producir un aceite. La cromatografía flash (3-5% MeOH in CHCl₃) produjo un aceite amarillo.

MH⁺=370

PASO E

A una solución del aceite amarillo preparada en el paso D anterior (0.44 g, 1.2 10 mmol) y TEA (0.35 mL, 2.5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0.21 g, 1.4 mmol). La mezcla se agitó por la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ adicional y se lavó con
 5 agua y salmuera y luego se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y el solvente se evaporó *al vacío* para producir un producto crudo. La cromatografía flash del producto crudo (5-15% EtOAc in CH₂Cl₂) produjo una espuma amarilla.

MH⁺ = 480

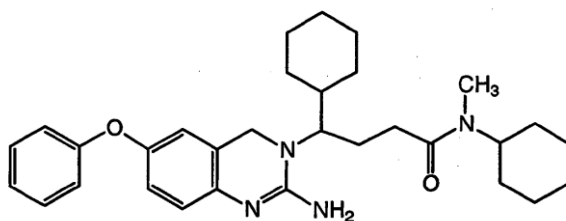
PASO F

Una solución de la espuma amarilla preparada en el Paso E anterior (0.78 g, 1.63
 10 mmol) en 100 mL de EtOH y 30 mL de THF se hidrogenó (40 psi) por la noche con 10% Pd/C. El catalizador se eliminó mediante filtración y se añadió BrCN (0.19 g, 1.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío y el residuo fue purificado por la fase inversa HPLC para producir un compuesto base
 15 como un sólido marrón.

MH⁺ = 475

Ejemplo 21

4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4, N-diciclohexil-N-metil-butiramida (Compuesto #85)



PASO A

Una solución de anhídrido succínico (1 g, 0.01 mol) y CuI (0.2 g, 0.001 mol) en THF (20 mL) se enfrió a -20°C. A la mezcla de reacción se añadió lentamente cloruro magnésico de ciclohexilo (2.0M en éter dietilo, 6 mL, 0.012 mol). (Se formó un color púrpura, pero
 25 desapareció después de terminar el añadido). Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se agitó una hora a temperatura ambiente. H₂O (50 mL) y HCl (1N, 30 mL) se añadieron entonces a la mezcla de la reacción. Se formó un precipitado que se recogió por filtración. CH₂Cl₂ (200 mL) se añadió en el nuevo filtrado. Las capas se separaron; la capa orgánica se lavó con una solución de Na₂SO₃ saturada y una solución
 30 NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.33 (m, 6H), 1.65-1.88 (m, 4H), 2.40 (m, 1H),

2.59-2.64 (m,4H).

PASO B:

A una solución del aceite incoloro preparado en el Paso A anterior (1.1. g, 6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se añadió cloroformato de isobutilo (1 mL, 6.3 mmol) a 0°C seguido por la adición de TEA (2.5 mL, 18 mmol) y *N*-metillociclohexilamina (1 mL, 6.6 mmol) La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución NaCl (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash en columna (1:1 hexano: EtOAc) produjo un aceite marrón.

MH⁺ 280.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ1.23-1.78 (m, 21H), 2.5 (m, 1H), 2.58-2.8 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.66 (m, 0.4x1H), 4.39 (m, 0.6x1H).

PASO C

A una solución de NH₄OAc (0.83 g, 11 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.045 g, 8 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió lentamente una solución del aceite marrón preparado en el Paso B anterior B (0.2 g, 0.7 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó luego por la noche a temperatura ambiente. El MeOH se evaporó y CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió seguido por de HCl 1N (5 mL). La mezcla se agitó 5 min, y luego se basificó con 1N de NaOH (6mL). La capa CH₂Cl₂ se secó con MgSO₄, y luego se evaporó para producir un aceite.

MH⁺281.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ1.0-1.75 (m, 21H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.7 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 3.6 (m, 0.4x1H), 4.3 (m, 0.6x1H).

PASO D

A una solución del aceite preparado en el Paso C anterior (0.3 g, 1.1 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.27 g, 1.1 mmol) y ácido acético (0.07 mL, 1.1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió NaCNBH₃ (0.07 g, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. HCl 1N (10 mL) se añadió posteriormente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min y luego se basificó mediante NaOH 1N (15 mL). La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mLx2). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite que se purificó en una columna (1:1 hexano:EtOAc) para producir un aceite amarillo.

MH⁺ 508.5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ1.0-1.8 (m, 24H), 2.2-2.3 (m, 2H), 2.78 (s, 0.4x3H), 2.80(s, 0.6x3H), 3.57 (m, 0.4x1H), 4.0 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.37 (m, 0.6x1H), 6.86 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.33 Hz, 2H), 7.2-7.38 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H),7.97 (d, J = 8.9Hz,1H).

PASO E

A una solución del aceite amarillo preparado en el Paso D anterior (0.34 g, 6.7 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió 0.05g de 10% Pd en carbono activado bajo N₂. La mezcla se sometió a la hidrogenación a 30 psi durante una hora. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó para producir aceite.

MH⁺ 478.4

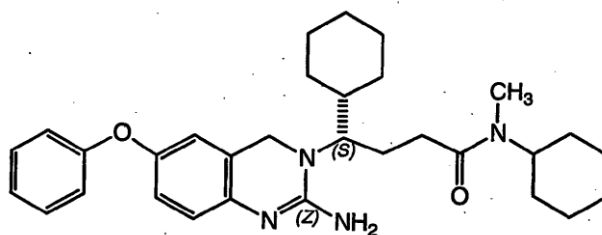
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.77 (m, 24H), 2.05-2.19 (m, 2H), 2.78 (s, 0.4x3H), 2.79 (s, 0.6x3H), 3.5 (m, 0.4x1 H), 3.75 (s, 2H), 4.44 (m, 0.6x1H), 6.7 (d, J = 8.04 Hz, 1H), 6.8 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.3 (m, 3H).

PASO F

Una mezcla del aceite preparado en el Paso E anterior (0.2 g, 0.4 mmol) y BrCN (0.044 g, 0.4 mmol) se sometió al reflujo en EtOH (10 mL) durante la noche. Se evaporó el EtOH. Se añadió éter de dietilo (1 mL) y hexano (5 mL) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se filtró y el compuesto base se recogió como sal HBr sólida.

MH⁺ 503.7

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.1-1.9 (m, 22H), 2.15-2.28 (m, 2H), 2.5 (m, 1H) 2.74 (s, 0.4x3H), 2.78 (s, 0.6x3H), 3.47 (m, 0.4x1H), 3.97 (m, 1H), 4.3 (m, 0.6x1H), 4.4 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 5H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.76 Hz, 2H).

Ejemplo 224-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(S)-,N-diciclohexil-N-metil-butiramida(Compuesto #346)PASO A

La una solución helada enfriada de Boc-D-ciclohexiloglicina (3.7 g, 0.014 mol), HOBT (2.5 g, 0.018 mol) y HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (1.8 g, 0.019 mol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió TEA (3.9 mL, 0.028 mol) (3.9 mL, 0.028 mol) seguido por la adición de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 3.6 g, 0.018 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico, una solución acuosa de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄

y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

MH⁺ 301.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.93-1.07 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 5.06 (m, 1H).

PASO B:

A una solución enfriada en hielo del aceite preparado en el Paso A anterior (4.6 g, 0.015mol) en THF (200 mL) se añadió lentamente LiAlH₄ (1M en THF, 18 mL). Se eliminó el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se enfrió de nuevo a 0°C. Una solución de NaHSO₄ en agua (5 mL) se añadió lentamente a la mezcla de la reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de los 5°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (200mLx2) y las capas orgánicas se lavaron con una solución de ácido cítrico, una solución acuosa de NaHCO₃ saturado y una solución acuosa saturada de NaCl, y luego se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro. El aceite crudo se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

MH⁺ 242.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.93-1.07 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.54-1.68 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 9.7 (m, 1H).

PASO C

A una solución enfriada en hielo de trietilfosfonoacetato (6.3 mL, 0.039 mol) en THF (300 mL) se añadió NaH (dispersión 60% en aceite mineral, 1 g, 0.025 mol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfrió de nuevo a 0°C. Luego se añadió una solución del aceite preparado en el Paso B anterior (3.1 g, 0.013 mol) en THF (50 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 min a 0° C y luego durante otros 20 min a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se templó con agua y se añadió una solución acuosa de NaCl. La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (200 mLx2), se secó con MgSO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (1:1 EtOAc:heptano) para producir aceite, que se convirtió en un sólido blanco en la posición.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.93-1.07 (m, 4H), 1.3 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.6-1.85 (m, 6H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 5.86 (dd, J = 15.6 Hz, J = 1.57 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 15.6, 5.5 Hz, 1H).

PASO D

A una solución del sólido blanco preparado en el Paso C anterior (4.0 g, 0.013 mol) en MeOH (50 mL) se añadió 0.4 g de 10% Pd/C bajo N₂. La mezcla resultante se hidrogenó a 10 psi durante una hora. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para

producir un sólido.

MH⁺ 314.2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.96-1.2 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.55-1.85 (m, 6H), 2.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 4.32 (m, 1H).

5 PASO E

Una solución del sólido preparado en el Paso D anterior (3.5 g, 0.012 mol) y LiOH (0.29 g, 0.012 mol) en THF:H₂O (30 mL:30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido cítrico (2.8 g, 0.014 mol) en H₂O (10 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (100 mLx2), se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un sólido.

10 M 284.1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.96-1.1 (m, 6H), 1.36 (s, 9H), 1.5 -1.8 (m, 6H), 2.3 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 4.22 (m, 1H).

PASO F

15 A una solución enfriada en hielo del sólido preparado en el Paso E anterior (3.4 g, 0.012 mol), HOBT (2.1 g, 0.015 mol) y *N*-metilciclohexilamina (2 mL, 0.015 mol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió TEA (3.3 mL, 0.024 mol) después de añadir EDC (2.9 g, 0.015 mol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla de la reacción. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico, una solución acuosa de NaHCO₃ y una solución
20 acuosa de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón claro. El producto de aceite crudo se utilizó en siguiente paso sin una purificación posterior.

MH⁺ 381.3

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.96-1.37 (m, 12H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 9H), 1.63-1.84 (m, 13H), 2.8 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.52 (m, 0.4x1H), 4.48 (m, 0.6x1H).

PASO G

30 Una solución en el aceite preparado en el Paso F anterior (1 g, 2.6 mmol) en 20%TFA:CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente y la mayoría del TFA se evaporaron bajo una presión reducida. EtOAc (100 mL) se añadió al residuo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y una solución NaCl, luego se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir aceite marrón.

MH⁺ 281.2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ1.1-1.9 (m, 25H), 2.5 (m, 1H), 2.79 (s, 0.4x3H), 2.85 (s, 0.6x3H), 3.5 (m, 0.4x1H), 4.3 (m, 0.6x1H).

35 PASO H

A una solución del aceite preparado en el Paso G anterior (0.6 g, 2.1 mmol), 2-nitro-

5-fenoxibenzaldehído (0.6 g, 2.3 mmol) y ácido acético (0.15 mL, 2.1 mmol) en DCE (50 mL) se añadió NaBH₃CN (0.2 g, 3.2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió NaOH 1 N (10 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir un residuo que se purificó en una cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) para producir un aceite.

MH⁺ 508.5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96-1.99 (m, 23H), 2.34(m, 3H), 2.79 (s, 0.4x3H), 2.79 (s, 0.6x3H), 3.59 (m, 0.4x1H), 4.0 (m, 2H), 4.4 (m, 0.6x1H), 6.83 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.24 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.25 Hz, 1H).

PASO I

A una solución del aceite preparado en el Paso H anterior (0.78 g, 1.5 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió 0.1 g de 10% Pd/C bajo N₂. La mezcla resultante se hidrogenó a 30 psi durante una hora. El catalizador se agitó por filtración y luego se evaporó el MeOH. El TLC de preparación produjo un aceite.

MH⁺ 478.6

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96-2.0 (m, 23H), 2.3 (m, 3H), 2.78 (s, 0.4x3H), 2.79 (s, 0.6x3H), 3.75 (m, 0.4x1H), 3.75 (s, 2H), 4.42 (m, 0.6x1 H), 6.64 (dd, J = 1.5 Hz, J = 8.27 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.84 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 6.43 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H).

PASO J

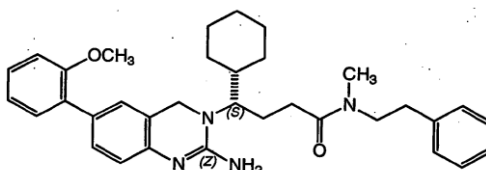
Una mezcla del aceite preparado en el Paso I anterior (0.56 g, 1.2 mmol) y BrCN (0.13 g, 1.23 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó y se añadió el éter de dietilo (50 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se filtró para producir el compuesto base como su sal HBr como un sólido marrón oscuro.

MH⁺ 503.7

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9-2.18 (m, 25H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.81 (s, 0.4x3H), 2.87 (s, 0.6x3H), 3.51 (m, 0.4x1H), 4.16 (m, 2H), 4.3 (m, 0.6x1H), 6.72 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 10 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

Ejemplo 23

4-[2-Amino-6-(2-metoxi-fenil)-4H-quinazolin-3-il-4-(S)-ciclohexil-N-metil-N-fenetil-butiramida (Compuesto #721)



PASO A

El ácido D-Benciloxycarboniloamino-ciclohexil-acético (13.3 g, 45.6 mmol), HOBT (6.8 g, 50.1 mmol) e hidrocloreuro de *N*, *O*-dimetilhidroxilamina (4.9 g, 50.1 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (50 mL) agitándose. La solución resultante se enfrió en un baño de
5 hielo y luego TEA (13.3 mL, 95.7 mmol) y luego se añadió DCC (50.1 mL, 50.1 mmol, 1M en CH₂Cl₂). La mezcla de la reacción se agitó a 0° C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 4 h y luego volvió a enfriarse a 0° C. El precipitado blanco resultante (diciclohexilourea) se filtró y el filtrado se lavó con NaOH 1N (2x), 10% de ácido cítrico (acuoso) (2x) y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La
10 cromatografía en columna (10% EtOAc:heptano a 60% EtOAc:heptano) produjo un sólido blanco.

(M+H): 355.2 5

PASO B:

La solución enfriada en un baño de hielo del sólido preparado en el Paso A anterior
15 (14.1 g, 0.042 mol) en Et₂O (300 mL) se añadió LiAlH₄ (53 mL, 0.053 mmol, 1M en THF. La mezcla de la reacción se agitó durante 5 minutos. Posteriormente el se retiró baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se agitó otros 30 minutos adicionales mientras se calentaba a temperatura ambiente antes de añadir una solución de NaHSO₄ (8.9 g, 73.8 mmol) en H₂O (0.33M). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x
20 100 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 1N (3 x 50 mL), solución acuosa de NaHCO₃ saturada (50 mL) y salmuera (50 mL) y luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto resultante, un aceite, se almacenó a -20° C y se utilizó en 1 h sin purificación posterior.

(M+H): 276.2

PASO C

El éter *terc*-butílico del ácido (dimetoxi-fosforilo)-acético (25 mL, 126 mmol) se disolvió en THF (400 mL) y se enfrió en un baño de hielo mientras se agitaba. El añadido de NaH (3.4 g, 84 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) produjo una masa gelatinosa. El
baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se calentó y se agitó a 30° C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción volvió a enfriarse en un baño de hielo y se añadió una solución del
30 producto preparado en el Paso B anterior (~42 mmol) en THF (250 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 min a 0° C y luego durante 35 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se templó con salmuera (250 mL). EtOAc (250 mL) se añadieron posteriormente y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía en
35 columna (heptano a 30% EtOAc:heptano) produjo un sólido blanco.

(M+H): 374.2

PASO D

A una solución de desgasificada/"en blanco" de nitrógeno del sólido blanco preparado en el Paso C anterior (9.55 g, 25.5 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió 10% Pd/C (1 g) en agua (1.5 mL). La mezcla de la reacción se evacuó y se limpió tres veces con H₂, y luego se agitó en un aparato Parr a temperatura ambiente durante 3 h bajo H₂ (38 psi). La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y se concentró bajo una presión reducida para producir un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

(M+H): 242.2

PASO E

A un matraz de fondo redondo que contenía un sólido blanco preparado en el Paso D anterior (5.5 g, 22.8 mmol) en DCE (150 mL) se le añadió 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (5.24 g, 22.8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió NaBH(OAc)₃ (9.7 g, 45.6 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se templó con NaOH 1N (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a un peso constante. La cromatografía en columna (heptano a 15% EtOAc:heptano) produjo un aceite amarillo.

(M+H): 455.2

PASO F

A una solución agitada del aceite amarillo preparado en el Paso E anterior (4 g, 8.8 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió TFA (50 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró a un residuo, se almacenó durante 2 h a <1 mmHg y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

(M+H): 399.1

PASO G

A una solución -10°C del residuo preparado en el Paso F anterior Paso F (8.8 mmol) en THF (50 mL) y agua (30 mL) se le añadió NaOH 4N (10 mL, 40 mmol) y di-terc-butílico dicarbonato (8.1 mL, 35.2 mmol). El baño enfriado se eliminó y la solución se calentó a 40°C agitando durante 20 h. La solución se concentró a la capa acuosa, se enfrió a 0°C y el pH se ajustó a 2 con 2N de HCl. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La cromatografía en columna (heptanos a 30% EtOAc:heptanos) produjeron un sólido blanquecino que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

(M+H): 499.1

PASO H

A un recipiente de microondas que contenía el sólido blanquecino preparado en el Paso G anterior (50 mg, 0.1 mmol) en DCM (0.5 mL) se añadió TEA (0.11 mL, 0.8 mmol), *N*-metilofenetilamina (27 mg, 0.2 mmol) y cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolio (43 mg, 0.25 mol) en DCM (0.5 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se templó con agua (0.1 mL) y luego se concentró bajo vacío para producir un residuo que se utilizó directamente sin purificación posterior.

PASO I

Al residuo preparado en el Paso H anterior se le añadió ácido 2-metoxifenilborónico (23 mg, 0.15 mmol) en EtOH (0.5 mL), carbonato potásico (21 mg, 0.15 mmol) en agua (0.05 mL) y bis(difenil-fosfino)ferroceno dicloropaladio (8.2 mg, 0.01 mmol). La mezcla de la reacción fue desgasificada sin nitrógeno durante 1 minuto y luego se irradió (μ w) a 120°C durante 6 minutos. El residuo se suspendió en EtOAc, cargado en un 1 g de cartucho de SPE de sílice y luego se eluyó con 15 mL de EtOAc. El eluyente se concentró al vacío para producir un residuo que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior.

PASO J

Al residuo preparado en el Paso I anterior se le añadió NH₄Cl (27 mg, 0.5 mmol) en EtOH (0.65 mL) y polvo de zinc (131 mg, 2.0 mmol). La mezcla de la reacción se irradió (μ w) a 80°C durante 10 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través una fritada de polipropileno de 70 micrón y se utilizó directamente como solución en el siguiente paso.

PASO K

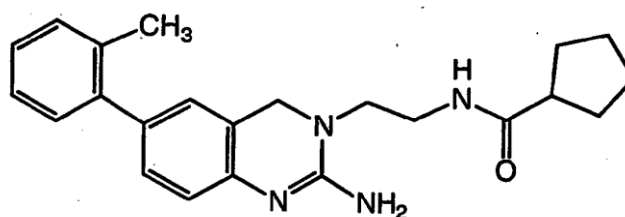
A la solución EtOH preparada en el Paso J anterior se le añadió bromuro de cianógeno (0.1 mL, 0.5 mmol, 5M en acetonitrilo) y la solución resultante se agitó a 36 h a temperatura ambiente. La reacción se templó con NaOH 3M (0.1 mL), se agitó durante 5 minutos y luego se concentró *al vacío*. El residuo resultante se suspendió en EtOAc con 1% TEA y se cargó en un cartucho de 2 g de SPE de sílice y luego eluyó con 15 ml de EtOAc con 1% TEA. El eluyente se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC de preparación para producir un compuesto base como un sólido tan como la sal TFA correspondiente.

(M+H): 539.3

Ejemplo 24

Ácido ciclopentanocarboxílico [2-(2-amino-6-o-tolil-4H-quinazolin-3-il)-etil]-amida

(Compuesto #657)



PASO A

Se llenó un matraz de fondo redondo de un litro y de boca individual con ácido sulfúrico concentrado (440 mL). El matraz se enfrió en un baño con agua helada y se añadió

5 nitrato de potasio (57.3 g, 0.567 mol) lentamente en una porción y la mezcla de la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió entonces 3-Bromobenzaldehído (100 g, 0.540 mol) por un periodo de 15 min y la mezcla de la reacción se agitó en un baño de agua helada durante 45 min. La mezcla de la reacción se vertió en 2 L de hielo picado y se dejó que el

10 hielo se derritiera al tiempo que se agitaba. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 400 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron y se concentraron al vacío para producir un sólido (una mezcla del producto deseado y también otros isómeros de nitración). Este material se dividió en dos porciones y cada porción se disolvió en diclorometano/heptano (2:1, 400 mL) y se cargó en una columna de Biotage de 75 L (800 g de gel de sílice). Las columnas se eluyeron con heptano (2 L) y

15 1:19 heptano-acetato de etilo (10 L) para producir el compuesto deseado como un sólido.

mp 69-71°C.

Análisis elemental para $C_7H_4BrNO_3$:

Calculado: %C 36.55, %H 1.74, %N 6.09, %Br 34.74

Encontrado: %C 36.68, %H 1.68, %N 5.88, %Br 35.01

20 HPLC: $R_t = 3.273$ min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2.1 x 50 mm. Gradiente: A = agua (0.1% TFA), B = MeCN (0.1%TFA) @ 0.75 mL/min. Inicial: A:B, 90:10. t = 0.00 - 4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10 min (A:B, 0:100), t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100).

PASO B:

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 L y de boca triple con el sólido preparado

25 en el Paso A anterior éter *terc*-butílico del ácido (30 g, 0.130 mol), 2-(aminoetil)-carbámico (20.9 g, 0.130 mol) y DCE (700 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h y luego se añadió $NaBH(OAc)_3$ (68.9 g, 0.325 mol). La mezcla de la reacción se calentó a 40° C (temperatura exotérmica observada, 47° C) durante 3.5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a 30° C y se templó con 3M de hidróxido de sodio (temperatura exotérmica

30 observada, 39°C). La mezcla de la reacción se diluyó con agua (500 mL) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 400 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron *al vacío* para producir el producto crudo

como aceite residual. El aceite residual se disolvió en 1:2 heptano-diclorometano (400 mL) y se cargó en una columna Biotage de 75 L (800 g de gel de sílice). La columna se eluyó con heptano (4 L), luego heptano-acetato de etilo, 1:9 (2 L), 1:4 (4 L), 2:3 (2 L), y 1:1 (4 L) para producir primero un producto derivado no identificado (4 g, 18514-163B) seguido por el

m 43-46°C

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): m/z - 373/375 (M^+)

HPLC: R_t = 2.321 min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2.1 x 50 mm. radiante: A = agua (0.1 % TFA), B = MeCN (0.1 %TFA) @ 0.75 mL/min. inicial: A:B, 90:10. t = 0.00 - 4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10 min (A:B, 0:100), t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100)

PASO C

Se cargó una botella de coctelera Parr de 2 L con una mezcla de 3.0 g de 5% platino (sulfurada) en carbono en tetrahidrofurano (25 mL) seguido por una solución del sólido amarillo preparado en el Paso B anterior (27.9 g, 74.5 mmol) en THF (600 mL). La botella se agitó bajo gas hidrógeno (20-25 psi) durante 5 h. El sistema requirió la frecuente represurización durante los 30 minutos iniciales de la reacción. El catalizador se eliminó por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró para producir un residuo. El residuo se utilizó sin posterior purificación.

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): m/z = 343/345 (M^+)

HPLC: R_t = 2.426 min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2.1 x 50 mm. Gradiente: A = agua (0,1 % TFA), B = MeCN (0.1%TFA) @ 0.75 mL/min. Inicial: A:B, 90:10. t = 0.00 - 4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10 min (A:B, 0:100), t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100)

PASO D

Se equipó un matraz de 3L, boca individual, con un agitador magnético y se cargó una entrada de nitrógeno con el residuo preparado en el Paso C anterior (26g, 75.5 mmol) en EtOH (600 mL). La mezcla de la reacción se enfrió en un baño helado y una solución de bromuro de cianógeno en MeCN (5M, 15.1 mL, 75.5 mmol) se añadió en una porción. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 4 días y llevó a un reflujo durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (1.2 L) se basificó con 3M de hidróxido de sodio acuoso y se agitó en un baño de agua helada durante 2 h. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua 1:9:EtOH (250mL) y se secó para producir un sólido.

Mp 199-205°C, descomp.

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): m/z = 368/370 (M^+)

Análisis elemental: ($C_{15}H_{21}BrN_4O_2$):

Calculado: %C 48.79, %H 5.73, %N 15.17, %Br 21.64

Hallado: %C 49.63, %H 5.81, %N 15.30, %Br 21.22

Karl-Fisher: 0.14% (w/w) agua

HPLC: $R_t = 7.967$ min; Agilent Eclipse XDB-C8, 5 μ m, 4.6 x 150 mm.

Gradiente: A = agua (0.1% TFA), B = MeCN (0.1%TFA) @ 1,0 mL/min. Inicial:

5 A:B, 90:10. t = 0.00 - 0.50 min (A:B, 90:10), t = 0.50 - 11.50 min (A:B, 5:95), t = 11.50 - 12.50 min (A:B, 5:95)

PASO E

Al recipiente que contenía el sólido preparado en el Paso D anterior (66 mg, 0.18 mmol) se le añadió 50% TFA:DCM (1.4 mL). La mezcla de la reacción se agitó a 40° C durante 2 h y luego se concentró al vacío para producir un residuo, que se tomó en el siguiente paso sin purificación posterior.

PASO F

Al residuo aislado en el Paso E se le añadió cloroformo (0.5 mL), TEA (138 μ L, 0.99 mmol), y cloruro de ciclopentanocarbonilo (24 mg, 0.18 mmol) en cloroformo (0.2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se concentró *al vacío*. Al residuo se añadió metanol (0.2 mL) y la solución se concentró para suministrar un residuo.

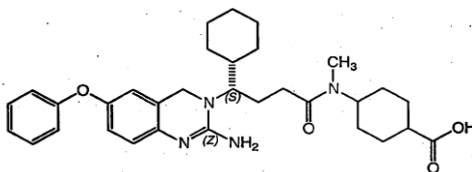
PASO G

Al recipiente de la reacción que contenía el residuo preparado en el Paso F anterior se le añadió ácido o-tolilborónico (37 mg, 0.27 mmol) en EtOH (1 mL), K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) en agua (0.2 mL), y [1,1'-Bis(difenilfos-fino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0.008 mmol). La mezcla de la reacción se irradió (microondas) a 120° C durante 6 min y luego se concentró al vacío. El residuo se tomó en 1% TEA:EtOAc (0.8 mL) y agua (0.35 mL). La solución se absorbió en tierra de diatomeas y se eluyó con 1% TEA:EtOAc. El eluato se concentró a un residuo y luego se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el compuesto base, ácido ciclopentanocarboxílico [2-(2-amino-6-o-tolil-4H-quinazolin-3-il)-etil]-amida como una sal trifluoroacetato como un aceite.

MS m/z (MH^+) calculado 377.23, hallado 377.4

Ejemplo 25

Ácido 4-{[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-4-(S)-ciclohexil-butilil]-metil-amino} ciclohexanocarboxílico (Compuesto #714)



PASO A

Una solución de éter de etilo del ácido 4-ciclohexanonecarboxílico (6 g, 35 mmol),

sal HCl metilamina (2.4 g, 35 mmol), trietilamina (0.15 mL, 3 mol%) y 5% Pd/C mojado (0.18 g, 3% wt) en MeOH (100 mL) se colocó en una botella de hidrogenación. La mezcla de la reacción se sometió a hidrogenación a 60 psi y 50° C por la noche. El catalizador se retiró por filtración y luego se evaporó el MeOH. El residuo se agitó en EtOAc: Hexano (1:1) durante 30 min. La suspensión se filtró y el sólido blanco se recogió como su sal HCl.

MS m/z (MH^+) = 186.2

PASO B:

A una solución enfriada en hielo de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(S)-ciclohexilbutírico (3.8 g, 0.014 mol; preparada como en el Ejemplo 22, Pasos A-E) en CH_2Cl_2 (200 mL), se añadió la amina (3.2 g, 0.0144 mol) preparada en el Paso A, HOBT (2.4 g, 0.017 mol) y TEA (5.5 mL, 0.042 mol) seguida por el añadido de 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC) (3.3 g, 0.017 mol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla de la reacción. La mezcla resultante se lavó con una solución de ácido cítrico, $NaHCO_3$ acuosa y salmuera. La capa orgánica se recogió, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó en el siguiente paso sin posterior purificación.

MS m/z (MH^+) = 453.1

PASO C

Una solución del material (6g, 13 mmol) aislado en el Paso B en 20%TFA- CH_2Cl_2 (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente y la mayoría del TFA se evaporaron y EtOAc (200 mL) se añadió al residuo. El extracto de EtOAc se lavó con una solución acuosa $NaHCO_3$ y salmuera y luego se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para producir aceite marrón claro.

MS m/z (MH^+) = 353.3

PASO D

A una solución del aceite (4.8 g, 13.6 mmol) del Paso C en DCE (200 mL) se añadió 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (3.9 g, 16 mmol), ácido acético (0.9 mL), y $NaBH(OAc)_3$ (4.7 g, 20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por la noche y luego se extrajo con EtOAc (2x200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron. La purificación en una columna de gel de sílice (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite.

MS m/z (MH^+) = 580.4

PASO E

A una solución del aceite (2.9 g, 5 mmol) aislado en el Paso D en MeOH (100 mL) se le añadió 10% Pd/C (0.29 g) en carbono activado bajo N_2 . La mezcla de la reacción se sometió a hidrogenación a 5 psi durante 2 h. El catalizador se agitó por filtración y luego el

MeOH se evaporó. La purificación en gel de sílice flash (100% EtOAc) produjo un sólido.

MS m/z (MH^+) = 550.7

PASO F

Una solución del sólido aislado (2.2 g, 4.1 mmol) en el Paso E y BrCN (3M in
5 CH_2Cl_2 , 1.4 mL, 4.3 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para producir un residuo que se purificó en gel de sílice (10% NH_3 1M en MeOH: CH_2Cl_2) para producir un sólido.

MS m/z (MH^+) = 575.3

PASO G

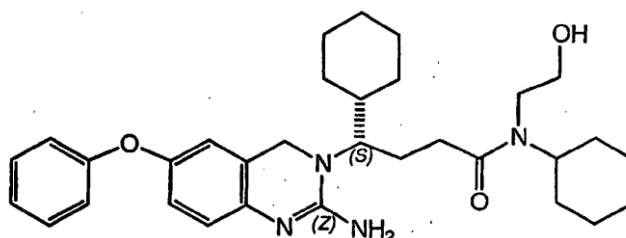
Una solución del sólido (1.75 g, 3 mmol) aislado en el Paso F en MeOH (20 mL) y
10 NaOH 1N (3.2 mL, 3.2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El análisis de masa espectral indicó que faltaba material de inicio, por lo que se añadió 1N NaOH (3 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió ácido cítrico (1.4 g, 6.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El solvente se evaporó
15 para producir un producto crudo. 1.2 g del producto se purificó por HPLC para producir el compuesto base, ácido 4-[[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-ciclohexil-butilil]-metil-amino]-ciclohexanocarboxílico, como un sólido blanco.

MS m/z (MH^+) = 547.4

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.91-1.25 (m, 4H), 1.51-1.76 (m, 10H), 2.02-2.21 (m,
20 8H), 2.57-2.76 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.5 (m, 0.4x1H), 3.73 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (m, 0.6x1 H), 6.72 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.78 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.44 Hz, 1H), 7.2-7.36 (m, 4H).

Ejemplo 26

(S)-Enantiómero de 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4,N-diciclohexil-N-(2-hidroxi-etil)-butiramida (Compuesto #736)



PASO A

A una solución enfriada en hielo de Boc-D-ciclohexilglicina (10 g, 39 mmol), se
añadió sal HCl de *N,O*-dimetilhidroxiamina (4.6 g, 46 mmol) y HOBT (7 g, 51 mmol) en
30 CH_2Cl_2 (200 mL), TEA (11 mL) después de añadir EDC (10 g, 51 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (300 mL). La mezcla de la reacción se lavó con una solución de

ácido cítrico, solución NaHCO_3 acuosa y una solución NaCl . La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite incoloro. El producto crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH^+ 301.2

5 PASO B:

A una solución enfriada en hielo del aceite aislado en el Paso A anterior (12.3 g, 40 mmol) en THF (100 mL) se añadió lentamente LAH (solución 1M en THF, 45 mL) para mantener la temperatura de reacción por debajo de aproximadamente 5°C . Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una solución de NaHSO_4 (7.3 g) en agua (10 mL) se añadió lentamente para templar la reacción. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite®. EtOAc (300 mL) se añadió al filtrado y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl , secado con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite. El producto crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH^+ 242.2

15 PASO C

A una solución enfriada en hielo de fosfonoacetato de trimetilo (19 mL, 0.11mol) en THF (200 mL) se le añadió 60% NaH (3.1 g, 0.08 mol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C de nuevo antes de añadir una solución del aceite aislado en el Paso B (9 g, 37 mmol) en THF (200 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. Se añadió agua (100 mL) y la mayoría del THF se evaporó. El producto se extrajo en EtOAc (400 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución NaCl y se secó con MgSO_4 . La cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un sólido blanco.

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.3 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 4.17 (m, 0.6x1H), 4.58 (m, 0.4x1H), 5.9 (dd, $J=1.4$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 15.6$ Hz, 1H).

PASO D

30 A una solución del sólido blanco preparado en el Paso C anterior (9 g, 30 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió 10% Pd en carbono activado (1 g) bajo N_2 . La mezcla de la reacción se hidrogenó a 20 psi durante 4 horas. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un sólido blanco.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.9-1.3 (m, 7H), 1.43 (s, 9H), 1.5-1.8(m, 6H), 2.37 (t, $J = 7.52$ Hz, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.29 (m, 1H).

35 PASO E

A una solución del sólido aislado en el Paso D (9 g) en MeOH (100 mL) se le añadió

NaOH 1N (31 mL). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido cítrico (7g) y el MeOH se retiró al vacío. El producto se extrajo en EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con una solución NaCl y luego se secó con MgSO₄ para producir un sólido blanco.

5 MH 284.1

PASO F

A una solución enfriada en hielo de *N*-ciclohexiletanolamina (0.55 g, 3.9 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) el sólido aislado en el Paso E (1.0 g, 3.5 mmol), se añadieron HOBT (0.62 g, 4.5 mmol), y TEA (1.0 mL) y después EDC (0.87 g, 4.5 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico, solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se recogió, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

15 MH⁺ 411.4

PASO G

Una solución de aceite aislado en el Paso F (1.5 F g, 3.6 mmol) en 20% TFA: CH₂Cl₂ (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (200 mL). La mezcla de la reacción se lavó con una solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón claro.

MH⁺ 311.0

PASO H

A una solución del aceite asilado en el Paso G (0.4 g, 1.3 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.31 g, 1.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL), se añadió NaBH(OAc)₃ (0.37 g, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NaOH 1N y la mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (2x200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite.

30 MH⁺ 538.4

PASO I

A una solución del aceite aislado en el Paso H (0.07 gm, 0.13 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió una cantidad catalítica de 10% de paladio en carbono activado bajo N₂. La mezcla de la reacción se sometió a la hidrogenación a 5 psi durante una hora. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó para producir un residuo. La purificación por TLF de preparación (100 EtOAc) produjo un aceite.

MH⁺ 508.3

PASO J

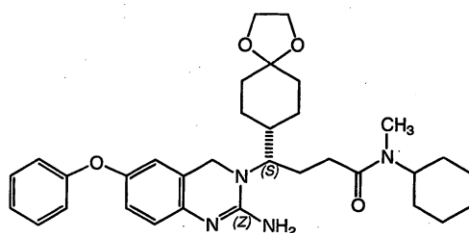
A una solución del aceite aislado en el Paso I (0.03 g, 0.06 mmol), se añadió BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0.02 mL) en EtOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante 30 min. Se formó un sólido y se recogió por filtración. El producto se aisló como un sólido, como su correspondiente sal HBr.

MH⁺ 533.3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9-1.9 (m, 22H), 2.0-2.2 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 2H), 3.3-3.8 (m, 5H), 4.1-4.3 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.25 MHz, 1H), 7.2 (m, 2H) 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

Ejemplo 27

S-enantiómero de 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-guinazolin-3-il)-N-ciclohexil-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N-metil-butiramida (Compuesto #730)



PASO A

Una solución de éter de trimetilo N-benciloxycarbonil-α-fosfonoglicina (5 g, 15 mmol) y DBU (2.3 mL, 15 mmol) en THF (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de añadir una solución gota a gota de cetal 1,4-ciclohexanediono *mono*-etileno (2.4 g, 15 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche antes de añadir 5% HCl (50 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa NaCl, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. La cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) produjo un aceite amarillo claro que se convirtió en un sólido en la posición.

MH⁺ 362.1

PASO B:

Una solución del sólido aislado en el Paso B (3.2 g, 8.8 mmol) y catalizador *R, R*-(+)-BPE (1,2-bis(fosfolano)etano)-Rh (0.03 g) en MeOH (60 mL) se colocó en un reactor Parr de alta presión y se sometió a hidrogenación bajo 410 psi durante tres días. El MeOH se agitó y la cromatografía (1:1 hexanone:EtOAc) produjo un aceite que se convirtió en sólido durante la noche.

MH⁺ 364.2

PASO C

A una solución del sólido aislado en el Paso B (2.8 g, 8 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOH 1N (8 mL, 8 mmol). La solución se agitó por la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido cítrico (3.1 g, 17 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó otros 10 min. El MeOH se evaporó y la solución resultante se extrajo con EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó por solución acuosa NaHCO₃ y solución acuosa NaCl y luego se secó con MgSO₄. La evaporación produjo un aceite, que se convirtió en sólido en la posición.

MH⁺ 348.1

PASO D

A una solución enfriada en hielo del sólido aislado en el Paso C (2.8g, 8 mmol), Sal HCl *N,O*-dimetilhidroxilamina (0.86 gm, 8.8 mmol) y HOBT (1.5 g, 11 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió TEA (3 mL) y posteriormente se añadió EDC (2.2 g, 11 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (100 mL) se añadió a la mezcla de la reacción que posteriormente se lavó con una solución de ácido cítrico, solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se secó luego con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 393.3

PASO E

A una solución enfriada en hielo del aceite aislado en el Paso D anterior (2.8 g, 7.1 mmol) en THF (50 mL) se añadió lentamente LAH (solución de 1M en THF, 7.2 mL) para mantener la temperatura de reacción por debajo 5°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una solución de NaHSO₄ (1.1 g) en agua (3 mL) se añadió lentamente para templar la reacción. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 334.1

PASO F

A una solución enfriada en hielo de fosfonoacetato de trimetilo (3.5 mL, 21 mol) en THF (200 mL) se le añadió 60% NaH (0.6 g, 14 mol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C de nuevo antes de añadir una solución del aceite aislado en el Paso E (2.3 g, 7 mmol) en THF (100 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la

reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. Se añadió agua (50 mL) y la mayoría del THF se evaporó. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución NaCl y se secó con MgSO₄. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un sólido blanco.

5 MH⁺ 390.2

PASO G

Una solución del sólido blanco aislado en el Paso F (1.7 g, 4.4 mmol), 10% Pd/C (1.1 g), anhídrido de Boc (1.0 g, 4.4 mmol), 1,4-ciclohexadieno (3 mL, 44 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se retiró por filtración y el EtOH se evaporó para producir un aceite incoloro.

10 MH⁺ 358.2

PASO H

El aceite (1.1 g) aislado en el Paso G se disolvió en MeOH (20 mL) antes de añadir 1N NaOH (3.0 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se acidificó con ácido cítrico (1.2g). El MeOH se retiró por vacío. El producto se extrajo en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución NaCl, se secó con MgSO₄ y se concentró para producir un aceite amarillo.

15 MH⁺ 342.1

PASO I

A una solución enfriada en hielo en el Paso H (0.82 g, 2.4 mmol), *N*-metilciclohexilamina (0.35 mL, 2.7 mmol), HOBT (0.42 g, 3.1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se añadió TEA (0.7 mL) seguido por el añadido de EDC (0.62 g, 3.1 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (100 mL). La mezcla de la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico, una solución de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón que se utilizó sin purificación posterior.

25 MH⁺ 439.3, MH⁺ 339.1 (M-Boc)

PASO J

Una solución en el aceite aislado en el Paso I (1.0 g, 2.3 mmol) en 20%TFA-CH₂Cl₂ (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente se evaporó junto con la mayoría de TFA y se añadió EtOAc (100 mL). La mezcla de la reacción se lavó con una solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón.

30 MH⁺ 339.0

PASO K

35 A una solución del aceite aislado en el Paso J (0.4 g, 1.1 mmol) y 2-nitro-5-

fenoxibenzaldehído (0.3 g, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL), se añadió NaBH(OAc)₃ (0.44 g, 2.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Se añadió entonces una solución de NaOH 1N. La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite.

MH⁺ 566.5

PASO L

A una solución del aceite aislado en el Paso K en MeOH (10mL) se añadió 10% Pd/C (0.02 g) bajo N₂. La mezcla de la reacción se sometió a la hidrogenación a 5 psi durante una hora. El catalizador se filtró y el MeOH se evaporó para producir un residuo. La purificación por TLF de preparación (100% EtOAc) produjo un aceite.

MH⁺ 536.4

PASO M

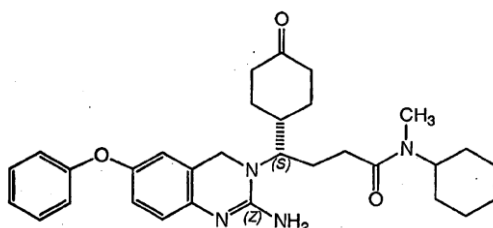
A una solución del aceite aislado en el Paso L (0.06 g, 0.1 mmol) en EtOH se añadió BrCN (3M en CH₂Cl₂, 0.04 mL). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (50mL) durante 30 min. Se formó un precipitado y la suspensión se filtró para producir un compuesto base como un sólido, como su sal HBr.

MH⁺ 561.3

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.9-1.8 (m, 22H), 2.3-2.5(m, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 6.86 (m, 4H), 7.03 (m, 2H), 7.24 (m, 2H)

Ejemplo 28

(S)-Enantiómero de 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-4-(4-oxo-ciclohexil)-butiramida (Compuesto #732)



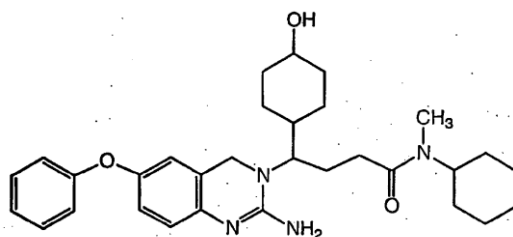
Una mezcla del sólido preparado como en el Ejemplo 29 (0.06g, 0.1 mol) en HCl 1N (1 mL) y THF (1 mL se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El THF se evaporó y el producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de MeOH. La purificación por HPLC de preparación produjo un compuesto base como un sólido, como su correspondiente sal TFA.

MH⁺ 517.2

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.8 (m, 20H), 2.1-2.4 (m, 4H), 2.8 (d, J = 15 Hz, 3H), 3.44 (m, 0.4x1H), 4.23 (s, 2H), 4.4 (m, 0.6x1H), 6.72 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.61 Hz, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 4H).

Ejemplo 29

5 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-4-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-metil-butiramida (Compuesto #632)



PASO A

Una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 29, Paso A (4.0 g, 11 mmol),
 10 10% Pd/C (4 g), anhídrido de Boc (3.6 g, 16 mmol), y 1,4-ciclohexadieno (10.4 mL, 0.1 mol) en EtOH (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y el EtOH se evaporó para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) para producir un aceite incoloro.

MH^+ 330.0, MH^+ 230.2 (M-Boc)

15 PASO B:

A una solución del aceite aislado en el Paso A (1 g, 3 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió 1N NaOH (5 mL, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El MeOH se evaporó y el producto se extrajo en EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución HCl diluida, una solución de NaHCO_3 , una solución acuosa de NaCl, secado con MgSO_4 y evaporado para producir un aceite.

MH^+ 314

PASO C

A una solución enfriada en hielo del aceite aislado en el Paso B (1.0 g, 3 mmol), sal HCl N,O-dimetilhidroxiamina (0.6 g, 6 mmol) y HOBt (0.78 g, 6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL),
 25 se añadió TEA (1.3 mL) y posteriormente se añadió EDC (1.2 g, 6 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. EtOAc (100 mL) se añadió a la mezcla de la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico NaHCO_3 y una solución de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

30 MH^+ 359.1, MH^+ 259.1 (M-Boc)

PASO D

A una solución enfriada en hielo del aceite aislado en el Paso C anterior (1.2 g, 3.3 mmol) en THF (50 mL) se añadió lentamente LAH (solución de 1M en THF, 4 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una solución de NaHSO₄ (0.9 g) en agua (3 mL) se añadió lentamente para templar la reacción. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El producto crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 300.1, MH⁺ 200.1 (M-Boc)

10 PASO E

A una solución enfriada en hielo de fosfonoacetato de trimetilo (5.5 mL, 33 mol) en THF (200 mL) se le añadió 60% NaH (1.4 g, 22 mol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C de nuevo antes de añadir una solución del aceite aislado en el Paso D (3.4 g, 11 mmol) en THF (100 mL). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. Se añadió agua (50 mL) y la mayoría del THF se evaporó. El producto se extrajo en EtOAc (200 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un sólido blanco.

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.8 (m, 12H), 3.73 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 4.25 (m, 0.6x1H), 4.68 (m, 0.4x1H), 5.9 (dd, J = 1.6 Hz, J = 14 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.1 Hz, J = 15 Hz, 1H).

PASO F

A una solución del sólido blanco aislado en el Paso E (2.0) en MeOH (50mL) se añadió 10% Pd/C (0.02 g) bajo N₂, y la mezcla de la reacción se hidrogenó a 30 psi durante tres horas. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un aceite.

MH⁺ 358.2, MH⁺ 258.1 (M-Boc)

PASO G

30 A una solución del aceite aislado en el Paso F (1.15 g, 3.2 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió NaOH 1N (5 mL, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El MeOH se evaporó y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución HCl diluida, solución de NaHCO₃ y una solución acuosa de NaCl, secado con MgSO₄ y evaporado para producir un aceite incoloro.

35 MH⁺344.1, MH⁺ 342.0 30

PASO H

A una solución enfriada en hielo de *N*-metilciclohexilamina (0.4 mL, 3.0 mmol), el aceite se aisló en el Paso G (0.95 g, 2.8 mmol) y HOBT (0.41 g, 3.0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se añadió TEA (0.77 mL) y posteriormente se añadió EDC (0.58 g, 3.0 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico, solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se separó y se secó con MgSO₄ y se evaporó posteriormente para producir un aceite marrón. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 439.3, MH⁺ 339.2 (M-Boc)

10 PASO I

Una solución del aceite aislado en el Paso H (1.1 g, 2.5 mmol) en 20% TFA: CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El solvente y la mayoría de TFA se evaporaron y se añadió EtOAc (100 mL). La solución EtOAc se lavó con una solución de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón.

MH⁺ 339.2 15

PASO J

A una solución del aceite aislado en el Paso I (0.74 g, 2.1 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.55 g, 2.2 mmol) y HOAc (0.15 mL) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se añadió NaBH₃CN (0.20 g, 3.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en 1N NaOH (10 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite incoloro.

MH⁺ 566.2

25 PASO K

Una mezcla del aceite preparado como en el Paso J (0.41 g, 0.72 mol) en 1N HCl (2 mL) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron EtOAc (50 mL) y una solución de NaHCO₃ (20 mL) a la mezcla de la reacción. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro.

30 MH⁺ 522.3

PASO L

A una solución del aceite aislado en el Paso K (0.14 g, 0.27 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió NaBH₄ (0.01 g, 0.27 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El MeOH se evaporó y EtOAc (50 mL) se añadió al residuo. La solución EtOAc se lavó posteriormente con una solución NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro.

MH⁺ 524.6

PASO M

A una solución del aceite aislado en el Paso L (0.14 g) en MeOH 10 mL), se añadió 10% de Pd/C (0.01 g) bajo N₂. La mezcla resultante se hidrogenó a 5 psi durante una hora.

- 5 El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un aceite.

MH⁺ 494.3

PASO N

El aceite (0.1 g) aislado en el Paso M volvió a disolverse en EtOH (5 mL). Se añadió BrCN (3M in CH₂Cl₂, 0.02 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante 30 min. El sólido resultante se recogió y se recrystalizó a partir del éter de etilo/acetato de etilo (3:1) para producir el compuesto base como un sólido blanquecino, como su sal HBr.

MH⁺ 519.5

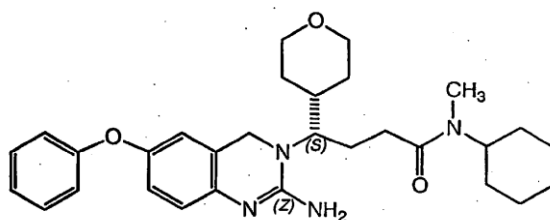
- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ0.9-2.1 (m, 22H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.84 (s, 0.63x3H), 3.3-3.5 (m, 2H), 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.98 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.12(m, 1H), 7.2-7.3 (m, 3H), 8.18 (s, 1H)

Ejemplo 30

(S)-enantiómero de 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-4

- 20 (tetrahidro-piran-4-il)-butiramida

(Compuesto #709)



PASO A

A una solución de éter de trimetilo de N-benciloxycarbonil-α-fosfonoglicina (6.6 g, 20 mmol) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (3.3 mL, 27 mmole) en THF (50 mL) se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 g, 20 mmol) en THF (30 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió 5% HCl (50 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (200 mL y luego porciones de 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa NaCl, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron. El residuo se recrystalizó dos veces a partir de EtOAc y hexano para producir un sólido blanco.

MH⁺ 306.0

PASO B:

Una solución del sólido aislado en el Paso A (4 g, 13 mmol) y *R, R*-(+)-BPE (1,2-bis(fosfolano)etano)-Rh catalizador (0,08 g) en MeOH (60 mL) se colocó en un reactor Parr de alta presión y se sometió a hidrogenación bajo 410 psi durante tres días. El MeOH se retiró por evaporación y el residuo se purificó en una columna (1:1 hexano:EtOAc) para producir un aceite que se convirtió en sólido en la posición por la noche.

MH⁺ 308.1

PASO C

A una solución del sólido aislado en el Paso B (4.5 g, 14.5 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaOH 1N (14.5 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El MeOH se evaporó y la solución resultante se extrajo en EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa HCl diluida, solución NaHCO₃, y una solución NaCl, secado con MgSO₄ y evaporado para producir un aceite incoloro.

MH⁺ 394.1, MH⁺ 392.0

PASO D

A una solución enfriada en hielo del aceite aislado en el Paso C (3.8 g, 13 mmol), sal HCl *N,O*-dimetilhidroxilamina (1.4 g, 15 mmol) y HOBT (2 g, 16 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió TEA (3.6 mL) y después se añadió EDC (3.0 g, 16 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. EtOAc (100 mL) se añadió y la mezcla de la reacción se lavó entonces con una solución de ácido cítrico, de NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 337.1

PASO E

A una solución enfriada en hielo del sólido aislado en el Paso D (4.3 g, 13 mmol), en THF (200 mL) se añadió lentamente LAH (solución 1M en THF, 14 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de los 5°C. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Una solución de NaHSO₄ (1.5 g) en agua (5 mL) se añadió lentamente para templar la reacción. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite®. Se añadió EtOAc (200 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 278.0

PASO F

A una solución enfriada en hielo de fosfonoacetato de trimetilo (6,4 mL, 13 mmol) en

THF (200 mL) se le añadió 60% NaH en aceite mineral (1.1 g, 26 mmol) en porciones. El baño de hielo se retiró y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se enfrió a 0° C de nuevo antes de añadir una solución del aceite aislado en el Paso E (3.8 g, 13 mmol) en THF (100 mL). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. Se añadió agua (50 mL) y la mayoría del THF se evaporó. El producto se extrajo en EtOAc (200 mL) y la capa orgánica se lavó con una solución de NaCl y se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un residuo. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite que se convirtió en un sólido blanco en la posición.

10 MH⁺ 334.1

PASO H

Una solución del sólido aislado en el Paso G (2.7 g, 8 mmol), 10% Pd/C (2.7 g), anhídrido de Boc (1.83 g, 8 mmol), 1,4-ciclohexadieno (7.5 mL, 80 mmol) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se agitó por filtración y el EtOH se evaporó para producir un aceite.

15 MH⁺ 302.2, MH⁺ 202.2 (M-Boc)

PASO I

Una mezcla del aceite preparado en el Paso H (2.5 g, 8 mmol) en MeOH (20 mL) y 1N NaOH (8.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente la solución pH se ajustó a aproximadamente pH 2 por el añadido de la solución de HCl diluido. El MeOH se retiró al vacío y el producto se extrajo en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución NaCl, se secó con MgSO₄ y se concentró para producir un aceite.

20 MH⁺ 286.1

PASO J

25 A una solución enfriada en hielo de *N*-metilciclohexilamina (1.1 mL, 8 mmol), el aceite se aisló en el Paso I (2.1 g, 7.3 mmol) y HOBT (1.1 g, 8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió TEA (2 mL) y posteriormente se añadió EDC (1.5 g, 8 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Se añadió EtOAc (100 mL). La solución orgánica se lavó por medio de una solución de ácido cítrico, solución de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

30 MH⁺ 383.2, MH⁺ 283.1 (M-Boc)

PASO K

35 Una solución de aceite aislado en el Paso J (2.44 g, 6.4 mmol) en 20% TFA: CH₂Cl₂ (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente y la mayoría del TFA

se evaporaron para dar un residuo al que se añadió EtOAc (100 mL). La mezcla de la reacción se lavó con una solución NaHCO₃ y una solución NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite marrón.

MH⁺ 283.2

5 PASO L

A una solución del aceite aislado en el Paso K (1.3 g, 4.6 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (1.2 g, 4.9 mmol) y HOAc (0.28 mL) en 1,2-dicloroetano (20 mL), se añadió NaBH(OAc)₃ (0.57 g, 9 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en NaOH 1N (10 mL) y la mezcla
10 resultante se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) para producir un aceite incoloro.

MH⁺ 510.1

PASO M

15 A una solución del aceite aislado en el Paso L (0.6 g, 1.2 mmol) en MeOH (20mL) se añadió 10% Pd/C (0.06 g) bajo N₂. La mezcla resultante se hidrogenó a 10 psi durante dos horas. El catalizador se agitó por filtración y luego se evaporó el MeOH. La purificación por el TLC de preparación (100% EtOAc) produjo un aceite incoloro.

(MH⁺ 480.2)

20 PASO N

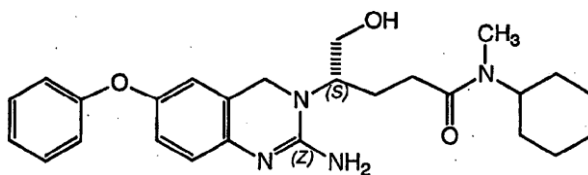
El aceite aislado en el Paso M se disolvió en EtOH (5 mL) y se añadió BrCN (solución 3M en CH₂Cl₂) 0.16 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se evaporó el EtOH. El residuo resultante se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante 30 min. El sólido resultante se recogió y se recrystalizó a partir de
25 éter de dietilo/acetato de etilo (4:1) para producir el compuesto base como un sólido amarillo como su sal HBr.

MH⁺ 519.5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.0 (m, 18H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 2.82 (s, 0.37x3H), 2.90 (s, 0.63x3H), 3.18-3.51 (m, 3H), 3.83-4.00 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.91
30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 8.22(s, 1H).

Ejemplo 31

Ciclohexil-metil-amida del ácido (S)-enantiómero de 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-5-hidroxi-ácido pentanoico (Compuesto #558)

PASO A

A una solución enfriada en hielo de *N*-metilciclohexilamina (3.4 mL, 26 mmol), éter de metilo de ácido glutámico *N*-carbobenciloxi-D- (6 g, 20 mmol) y HOBT (3.6 g, 26 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se añadió TEA (6 mL) y posteriormente se añadió EDC (6.0 g, 30 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante la noche. EtOAc (200 mL) se añadió a la mezcla de la reacción. La solución orgánica se lavó por medio de una solución de ácido cítrico, una solución de NaHCO₃ y una solución de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH⁺ 391.2PASO B:

LiBH₄ (solución de 2M en THF, 20 mL, 40 mmol) se añadió a la solución del aceite aislado en el Paso A (8 g, 20 mmol) en THF (100 mL). La solución resultante se sometió a reflujo bajo N₂ durante 8 horas y luego se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mayoría del THF se agitó bajo vacío y EtOAc (300 mL) se añadió al residuo. La solución EtOAc se lavó con una solución NaCl, se secó con MgSO₄ y se evaporó para producir un aceite incoloro.

MH⁺ 363.120 PASO C

A una solución del aceite aislado en el Paso B (7.5 g, 20 mmol) en MeOH (20mL) se añadió 10% Pd/C (0.8 g) bajo N₂. La mezcla de la reacción se hidrogenó a 5 psi durante 20 horas. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un aceite incoloro.

25 MH⁺ 229.2PASO D

A una solución del aceite aislado en el Paso C (6 g, 26 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (6.4 g, 26 mmol) y HOAc (1.6 mL) en 1,2-dicloroetano (150 mL) se añadió NaBH₃CN (2.5 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. Luego la mezcla de la reacción se vertió en NaOH 1N (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir un residuo. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite amarillo.

MH⁺ 456.1

PASO E

A una solución del aceite aislado en el Paso D (6.3 g, 20 mmol) en MeOH (20mL) se añadió 10% Pd/C (0.6 g) bajo N₂. La mezcla de la reacción se hidrogenó a 5 psi durante 3 horas. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un aceite marrón.

MH⁺ 426.3

PASO F

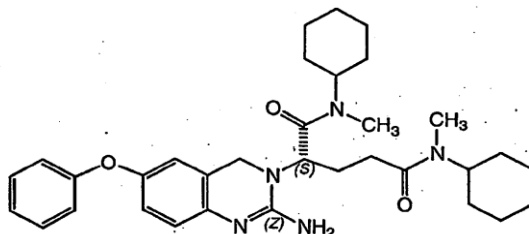
Una mezcla del aceite preparado como en el Paso E (0.5 g, 1.2 mol) y BrCN (solución de 3M en CH₂Cl₂, 0.4 mL) en EtOH (50mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (100 mL) durante una hora. El sólido resultante se recogió para producir el compuesto base como un sólido como su sal HBr.

MH⁺ 451.2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.0-1.9 (m, 12H), 2.35 (m, 2H), 2.75 (d, J = 3.22 Hz, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 2H), 4.6 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (t, J = 8.04 Hz, 2H).

Ejemplo 32

(S)-enantiómero de 2-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-ácido pentanedioico bis-(ciclohexil-metil-amida) (Compuesto #634)



PASO A

A una solución del material preparado como en el Ejemplo 33, Paso A (7.5 g, 19 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió NaOH 1N (24 mL, 24 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se acidificó con ácido cítrico (10 g). El MeOH se retiró por vacío. La solución resultante se extrajo con EtOAc (2x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaCl, se secaron con MgSO₄ y se concentraron para producir un aceite.

MH⁺ 375.0

PASO B:

A una solución enfriada en hielo de N-metilciclohexilamina (0.31 mL, 2.2 mmol), el aceite aislado en el Paso A (0.8 g, 2.1 mmol), y HOBT (0.4 g, 3 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL),

se añadió TEA (0.6 mL) después de añadir EDC (0.6 g, 3 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. EtOAc (100 mL) se añadió posteriormente y la mezcla de la reacción se lavó con una solución de ácido cítrico, una solución de NaHCO_3 y una solución de NaCl . La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite. El aceite crudo se utilizó sin posterior purificación.

MH^+ 472.5.

PASO C

A una solución del aceite aislado en el Paso B (1.0 g, 2.1 mmol) en MeOH (40mL) se añadió 10% Pd/C (0.1 g) bajo N_2 . La mezcla se hidrogenó a 5 psi durante la noche. El catalizador se agitó por filtración y el MeOH se evaporó para producir un aceite incoloro.

MH^+ 338.3

PASO D

A una solución del aceite aislado en el Paso D (0.7 g, 21 mmol), 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.5 g, 21 mmol) y HOAc (6.12 mL) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se añadió NaBH_3CN (0.25 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en NaOH 1N (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un residuo. El residuo se purificó por columna (1:1 heptano:EtOAc) para producir un aceite.

MH^+ 565.6

PASO E

A una solución del aceite aislado en el Paso D (0.56 g, 1 mmol) en MeOH (20mL) se añadió 10% Pd/C (0.05 g). La mezcla de la reacción se hidrogenó a 5 psi durante 2 horas. El catalizador se agitó por filtración y luego se evaporó el MeOH. La purificación por el TLC de preparación produjo un aceite incoloro.

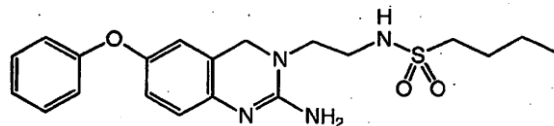
MH^+ 535.3

PASO F

Una solución del aceite aislado como en el Paso E (0.15 g, 0,3 mol) y BrCN (solución de 3M en CH_2Cl_2 , 0.1 mL) en EtOH (50mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante una hora. El sólido resultante se recogió para producir el compuesto base como un sólido como su sal HBr.

MH^+ 560.3

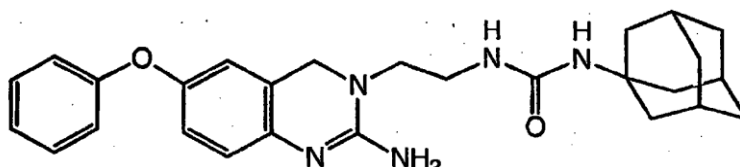
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.0-2.1 (m, 22H), 2.35 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 6.6-7.3 (m, 8H).

Ejemplo 33**Ácido butano-1-sulfónico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-etil)-amida****(Compuesto #135)**

A una solución del residuo preparado como en el Ejemplo 18, Paso D anterior (0.16 mmol) en 5 mL de dioxano se añadió TEA (42 mg, 0.48 mmol) seguido por cloruro de n-butil sulfonilo (22 mg, 0.14 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se agitó al vacío y el residuo resultante se purificó en un Gilson para producir el compuesto base como un sólido amarillo.

MH⁺ 430.2

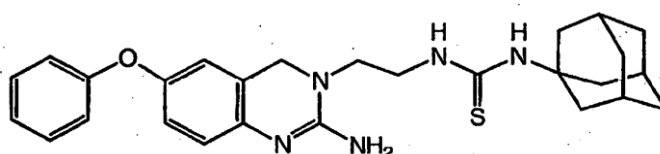
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (t, J = 7.21 Hz, 3H), 1.36 (q, J = 7.20 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.67 Hz, 2H), 3.23-3.55 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 6.90-7.41 (m, 9H), 7.80 (br s, 2H).

Ejemplo 34**1-Adamantan-1-il-3-[2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-etil)-urea****(Compuesto #206)**

A una solución del residuo preparado como en el Ejemplo 18, Paso D (16.3 mg, 0.137 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió TEA (0.28 mL, 0.41 mmol) seguido por isocianato de 1-adamantilo (26.3 mg, 0.137 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se agitó al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC para producir el compuesto base como un sólido blanco.

MH⁺ 430.2

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.58-1.96 (m, 15H), 3.24-3.43 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.88 (t, 1H), 6.87-7.41 (m, 8H), 7.90 (s, 2H).

Ejemplo 35**1-Adamantan-1-il-3-[2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-etil)-tiourea (Compuesto #214)**

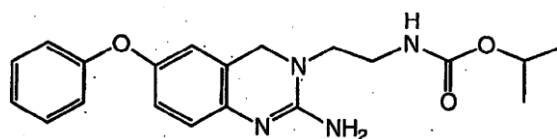
A una solución del residuo intermedio como en el Ejemplo 18, Paso D (0.133 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió TEA (0.27 mL, 0.40 mmol) seguido por isotiocianato de 1-adamantilo (25.7 mg, 0.133 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró *al vacío* y el análisis HLPC del residuo resultante indicó principalmente que la amina que no actuó estaba presente. El material volvió a disolverse en dioxano (5 mL) y luego TEA (0.27 mL, 0.40 mmol) se añadió seguido por isotiocianato de 1-adamantilo (25.7 mg, 0.133 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por HPLC para producir el compuesto base como un sólido blanco.

MH^+ 476.2

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.59-2.06 (m, 15H), 3.69 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 6.89-7.40 (m, 10H), 7.82 (s, 2H).

Ejemplo 36

Éter de isopropilo del ácido [2-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-etil]-carbámico (Compuesto #220)



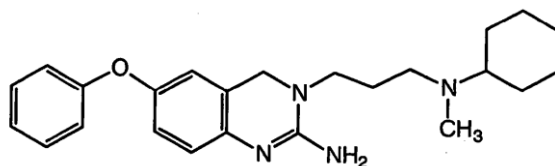
A una solución del residuo intermedio como en el Ejemplo 18, Paso D (0.133 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió TEA (40.3 mg, 6.40 mmol) seguido por cloroformato de isopropilo (0.133 mL, 0.133 mmol), como una solución 1.0M en tolueno. La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. El solvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó por HPLC para producir un compuesto base como un blanco sólido.

MH^+ 369.1

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.11 (d, J = 6.22 Hz, 6H), 3.29 (m, 4H), 4.58 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 6.88-7.41 (m, 9H), 7.85 (s, 2H).

Ejemplo 37

3-[3-(Ciclohexil-metil-amino)-propil]-6-fenoxi-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina (Compuesto #428)



PASO A

A una solución de *N*-(3-bromopropil)ftalimida 1.61 g, 6 mmol) en 10 mL de DMF se añadió *N* -metilciclohexilamina (2.04 g, 18 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C durante 4 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadió agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera y se evaporaron para producir un aceite marrón.

MH⁺ 301.1

PASO B:

Una solución del aceite aislado en el Paso A (1.61 g, 5.32 mmol) y monohidrato de hidracina (0.532 g, 10.64 mmol) en metanol se sometió a reflujo 3 horas. La mezcla de la reacción se concentró y se añadió agua (50 mL) al residuo. La solución resultante se acidificó con HCl 1*N*. La mezcla de la reacción se extrajo posteriormente con EtOAc (4x50 mL). La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ y luego se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Se combinaron los extractos EtOAc, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a un residuo. El residuo no tenía el peso molecular del producto deseado, de manera que la capa acuosa se basificó sin amoniaco acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y concentraron para producir un aceite claro.

MH⁺ 171.3

PASO C

Una solución de aceite aislado en el Paso B (0.28 g, 1.6 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.27 g, 1.1 mmol) en DCE se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.34 g, 1.6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 1*N* (4 mL) y luego se añadió agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 mL). Los extractos CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a un residuo. La purificación por cromatografía flash 5% (2*N* NH₃ in MeOH) en CHCl₃ produjeron un aceite amarillo.

MH⁺ 398.3

PASO D

Una solución de aceite aislado en el Paso C (0.31 g) y paladio en carbono (60 mg) en EtOH (50 mL) se hidrogenó a 40 psi en una coctelera Parr durante 3 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo.

MH⁺ 368.3

5 PASO E

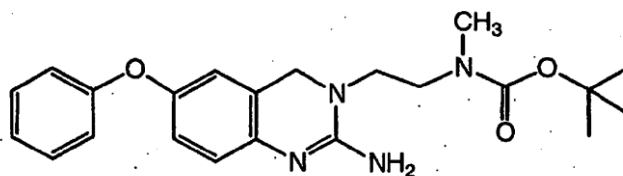
A una solución del residuo asilado en el Paso D (0.78 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió bromuro de cianógeno en 1 mL de EtOH. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se filtró para producir un compuesto base como un sólido blanquecino.

MH⁺ 393.2

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ0.90-2.00 (m, 12H), 2.70 (d, 3H), 2.90-3.40 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 6.90-7.42 (m, 8H), 7.89 (br s, 2H).

Ejemplo 38

15 Éter *terc*-butílico del ácido [2-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-etil]-metil-carbámico (Compuesto #425)



PASO A

Una solución de éter *terc*-butílico del ácido *N*-(2-aminoetil)-*N*-metilo carbámico (0.33 g, 1.90 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.31 g, 1.27 mmol) en DCE se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.40 g, 1.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 1N (4 mL) y luego se añadió agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 mL). Los extractos CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a un residuo. La purificación por cromatografía flash produjo un aceite.

MH⁺ 401.5

PASO B:

Una solución del aceite aislado en el Paso A (0.40 g) y paladio en carbono (80 mg) en EtOH se hidrogenó a 45 psi en una coctelera Parr durante 3 horas. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un residuo.

MH⁺ 372.3

PASO C

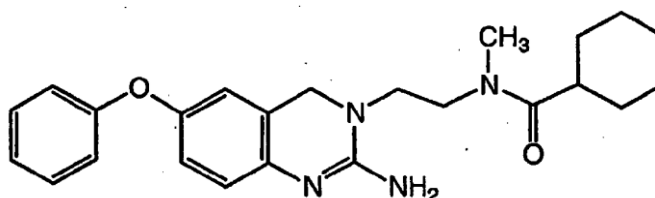
A una solución del residuo asilado en el Paso B (0.36 g, 0.97 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0.113 g, 1.07 mmol) en 1 mL de EtOH. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se sometió al reflujo durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se concentró para producir un residuo. La purificación por fase inversa HPLC produjo el compuesto base como un sólido blanco.

MH⁺ 397.2

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20 (d, 9H), 2.81 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 4.56 (s, 2H), 6.92-7.40 (m, 8H), 7.84 (br s, 2H)

Ejemplo 39

10 Ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-etil]-metil-amida (Compuesto #426)



PASO A

Una solución del sólido preparado como en el Ejemplo 40, Paso C (0.153 g) en TFA (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La solución resultante se concentró al vacío para producir un residuo.

PASO B:

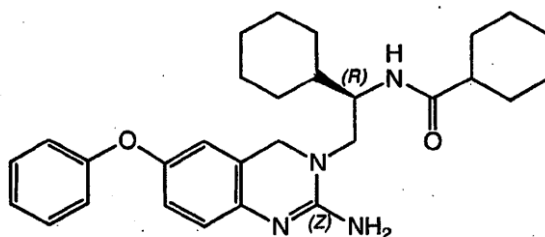
A una solución del residuo aislado en el Paso A (0.26 mmol) y TEA (80 mg, 0.79 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (38.0 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo se purificó por HPLC para producir el compuesto base como un sólido blanco.

MH⁺ 407.3

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.00-2.00 (m, 11H), 3.01 (br s, 3H), 3.5 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 6.80-7.40 (m, 8H), 7.9 (br s, 2H)

Ejemplo 40

(R)-Enantiómero de ácido ciclohexanocarboxílico [2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-1-ciclohexil-etil]-amida (Compuesto #636)

PASO A

A una solución del ácido 5-fluoro-2-nitrobenzoico (6.1 g, 33.0 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (8.0 mL, 110. mmol). La mezcla de reacción se sometió a
 5 reflujo durante 3.5 h. El solvente se evaporó entonces y el residuo resultante se vertió en 28% de solución de amoníaco acuoso (30 mL). Se formó un sólido amarillo que se extrajo en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para producir un residuo. El residuo se recristalizó a partir del acetato de etilo y hexanos para producir un sólido amarillo.

PASO B:

Una solución del sólido amarillo aislado en el Paso A (6.13 g, 33.3 mmol), fenol (3.14 g, 33.4 mmol) y K₂CO₃ (5.52 g, 40.0 mmol) en DMF (30 mL) se calentó a 130°C durante 2 h. El DMF se evaporó para producir un sólido amarillo que se lavó con hexano. La purificación HPLC produjo un sólido amarillo.

PASO C

A una solución del sólido amarillo en el Paso B (4.0 g, 15.5 mmol) en THF (10 mL) se le añadió BH₃THF (solución 1 M en THF, 80 mL). La mezcla de la reacción se sometió al reflujo por la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y luego se añadió HCl concentrado (20 mL). La solución resultante se sometió a reflujo 1 h y luego se enfrió. El
 20 THF se evaporó y se añadió una solución de NaOH (100 mL). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL) y se secaron (MgSO₄). La concentración produjo un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna (100% EtOAc) para producir un residuo.

PASO D

A una mezcla de *N*-Boc-D-ciclohexilglicina (2.40 g, 9.33 mmol) y clorohidrato de *N*,
 25 *O*-dimetilhidroxilamina (0.91 g, 9.4 mmol) se añadió DMF (10 mL) y TEA (1.9 g, 18.66 mmol) seguido por HBTU (3.6 g, 9.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x50
 30 mL) y se concentraron a un aceite que contenía algún sólido. ¹H NMR indicó que el producto se contaminó con HBTU. El material crudo se disolvió en EtOAc (60 mL) y se lavó

con HCl 1N (10 mL), agua (3x10 mL) y salmuera (30 mL). La solución resultante se secó y se concentró para producir un residuo.

PASO E

Una solución de LAH (0.37 g, 9.6 mmol) en 20 mL de THF se enfrió a
5 aproximadamente a 0°C. Luego una solución del residuo aislado en el Paso D (2.23g, 7.4 mmol) en THF (20mL) se añadió y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se enfrió de nuevo a 0°C. La reacción se templó con una solución de NaHSO₄ (1.8g) en agua (10mL). La mezcla de la reacción se extrajo posteriormente con EtOAc (3x50 mL).
10 Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo una presión reducida para producir un residuo.

PASO F

Una solución del residuo aislado en el Paso E (1.54 g, 7.4mmol) y el residuo aislado en el Paso C (1.82 g, 7.4 mmol) en DCE se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió
15 NaBH(OAc)₃ (1.57 g, 7.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 1N (10 mL). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 mL). Los extractos CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con salmuera (1x30 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a un residuo. La purificación por cromatografía flash (30% EtOAc-hexanos) produjo un aceite naranja.

20 MH⁺ 470.2

PASO G

Una solución de aceite aislado en el Paso F (1.88 g) y paladio en carbono (20 mg) en EtOH se hidrogenó a 45 psi en una coctelera durante 3 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir un
25 residuo.

MH⁺ 440

PASO H

A una solución del residuo asilado en el Paso G (2.5 mmol) en EtOH (30 mL) se añadió bromuro de cianógeno (0.278 g, 2.6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a
30 temperatura ambiente durante una hora y luego se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió y se concentró para producir un residuo. La recristalización del residuo del EtOH produjo un sólido. Se realizó una segunda recristalización para producir un segundo cultivo de producto.

PASO I

35 Una solución del sólido aislado en el Paso H (0.24 g) en TFA (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución resultante se concentró al vacío para

producir un residuo.

PASO J

A una solución del residuo aislado en el Paso I (0.22 mmol) y TEA (55.1 mg, 0.55 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (33 mg, 0.22 mmol).

5 La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para producir el compuesto base como un sólido blanco.

MH^+ 475.5

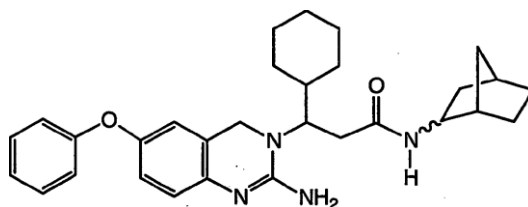
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.00-2.00 (m, 22H), 3.4 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.5 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.6 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 6.8-7.4 (m, 9H), 7.83 (br s, 2H)

10

Ejemplo 41

3-(2-Amino-6-fenoxi-4H-guinazolin-3-il)-N-biciclo[2.2.1]hept-2-il-3-ciclohexil-propionamida (Compuesto #400)

15



PASO A

Una mezcla de ácido malónico (10.4 g, 0.1 mol), carboxialdehído de ciclohexano (11.2 g, 0.1 mol) y acetato de amonio (11.6 g, 0.15 mol) en EtOH (100 ml) se sometió a
20 reflujo por la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se recogió como un sólido blanco.

PASO B:

Una solución del sólido aislado en el Paso A (1.4g, 5.0 mmol), 2-norbornilamina (0.6 g, 5.0 mmol), HBTU (1.9 g, 5.0 mmol) y TEA (0.5 g, 5.0 mmol) en DMF se agitó durante 3
25 días. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se formó un precipitado. Un sólido blanco se recogió por filtración y se dejó que se secara al aire por la noche. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 , se secó (Na_2SO_4) y se filtró. A la solución resultante se le añadió TFA (5 mL). El solvente se evaporó *al vacío* para producir un residuo que se disolvió en isopropanol. A esta solución se le añadió K_2CO_3 en exceso. La suspensión se filtró y el
30 filtrado se concentró al vacío para producir un aceite amarillo.

PASO C

Una solución del aceite aislado en el Paso B (1.1 g, 4.1 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.98 g, 4.0 mmol) en DCE (40 mL) se agitó durante 1 hora. Luego se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.3 g, 6.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante tres días. La
35 mezcla de la reacción se templó con NaOH 3N. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron los extractos CH_2Cl_2 , se secaron (K_2CO_3) y se concentraron para

producir un residuo. La purificación por cromatografía flash de 0 a 2% (1.0M NH₃ en MeOH) en CH₂Cl₂ produjo un residuo.

PASO D

Una solución del residuo aislado en el Paso C (0.15 g) y paladio en carbono en EtOH se hidrogenó a 50 psi en una coctelera Parr durante 90 minutos. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de 10 mL.

PASO E

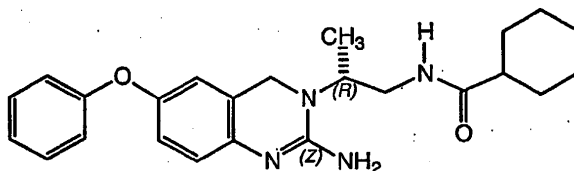
A la solución preparada en el Paso D se añadió bromuro de cianógeno (0.05 g, 0.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró para producir el compuesto base un sólido.

MH+487

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ0.55-0.70 (br d, 0.5H), 0.75-0.85 (br d, 0.5H), 0.90-1.82 (m, 20.5H), 1.98 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.11 (br s, 0.5H), 3.15-4.0 (br m, 2H), 4.10-4.25 (br m, 1H), 4.21-4.50 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 7.15 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, 7.3 Hz, 2 H), 7.78 (br s, 3H).

Ejemplo 42

(R)-Enantiómero de ácido ciclohexanocarboxílico (2-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il-propil)-amida (Compuesto #495)



PASO A

Una solución de L-alanamida (0.93 g, 7.5 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (1.2 g, 5.0 mmol) en THF se agitó durante 1 hora. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (1.6 g, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción diluyó con EtOAc y NaOH 3N. Las capas se separaron y el extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (K₂CO₃) y se concentró a un residuo. La purificación por cromatografía flash 1.0 a 2.0% (0.5M NH₃ en MeOH) en CH₂Cl₂ produjo un residuo.

PASO B:

A una solución del residuo (0.54 g, 1.7 mmol) aislado en el Paso B en THF (20 mL) se añadió BH₃•THF (1.0M solución en THF, 7.6 mL), y la mezcla se calentó al reflujo durante la noche. Después de 24 h de calentamiento, se añadió BH₃•THF adicional (1.0 solución en THF, 5 mL) a la mezcla de la reacción. Después de 16 h, la mezcla de la reacción se enfrió y se añadió HCl 1N. La mezcla resultante se basificó con Na₂CO₃ y se

extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3), se filtraron y se evaporaron *al vacío* para producir un aceite. La cromatografía flash 2.5-7.5% (0.5N NH_3 en MeOH) en CH_2Cl_2 produjo un aceite.

PASO C

5 Una solución del aceite aislado en el Paso B (0.27 g, 0.9 mmol) y TEA (0.125 ml, 0.9 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se enfrió a 0°C. Luego se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (0.13 g, 0.9 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (20 μ L) adicional. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 h. Luego se añadió una solución de NaOH 3N. Las capas se
10 separaron y la capa orgánica se secó (K_2CO_3), se filtró y se evaporó al vacío para producir un residuo. La cromatografía flash 5-25% (0.5N NH_3 en MeOH) en CH_2Cl_2 produjo un residuo.

PASO D

Una solución del residuo aislado en el Paso C (0.25 g) y 10% paladio en carbono en EtOH se hidrogenó a 50 psi en una coctelera Parr durante 3 horas. El catalizador se retiró
15 por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de 5 mL.

PASO E

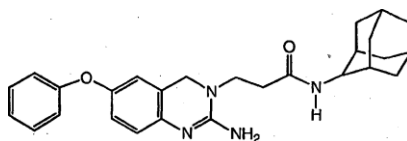
A la solución preparada en el Paso D se añadió bromuro de cianógeno (0.1 g). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El solvente se
20 evaporó para producir un residuo que se dividió en dos porciones y se purificó por fase inversa HPLC utilizando 30:70 MeCN:agua con 0.1% TFA como el eluyente a producir, el compuesto base como un polvo blanco.

MH+407

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.98-1.38 (m, 6H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40-1.72 (m, 5H), 1.90-2.10 (br m, 1H), 3.08 (dt, J = 4.8 Hz, 1H), 4.12-4.32 (br m, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, 7.6 Hz, 2 H), 7.38 (br t, 1 H), 8.06 (br s, 2H)

Ejemplo 43

N-Adamantan-2-il-3-(2-amino-6-Denoxi-4H-quinazolin-3-il)-propionamida (Compuesto #221)



PASO A

A una solución de *N*-Boc β -alanina (4.7 g, 25.0 mmol), clorohidrato de 2-

adamantanina (4.7 g, 25.0 mmol), y TEA (5.0 g, 50.0 mmol) en DMF (75 mL) se añadió HBTU (9.5 g, 55.0 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre K_2CO_3 . La evaporación produjo un residuo.

PASO B

A una solución del residuo aislado en el Paso A (4.7 g, 25.0 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió TFA (10 mL). La mezcla de la reacción se concentró a un residuo. Al residuo se le añadió EtOAc y agua seguida por un sólido Na_2CO_3 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3), se filtraron y se evaporaron para producir un residuo.

PASO C

Una solución del residuo aislado en el Paso B (0.55 g, 2.5 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.49 g, 2.0 mmol) en DCE (40 mL) se agitó durante 1 hora. Luego se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0.63 g, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 3N. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron los extractos CH_2Cl_2 , se secaron (K_2CO_3) y se concentraron a un residuo. La purificación por cromatografía flash 0.5 a 2.0% (0.5M NH_3 en MeOH) en CH_2Cl_2 produjo un residuo.

PASO D

Una solución del residuo aislado en el Paso E (0.8 g) y 10% paladio en carbono en EtOH se hidrogenó a 55 psi en una coctelera Parr durante la noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de 20 mL.

PASO E

A la solución preparada en el Paso D se añadió bromuro de cianógeno (0.26 g, 2.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por la noche. La mezcla de la reacción se filtró para producir un sólido blanco. El filtrado se evaporó para producir un residuo que se recrystalizó a partir de MeCN para producir un sólido que se combinó con el sólido recogido a partir de la mezcla de la reacción. Estos se combinaron y se recrystalaron a partir de CH_3CN para producir el compuesto base como un sólido blanco.

MH+ 445

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.55-1.92 (m, 13 H), 2.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, 7.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H)

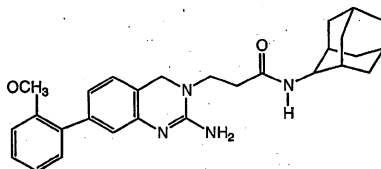
Análisis elemental para $C_{27}H_{32}N_4O_2 \cdot 1.0 HBr$:

Calculado: C, 61.71; H, 6.33; N, 10.66

Hallado: C, 61.77; H, 6.36; N, 10.57

Ejemplo 44

N-Adamantan-2-il-3 [2-amino-7-(2-metoxi-fenil-4H-quinazolin-3-il- proplonamida (Compuesto #617)



PASO A

A una solución de 4-bromo-2-nitrotolueno (2.16 g, 10.0 mmol) y ácido borónico 2-metoxifenil en EtOH (50 mL) se añadió K_2CO_3 (1.8 g, 13.0 mmol) en agua (1.8 mL) seguido por $Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g, 0.065 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo 4 h. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró a través de Dicalite y se concentró para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash utilizando de 5% a 20% CH_2Cl_2 en heptano para producir un sólido amarillo.

PASO B:

Una mezcla del sólido aislado en el Paso A (0.82 g, 3.4 mmol) acetal dimetil dimetilformaldehído (0.6 mL, 4.4 mmol) en de DMF (4 mL) se calentó durante 2 h a 210 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó al vacío para producir un residuo.

PASO C

El residuo aislado en el Paso B se disolvió en THF (75 mL). La mezcla se diluyó con agua (75 mL) y se añadió $NaIO_4$ (4.3 g, 20.4 mol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron bien con EtOAc. El filtrado se lavó 3 veces con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y luego se secó ($MgSO_4$). La solución se filtró y el solvente se evaporó *al vacío*. El producto crudo se cromatografió para producir un sólido blanquecino.

PASO D

Una solución del sólido aislado en el Paso C (0.32 g, 1.25 mmol), el residuo aislado en el Ejemplo 53, Paso B como su sal TFA (0.50 g, 1.5 mmol) y TEA (1.25 mmol) en DCE se agitó durante 1 h. Luego se añadió $NaBH(OAc)_3$ (0.33 g, 32.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se templó con NaOH 3N. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron los extractos CH_2Cl_2 , se secaron (K_2CO_3) y se concentraron a un residuo. La purificación por cromatografía flash 1.0 a 2.5% (0.5M NH_3 en MeOH) en CH_2Cl_2 produjo un cristal amarillo.

PASO E

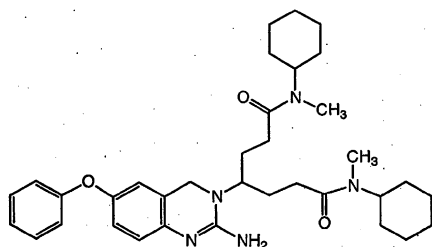
Una solución del cristal amarillo aislado en el Paso D (0.24 g, 0.51 mmol) y 10% paladio en carbono en EtOH se hidrogenó a 55 psi en una coctelera Parr durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un volumen de 5 mL.

PASO F

A la solución preparada en el Paso F se añadió bromuro de cianógeno (0.08 g, 0.75 mmol). La mezcla de la reacción se agitó por la noche. La mezcla de la reacción se filtró para producir un sólido blanco. El filtrado se evaporó para producir un residuo que se purificó por fase inversa HPLC (35% MeCN en H₂O con % TFA) para producir el compuesto base como un polvo blanco.

MH+459

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.60-1.85 (m, 11 H), 1.88 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 2.64 (br t, 2H), 3.65-3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.00-7.28 (m', 6H), 7.37 (t, 6.9 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.03 (br s, 2H).

Ejemplo 45**Ácido 4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-heptanodioico bis-(ciclohexil-metil-amida) (Compuesto #84)****PASO A**

A una mezcla fría de ácido 4-ketopimérico (1.7415 g 10.0 mmol) y trietilamina (7.00 mL, 50.2 mmol) en DMF (10 mL) se añadió difenilfosforilazida (5.1 mL, 23.7 mmol) y amina N-metilciclohexil amina. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente 40 h. La reacción se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (4x50 mL), 1N de HCl (2x50 mL) acuosa, H₂O (2x50 mL), secado (Na₂SO₄), filtrado y concentrado al vacío para producir un aceite. El aceite crudo se combinó con el producto sintetizado previamente en un 1 mmol de calamina y purificado por cromatografía flash en gel de sílice (2% MeOH en CHCl₃) para producir un residuo.

MH+365

PASO B:

A una solución agitada del residuo aislado en el Paso A (1.1449 g, 3.14 mmol) y acetato de amonio (2.4874 g, 32.3 mmol) en metanol anhídrido (30 mL) se añadió cianoborohidruro sódico (196.7 mg, 3.13 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 72 horas y luego se trató con 1N de HCl acuoso para destruir el reactivo en exceso de borohidruro. La mezcla de la reacción se basificó con 3N de NaOH acuosa y la mezcla acuosa se extrajo con CHCl_3 (2x50mL). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir un aceite incoloro que se tomó posteriormente sin purificación posterior.

PASO C

Una mezcla de 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (760.2 mg, 3.13 mmol) y el aceite aislado en el Paso B (1.1421 g, 3.12 mmol) en MeOH (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se enfrió a 0°C y se trató con NaBH_4 (0.12 g, 3.17 mmol) y luego se agitó durante otras 20 h a temperatura ambiente. El NH_4Cl acuoso se añadió para destruir el reactivo de borohidruro en exceso. La mezcla acuosa se extrajo a CHCl_3 (2x50 mL). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite amarillo. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2% MeOH en CHCl_3) para producir un residuo.

PASO D

Una mezcla heterogénea del aceite aislado en el Paso C (162.5 mg, 0.27 mmol) y 10% Pd/C (20 mg) en EtOH (25 mL) se agitó bajo 55 psi de gas H_2 a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de una cama de Celite® y en la torta del filtro se enjuagó con EtOH (25 mL). El filtrado orgánico se evaporó. El residuo se purificó por TLC de preparación (2 placas de sección decreciente; 90:10:1 CHCl_3 :MeOH concentrado NH_4OH) para producir un aceite amarillo.

PASO E

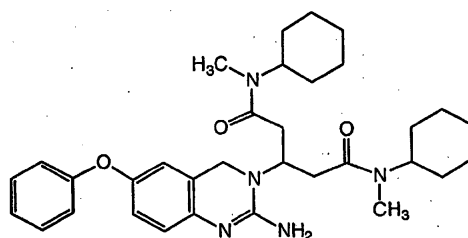
Una mezcla del aceite aislado en el Paso D (69.7 mg, 0.124 mmol) y bromuro de cianógeno (19.2 mg, 0.181 mmol) en EtOH (5 mL) se agitó al reflujo durante 6 h y luego a temperatura ambiente durante 60 h. El solvente se agitó al vacío y el residuo remanente se trituró con Et_2O . El solvente se decantó y la sal remanente HBr se secó bajo vacío elevado a temperatura ambiente durante la noche para producir compuestos como un sólido amorfo de tan.

$\text{MH}^+=588$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00-2.10 (m, 24H), 2.20-2.35 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 6H), 3.30-3.45 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 3H), 4.30-4.45 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 11.5 (br s, 1H).

Ejemplo 46

Ácido 3-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-pentanedioico bis-
(ciclohexil-metil-amida) (Compuesto #107)



PASO A

10 A una solución fría (-60°C) de 1,3-diamino-2-hidroxipropano (947.1 mg, 10.0 mmol) y trietilamina (3.5 mL, 25.1 mmol) en una mezcla 4:1 THF:CH₂Cl₂ (50 mL) se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (2.90 mL, 21.7 mmol). Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente durante un periodo de dos horas. La mezcla heterogénea se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se agitó durante la noche. A partir de ahí, la mezcla se lavó con H₂O
 15 (50 mL), Na₂CO₃ acuosa (50 mL) y H₂O (50 mL) y luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 6% MeOH en CHCl₃) para producir un sólido blanco.

PASO B:

A una mezcla agitada del sólido aislado en el Paso A (2.1783 g, 7.03 mmol) y
 20 trietilamina (10.0 mL, 71.7 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió complejo de piridina trióxido de sulfuro (3.3662 g, 21.1 mmol) en DMSO (20 mL) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se agitó durante 60 h y luego se diluyó con agua helada (100 mL) y se extrajo en CHCl₃ (2x75 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con ácido cítrico acuoso (2x125 mL), acuoso Na₂CO₃ (1x150 mL), H₂O (100 mL), secado (Na₂SO₄), filtrado y
 25 concentrado para producir un sólido blanquecino.

PASO C

A una solución del sólido aislado en el Paso B (924.2 mg, 3.00 mmol) en MeOH (40 mL) se añadió NH₄OAc (4.7890 g, 62.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se trató con NaBH₃CN (185.6 mg, 2.95 mmol). La mezcla de la reacción
 30 se agitó durante 1 día y luego templó con una solución HCl acuosa 1N (25 mL) y luego se basificó a pH 9.0 con Na₂CO₃ y se extrajo en CHCl₃ (2x50 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 8% MeOH en CHCl₃ a 90:10:1 CHCl₃:MeOH:concentrado NH₄OH) para producir un sólido blanquecino.

PASO D

Una mezcla de 5-fenoxi-2-nitrobenzaldehído (217.1 mg, 0.893 mmol) y el sólido

aislado en el Paso C (274.8 mg, 0.889 mmol) se agitó en MeOH (15 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión resultante se diluyó con MeOH (5 mL), se disolvió con un calentamiento suave y se trató con NaBH₄ (38.8 mg, 1.02 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante una hora adicional y luego se templó con NH₄Cl acuoso seguido
 5 por extracción en CHCl₃ (2x50 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir un residuo que se llevó al siguiente paso químico.

PASO E

El residuo aislado en el Paso D (274.5 mg) y 10% Pd/C (31.4 mg) en EtOH absoluto (30 mL) se agitó bajo 55 psi de H₂ a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se filtró
 10 a través de una cama de Celite® y la torta del filtró se enjuagó con solvente (50 mL). El filtrado orgánico se evaporó y se purificó por TLC de preparación (3 placas de sección decreciente, 3 a 5% MeOH en CHCl₃) para producir un sólido amorfo de tan.

PASO F

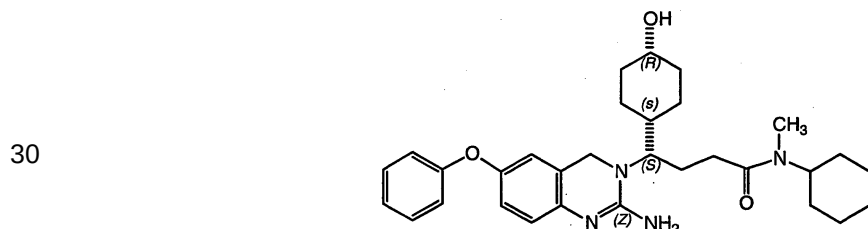
Una mezcla del sólido aislado en el Paso E (109.2 mg, 0.215 mmol) y BrCN (25.8
 15 mg, 0.243 mmol) en EtOH (6 mL) se agitó al reflujo durante 18 h. El solvente se retiró en vacuo y el residuo remanente se trituroó con Et₂O. El solvente se decantó y la sal resultante HBr se secó bajo vacío elevado a temperatura ambiente durante la noche para producir el compuesto base como un sólido amorfo de tan.

MH⁺=532

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.35 (m, 10H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.90-7.05 (m, 4H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 2H), 10.5 (s, 1H).

Ejemplo 47

25 **4-(2 Amino-6-fenoxi 4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-4-(cis-4-hidroxi-ciclohexil-N-metil-butiramida (Compuesto #731)**



PASO A

Tras el procedimiento descrito en la Publicación PCT WO 02/76450, un matraz con fondo redondo de 500 ml se cargó con MeOH (200 mL) anhídrido. El matraz se colocó en
 35 un baño helado, se enfrió a 0° C y se trató con cloruro de acetilo (10 mL, 140 mmol), seguido por D-(+)-4-hidroxifenilglicina (10.01 g, 59.8 mmol). La mezcla de la reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 18h y luego a 40° C durante 5 h y luego se concentró a un aceite. El aceite volvió a disolverse en MeOH (250 mL) y la solución se concentró para producir un sólido. El sólido no seco se lavó con Et₂O, se secó en un horno de vacío a 40° C durante 5 h para producir un sólido blanquecino. Este material se llevó directamente al siguiente paso.

PASO B

Una suspensión de éter de metilo D-(+)-4-hidroxifenilglicina (12.9620 g, 59.8 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL) se trató con éter de diisopropilo (15 mL, 86.0 mmol), bicarbonato de di-*tert*-butílico (15.1740 g, 69.5 mmol) en DCM (50 mL) y N, N-diisopropiletilamina (12.0 mL, 68.8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 60 h a temperatura ambiente y luego se concentró a un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (250 mL), se lavó con H₂O (2x100mL), NaHCO₃ (1x100mL) saturada, salmuera (1x100 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a un residuo gomoso. La oleorresina se trituró con 1:4 Et₂O: Hexanos (200 mL) para producir un sólido.

PASO C

Una solución del sólido (5.0550 g, 0.018 mol) aislado en el Paso B en HOAc (90mL) se preparó con un ligero calentamiento. Luego se añadió PtO₂ (403.2 mg) y la reacción se agitó bajo 50 psi de gas H₂ durante 2h a temperatura ambiente. El ácido acético se evaporó por eliminación azeotrópica utilizando benceno como cosolvente. El residuo aceitoso se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con NaHCO₃(100 mL) saturada acuosa, salmuera (100 mL) y H₂O (100 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a un aceite espeso que se solidificó en la posición. El sólido se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 10% a 60% EtOAc en heptano) en el Isco para producir los isómeros cis y trans del éter de metilo *tert*-butoxicarbonilamino del ácido-(4-hidroxi-ciclohexil)-acético como sólidos.

PASO D

Una mezcla del isómero cis aislado en el Paso C (998.0 mg, 3.48 mmol) e hidróxido de litio (179.5 mg, 7.49 mmol) en 70:33 THF:H₂O (103 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de la reacción se hizo ácida por añadido de ácido cítrico (1.61 g) y luego se añadió H₂O (25 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con CHCl₃ (2x75 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un espuma que se llevó al siguiente paso químico sin purificación posterior.

PASO E

A una suspensión enfriada (10° C) de la espuma preparada en el Paso D (887.7 mg, 3.25 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (438.2 mg, 4.49 mmol) e hidrato de N-hidroxibenzotriazole (607.9 mg, 4.50 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se añadió trietilamina (2.0

mL, 14.3 mmol) y 1-[(3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (866.2 mg, 4.52 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (125 mL), se lavó con salmuera (3x 50 mL), ácido cítrico acuoso (2x50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 7% MeOH en CHCl_3) para producir un residuo.

PASO F

A una solución enfriada (0°C) del residuo aislado en el Paso E (500.3 mg, 1.58 mmol) en THF (22 mL) se añadió LiAlH_4 1 M en THF (3.8 mL, 3.8 mmol) gota a gota durante un periodo de 6 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 0°C , luego se permitió que se calentara a temperatura ambiente durante un intervalo de 20 minutos y luego volvió a enfriarse en un baño helado durante 20 minutos. La mezcla de la reacción enfriada se trató con NaHSO_4 (602.4 mg) en H_2O (10 mL) y ácido cítrico acuoso (30 mL). La mezcla de la reacción se extrajo en EtOAc (2x50 mL) y la solución orgánica se lavó con H_2O (50 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir un residuo crudo, que se llevó al siguiente paso.

PASO G

A una solución enfriada en hielo (0°C) de trimetilfosfonoacetato (0.90 mL, 6.24 mmol) en THF (20 mL) se le añadió 60% NaH en aceite mineral (194.6 mg, 4.86 mol) en tres porciones. La mezcla heterogénea se diluyó posteriormente con THF (10mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos y luego se trató con el residuo aislado en el Paso F (530.5 mg) en THF (30 mL). El baño de hielo se retiró y se permitió que la mezcla de la reacción se templara a temperatura ambiente durante un intervalo de 45 minutos. La reacción se enfrió con una solución acuosa de ácido cítrico (50 mL) y se extrajo en EtOAc (2x50 mL). La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 70% EtOAc en heptano) para producir un sólido blanco.

PASO H

Una mezcla heterogénea del aceite sólido en el Paso G (286.5 mg, 0.915 mmol) y 10% Pd/C (72 mg) en MeOH (65 mL) se agitó sobre 50 psi de gas H_2 a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de una cama de Celite® y la torta el filtro se enjuagó con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50 mL). El filtrado orgánico se concentró para producir un sólido. La reacción se repitió con un sólido adicional preparado como en el Paso G (177.4 mg) para producir un producto sólido adicional. Ambos masas se combinaron y se llevaron al siguiente paso sin manipulación posterior.

PASO I

Una mezcla del compuesto aislado en el Paso H (400.0 mg, 1.27 mmol) e hidróxido de litio (65.8 mg, 2.75 mmol) en 7:3 THF:H₂O (40 mL) se agitó durante 3 h y luego se permitió que permaneciera a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de la reacción se trató con ácido cítrico (764.2 mg, 3.98 mmol) y agua (25 ml) y luego se agitó durante 15 minutos y posteriormente se extrajo en CHCl₃ (3x50mL). La solución orgánica se lavó con H₂O (50 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un sólido blanco.

PASO J

A una suspensión enfriada (10°C) del sólido aislado en el Paso I (331.6 mg, 1.10 mmol), trietilamina (0.21 mL, 1.50 mmol) e hidrato de *N*-hidroxibenzotriazole (204.6 mg, 1.51 mmol) en DMF (10 mL) se añadió *N*-metil-ciclohexilamina (0.20 mL, 1.52 mmol), trietilamina (0.29 mL, 2.08 mmol) y 1-[(3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida HCl (289.3 mg, 1.51 mmol). Después de agitar la reacción a 0°C durante 1 h, el baño de hielo se agitó y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y luego se agitará otras 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con CHCl₃ (75 mL), se lavó con H₂O (4x75 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; 6% MeOH en CHCl₃) para producir un residuo.

PASO K

Una solución del residuo aislado en el Paso J (382.4 mg, 0.966 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se trató con ácido trifluoroacético (3 mL) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró para dar un residuo, que se basificó con NaHCO₃ acuoso, extraído en CHCl₃ (12x40 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para producir un aceite.

PASO L

Una mezcla de 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (189.9 mg, 0.781 mmol) y el aceite aislado en el Paso K (231.2 mg, 0.781 mmol) en MeOH (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y luego se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se trató con NaBH₄ (65.5 mg, 1.73 mmol) y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se templó con NH₄Cl (50 mL) acuosa y luego se extrajo en CHCl₃ (2x50 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 6% MeOH en CHCl₃) para producir una goma amarilla.

PASO M

Una mezcla heterogénea de la goma amarilla (345.7 mg, 0.660 mmol) aislada en el Paso L y 10% Pd/C (74.5 mg) en EtOH (70 mL) se agitó sobre 53 psi de gas H₂ a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de la reacción se filtró a través de una cama

de Celite® y la torta del filtro se enjuagó con EtOH (50 mL). El filtrado orgánico se concentró a un sólido laminado amarillo que se llevó al siguiente paso sin manipulación posterior.

PASO N

A una solución del sólido asilado en el Paso M (290.2 mg, 0.5886 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió 3M de bromuro de cianógeno en CH₂Cl₂ (200 µL, 0.600 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se trató con una solución adicional de bromuro de cianógeno (25 µL) y se calentó a 55°C durante 4 h. La mezcla de la reacción se concentró a un residuo que se purificó por medio de TLC de preparación (4 placas de sección descendiente de gel de sílice; 80:18:2 CHCl₃:MeOH:NH₄OH) para producir el compuesto base como un sólido beige como su base libre.

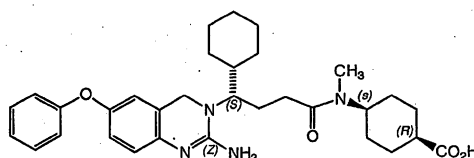
Una solución de la base libre (135.0 mg) en CHCl₃ (3mL) se acidificó con HCl 1N (0.5 mL) en Et₂O y se diluyó posteriormente con Et₂O (75mL). La sal HCl se recogió por filtración y luego se secó en el horno al vacío a 50°C para producir el compuesto base como un residuo, como una mezcla 6:4 de rotameros, como sal HCl.

MH⁺ = 519

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ1.00-2.10 (m, 10H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.75 (s, 0.4x1 H), 2.85 (s, 0.6x1 H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 4.20-4.45 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 3H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 8.25 (br s, 2H), 11.70-11.75 (m, 1H)

Ejemplo 48

Ácido (S)-enantiómero 4-cis-[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-ciclohexil-butilil]-metil-amino}-ciclohexanocarboxílico (Compuesto #739)



PASO A

A una solución agitada de ácido carboxílico de ciclohexano (7.19 g, 29.6 mmole) cis-4-(*terc*-butoxicarbonilamino) en THF (100 mL) a 0°C se añadieron lentamente precipitados de hidruro de aluminio y litio (6.73 g, 177 mmole). Después de añadir hidruro de aluminio y litio, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, la solución se calentó al reflujo por la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio y el agua se añadieron para terminar la reacción. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se utilizó etanol para lavar la almohadilla. El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en 6N de ácido hidrociorhídrico (50 mL). La

solución se concentró para producir un aceite incoloro que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior.

$$MH^+ = 144.0$$

PASO B:

5 A una solución agitada del (S)-enantiómero del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (preparado como en el Ejemplo 28, Paso E) (10.07 g, 35.3 mmole), el aceite se aisló en el Paso A (9.51 g, 52.9 mmole) y se añadió DIPEA (18.5 mL, 106.2 mmole) en DMF (100 mL), HBTU (9.51 g, 25.1 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la solución se diluyó con éter de dietilo (300 mL). La solución se
10 extrajo con HCl 1N (80 mL) tres veces y una vez con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 411.1$$

PASO C

Una mezcla agitada del aceite aislado en el Paso B (13.20 g, 32.1 mmole) en una
15 solución acuosa del 15% de bicarbonato sódico (150 mL), bromuro sódico (0.661 g, 6.4 mmole) y TEMPO (0.1005 g, 6.4 mmole) en acetona (400 mL) se enfrió a 0°C y se añadió lentamente ácido tricloroisocianúrico (14.94 g, 64.3 mmole) durante más de 30 min. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. La solución se filtró a través de Celite®. El solvente orgánico se evaporó. Se añadió
20 carbonato sódico (5.0g). La solución se lavó con acetato de etilo una vez y luego se acidificó con HCl 1N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 425.3$$

PASO D

A una solución agitada del aceite aislado en el Paso C (7.4 g, 17.4 mmole) en diclorometano(100mL), se añadió ácido trifluoroacético (100 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. Se añadió agua (50 mL). El bicarbonato sódico se añadió hasta que no hubo burbujeo a partir de la solución. La mezcla
30 resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un sólido blanco que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

PASO E

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso D en diclorometano (100 mL),
35 se añadieron 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (3.85 g, 15.8 mmole), ácido acético (4.0 mL) y 4Å tamices moleculares (5.0 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min.,

la solución se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.36 g, 15.8 mmole) lentamente en la solución. La solución se agitó a esta temperatura durante 7-8 horas y luego se permitió que se templara por la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró. El residuo se trató con HCl 1N (30 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa NaOH 1N dos veces. Los extractos acuosos combinados se acidificaron al añadir de HCl 1N. La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un sólido ligeramente coloreado.

MH⁺ = 552.3

PASO F

A una solución del sólido aislado en el Paso E (2.80 g, 3.6 mmole) en una mezcla solvente de THF (40 mL) y etanol (60mL), se añadió 10% de paladio en carbono (1.24 g). La solución se sometió a la hidrogenación durante una hora a 30 psi. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® para producir una solución.

PASO G

A la solución obtenida en el Paso F, se le añadió bromuro de cianógeno (3M en diclorometano, 2.5 mL, 7.6 mmole). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. Se añadió agua (100 mL). Se añadió bicarbonato sódico hasta que no se observó más burbujeo. La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice eluido con una mezcla de diclorometano y metanol desde 99:1 a 70:30 para producir el compuesto base como un sólido blanco.

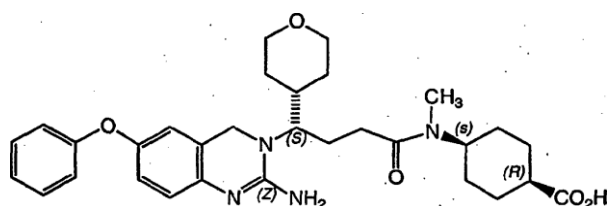
MH⁺ = 547.5

¹H NMR (300 MHz, DMISO), δ0.83-2.27 (m, 24H), 2.54 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 3H), 6.95-7.16 (m, 6H), 7.35-7.41 (m, 2H), 8.04 (br s, 1H)

Ejemplo 49

(S)-Enantiómero del ácido de 4-cis-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril-metil-amino)-ciclohexanocarboxílico

(Compuesto #745)



PASO A

Una solución agitada del aceite aislado en el Ejemplo 59, Paso A (6.69 g, 27.5 mmole) en una solución acuosa 15% de bicarbonato sódico (80 mL), bromuro de sodio (0.566 g, 5.5 mmole), y TEMPO (0.0859 g, 5.5 mmole) en acetona (200 mL) se enfrió a 0°C y se añadió ácido tricloroisocianúrico (12.78 g, 55.0 mmole) lentamente durante 30 min. La mezcla de la reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 24 horas y luego se filtró a través de Celite®. El solvente orgánico se evaporó. Se añadió carbonato sódico (5.0g). La solución se lavó con acetato de etilo una vez y luego se acidificó con HCl 1N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un sólido blanco.

$$MH^+ = 256.1$$

PASO B:

Se añadió lentamente (4.0 mL, 55 mmole) a metanol a 0° C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió el sólido aislado en el Paso A (7.31 g, 28.4 mmole). La solución se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se calentó al reflujo durante la noche. El solvente se evaporó. El residuo se recristalizó a partir de acetona y éter de dietilo para producir un sólido blanco.

$$MH^+ = 172.2$$

PASO C

A una solución agitada del (S)-enantiómero del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-(tetrahydro-piran-4-il)-butírico (Ejemplo 32, Paso I) (0.74 g, 2.57 mmole), el sólido aislado en el Paso B (0.59 g, 2.84 mmole) y DIPEA (1.8 mL, 10.3mmole) en DMF (10 mL), se añadió HBTU (1.27 g, 3.3 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la solución se diluyó con éter de dietilo (50 mL). La solución se lavó con HCl 1N (20 mL) tres veces y una vez con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró para producir un aceite ligeramente coloreado.

$$MH^+ = 441.2$$

PASO D

A una solución agitada del aceite aislado en el Paso C (1.23 g, 2.8 mmole) en diclorometano (25ml), se añadió ácido trifluoroacético (25 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. Se añadió agua (50 mL). El bicarbonato sódico se añadió hasta que no hubo burbujeo a partir de la solución. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un aceite negro.

PASO E

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso D (0.28 g, 1.15 mmole) en diclorometano (10 mL), 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0.39 g, 1.15 mmole), ácido acético (0.2 mL) y se añadieron 4Å tamices moleculares (0.9 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico lentamente en la solución. La solución se agitó a esta temperatura durante 8 horas y luego se permitió que se templara por la noche. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó dos veces con 1N de una solución acuosa de NaOH y una vez con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un sólido ligeramente coloreado.

$$MH^+ = 568$$

PASO F

A una solución del sólido aislado en el Paso E (0.47 g, 0.83 mmol) en etanol (50 mL) se añadió 10% de paladio en carbono (0.37 g). La mezcla se sometió a la hidrogenación a 30 psi durante una hora. La mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® para producir una solución.

PASO G

A la solución obtenida en el Paso F, se le añadió bromuro de cianógeno (3M in diclorometano, 0.42 mL, 1.26 mmole). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó en HPLC para producir un sólido blanco como su sal TFA.

$$MH^+ = 563.2$$

PASO H

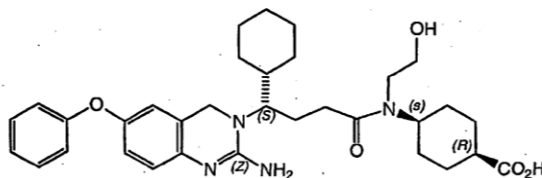
A una solución agitada del sólido aislado en el Paso G (0.045 g, 0.066 mmole) en una mezcla de solvente de THF (1.0 mL), metanol (1.0 mL) y agua (1.0 mL), se añadió NaOH 1N (0.6 mL) acuosa. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 58 horas. La mezcla de la reacción se neutralizó con HCl 1N y luego se purificó por HPLC para producir el compuesto base como un sólido blanco como su sal TFA.

$$MH^+ = 549.3$$

¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ 1.30-2.27 (m, 18H), 2.55 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.88 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 5H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.93 (s, 2H), 10.76 (s, 1H), 12.1 (s, 1H).

Ejemplo 50(S) Enantiómero del ácido 4-cis-([4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-

ciclohexil-butilil)-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciclohexanocarboxílico
(Compuesto #749)



PASO A

Una solución de sal de HCl del ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (10.27 g, 71.7 mmole), alcohol de bencilo (36.4 mL, 351.7 mmole) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (16.37 g, 86.0 mmole) en tolueno (500 mL) se sometió al reflujo en un matraz con fondo redondo con un condensador y un separador Dean-Stark durante 24 horas. Posteriormente, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se añadió éter de dietilo. Se produjo un precipitado blanco y se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en acetato de etilo (400 mL). La solución orgánica se lavó tres veces con una solución acuosa de acetato sódico y se saturó una vez con cloruro sódico acuoso saturado y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 234.0$$

PASO B:

A una solución del aceite aislado en el Paso A (6.25 g, 26.8 mmol) en metanol (100 mL) se le añadió benciloxiacetaldehído (3.76 mL, 26.8 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la solución se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (1.01 g, 26.7 mmole) a la solución. Después de agitar la solución a 0°C durante una hora, se añadió HCl 2N (30 mL). La solución se lavó con éter de dietilo dos veces y luego se basificó por añadir carbonato sódico sólido. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado dos veces y cloruro de sodio saturado una vez y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 368.3$$

PASO C

A una solución agitada del (S)-enantiómero del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (preparado como en el Ejemplo 28, Paso E) (2.67 g, 10.3 mmole), el aceite se aisló en el Paso B (3.78 g, 10.3 mmole), y DIPEA (3.3 mL, 34.5 mmole) en DMF (50 mL), se añadió HBTU (4.61 g, 12.1 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la solución se diluyó con éter de dietilo (200 mL). La solución se extrajo con HCl 1N (20 mL) tres veces y una vez con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Este

material se purificó sobre una columna de gel de sílice con 10:90 a 60:40 acetato de etilo:heptano para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 635.4$$

PASO D

5 A una solución agitada del aceite aislado en el Paso C (4.34 g, 6.8 mmole) en diclorometano (20mL) se añadió ácido trifluoroacético (20 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró. Se añadió agua (50 mL). El bicarbonato sódico se añadió hasta que no hubo más burbujeo a partir de la solución. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas
10 combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

PASO E

A una solución del aceite aislado en el Paso D en etanol (60 mL) se añadió 10% de paladio en carbono (1.2 g). La solución se sometió a la hidrogenación a 50 psi durante
15 cuatro horas. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® para producir una solución blanca.

$$MH^+ = 355.2$$

PASO F

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso E (0.47 g, 1.3 mmole) y 2-nitro-
20 5-fenoxi-benzaldehído (0.29 g, 1.2 mmole) en diclorometano (40 mL), se añadió ácido acético (0.2 mL) y 4Å tamices moleculares (1.0 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., la solución se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.51 g, 2.4 mmole) lentamente en la solución. La solución se agitó a esta temperatura durante 8 horas y luego se permitió que se templara por la noche. El filtrado se
25 concentró y el residuo se trató con acetato de etilo (100 mL). La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con una solución acuosa de carbonato sódico tres veces y una vez con salmuera y posteriormente se secó en sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ = 582.3$$

PASO G

A una solución del sólido aislado en el Paso F (1.36 g, 2.3 mmole) en una mezcla
solvente de THF (10 mL) y etanol (60 mL), se añadió 10% de paladio en carbono (1.4 g). La solución se sometió a hidrogenación durante 30 minutos a 30 psi. La solución se filtró a
través de una almohadilla de Celite® para producir una solución. El solvente se eliminó y el
35 residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó

para producir un residuo que se utilizó directamente en el siguiente paso.

PASO H

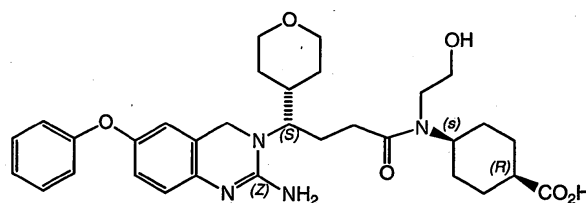
Al residuo obtenido en el Paso G, se le añadió bromuro de cianógeno (3M en diclorometano, 0.42 mL, 1.26 mmole). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó por HPLC para producir el compuesto base como un sólido blanco, como su sal TFA.

$$MH^+ = 577.3$$

^1H NMR (300 MHz, DMSO), δ 1.30-2.49 (m, 25H), 3.28 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 5H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.93 (s, 2H), 10.77 (s, 1H), 12.1 (s, 1H)

Ejemplo 51

(S) Enantiómero del ácido 4-*cis*-([4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-hidroxi-etil)-amino]-ciclohexanocarboxílico (Compuesto #750)



PASO A

A una solución enfriada en hielo de (S)-enantiómero del ácido 4-*tert*-butoxicarbonilamino-4-(tetrahidro-piran-4-il)-butírico (2.4 g, 8 mmol), preparada como en el Ejemplo 32, Paso I, éter de bencilo del ácido *cis*-4-(2-benciloxietilamino)ciclohexanocarboxílico (3.0 g, 8.1 mmol), preparado como en el Ejemplo 61, Paso B, HOBT (1.4 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), se añadió TEA (2.3 mL, 16 mmol) seguido por 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (2.0 g, 10 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Posteriormente, se añadió EtOAc (200 mL) y esta solución se lavó con una solución de ácido cítrico, una solución de $NaHCO_3$ y una solución de NaCl. La capa orgánica se separó, se secó con $MgSO_4$ y se evaporó para producir un aceite. El producto crudo (aceite) se purificó por cromatografía en columna (1:1 hexano:EtOAc) para producir un aceite incoloro.

$$MH^+ 637.3$$

PASO B:

Una solución en el aceite incoloro en el Paso A (4.8 g, 7.5 mmol) en 5%TFA: CH_2Cl_2 (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron otros 2mL adicionales de TFA y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. El

solvente y la mayoría del TFA se evaporaron para producir un residuo. El residuo se añadió a EtOAc (300mL). La solución resultante se lavó con soluciones acuosas de NaHCO_3 y NaCl . La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite marrón claro.

5 $\text{MH}^+ 537.2$

PASO C

Una solución del aceite aislado en el Paso B (1.9 g, 3.5 mmol) 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.86 g, 3.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.3 g, 6.1 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 y luego se extrajo con EtOAc (2x200 mL). La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó. La cromatografía en columna (1:1 heptano:EtOAc) produjo un aceite amarillo.

$\text{MH}^+ 764.1$

15 PASO D

A una solución del aceite aislado en el Paso C (1.45 g, 1.9 mmol) en MeOH (250 mL) se añadió polvo de zinc (16.7 g) y NH_4Cl (2.0 g, 38 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 h. El zinc residual se eliminó por filtración a través de Celite®. Después de eliminar MeOH, se añadió EtOAc (300 mL), la solución se lavó con soluciones acuosas de NaHCO_3 y NaCl . La capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó para producir un aceite marrón claro.

$\text{MH}^+ 734.4$

PASO E

Una solución del aceite aislado como en el Paso D (0.67 g, 0.9 mol) y BrCN (3M de solución en CH_2Cl_2 , 0.31 mL) en EtOH (20mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El EtOH se evaporó para producir un residuo crudo, como su sal HBr, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

$\text{MH}^+ 759.9$

PASO F

30 Una solución del residuo aislado en el Paso E (0.35 g, 0.42 mmol) y 10% de Pd en carbono (0.18 g) en EtOH (100 mL) se sometieron a hidrogenación a 10 psi durante 48 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para producir un residuo. La purificación por HPLC produjo un compuesto base como un residuo, como su sal TFA.

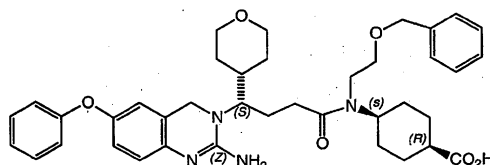
35 $\text{MH}^+ 579.1$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.91-1.25 (m, 4H), 1.51-1.76 (m, 10H), 2.02-2.21 (m,

8H), 3.3-3.61 (m, 8H), 3.9-3.99 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.84 Hz, 2H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.35 (m, 2H).

Además del compuesto base deseado, la separación de HPLC produjo el (S)-enantiómero del ácido 4-([4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-(2-benciloxi-etil)-amino]-ciclohexanocarboxílico.

(Compuesto #751):



MH⁺ 669.2, MH⁺ 667.4

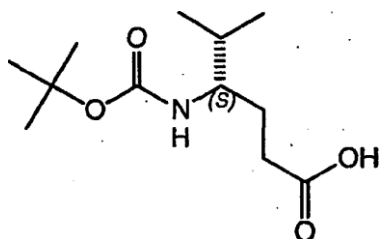
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.17-1.33 (m, 4H), 1.46-1.68 (m, 6H), 1.76-1.89 (m, 4H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 6H), 3.13-3.29 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.53-3.54 (d, J=5.16 Hz, 2H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.06 (d, J = 5.16 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.68 (d, J = 2.33 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.03 Hz, 2H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.28-7.3 (m, 8H).

Ejemplo 52

Ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico

(Smrcina, M., Majer, P., Majerova, E., Guerassina, T.A., Eissenstat, M.A.,

Tetrahedron, **1997**, 53 (38), 12867)



PASO A: éter terc-butílico del ácido (R)-[1-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-[1,3dioxano-5-carbonil])-2-metil-propil-carbámico

Se cargó un matraz de 5L, de cuatro bocas (equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, termopar y tapón de vidrio) con Boc-D-Valine (143.6 g, 0.661 mol) y diclorometano (2.8 L). La reacción se enfrió a ~3°C en un baño helado y luego se añadieron 4-N,N-dimetilaminopiridina (124.6 g, 1.02 mol) y ácido Meldrum (104.8 g, 0.727 mol) a la reacción. A la mezcla de la reacción se añadió posteriormente 1-3-(dimetilaminopropil)-3-hidrocloruro de etilcarbodiimida (EDCI, 139.4 g, 0.727 mol) sobre un periodo de cinco minutos y luego la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente más de 18 h (por la noche). La mezcla de la reacción se lavó con 5% (w/w) de bisulfato de potasio acuoso (4x600 mL), secado (MgSO₄), y la solución se utilizó directamente en el siguiente paso sin concentración ni purificación. Una pequeña porción se concentró y mostraron los

siguientes datos analíticos.

Espectro de masa (Electrospray, modo negativo): m/z = 342 (M-1).

HPLC: R_t = 5.051 min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2A x 50 mm

Gradiente: A = agua (0.1% TFA), B = MeCN (0.1 %TFA) @ 0.75 mL/min.:

5 Inicial: A:B, 90:10. t = 0.00 - 4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10 min (A:B, 0:100), t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100)

PASO B: éter *terc*-butílico del ácido (S) [1-(2,2-Dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-2-metil-propil]-carbámico

En un matraz de 5 L, una boca, cuatro bocas (equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno, termopar y tapón de vidrio), se cargó la solución del éter *terc*-butílico del ácido (*R*)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxane-5-carbonil)-2-metil-propil-carbámico, en diclorometano preparado en el Paso A anterior, (~3.2 L). La reacción se enfrió a ~3°C en un baño helado y se añadió ácido acético (437 g, 7.27 mol). La mezcla de la reacción se trató posteriormente, con borohidruro sódico (62.5 g, 1.65 mol), que se añadieron en porciones durante 1 h. Durante el añadido, la temperatura de reacción aumentó a ~9°C y se agitó a esa temperatura 1.5 h y luego se dividió en dos porciones. Cada porción se vertió en salmuera (1L), se agitó (magnéticamente) durante 20 minutos y se partió. Cada fase orgánica se lavó con salmuera (3x750 mL) y agua destilada (2x500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir producto crudo. El producto crudo se disolvió en heptano-diclorometano (~1:1) y se cargó en un cartucho de 150M de Biotage (2.5 kg gel de sílice) y luego se eluyó con heptano (2L), 15:85 (14 L), 3:7 (16 L), y 1:1 acetato-heptano de etilo (8 L) para dar las dos fracciones principales. La primera fracción produjo el material deseado contaminado con impurezas menores.

Punto de fusión: 108-112°C

25 Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = -10.2° (c 4.15, MeOH, 23°C)

La segunda fracción produjo un producto adicional, que mostró los siguientes datos analíticos.

Punto de fusión: 115-117°C

Rotación óptica: $[\alpha]_D$ = -11.2° (c 4.18, MeOH, 23°C)

30 Espectro de masa (Electrospray, modo negativo): m/z = 328 (M-1)

HPLC: R_t = 3.700 min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2.1 x 50 mm

Gradiente: A = agua (0.1 % TFA), B = MeCN (0.1 %TFA) @ 0.75 mL/min.:

Inicial: A:B, 90:10. t = 0.00-4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10

min (A:B, 0:100), t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100)

35 PASO C: éter *terc*-butílico del ácido (S)-2-Isopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

En un matraz de 3L, de boca individual (equipado con una barra agitadora

magnética y un condensador con una entrada de nitrógeno) se cargó éter terc-butílico del ácido (S)-[1-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-[1,3]dioxan-5-ilmetil)-2-metil-propil]-carbámico, preparado en el Paso B anterior (147 g, 0.446 mol) y tolueno (1.4 L). La mezcla de la reacción se calentó al reflujo durante 4 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para producir un producto crudo como un aceite residual. El producto crudo se disolvió en heptano (~200 ml) y se cargó en un Biotage de 75 L (800 g de gel de sílice) y se eluyó con heptanos (1 L); 1:9 (7 L), y 1:3 acetato-heptano (2 L) de etilo para producir el producto como un aceite.

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -71.9^\circ$ (c 1.05, CHCl_3 , 23°C);

10 Valor lit (R) $+77.4^\circ$ (c 1.4, CHCl_3)

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -72.2^\circ$ (c 0.983, MeOH, 23°C)

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

Calculado: %C = 63.41, %H = 9.31, %N = 6.16

Encontrado: %C = 63.51, %H = 9.35, %N = 6.41

15 PASO D: Ácido (S) 4-*terc*-Butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico

Una matraz de 2 L, de boca individual (equipado con una barra magnética agitadora y una entrada de nitrógeno) se cargó con éter terc-butílico del ácido (S)-2-isopropil-5-oxo-pirrolidina-carboxílico, preparado en el Paso C anterior (77.4 g, 6.341 mol) y acetona (260 mL). A esta solución se añadió 1M de hidróxido sódico acuoso (408 mL, 0.408 mol) y la mezcla de la reacción se agitó 30 minutos. La acetona se retiró *al vacío* y la mezcla acuosa resultante se acidificó agitando vigorosamente y añadiendo bisulfato sódico sólido (55 g, 0.45 mol) y diluido en 1L con agua desionizada. La mezcla se agitó durante 2 h y el blanco sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua desionizada y se secó en un horno de vacío para producir el producto como un sólido blanco.

25 Punto de fusión: $107-109^\circ\text{C}$

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -6.40^\circ$ (c 4.13, MeOH, 23°C);

Valor lit (R) $+2.9^\circ$ (c 1.4, EtOH)

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): $m/z = 267.9$ (M+Na)

Análisis elemental: $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:

30 Calculado: %C = 58.75, %H = 9.45, %N = 5.71

Encontrado: %C = 58.84, %H = 9.21, %N = 5.60

El enantiómero opuesto se preparó de forma idéntica empezando por Boc-L-Valina y dio los siguientes datos analíticos.

Punto de fusión: $91-95^\circ\text{C}$

35 Rotación óptica: $[\alpha]_D = +5.49^\circ$ (c 3.16, MeOH, 23°C)

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): $m/z = 268.0$ (M+Na)

Titulación Karl-Fisher: 0.20% (w/w); indicó 0.3 mol eq. hidrato.

Análisis elemental: $C_{12}H_{23}NO_4 \cdot 0.3 H_2O$:

Calculado: %C = 57.49, %H = 9.49, %N = 5.59

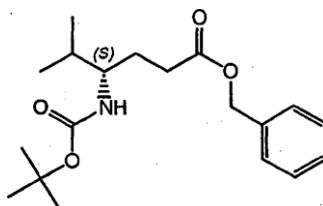
Hallado: %C = 57.78, %H = 10.04, %N = 5.21

5

Ejemplo 53

éter de bencilo del ácido (S)-4-terc-Butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico

10



15

20

Un matraz de 50 mL, de fondo redondo y de boca individual (equipado con un agitador magnético y una toma de nitrógeno) se cargó con ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico preparado como en el ejemplo 63 anterior (500 mg, 2.04 mmol), carbonato de cesio (1.99 g, 6.11 mmol), cloruro de bencilo (773 mg, 6.11 mmol) y tetrahidrofurano (15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días (fin de semana) y luego se calentó a un reflujo suave durante 6 h. La mezcla de la reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 mL) y se extrajo con éter de etilo (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron y se concentraron para dar 1 g de producto crudo. El residuo se disolvió en heptano-diclorometano (9:1, ~7 mL) y se eluyó a través de un cartucho de gel de sílice de 12 g para producir el compuesto base como un sólido.

Punto de fusión: 94-96°C

Rotación óptica: $[\alpha]_D = -8.52^\circ$ (c 4.08, MeOH, 23°C)

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): $m/z = 357.9$ (M+Na)

25

Análisis elemental: $C_{19}H_{29}NO_4$:

Calculado: %C = 68.03, %H = 8.71, %N = 4.18

Encontrado: %C = 68.06, %H = 8.97, %N = 4.07

HPLC: $R_t = 4.157$ min; ABZ+PLUS, 3 μ m, 2.1x50 mm

Gradiente: A = agua (0.1 % TFA), B = ACN (0.1 %TFA) @ 0.75 mL/min.:

30

Inicial: A:B, 90:10

t = 0.00 - 4.00 min (A:B, 10:90), t = 4.00 - 4.10 min (A:B, 0:100),

t = 4.10 - 6.00 min (A:B, 0:100)

HPLC quiral: $R_t = 5.865$ min; Chiralpak AD, 10 μ m, 4.6 x 250 mm

Isocrático: Hexano:/so-Propanol (9:1)

35

La pequeña cantidad del enantiómero se sintetizó como una referencia y tuvo las siguientes características (19415-84A).

Punto de fusión: 94-96°C.

Espectro de masa (Electrospray, modo positivo): $m/z = 357.9$ (M+Na)

HPLC: $R_t = 4.208$ min; ABZ+PLUS, 3 μm , 2.1 x 50 mm

Gradiente: A = agua (0.1 % TFA), B = ACN (0.1 %TFA) @ 0.75 mL/min

5 Inicial: A:B, 90:10

$t = 0.00 - 4.00$ min (A:B, 10:90), $t = 4.00 - 4.10$ min (A:B, 0:100),

$t = 4.10-6.00$ min (A:B, 0:100)

HPLC quiral: $R_t = 11.376$ min; Chiralpak AD, 10 μm , 4.6 x 250 mm.

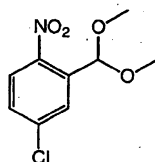
Isocrático: Hexano:/so-Propanol (9:1)

10 La evaluación del HPLC quiral indicó un exceso enantiomérico de ~97.3% por cada isómero. Esto indica que hay de poca a no racemización a esta ruta sintética.

Ejemplo 54

4-Cloro-2-dimetoximetil-1-nitro-benceno

15



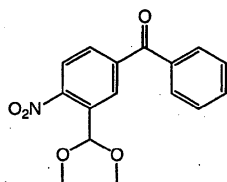
Una mezcla de 5-cloro-2-nitro-benzaldehído (0.0792 mol), trimetoxi-metano (0.126
20 mol) y PTSA (0.00079 mol) en metanol (80 mL) se sometieron a reflujo hasta que el 5-cloro-2-nitro-benzaldehído reaccionó completamente. La mezcla se enfrió, se añadió Na_2CO_3 y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto base como un residuo.

25

Ejemplo 55

(3-dimetoximetil-4-nitro-fenil)-fenil-metanona

30



Fenil-acetonitrilo (0.0793 mol) en DMA (100ml) se agitó a temperatura ambiente y se
añadió 50% NaH (0.0793 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente
hasta que cesó la evolución de H_2 . Se añadió TDA-1 (0.004 mol) y 4-cloro-2-dimetoximetil-
35 1-nitro-benceno (0.0793 mol) en DMA (30 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a
60° C y a 100° C por la noche. 50% NaH (0.0793 mol) se añadió de nuevo y la mezcla se

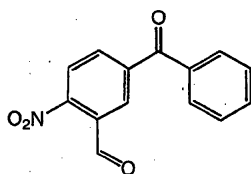
agitó de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se vertió cuidadosamente en hielo/agua y se llevó a aproximadamente pH 6-7 con CH_3COOH . El producto se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó. DMA se evaporó por el uso de una bomba de vacío elevado para producir el compuesto base como un residuo.

5 Una mezcla del compuesto base se preparó como se describe anteriormente y K_2CO_3 (0.0939 mol) en DMA (420 mL) se agitó a temperatura ambiente con burbujeo de aire a través de la solución durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo (26.4 g) se purificó en un filtro de cristal sobre gel de sílice (eluente: hexano: CHCl_3 20:80). Las fracciones puras se
10 recogieron y se evaporaron para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 56

5-Benzoil-2-nitro-benzaldehído

15



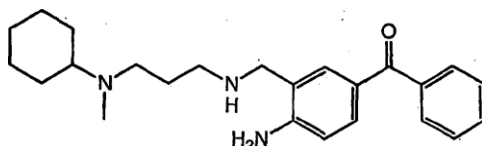
20

Una mezcla de (3-dimetoximetil-4-nitro-fenil)-fenil-metanona (0.0659 mol) y HCl 5N (40 mL) en CH_3Cl (80 mL) se agitó a temperatura ambiente por la noche. Posteriormente la
mezcla se sometió a reflujo durante 4 h. Después de enfriarse, la capa orgánica se separó. La capa orgánica se hizo alcalina añadiendo NH_4OH gota a gota. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo (14.6 g) se cristalizó a partir de éter de diisopropilo/ EtOAc (50 mL:20 mL). El precipitado se filtró, se lavó con éter de diisopropilo/ EtOAc , éter de diisopropilo y se secó en vacío a 50°C para producir el compuesto
25 base como un residuo,

Ejemplo 57

(4-Amino-3-{[3-(ciclohexil-metil-amino)-propilamino]-metil}-fenil)-fenil-metanona

30



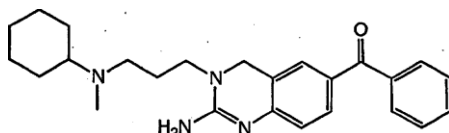
35

Una mezcla de 5-benzoyl-2-nitrobenzaldehído (0.0058 mol) en THF (100 mL) se hidrogenó con 10% Pd/C (1 g) como un catalizador en presencia de la solución de 4% tiofeno (1 mL). Después de la toma de H_2 (3 equiv) la mezcla se puso en autoclave. *N*-ciclohexilo, *N*-metil-propano-1,3-diamina (0.01 mol) y CaH_2 (0.5 g) se añadieron y la mezcla
reaccionó bajo 10 atm de CO_2 y 50 atm de H_2 a 50°C durante 16 horas. Cuando la reacción

se completó, la mezcla se purificó sobre gel de sílice en un filtro de cristal (eluyente: 90:10 CH₂Cl₂: (CH₃OH:NH₃)). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 58

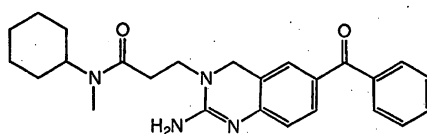
{2-Amino-3-[3-(ciclohexil-metil-amino)-propil]-3,4-dihidro-quinazolin-6-il}-fenil-metanona (Compuesto #15)



Una mezcla de (3-{{3-(ciclohexil-metil-amino)-propilamino}-metil}-4-nitro-fenil)-fenil-metanona (0.0037 mol) en etanol (40 mL) se agitó a temperatura ambiente. El bromuro de cianógeno (0.0055 mol) se añadió y la mezcla de la reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió, y el precipitado resultante se filtró y se secó. Esta fracción se recrystalizó a partir de CH₃CN, luego se filtró y se recrystalizó a partir de metanol, se filtró, se lavó con éter de diisopropilo y posteriormente se secó para producir el compuesto base como un sólido.

Ejemplo 59

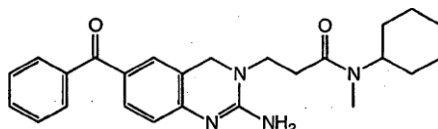
3-(2-Amino-6-benzoyl-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida



Una mezcla de 3-(2-amino-5-benzoyl-bencilamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (0.017) preparado como se describe en el Ejemplo 3 en etanol (250 mL) se agitó a temperatura ambiente y se añadió bromuro de cianógeno (0.027 mol). La mezcla de la reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas y luego se enfrió. El solvente se evaporó y el residuo se cristalizó a partir de CH₃CN. El precipitado se filtró y se secó para producir compuesto base como residuo.

Ejemplo 60

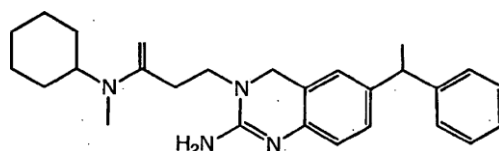
3-(2-amino-6-benzoyl-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida



Se añadió bromuro de cianógeno (0.011mol) a una solución de 3-(2-amino-5-benzoil-bencilamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (0.01 mol) en metanol (200 mL), agitado a temperatura ambiente. La solución de la reacción se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente, luego se agitó y se sometió a reflujo otras 5 horas más. El solvente se evaporó para producir un residuo. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo (100 mL). El precipitado resultante se filtró y se secó. La fracción del producto se recrystalizó a partir de 2-propanol (50 mL). Los cristales se filtraron y se secaron para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 61

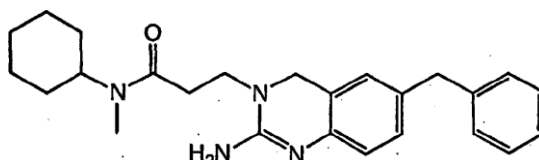
3-[2-Amino-6-(hidroxi-fenil-metil)-4H-quinazolin-3-il]-N-ciclohexil-N-metil-propionamida



Una mezcla de 3-(2-amino-6-benzoil-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (0.0056 mol) en metanol (60 mL) y THF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió NaBH_4 (0.0056 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se agitó en H_2O y luego se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 94:6 CH_2Cl_2 : $(\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3)$). Las fracciones más puras del producto se recogieron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 62

3-(2-Amino-6-bencil-4H-quinazolin-3-il)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida



Una mezcla de 3-[2-amino-6-(hidroxi-fenil-metil)-4H-quinazolin-3-il]-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (0.0012 mol) en metanol (40 mL) y $\text{HCl}/2$ -propanol (0.5 mL) se hidrogenó a 50°C con 10% Pd/C (0.4 g) como un catalizador. Tras la toma de H_2 (1 equiv.), la mezcla de la reacción se filtró sobre Dicalite y el solvente se evaporó. El residuo se trituró

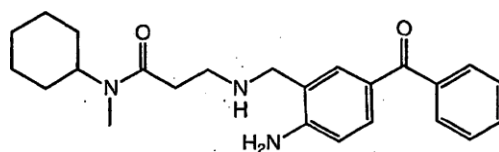
bajo éter de diisopropilo, luego se filtraron los sólidos resultantes y se secaron para producir el compuesto base como un sólido.

Se añadió bromuro de cianógeno (0.0030 mol) a una mezcla de 2-amino-5-[3-
 5 [(ciclohexilmetil)amino]fenoxi]-N-propil-bencenometamina (0.0027 mol) en etanol (100 mL) y
 la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el solvente se evaporó. El residuo se
 convirtió en la base libre con la solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con
 CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se filtró y el solvente se evaporó. El
 residuo se separó por cromatografía en líquido de alto rendimiento de fase inversa sobre
 RP-18, luego se recogieron dos fracciones del producto y el solvente se evaporó para
 10 producir los compuestos base, cada uno como un sólido blanco.

Ejemplo 63

3-(2-Amino-5-benzoil-bencilamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida

15



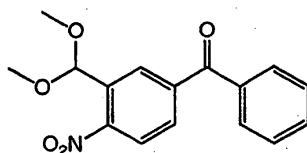
20

3-(5-Benzoil-2-nitro-bencilamino)-N-ciclohexil-N-metil-propionamida (0.01 mol) se
 convirtió a su correspondiente base libre. Una mezcla de la base libre (0.01 mol) en metanol
 (200 mL) se hidrogenó en condiciones atmosféricas con 5% Pt/C (2g) como un catalizador
 en presencia del 4% de solución de tiofeno (1 mL). Tras una absorción de gas H_2 (3 equiv.)
 el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. Se añadió tolueno al residuo, luego volvió a
 evaporarse para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 64

25

(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenil)-fenil-metanona



30

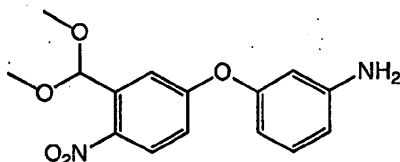
(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenil)-morfolin-4-il-fenil-acetonitrilo (0.7 mol) en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$
 (1500ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 30 min. La mezcla se vertió en hielo/agua y
 se extrajo con éter de diisopropilo. La capa orgánica se lavó con agua alcalina y agua. La
 capa orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir un residuo. Las capas acuosas
 que contenían el producto se extrajeron con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4) y
 35 se evaporó para producir un residuo. Los residuos combinados se purificaron en un filtro
 con vidrio sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2). Las fracciones puras se recogieron y se

evaporaron para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 65

3-(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenoxi)-fenilamina

5



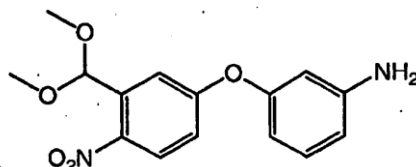
10 K_2CO_3 (0.34 mol), seguido por 4-cloro-2-dimetoximetil-1-nitro-benceno (0.2 mol) se añadió a la solución de 3-amino-fenol (0.3 mol) en DMA (400 mL) y la mezcla de la reacción se agitó por la noche a 130° C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se evaporó. El residuo se tomó en H_2O y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se filtró y el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2 100 %). Las fracciones del

15 producto se recogieron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 66

3-(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenoxi)-fenilamina

20



K_2CO_3 (0.076 mol) se añadió a una mezcla de 3-amino-fenol (0.069 mol) en etanol (200 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se añadió 4-cloro-2-dimetoximetil-1-nitro-benceno (0.046 mol) a la mezcla de la reacción durante 16

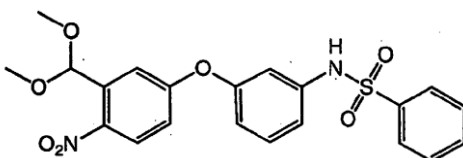
25 horas a la temperatura del reflujo. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, y el solvente se evaporó. El residuo se lavó con agua y se extrajo 2 veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se filtró y el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice

30 (eluyente: CH_2Cl_2 100 %). Las fracciones más puras del producto se recolectaron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 67

N-[3-(3-Dimetoximetil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-bencenosulfonamida

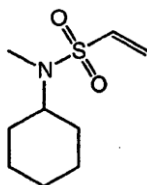
35



Una mezcla de 3-(3-dimetoximetil-4-nitro-fenoxi)-fenilamina (0.013 mol) en THF (100 mL) y TEA (200 mL) se agitó a temperatura ambiente y una mezcla de cloruro de bencenosulfonil (0.013 mol) en THF (50 mL) se añadió gota a gota, posteriormente la mezcla de la reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente de nuevo a 60°C. El solvente se evaporó y el residuo se agitó en H₂O. Tras la extracción con CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage (eluyente: CH₂Cl₂ 100%). Las fracciones más puras del producto se recogieron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 68

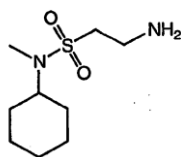
Ácido etenosulfónico ciclohexil-metil-amida



Una mezcla de *N*-metilciclohexilamina (0.048 mol) y TEA (0.053 mol) en DCM (200 mL) se enfrió en un baño de hielo a 5°C y luego la solución de cloruro de 2-cloro-etanosulfonilo (0.048 mol, 97%) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se lavó con H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se filtró y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 69

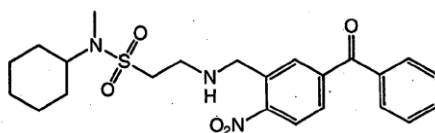
Ácido 2-amino-etanosulfónico ciclohexil-metil-amida



El ácido etanosulfónico ciclohexil-metil-amida (0.0167 mol) actuó con una mezcla de metanol/amoniaco (10 mL) en un autoclave durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: 90:10 CH₂Cl₂:(CH₃OH:NH₃)). Las fracciones más puras del producto se recogieron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 70

Ácido 2-(5-Benzoil-2-nitro-bencilamino)-etanosulfónico ciclohexil-metil-amida

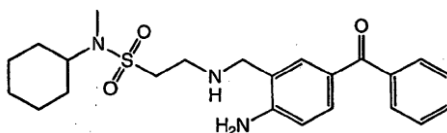


NaBH(OAc)₃ (0.014 mol) se añadió a una mezcla de 2-amino-ácido etanosulfónico
 5 ciclohexil-metil-amida (0.0091 mol) y 5-benzoyl-2-nitro-benzaldehído (0.0091 mol) en DCE
 (150 mL). La mezcla de la reacción se agitó luego por la noche a temperatura ambiente y
 luego se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó
 (MgSO₄) y se filtró y el solvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante
 10 cromatografía en columna (eluyente: 100% CH₂Cl₂). Las fracciones más puras del producto
 se recolectaron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base como un residuo.

Ejemplo 71

Ácido 2-(2-Amino-5-benzoyl-benzilamino)-etanosulfónico ciclohexil- metil-amida

15



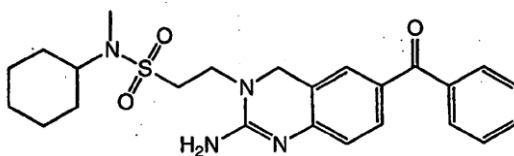
Una mezcla del ácido 2-(5-benzoyl-2-nitro-benzilamino)-etanosulfónico ciclohexil-
 metil-amida (0.009 mol) en metanol (150 mL) se hidrogenó con 10% Pd/C (1 g) como un
 20 catalizador en presencia de la solución de tiofeno (1 mL). Tras una toma de H₂ (3 equiv.) el
 catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante
 cromatografía en columna sobre Biotage (eluyente: 98:2 CH₂Cl₂:CH₃OH). Las fracciones más
 puras del producto se recogieron y el solvente se evaporó para producir el compuesto base
 como un residuo.

25

Ejemplo 72

Ácido 2-(2-amino-6-benzoyl-4H-quinazolin-3-il)-etanosulfónico ciclohexil- metil-amida

30

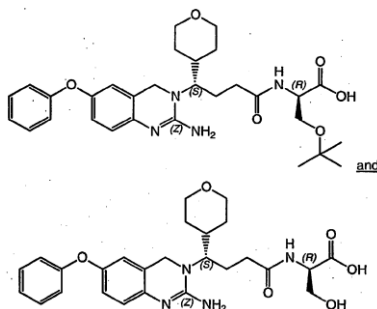


Una mezcla de ácido 2-(2-amino-5-benzoyl-benzilamina)-etanosulfónico ciclohexil-
 metil-amida (0.0054 mol) y bromuro de cianógeno (0.0080 mol) en etanol (100 mL) se agitó
 35 y se sometió a reflujo durante 2 horas, posteriormente la mezcla de la reacción se enfrió a
 temperatura ambiente. Después de la filtración, el residuo del filtro se lavó con éter de

diisopropilo y se secó en vacío para producir el compuesto base como un sólido.

Ejemplo 73

Ácido 2-[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahidro-piran-4-il)-butirilamino]-3R-terc-butoxi-propiónico y ácido 2-[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahidro-piran-4-il)-butirilamino]-3R-hidroxi-propiónico



PASO A

A una solución enfriada en hielo de ácido H-D-Ser(t-Butil)OCH₃HCl, 4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-tetrahidropiranil)-butírico (0.5 g, 1.8 mmol) y HOBT (0.32 g, 2.4 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se añadió TEA (0.7 mL) y posteriormente se añadió 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0.45 g, 2.4 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante la noche. Se añadió acetato de etilo (200 mL). La solución se lavó con una solución ácida de HCl diluida (aproximadamente 0.1 N, 50 ml), una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y una solución acuosa de NaCl. La capa orgánica se secó con MgSO₄. Después de la filtración, el EtOAc se evaporó para producir éter de metilo del ácido 3-(R)-terc-butoxi-2-[4-terc-butoxicarbonilamino-4S-(tetrahidro-piran-4-il)-butirilamino]-propiónico como un aceite crudo.

MH⁺ 444.9

PASO B:

Una solución en el aceite aislado en el Paso A (0.8 g, 1.8 mmol) in TFA (5% en CH₂Cl₂, 50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El solvente y la mayoría del TFA se evaporó y se añadió EtOAc (100 mL). El extracto orgánico se lavó con una solución acuosa NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir éter de metilo del ácido 2-[4-amino-4-(S)-(tetrahidro-piran-4-il)-butirilamino]-3-(R)-terc-butoxi-propiónico como un aceite.

MH⁺ 345.0

PASO C:

Una solución del aceite aislado en el Paso C (0.5 g, 1.4 mmol) y 2-nitro-5-fenoxibenzaldehído (0.35 g, 1.4 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.6g, 2.8 mmol). La mezcla de

reacción se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió entonces en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (1:1 heptano/EtOAc) produjo éter de metilo del ácido 3-(R)-terc-butoxi-2-[4-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butirilamino]-propiónico como un aceite.

MH⁺ 571.9

PASO D

A una solución del aceite aislado en el Paso C (0.37 g, 0.65 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió 0.05 g de 10% Pd en carbono activado bajo N_2 . La mezcla de la reacción se sometió a la hidrogenación bajo 5 psi durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó para producir éter de metilo del ácido 2-[4-(2-amino-5-fenoxi-bencilamino)-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butirilamino]-3-(R)-terc-butoxi-propiónico como un aceite.

MH⁺ 542.0

PASO E

A una solución del aceite aislado en el Paso D (0.29 g, 0.53 mmol) se añadió BrCN (3M en CH_2Cl_2 , 0.18 mL) en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente por la noche. El EtOH se evaporó para producir un aceite que se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante 30 min. El precipitado que se formó se recogió para producir éter de metilo del ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butirilamino]-3-(R)-terc-butoxi-propiónico como un sólido, como su correspondiente sal HBr.

MH⁺ 567.9

PASO F:

A una solución del sólido aislado en el Paso E (0.4 g, 0.7 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (0.04 g, 1.7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se acidificó (pH=2) con ácido cítrico. El MeOH se retiró mediante para producir un aceite crudo que se purificó mediante Gilson HPLC para producir ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4-(S)-(tetrahydro-piran-4-il)-butirilamino]-3-(R)-terc-butoxi-propiónico como una sal TFA.

MH₊ 553.8

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (s, 9H), 1.60-2.40 (m, 9H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 4H), 4.14 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 6.73 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.1 (m, 2H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 2H)

PASO G:

Una solución de la sal aislada en el Paso H (0.4 g) en 30% TFA/ CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó a temperatura ambiente por la noche. El solvente se evaporó para producir un aceite

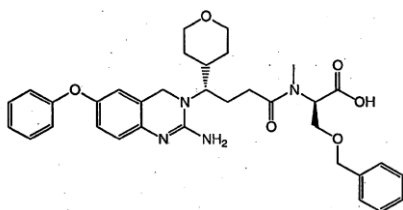
crudo que se purificó por HPLC Gilson para producir el ácido 2-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahidro-piran-4-il)-butirilamino]-3R-hidroxi-propiónico como una sal TFA.

MH^+ 497.9

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27-1.36 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 4H), 2.17-2.46 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 5H), 3.83-3.97 (m, 4H), 4.15 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 6.73 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.95 (m, 4H), 7.11 (t, $J=7.38$ Hz, 1H), 7.3 (m, 2H).

Ejemplo 74

Ácido 2-{[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahidro-piran-4-il)-butiril]-metil-amino}-3R-benciloxi-propiónico



PASO A:

Una solución de Boc-D-Ser(Bencil)-OH (1 g, 3.4 mmol), CH_3I (2M en éter de dietilo, 16 mL) en DMF (16 mL) se enfrió a $0^\circ C$ antes de añadir NaH (60% wt., 0.31 g, 7.2 mmol). La mezcla de la reacción se agitó bajo $0^\circ C$ durante 5 h antes de almacenarla en un congelador por la noche. Se añadió CH_3I (2M en éter de dietilo, 5 mL) adicional y se agitó durante 5 horas seguidas. La reacción se templó con agua y acidificó a pH3 con HCl antes de extraerlo con éter de dietilo (4x100 mL). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó para producir ácido 3R-benciloxi-2-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)- propiónico como un aceite crudo.

MH^+ 210.0 (MH^+ -Boc)

PASO B:

Una solución del aceite aislado en el Paso A (1.1 g, 3.4 mmol), H_2SO_4 concentrado (0.7 mL) en MeOH (50 mL) se sometió a reflujo durante 24 h. Se añadió H_2SO_4 (1 mL) adicional y la mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 5 horas más. El MeOH se eliminó en vacío. A la mezcla de la reacción se le añadió posteriormente CH_2Cl_2 (100 mL) y la capa acuosa se basificó con NH_4OH . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron para producir éter de metilo del ácido 3R-benciloxi-2-metilamino-propiónico como un aceite.

MH^+ 223.9

PASO C:

A una solución enfriada en hielo en el Paso C (0.7 g, 3 mmol), ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (0.76 g, 3 mmol) y HOBt (0.6 g, 4.4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió TEA (0.87 mL, 7 mmol) y posteriormente se añadió 1,3-dimetilamino propil-3-etilcarbodiimida (EDC, 0.8g, 4.2 mmol). Se permitió que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitara durante la noche. La mezcla de la reacción se acidificó por medio de una solución acuosa de ácido cítrico. Esta mezcla se extrajo posteriormente por EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir éter de metilo del ácido 3R-benciloxi-2-[[4-terc-butoxicarbonilamino-4S-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-metil-amino]-propiónico como un aceite.

MH⁺ 492.9PASO D:

Una solución de aceite aislado en el Paso C (1.5 F g, 3 mmol) en TFA (10% en CH₂Cl₂, 100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente y la mayor parte de TFA se evaporaron para producir una solución que se basificó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir éter de metilo del ácido 2-[[4-amino-4S-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-metil-amino]-3R-benciloxi-propiónico como un aceite.

MH⁺ 392.9PASO E

Una solución del aceite aislado en el Paso D (0.5 g, 1.3 mmol) y 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0.33 g, 1.3 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió NaBH(OAc)₃ (0.58 g, 2.6 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de la reacción se vertió entonces en EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (1:1 heptano: EtOAc) produjo éter de metilo del ácido 3R-benciloxi-2-{metil-[4-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-4S-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-amino}-propionico como un aceite.

MH⁺ 620.8PASO F:

A una solución del aceite aislado en el Paso E (0.5 g, 0.8 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió 0.1 g de 10% Pd en carbono activado bajo N₂. La mezcla de la reacción se sometió a hidrogenación bajo 5 psi durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración para producir éter de metilo del ácido 2-[[4-(2-amino-5-fenoxi-bencilamino)-4S-(tetrahydro-piran-4-

il)-butiril]-metil-amino}-3R-benciloxi como un aceite.

MH⁺ 590.8

PASO G:

Una solución del aceite aislado en el Paso F (0.48 g, 0.8 mol), BrCN (3M en CH₂Cl₂,
5 0.41 mL) en EtOH (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el EtOH. El aceite resultante se agitó en éter de dietilo (50 mL) durante 30 min y el precipitado que se formó se recogió para producir éter de metilo del ácido 2-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-metil-amino}-3R-benciloxi-propiónico como un sólido, como su correspondiente sal HBr.

MH⁺ 615.8

PASO H:

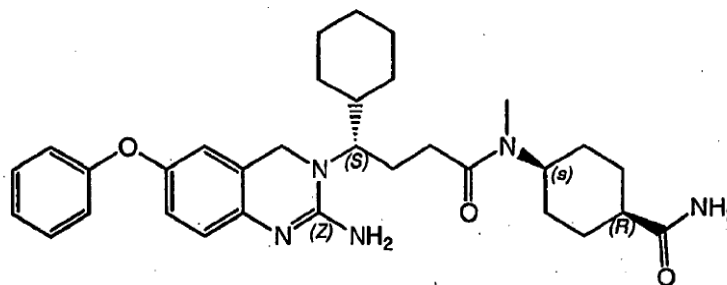
A una solución del sólido aislado en el Paso G (0.24 g, 0.4 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaOH 1N (0.6 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche antes de la acidificación con ácido cítrico. El metanol se evaporó para producir
15 un aceite crudo que se purificó por medio de HPLC Gilson para producir ácido 2-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-(tetrahydro-piran-4-il)-butiril]-metil-amino}-3R-benciloxi-propiónico como su sal TFA.

MH⁺ 601.7

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18-2.18 (m, 11H), 2.9 (s, 3H), 3.27-3.36 30 (m, 2H),
20 3.8-4.0 (m, 4H), 4.18-4.25 (m, 2H), 4.50 (d, J=11.87 Hz, 1 H), 4.55 (d, J=11.87 Hz, 1H), 6.7 (d, 1H, J=2.6 Hz), 6.8-7.0 (m, 4H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 6H).

Ejemplo 75

Amida del ácido 4-{4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-ciclohexil-butiril]-metil-amino}-S,R-ciclohexanocarboxílico



PASO A:

A una solución agitada del ácido 4-[[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril]-metil-amino}-S,R-ciclohexanocarboxílico (1.51 g, 2.3 mmol) y trietilamina (0.95 mL, 6.8 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió dicarbonato di-terc-butil (1.25 g, 5.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego por la noche a temperatura ambiente. Se
30 añadió N,N-diisopropiletilamina (1.0 mL, 5.8 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante otras 48 horas. Se añadió diclorometano (50 mL). La mezcla de la reacción se lavó con ácido hidrociorhídrico acuoso (1.0 M) dos veces y con agua una vez, luego se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir un sólido blanco. El sólido se disolvió en THF (20 mL). Se añadió hidróxido sódico (1 N, 3.8 mL, 3.8 mmol). La solución se agitó por la noche a temperatura ambiente. La solución se acidificó a pH 4 añadiendo una solución acuosa de ácido hidrociorhídrico (1.0 N). La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se lavaron los extractos combinados de acetato de etilo con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir ácido 4-[[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril]-metil-amino}-S,R-ciclohexanocarboxílico como un sólido blanco.

$$MH^+ = 647.4.$$

PASO B:

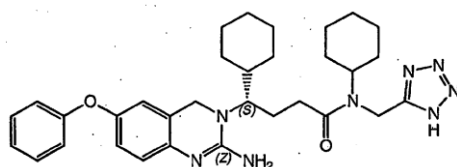
A una solución agitada del sólido blanco aislado en el Paso A (0.104 g, 0.16 mmole), cloruro de amonio (0.017 g, 0.32 mmole), y *N, N*-diisopropiletilamina (0.08 mL, 0.48 mmole) en DMF (1.0 mL), se añadió HBTU (0.073 g, 0.19 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con éter de dietilo (3.0 mL). La mezcla de la reacción se extrajo con ácido hidrociorhídrico acuoso (1.0 N) dos veces y con agua una vez, luego se secó sobre sulfato sódico. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró a un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano (1.0 mL). Se añadió ácido trifluoroacético (1.0 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC para producir amida del ácido 4-[[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril]-metil-amino}-S,R-ciclohexanocarboxílico como un sólido blanco.

$$MH^+ = 546.7.$$

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 6.90-7.20 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 2H), 3.50-3.90 (ancho m, 3H), 2.00-2.40 (m, 5H), 1.00-2.00 (m, 21H).

Ejemplo 76

4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S,N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida



PASO A:

A una solución de *N*-ftaloilglicina (11.92 g, 58 mmol) in diclorometano 200 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalil (7.5 mL, 87 mmol). Se añadió posteriormente DMF (dos gotas). La solución resultante se concentró después de agitar cuatro horas a temperatura ambiente. Se añadió posteriormente diclorometano (100 mL, seco) al residuo. Bencilamina (9.5 mL, 87 mmol) se añadió lentamente a la solución resultante. Trietilamina (12 mL, 87 mmol) se añadió lentamente a la solución. Se añadió diclorometano (200 mL) y metanol (50 mL) 30 min. después de incorporar el añadido completo de tritilamina. La solución resultante se extrajo con una solución de HCl 2N dos veces, NaOH 1N solución una vez y HCl 1N un vez y se secó sobre MgSO_4 . La solución se filtró y se concentró para producir *N*-bencil-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-acetamida como un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 294.9$.

PASO B:

La disolución del sólido blanco aislado en el Paso A (8.02 g, 27.2 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se consiguió calentando al reflujo. Después de que la solución se enfrió a 0° C, se añadió NaN_3 (2.30 g, 35.4 mmol) y anhídrido de trifluorometanosulfónico (10 g, 35.4 mmol). La mezcla resultante se agitó posteriormente por la noche a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (200 mL). La solución resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico tres veces y salmuera una vez y luego sobre MgSO_4 . La solución se filtró y se concentró para producir 2-(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-isoindole-1,3-dione como un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 320.0$

PASO C:

A una solución agitada del sólido, aislado en el Paso B (7.88 g, 24.7 mmol) en etanol (300 mL) se añadió hidracina (1.58 g, 49.3 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante cuatro horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el sólido blanco de la solución se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. Se añadió acetonitrilo (50 mL) al residuo. El precipitado, a partir de la solución, se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para producir un aceite incoloro que se trató con HCl 1N en éter de dietilo para producir *C*-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metilamina como un sólido blanco, como su correspondiente sal HCl.

$\text{MH}^+ = 190.1$

PASO D:

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso C (3.27 g, 14.5 mmol) en metanol (100 mL), se añadió acetato sódico (1.43 g, 17.4 mmol) y ciclohexanone (1.65 mL, 15.9 mmol). La solución resultante se concentró y luego se añadió THF (50 mL) y

diclorometano (50 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6.14 g, 29 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante seis horas y luego a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de la reacción se concentró a un residuo. El residuo se disolvió en 1N de una solución de ácido hidrociorhídrico (50 mL).

5 La solución resultante se extrajo con éter de dietilo una vez. Se añadió bicarbonato sódico en una solución acuosa hasta que no se observó más burbujeo a partir de la solución. La solución se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre MgSO₄. La solución se concentró para producir (1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-amina como un aceite incoloro.

10 $MH^+ = 272.1$.

PASO E:

A una solución agitada del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (2.63 g, 9.2 mmole), el aceite asilado en el Paso D (2.50 g, 9.2 mmole) y N,N-diisopropiletilamina (3.2 mL, 18.4 mmole) en DMF (50 mL), se añadió HBTU (4.19g, 11.0 mmole). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la solución se diluyó con éter de dietilo (200 mL). La solución se extrajo con agua tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró posteriormente para producir éter terc-butílico del ácido {3-[(1-bencil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil-carbamoyl]-1S-ciclohexil-propil}-carbámico como un aceite incoloro.

20 $MH^+ = 539.2$.

PASO F:

A una solución agitada del aceite aislado en el Paso E (2.34 g, 4.3 mmol) en THF (50 mL) y etanol (50 mL), se añadió Pd(OH)₂ (3.25 g, 20% en carbono). La solución se hidrogenó a 50 psi a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución se filtró y se concentró para producir un sólido blanco. $MH^+ = 449.0$. A una solución del sólido blanco. (1.29 g, 2.9 mmole) en diclorometano (21 mL) se añadió ácido trifluoroacético (21 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró para producir 4-amino-4S,N-diciclohexil-N-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida como un residuo como su correspondiente sal TFA.

PASO G:

A una solución agitada del material aislado en el Paso G (0.66 g) en metanol (30 mL) se añadió 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0.318 g, 1.3 mmole) y acetato sódico (0.32g, 3.9 mmol). La solución resultante se concentró para secar. Se añadieron diclorometano (30 mL), THF (30 mL) y 4Å tamices moleculares (4 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.55 g, 2.6 mmol) lentamente a la solución. La solución se

agitó a 0° C durante 8 horas y luego se templó a temperatura ambiente por la noche. Se añadió éter de dietilo (200 mL). La solución resultante se filtró y se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir 4S,N-diciclohexil-4-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida como un ligero aceite coloreado.

$MH^+ = 575.8$.

PASO H

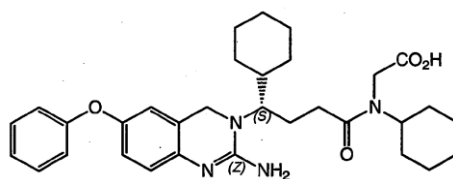
A una solución del aceite aislado en el Paso H (0.35 g, 0.6 mmol) en etanol (20 mL) y THF (20 mL), se añadió 10% de paladio en carbono (0.27 g). La solución resultante se sometió a la hidrogenación a 20 psi durante una hora. La solución resultante se filtró. Se añadió bromuro de cianógeno (3M en diclorometano, 0.30 mL, 0.9 mmole). La solución se agitó por la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró a un residuo. El residuo se purificó por HPLC para producir 4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S,N-diciclohexil-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-butiramida como un sólido blanco, como su correspondiente sal TFA.

$MH^+ = 570.9$

^1H NMR (300 MHz, DMSO), δ 7.85 (s, 2H), 6.73-7.41 (m, 8H), 4.63 (s, 2H), 4.35-4.50 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H) 2.00-2.45 (m, 3H), 1.00-2.00 (m, 23H).

Ejemplo 77

Ácido {[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril]-ciclohexil-amino}-acético



PASO A:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso D, salvo sustituir sal de hidrocloreuro de aminoacetonitrilo por el producto del Ejemplo 152, Paso C, se preparó ciclohexilamino-acetonitrilo, como un sólido blanco.

$MH^+ = 139.1$.

PASO B:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso E, salvo sustitución del producto del Ejemplo 153, Paso A, por el producto del Ejemplo 152, Paso D, se preparó un éter terc-butílico del ácido [3-(cianometil-ciclohexil-carbamoyl)-1S-ciclohexil-propil]-carbámico como un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 406.4.

PASO C:

A una solución agitada del aceite aislado en el Paso B (6.10 g, 15.0 mmole) en diclorometano (20mL) se añadió ácido trifluoroacético (20 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente se concentró la solución. Se añadió una solución de ácido hidrociorhídrico (1N, 10 mL) al residuo. La solución resultante se extrajo con éter de dietilo una vez. El bicarbonato sódico se añadió hasta que no se observó más burbujeo a partir de la solución acuosa. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución resultante se filtró y se concentró para producir ácido (4-amino-4S-ciclohexil-butilil)-ciclohexil-amino]- acético como un sólido gris.

MH⁺ = 324.0

PASO D:

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso C (3.40 g, 10.5 mmole), se añadió 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (2.71 g, 11.1 mmole) en THF (20 mL), diclorometano (40 mL) y 4 tamices moleculares Å (6 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se enfrió a 0°C y se añadió triacetoxi-borohidruro sódico (4.72 g, 22.3 mmol) lentamente a la solución. La solución resultante se agitó a 0° C durante 8 horas y luego se templó a temperatura ambiente por la noche. Se añadió éter de dietilo (200 mL). La solución resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se extrajo con una solución de 1N de HCl tres veces. Los extractos de HCl acuosos combinados se neutralizaron añadiendo bicarbonato sódico sólido. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir ácido {ciclohexil-[4-ciclohexil-4-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-butiril]-amino}-acético como un aceite ligeramente coloreado.

MH⁺ = 551.0.

PASO E

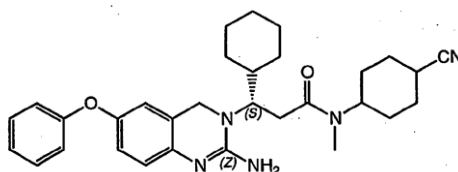
Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso H, salvo la sustitución del producto del Paso D anterior para el producto del Ejemplo 152, Paso G, el ácido {[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butilil]-ciclohexil-amino}-acético se preparó como un sólido blanco.

MH⁺ = 546.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ10.80 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.96-7.47 (m, 8H), 4.35-4.50 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 3H), 2.00-2.45 (m, 5H), 1.00-2.00 (m, 23H).

Ejemplo 78

3-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-(4-ciano-ciclohexil)-3S-
ciclohexil-N-metil-propionamida



PASO A:

A una solución agitada de Boc-D-ciclohexilglicina (4.25 g, 16.5 mmol) y trietilamina (2.7 ml, 19.8 mmol) en THF (100 mL) a 0°C, se añadió clorofornato de etilo. La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Diazometano en éter de dietilo, recién preparado a partir de N-metil-N-nitrosourea (6.0 g, 58.2 mmol), se añadió lentamente a la solución. La solución se agitó a 0° C durante dos horas y luego se templó a temperatura ambiente por la noche. Se añadió acetato de etilo (100 mL). La solución se lavó con un ácido hidrociorhídrico acuoso (1.0 N) una vez, una solución saturada de bicarbonato sódico una vez y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ5.40 (brs, 1H), 5.12 (br m, 1H), 4.04 (br m, 1H), 0.98-1.76 (m, 11H), 1.43 (s, 9H).

PASO B:

A una solución agitada del sólido blanco (4.99 g, 17.6 mmol) aislado en el Paso A en una mezcla solvente de THF (100 mL) y agua (10 mL) a 0°C, se añadió trifluoroacetato de plata (0.78 g, 3.5 mmol) en trietilamina (7.3 mL, 52.7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante cuatro horas. Se añadió éter de dietilo (100 mL). La solución resultante se extrajo con hidróxido sódico acuoso (1.0 N) tres veces. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con una solución de HCl 2N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclohexil-propiónico como un sólido ligeramente coloreado.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ5.63 (ancho s, 1H), 3.74 (ancho m, 1H), 2.57 (ancho m, 2H), 0.98-1.76 (m, 11H), 1.44 (s, 9H).

PASO C:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso E, salvo sustitución del sólido a partir del Paso B anterior para ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico y N-(4-cianociclohexil), hidrocioruro de N-metilamina para el aceite aislado en el Ejemplo 152, Paso D, se obtuvo un aceite ligeramente coloreado.

$MH^+ = 292.0$

Después del Ejemplo 153, Paso C, salvo sustitución del aceite ligeramente coloreado para el sólido aislado en el Ejemplo 153, Paso B, se preparó 3-amino-N-(4-ciano-ciclohexil)-3S-ciclohexil-N-metil-propionamida como un aceite ligeramente coloreado.

5 **PASO D:**

Después del procedimiento del Ejemplo 153, Paso D, salvo sustitución del aceite aislado en el Paso C anterior para el sólido aislado en el Ejemplo 153, Paso C, (1.63g, 89%) N-(4-ciano-ciclohexil)-3S-ciclohexil-N-metil-3-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-propionamida se preparó como un sólido ligeramente coloreado.

10 ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ 8.14 (m, 1H), 6.90-7.50 (m, 7H), 4.96 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.50-2.83 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.08-1.79 (m, 15H).

PASO E:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso H, salvo sustitución del aceite aislado en el Paso D anterior del aceite aislado en el Ejemplo 152, Paso G, 3-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-N-(4-ciano-ciclohexil)-3S-ciclohexil-N-metil-propionamida se preparó como un sólido blanco.

$MH^+ = 513.9$

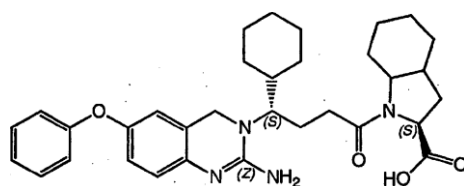
^1H NMR (300 MHz, DMSO), δ 8.00 (ancho s, 2H), 6.89-7.43 (m, 8H), 4.09-4.51 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.60-2.95 (m, 4H), 1.00-2.00 (m, 19H).

20

Ejemplo 79

Ácido 1-[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril]-octahidro-indol-2S-carboxílico

25



PASO A:

A una solución agitada del ácido Boc-L-octahidroindol-2S-carboxílico (0.98g, 3.64 mmol) en una mezcla solvente de diclorometano (20 mL) y metanol (3.0 mL) a 0°C, se añadió (trimetilsilil) diazometano (2.0 M en hexano, 5.5 mL, 10.9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución se concentró a un residuo. El residuo se disolvió en diclorometano (11 mL). Se añadió posteriormente (11 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró posteriormente. Se añadió agua (20 mL) seguida por el bicarbonato sódico sólido en exceso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos

35

orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró para producir éter de metilo del ácido octahidro-indol-2S-carboxílico como un aceite incoloro.

$$MH^+ = 184.1$$

5 PASO B:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso E, salvo sustituir el aceite aislado en el Paso A anterior por el aceite aislado en el Ejemplo 152, Paso D, éter de metilo del ácido 1-(4-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butilil)-octahidro-indol-2S-carboxílico se preparó como un aceite ligeramente coloreado.

10 $MH^+ = 450.9.$

PASO C:

Después del procedimiento del Ejemplo 153, Paso C, salvo sustitución del aceite asilado en el Paso B anterior por el aceite aislado en el Ejemplo 153, Paso B, éter de metilo del ácido 1-(4-amino-4-ciclohexil-butilil)-octahidro-indol-2S-carboxílico se preparó como un

15 sólido gris.

$$MH^+ = 351.2$$

PASO D:

Después del procedimiento del Ejemplo 153, Paso D sustituyendo el sólido aislado en el Paso C anterior por el sólido aislado en el Ejemplo 3, Paso C, éter de metilo del ácido

20 1-[4-S-ciclohexil-4-(2-nitro-5-fenoxi-bencilamino)-butiril]-octahidro-indol-2S-carboxílico se preparó como un aceite ligeramente coloreado.

$$MH^+ = 578.2.$$

PASO E:

Después del procedimiento del Ejemplo 152, Paso H, salvo sustitución del aceite

25 aislado en el Paso D anterior por el aceite aislado en el Ejemplo 152, Paso G, éter de metilo del ácido 1-[4-(2-amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butilil]-octahidro-indol-2S-carboxílico se preparó como un sólido blanco.

$$MH^+ = 573.3.$$

PASO F:

A una solución agitada del sólido aislado en el Paso E (0.1365 g, 0.20 mmol) en una mezcla solvente de THF (1.0 mL) y metanol (1.0 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1.0 M, 0.6 mL, 0.60 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se acidificó con el ácido hidrocórico acuoso (2.0 M). La solución se purificó por HPLC para producir ácido 1-[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-

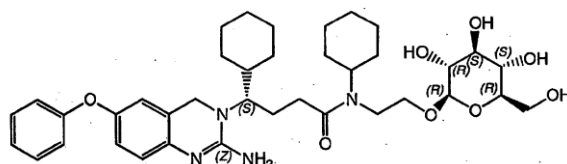
35 quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butilil]-octahidro-indol-2S-carboxílico como un sólido blanco.

$$MH^+ = 559.3$$

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.34-7.62 (m, 2H), 6.95-7.23 (m, 6H), 4.10-4.50 (m, 3H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.05-3.09 (m, 1H), 0.73-2.34 (m, 28H).

Ejemplo 80

4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S,N-diciclohexil-N-[2R-(3R,4S,5S-trihidroxi-6R-hidroximetil-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-butiramida



PASO A:

2-Ciclohexilamino-etanol (11.6 g, 81 mmol) se tomó en una mezcla de 1:1 dioxano:agua (200 mL), y posteriormente se añadió carbonato sódico (8.6 g, 81 mmol). La solución resultante se enfrió con un baño helado y se añadió Boc-anhídrido (18.6 mL, 81 mmol) en dioxano (50 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por la noche y luego se templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, NaHCO_3 saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. El solvente se retiró al vacío para producir un aceite claro.

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.0-1.3 (m, 4H), 1.4 (s, 9H), 1.45-1.8 (m, 6H), 3.1 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.7 (s, 1H), 4.6 (m, 1H).

PASO B:

El aceite del Paso A (4.67 g, 19.2 mmol) y β -D-glucosa pentaacetato (15 g, 38 mmol) se tomaron en DCM (50 mL) seco. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño helado y se añadió lentamente trifluoruro de boron-éterato de dietilo (23.86 mL, 190 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La reacción se completó y se extrajo el grupo Boc. La mezcla de la reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM se combinaron y se lavaron con NaHO_3 saturado frío y salmuera y luego se secaron sobre sulfato sódico. El solvente se retiró al vacío para producir un residuo que se purificó en una columna de fase normal con 95/5 DCM/MeOH para producir un aceite.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.0-1.3 (m, 5H), 1.6-1.9 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.98 (t, 1H), 5.1 (t, 1H), 5.2 (t, 1H).

PASO C:

A una solución del aceite del Paso B (3.0 g, 6.3 mmol) en DMF (35 mL) se añadió ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-ciclohexil-butírico (1.85 g, 6.3 mmol), HOBt (1.06 g, 7.9

mmol), EDC (1.5 g, 7.9 mmol) y DIPEA (1.6 mL, 9.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua y la mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con NaHCO_3 saturada y salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna de fase normal con 95/5 DCM/MeOH para producir un aceite amarillo claro.

MH⁺ 741.0

PASO D:

El aceite del Paso C (2.0 g, 2.7 mmol) se tomó en DCM (20 mL) y luego se añadió TFA (10 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se templó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó al vacío para producir un residuo que se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior.

MH⁺ 641.0

PASO E:

El producto del Paso D (1.0 g, 1.56 mmol) y 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0.42 g, 1.56 mmol) se tomaron en metanol (20 mL) y se agitaron a temperatura ambiente por la noche. La mezcla de la reacción se enfrió en un baño helado. Se añadió un precipitado de borohidruro sódico (0.18 g, 4.8 mmol) y la mezcla de la reacción efervesció. Después de 1 h, la reacción se templó con ácido acético a pH neutro. Se añadió acetato de etilo y la solución resultante se lavó con una solución saturada NaHCO_3 y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó al vacío para producir un residuo que se purificó en una columna de fase normal con 98/2 DCM/MeOH para producir un residuo.

MH⁺ 867.9

PASO F:

El residuo de E (0.5 g, 0.57 mmol) se tomó en etanol (15 mL) y se añadió 10% Pd/C (0.1 g). La mezcla de la reacción se agitó bajo H_2 durante 4 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite®. El solvente se eliminó para producir un residuo como un material crudo.

MH⁺ 837.9

PASO G:

El material crudo del paso F (0.5 g, 0.57 mmol) se tomó con etanol (8 mL) y luego se añadió 3M de bromuro de cianógeno DCM (0.288 mL, 0.86 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de la reacción se templó con una solución de NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de orgánico se lavó con

salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó al vacío para producir un residuo que se purificó en una columna de fase normal con 97.5/2.5 DCM/MeOH para producir un sólido blanco.

MH⁺ 863.0

5 **PASO H:**

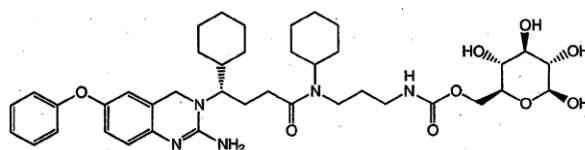
A una solución del sólido blanco preparado en el Paso G (0.10 g, 0.12 mmol) en metanol (4 mL) se añadió monohidrato de hidracina (75 µL, 2.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó en HPLC. Las fracciones deseadas se hicieron básicas con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se tomó en isopropanol (4 mL) y se añadió 1N de HCl, seguido por el añadido de agua (8 mL). La solución resultante se congeló y le liofilizó para producir el compuesto base como un polvo blanco.

15 MH⁺ 695.4

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.3 (m, 10H), 1.32-1.75 (m, 12H), 1.8-2.8 (m, 5H), 3.2-4.5 (m, 16H), 6.65 (s, 1H), 6.8 (m, 3H), 7.1 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.9 (s, 2H), 10.6 (S.1H)

Ejemplo 81

20 **Éter de ilmetil el ácido (3-{[4-(2-Amino-6-fenoxi-4H-quinazolin-3-il)-4S-ciclohexil-butiril-ciclohexil-amino} propil)-carbámico 3R,4R,S5,6S-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2R-**



PASO A:

El éter de ilmetil de imidazole-1-ácido carboxílico 3,4,5,6-tetrakis-benciloxi-tetrahidro-piran-2- (0.114 g, 0.18 mmol), sintetizado según el procedimiento mostrado en Org. Biomol. Chem. **2003**, 1, 767-771, se tomó en THF (10 mL) bajo N₂. Se añadieron 1,3-diaminopropano (0.067 mL, 0.72 mmol) y trietilamina (0.278 mL, 1.8 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se templó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un aceite amarillo que se llevó al siguiente paso, sin posterior purificación.

MH⁺ 641.0

PASO B:

El aceite amarillo del Paso A (0.10 g, 0.16 mmol) y ciclohexanona (0.032 mL, 0.32 mmol) se tomaron para THF (10 mL). La mezcla de la reacción se agitó posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0.135 g, 0.64 mol) y la mezcla de la reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la solución resultante se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se llevó al siguiente paso sin posterior purificación.

MH⁺ 723.0

PASO C:

A una solución del aceite del Paso B (2.58 g, 3.6 mmol) en DMF (35 mL) se añadió ácido (S)-4-*t*-butoxicarbonilamino-4-ciclohexilbutírico (1.27 g, 4.5 mmol), HOBT (0.73 g 5.4 mmol), EDC (1.0 g, 5.4 mmol) y DIPEA (1.25 mL, 7.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por la noche a temperatura ambiente. La reacción se templó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y el residuo se purificó en una columna de fase normal con 99:1 DCM:MeOH para producir un aceite amarillo claro.

MH⁺ 989.9

PASO D:

El aceite del Paso C (1.58 g, 0,16 mmol) se tomó en DCM (20 mL) y luego se añadió TFA (10 mL). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se templó con NaHCO₃ saturada y acuosa. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un producto crudo que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

MH⁺ 890.0

PASO E:

El producto crudo del Paso D (1.4 g, 1.6 mmol) y 2-nitro-5-fenoxi-benzaldehído (0.48 g, 2.0 mmol) se tomaron en metanol (20 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un precipitado de borohidruro sódico (0,30 g, 6,7 mmol) y la mezcla de la reacción efervesció. Después de 30 minutos, la reacción se templó con agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ saturada y acuosa, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir un residuo. El residuo se purificó en una columna de fase normal con 98:2 DCM:MeOH para

producir el producto.

MH⁺ 1116.8

PASO F:

El producto del Paso E (0.35 g, 0.3 mmol) se tomó en una mezcla solvente 50:50
5 etanol/acetato de etilo (15 mL) y luego se añadió 10% Pd/C (0.080 g). La reacción se agitó
bajo un balón de H₂ durante 1 hora. La solución se filtró a través de Celite®. El filtrado se
concentró para producir un producto crudo.

MH⁺ 1086.8

PASO G:

El producto crudo del Paso F (0.32 g, 0.3 mmol) se tomó con etanol (4 mL) y luego
se añadió 3M bromuro de cianógeno en DCM (0.157 mL, 0.45 mmol). La reacción se agitó a
80°C durante 2.5 horas. La reacción se templó con NaHCO₃ saturada y acuosa y la mezcla
resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera,
se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un
15 residuo. El residuo se purificó en una columna de fase normal con 97.5:2.5 DCM:MeOH
para producir el producto.

MH⁺ 1111.8

PASO H:

El producto del Paso G (0.40 g, 0.36 mmol) se tomó en una mezcla solvente de 4:3:3
20 EtOAc:tolueno:MeOH (20 mL) y luego se añadió 10% Pd/C (200 mg). Se añadió H₂ y la
mezcla de la reacción se agitó bajo 50 psi por la noche. El catalizador se filtró y el solvente
se retiró al vacío. La reacción se repitió cinco veces más. El catalizador se filtró y el solvente
se retiró al vacío para producir un residuo. El residuo se purificó por HPLC para producir la
correspondiente sal TFA, que se basificó con una solución saturada acuosa NaHCO₃
25 seguida por el añadido de HCl para producir el compuesto base como un polvo blanco.

MH⁺ 752.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 0.9-1.3 (m, 8H), 1.4-1.85 (m, 16H), 2.0-2.4 (m, 3H),
2.85-3.6 (m, 13H), 3.75-4.5 (m, 5H), 4.85 (s, 1H), 6.97 (m, 5H), 7.15 (t, 1H), 7.40 (t, 2H),
7.98 (s, 2H), 10.9 (m, 1H).

Ejemplo 82

ENSAYO DE BACE-1

Los siguientes estándares son reactivos que se utilizaron en este ensayo: Dihidrato
de sal trisódico de citrato sódico (Sigma), Monohidrato de ácido cítrico (Merck), PEG8000
(Sigma), MCA-substrato (Bachem), B-secretasa (BACE) (Panvera), placa zwart de 96
35 pocillos (Costar (Elscolab)), StatVal (Bachem).

La siguiente solución estándar de tapón de ensayo se preparó y se utilizó en este

ensayo: 0.05 M, pH 5.0 mezcla de dihidrato de sal trisódico de citrato sódico (9.56g), monohidrato de ácido cítrico (3.68g) y PEG8000 (0.50g).

La solución stock del sustrato MCA se preparó mezclando 10 mg de MCA-sustrato con 5 mL DMSO para una concentración de solución final de 2.0 mg/mL. La solución del
5 trabajo de sustrato se preparó mezclando 0.1 mL de sustrato en 1.90 mL del tampón de ensayo para una concentración final de 0.05 mM. La solución de trabajo de la p-secretasa (BACE) se preparó mezclando 8µL BACE en 2 mL del ensayo de tampón para una concentración final de 10µg/mL.

10 Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO a varias concentraciones en la horquilla de 3.3×10^{-3} M a 1.5×10^{-6} M.

El procedimiento de análisis para este ensayo fue el siguiente. 60 µL de tampón de ensayo se pipeteó en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Cada pocillo se pipeteó 1 µL del compuesto de ensayo a la concentración seleccionada. A cada pocillo se añadió entonces 20µ de la solución de trabajo de la-β-secretasa y 20µL de la solución de stock del
15 sustrato MCA. Cada pocillo se mezcló durante algunos segundos y el T_0 se midió con fluroscan Ex320/Em405. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y el T_{60} se midió con fluoroscan Ex320/Em405.

El procedimiento para el blanco fue el siguiente. 80 µL de ensayo de tampón se pipeteó en cada pocillo para utilizar como un ensayo en blanco. A cada pocillo se añadió
20 posteriormente 1 µL of DMSO y 20 µL de solución de sustrato MCA en cada pocillo. El T_0 se midió con fluoroscan Ex320/Em405, la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y el T_{60} se midió posteriormente con fluoroscan Ex320/Em405.

El procedimiento para el control positivo fue el siguiente. 60 µL de ensayo de tampón se pipeteó en cada pocillo para utilizar como un control positivo. A cada pocillo se le añadió
25 1 µL de DMSO, 20 µL de solución de trabajo BACE y 20 µL de solución stock del MCA-sustrato. El T_0 se midió con fluoroscan Ex320/Em405, la placa se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y el T_{60} se midió posteriormente con fluoroscan Ex320/Em405.

Para los compuestos de ensayos, medidos en concentraciones múltiples, se utilizaron los valores medidos de T_0 y T_{60} para calcular un valor IC_{50} utilizando un Software
30 Graphpad (o PIR).

Ejemplo 83

ENSAYO DE BACE -2

Los siguientes reactivos se utilizaron en este ensayo: acetato sódico, PEG8000 (Sigma), DMSO, HEPES, sustrato FS1 [R(Aedense) EVNLDAEFK-(DabcyIK)R], β-
35 secretasa (BACE) (Panvera) y placa de 96 pocillos (microplaca HE, Molecular Devices).

Los siguientes tampones de ensayo se prepararon y se utilizaron en este ensayo: (1)

tampón de ensayo de enzimas (0.05 M de acetato sódico, pH5, 0.1% PEG8000 (w/v)), (2) tampón de ensayo de sustrato (0.05 M de acetato sódico, pH5), y (3) vehículo del compuesto (30% DMSO en 50 mM HEPES, pH 7.4).

La solución stock del sustrato FS1 se preparó en DMSO como una solución 10 mg/mL. La solución de la solución de trabajo del sustrato FS1 se preparó diluyendo la solución stock de 10 mg/mL con el tampón de ensayo de sustrato a una concentración final de 300 µg/mL. La solución de trabajo de β -secretasa (BACE) se preparó diluyendo 0.83 mg/mL de stock BACE con tampón de ensayo de enzima a una concentración final de 4µg/mL.

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO a 10mM. Los compuestos se diluyeron posteriormente en un vehículo compuesto a varias concentraciones en el tramo de 675 µM a 13.5nM (13.5 x concentración del compuesto final en la placa Ki).

El procedimiento para este ensayo fue el siguiente. La solución de trabajo de 15 µL BACE se pipeteó en cada pozo de una placa de 96 pocillos. A cada pocillo se le pipeteó entonces 2 µL del compuesto de ensayo en la concentración seleccionada. El compuesto de ensayo y BACE se mezcló con una pipeta y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió entonces 10µL del sustrato FS1 de la solución de trabajo. La fluorescencia para cada pocillo se midió entonces en un fluorómetro Polarstar (Ex390nm/Em 520 nm) durante 20 min a temperatura ambiente, leyendo la fluorescencia a intervalos de 1 minuto.

El procedimiento para el control positivo fue el siguiente: 15 µL de la solución de trabajo BASE se pipeteó en cada pocillo para utilizar como un control positivo. A cada pocillo se pipeteó 2 µL del vehículo. El vehículo y BACE se mezclaron con una pipeta y se incubaron durante 20 min. a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió entonces 10µL del sustrato FS1 de la solución de trabajo. La fluorescencia se midió después en un fluorómetro Polarstar (Ex 390nm/Em 520 nm) durante 20 min a temperatura ambiente, leyendo la fluorescencia a intervalos de 1 minuto.

Para los compuestos de ensayos, medidos en concentraciones múltiples, los valores medidos de T_0 y T_{60} se utilizaron para calcular un valor IC_{50} utilizando un Software Graphpad (o PIR). Para los compuestos de ensayos, la inhibición K_i se determinó de la manera siguiente: Para cada concentración de compuesto y control positivo, la tasa de clivaje del sustrato (V_i , donde i = concentración del compuesto en µM) se determinó como Δ Fluorescencia / Δ tiempo (min). Las tasas de clivaje (V_i) se trazaron como una función de concentración inhibidora en µM $[I]$. El K_i se determinó adecuando la siguiente ecuación al gráfico de $[I]$ frente a V_i

$$Y = aV_{\max} / (50 + 24 * (1 + X/K_i)),$$

donde 50 = concentración del sustrato (μM) y 24 = K_m de sustrato (μM).

Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo según los procedimientos descritos en el Ejemplo 158 y 159 anterior con valores IC_{50} y K_i medidos como se enumera en la Tabla 15 de más abajo. El procedimiento utilizado para 5 determinar un valor concreto se define dentro de la flecha superior en paréntesis (por ejemplo 158) indica que los valores IC_{50} en esa columna se determinaron utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 158).

Tabla 15: Resultados del ensayo BACE in vitro

Núm. ID.	$\text{IC}_{50}\mu\text{M}$ (158)	$\text{IC}_{50} \mu\text{M}$ (159)	$K_i \mu\text{M}$ (159)
1	2.1	6.1	0.91
2	26		
3	4.0		
4	2.5		
5	5.1		
6	9.1		
7	1.4	5.3	0.24
8	3.1	15	1.2
10	3.7		
12	10		
13	16		
15	2.3		4.0
18	91		
19	0.18	1.6	0.38
20	0.48	2.1	0.34
22	12		
23	4.9	10	1.1
24	1.8		
25	5.5		
27	1.2	3.0	0.66
30	11	20	2.3
31	2.3		
32	14		
35	33		

ES 2 351 667 T3

184

36	2.3		
37	12		
39	1.3		
40	9.8		
41	5.1		
42	15		
43	7.2		
45	2.7		
46	0.60	2.1	0.6
47	4.2		
48	4.0		
50	1	11	0.53
51	2.2	13	1.2
54	2.3		
57	1.4		
65			
71	2.6		
75	0.66		
80		0.94	0.12
80	0.11		
84	0.47	3.1	0.76
85	0.021		0.025
85			0.030
86	0.048		0.13
90	0.074		0.22
91	0.60		0.32
96	0.78		
98	0.20	2.3	1.1
101		11	
103		3.6	4.0
106	0.15		0.23
107	0.82	4.581	1.2
108	0.32	0.954	0.076
111	0.10	0	0.082

ES 2 351 667 T3

185

111			0.067
112	0.12	0	0.59
113	0.99		
114	0.079		0.27
121	0.58		0.32
122	0.19		0.17
123	1.2		0.3
127	0.16		0.18
128	0.072		0.13
129	0.10		0.12
130	0.45		0.21
131	0.10		0.17
133	0.15		
134			0.37
135	0.89		0.29
137			0.73
140			0.32
141	0.15		0.08
148			0.25
149			0.21
150			0.46
151			0.23
152			0.3
154			0.61
177			0.56
178	0.19		0.11
179			1.04
183	0.058		0.19
196	0.015		0.11
199			0.51
201			0.4
205			0.32
206	0.078		0.27
214	0.19		0.1

ES 2 351 667 T3

186

215	0.23		0.4
216			0.52
218	0.13		0.1
219	0.31		0.17
220	0.45		0.2
221	0.023		0.025
221	0.011		0.029
227	0.043		0.065
257	0.083		0.056
258	0.39		0.33
288	>10		
294	0.016		0.020
295	0.016		0.030
297	0.066		0.12
298	0.22		0.23
301	0.15		0.21
302	0.050		0.14
303	0.062		0.24
304			0.56
311	0.020		0.05
312	0.039		0.039
317	0.39		0.18
318	0.25		0.19
319	0.053		0.074
342	0.082		0.19
343	0.041		0.065
346	0.021		0.013
346	0.027		0.0082
346	0.021		0.012
365			0.10
366			0.067
367			0.12
386			0.033
386	0.41		0.17

ES 2 351 667 T3

187

388			0.063
389			0.028
390			0.57
391	0.054		0.10
392	0.093		0.16
393	0.15		0.29
394	0.87		
421	0.054		
425	0.14		0.074
426			0.53
428			0.23
444			0.58
450	0.011		0.019
484	1.1		0.74
485	0.012		0.017
487	0.36		0.26
487	0.36		
495	0.25		0.10
506	0.030		0.018
506	0.030		0.0075
507	0.081		
511			0.10
515			0.13
530			0.13
535			0.076
536			0.086
537			0.041
538			0.44
545			0.14
556			0.044
558			0.16
561			0.016
562			0.026
563			0.020

ES 2 351 667 T3

188

564	0.018		0.011
578			0.18
583			0.49
595			0.33
601			0.027
602			0.056
603			0.033
610			0.076
618			0.19
619			0.011
625			0.27
627			0.16
629			0.13
632			0.0084
634			0.054
635			0.014
638			0.23
647			0.033
654			0.046
657			0.032
692			0.13
693			0.17
709			0.0065
710			0.30
711			0.45
712			0.10
714			0.029
714			0.022
720			0.30
721			0.22
723			0.23
725			0.45
727			0.43
728			0.38

ES 2 351 667 T3

189

730			0.054
731			0.087
732			0.010
736			0.013
739			0.005
740			0.037
742			0.168
744			0.031
745			0.01
746			0.035
747			0.088
748			0.372
749			0.017
750			0.005
751			0.025
752			0.221
753			0.656
761			0.175
762			0.111
764			0.061
768			0.013
771			0.173
773			0.028
774			0.003
776			0.107
779			0.045
781			0.038
782			0.015
783			0.301
784			0.398
785			0.198
786			0.101
787			0.038
800	17		

Ejemplo 84**Ensayo de % inhibición BACE FS1**

Los siguientes reactivos se utilizaron en este ensayo: acetato sódico, PEG8000 (Sigma), DMSO, HEPES, sustrato FS1 [R(AedensE)EEVNLDAEFK-(DabcyK)R], β -secretasa (BACE) (Panvera) y placa de 96-pocillos (microplaca HE, Molecular Devices).

Los siguientes tampones de ensayo se prepararon y se utilizaron en este ensayo: (1) tampón de ensayo de enzima (0.05 M de acetato sódico, pH5, 0.1% PEG8000 (w/v)), (2) tampón de ensayo de sustrato (0.05 M de acetato sódico, pH5), y (3) vehículo del compuesto (30% DMSO en 50mM HEPES, pH 7.4).

La solución stock del sustrato FS1 se preparó en DMSO como una solución de 10 mg/mL. La solución de trabajo del sustrato FS1 se preparó diluyendo 10 μ g/mL de la solución stock con el tampón del ensayo del sustrato a una concentración final de 300 μ g/mL. La solución de trabajo de β -secretasa (BACE) se preparó diluyendo una solución 0.83 mg/mL de solución stock BACE con tampón de ensayo de enzima a una concentración final de 4 μ g/mL.

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO a 10mM. Los compuestos se diluyeron posteriormente en varias concentraciones en el tramo de 405 μ M a 4.05.5 μ M (13.5 x concentración del compuesto final en placa de análisis).

El procedimiento de análisis para este ensayo fue el siguiente: 15 μ L de solución de trabajo BACE se pipeteó en cada pocillo de una placa de 96 pocillos. A cada pocillo se pipeteó entonces 2 μ L del compuesto de ensayo en la concentración seleccionada. El compuesto de ensayo y BACE se mezclaron con una pipeta y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente. A cada pozo se añadió entonces 10 μ L de la solución de trabajo del sustrato FS1. Las placas se incubaron posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia para cada pozo se midió posteriormente en un analista LJL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el blanco fue el siguiente. 15 μ L de tampón de ensayo se pipeteó en cada pocillo para utilizar como un ensayo en blanco. A cada pocillo se añadieron 2 μ L del vehículo y 10 μ L de la solución de trabajo del sustrato FS1. Las placas se incubaron posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia se midió en un analista LJL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el control positivo fue el siguiente. La solución de trabajo de 15 μ L de BACE se pipeteó en cada pocillo para utilizar como un control positivo. A cada pocillo se pipeteó 2 μ L del vehículo. El vehículo y BACE se mezclaron con una pipeta y se incubaron durante 20 min. a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió entonces 10 μ L de la solución de trabajo del sustrato FS1. Las placas se incubaron posteriormente durante

1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia (F1) se midió en un analista LJL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

Para los compuestos de ensayos, % de la inhibición se determinó en cada concentración de la manera siguiente:

$$5 \quad \% \text{ Inhibición} = \frac{[\text{FI}(\text{compuesto}) - \text{FI}(\text{control negativo})]}{[\text{FI}(\text{control positivo}) - \text{FI}(\text{control negativo})]}$$

% valores de inhibición inferiores al 30% que resultaron indistinguibles del control se enumeran como $\leq 30\%$ en la Tabla de más abajo. % de los valores de inhibición superiores al 100% no se distinguieron del 100% dentro del error de la medición.

10 Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 160 anterior con los resultados tal y se muestran en la Tabla 16 de más abajo.

Tabla 16: % de Inhibición (FS)

Núm. ID.	30 μ M	10 μ M	3 μ M	1 μ M	0.3 μ M
1	108	81	59	<30	<30
85			117	112	96
90		124	106		
91		117	68		
98			114	93	49
105			<30	<30	<30
106		114	103		
114		126	109		
115		105	40		
116		81	39		
121		117	103		
122		123	101		
123		116	71		
125		80	42		
127		102	79		
128		108	97		
129		113	113		
130		123	101		
131		130	115		
134		104	70		

ES 2 351 667 T3

192

135		118	89		
137		107	82		
139		61	<30		
140		101	79		
141		102	100		
142		38	<30		
143		32	<30		
144		59	39		
148			114	62	35
149			111	71	32
150			90	<30	<30
151		104	79		
152		107	85		
154		79	56		
155		49	<30		
156		40	<30		
157		50	<30		
177			102	80	<30
178			107	93	50
179			85	54	<30
180			77	<30	<30
181			32	<30	<30
182			38	<30	<30
183			106	93	48
184			31	<30	<30
189			<30	<30	<30
190			101	86	51
191			88	46	<30
194			38	42	<30
195			<30	<30	<30
196			120	96	65
199			82	<30	<30
200			<30	<30	<30
201			66	<30	<30

ES 2 351 667 T3

193

202			<30	<30	<30
205			90	47	<30
206			106	62	<30
207			108	90	48
208			67	<30	<30
210			<30	<30	<30
214			101	70	<30
215			106	71	39
216			91	45	<30
217			56	<30	<30
218			114	101	75
219			108	85	51
220			102	72	103
221			118	115	100
221			121	119	110
226			54	<30	<30
227			116	109	86
257			111	105	67
258			72	46	<30
294			118	109	94
295			116	106	79
297			109	76	<30
298			110	75	<30
299			<30	<30	<30
300			77	<30	<30
301			106	82	<30
302			108	72	<30
303			109	70	<30
304			100	46	<30
311			118	108	74
312			115	103	<74
313			31	<30	<30
314			85	45	<30
398			<30	<30	<30

ES 2 351 667 T3

194

400			94	<30	<30
401			52	<30	<30
402			99	53	<30
403			66	<30	<30
420			53	<30	<30
421			111	71	<30
425			111	85	46
426			86	34	<30
427			62	26	<30
428			98	60	<30
429			<30	<30	<30
444			30	<30	<30
450			121	112	97
452			78	42	<30
465			<30	<30	<30
466			53	<30	<30
484			62	<30	<30
485			123	112	100
486			<30	<30	<30
487			93	44	38
487			95	32	<30
488			<30	<30	<30
490			<30	<30	<30
491			44	<30	<30
491			<30	<30	<30
493			49	<30	<30
494			<30	<30	<30
495			106	75	<30
504			96	31	<30
506			128	115	106
511			113	85	34
515			110	66	41
528			41	<30	<30
529			66	<30	<30

ES 2 351 667 T3

195

530			118	80	<30
532			68	<30	<30
535			116	86	57
536			118	83	61
537			125	106	83
538			100	53	<30
539			<30	<30	<30
540			84	30	<30
541			<30	<30	<30
542			73	<30	<30
543			<30	<30	<30
544			51	<30	32
545			118	77	55
553			49	<30	<30
554			42	<30	<30
555			46	<30	<30
556			126	118	103
557			<30	<30	<30
558			115	92	42
561			125	118	114
562			128	118	106
563			127	119	101
564			129	119	112
567			<30	<30	<30
568			<30	<30	<30
569			<30	<30	<30
570			<30	<30	<30
571			<30	<30	<30
573			<30	<30	<30
574			<30	<30	<30
575			<30	<30	<30
576			<30	<30	<30
577			<30	<30	<30
578			<30	<30	<30

ES 2 351 667 T3

196

578			97	64	31
580			<30	<30	<30
582			<30	<30	<30
583			86	56	40
584			56	<30	<30
586			59	<30	<30
587			<30	<30	<30
588			<30	<30	<30
589			<30	<30	<30
590			<30	<30	<30
591			<30	<30	<30
592			<30	<30	<30
593			<30	<30	<30
594			<30	<30	<30
595			104	70	32
596			<30	<30	<30
598			36	<30	<30
599			65	<30	<30
600			41	<30	<30
601			121	115	105
602			121	113	78
603			122	114	101
610			119	106	75
614			<30	<30	<30
615			<30	<30	<30
616			<30	<30	<30
617			41	34	<30
618			104	70	<30
619			125	118	119
620			37	<30	<30
623			82	<30	<30
624			78	38	<30
625			95	54	<30
626			56	<30	<30

ES 2 351 667 T3

197

627			105	75	39
628			32	<30	<30
629			102	72	<30
630			48	<30	<30
631			48	<30	<30
632			117	118	115
633			70	30	<30
634			114	88	46
635			119	115	104
636			30	<30	<30
637			73	<30	<30
638			116	101	74
639			48	<30	<30
642			96	63	37
643			110	92	74
644			104	72	46
645			91	57	67
646			97	72	52
647			113	100	79
648			104	74	39
649			95	65	34
650			112	94	72
651			96	51	<30
652			91	63	31
653			101	82	46
654			111	102	83
655			104	79	45
656			104	87	56
657			111	103	88
658			100	62	<30
659			100	69	43
660			105	86	63
661			106	98	68
662			109	97	66

ES 2 351 667 T3

198

663			<30	<30	<30
664			<30	<30	<30
665			<30	<30	35
666			<30	<30	37
667			<30	<30	33
668			<30	<30	<30
669			32	<30	<30
670			44	<30	<30
671			<30	30	<30
672			<30	<30	<30
673			<30	<30	34
674			41	<30	36
675			<30	<30	35
676			44	<30	33
678			99	88	51
679			103	99	78
680			90	75	42
681			103	100	67
682			97	77	39
683			102	86	64
684			78	38	33
685			101	90	50
686			80	73	<30
687			87	50	<30
688			81	36	<30
689			102	82	33
690			52	<30	<30
691			51	<30	<30
692			116	90	46
693			109	83	47
694			84	<30	<30
695			54	<30	<30
696			104	72	<30
697			63	<30	<30

ES 2 351 667 T3

199

698			64	<30	<30
699			93	64	31
700			85	36	<30
701			54	<30	<30
702			<30	<30	<30
703			83	46	<30
704			<30	<30	<30
705			<30	<30	<30
706			<30	<30	<30
707			<30	<30	<30
709			139	143	141
710			126	68	<30
711			113	43	<30
712			134	104	39
714			138	126	100
714			138	129	98
716			72	<30	<30
717			72	39	33
718			114	30	<30
719			81	<30	31
720			138	93	72
721			127	66	60
722			78	35	35
723			111	63	47
724			65	<30	38
725			126	74	33
726			46	<30	<30
727			137	80	46
728			97	58	43
730			114	109	93
731			132	114	56
732			133	135	135
736			135	134	125
737			97	34	22

ES 2 351 667 T3

200

738			61	28	14
739			105	104	99
740			104	98	82
741			-25	-38	-48
742			101	63	17
743			130	125	107
744			112	108	91
745			114	114	115
746			112	104	85
747			104	74	41
748			97	71	20
749			115	112	113
750			116	114	115
751			116	112	112
752			109	81	45
753			93	47	13
754			89	35	8
760			89	44	<30
761			112	91	51
762			113	102	74
763			109	84	<30
764			116	110	87
765			97	56	<30
766			<30	<30	<30
767			106	71	<30
768			126	120	122
769			107	61	<30
770			<30	<30	<30
771			105	79	46
773			119	111	102
774			124	120	122
775			111	62	<30
776			117	95	41
777			123	97	38

778			113	77	<30
779			120	107	102
780			109	97	689
781			121	109	106
782			113	107	104
783			121	110	109
784			120	108	107
785			107	91	71
786			114	105	97
787			121	109	108
788			118	114	110
789			106	99	80
801			<30	<30	<30
802			50	<30	<30
803			<30	<30	<30
804			<30	<30	<30
805			<30	<30	<30
806			<30	<30	<30
807			<30	<30	<30
808			<30	<30	<30
809			32	<30	<30
810			<30	<30	<30
811			<30	<30	<30

Ejemplo 85Análisis de % inhibición BACE

Los siguientes reactivos se utilizaron en este ensayo: acetato sódico, PEG8000 (Sigma), DMSO, HEPES, sustrato (Aedens)-EVNLDAEF-(Dabcyl K-amida), β -secretasa (BACE) (Panvera) y placa de 96 pocillos (microplaca HE, Molecular Devices).

Los siguientes tampones de ensayo se prepararon y se utilizaron en este ensayo: (1) tampón de ensayo de enzima (0.05 M de acetato sódico, pH5, 0.1% PEG8000 (w/v)), (2) tampón de ensayo del sustrato (0.05 M de acetato sódico, pH5), y (3) vehículo del compuesto (30% DMSO en 50mM HEPES, pH 7.4).

La solución stock de sustrato se preparó en DMSO como una solución 10 mg/mL. La solución de trabajo del sustrato se preparó diluyendo la solución stock de 10 mg/mL con

tampón de ensayo del substrato a una concentración final de 300 µg/mL. La solución de trabajo de β-secretasa (BACE) se preparó diluyendo una solución 0.83 mg/mL de solución stock BACE con tampón del ensayo de enzima a una concentración final de 4µg/mL.

Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO a 10mM. Los compuestos se diluyeron posteriormente en varias concentraciones en el tramo de 405 µM a 4.05 µM (13.5 x concentración del compuesto final en la placa de análisis).

El procedimiento de análisis para este ensayo fue el siguiente: 15 µL de la solución de trabajo BACE se pipeteó en cada pocillo de una placa 96 pocillos. A cada pocillo se pipeteó 2 µL del compuesto de ensayo en la concentración seleccionada. El compuesto de ensayo y BACE se mezclaron con una pipeta y se incubaron durante 20 min a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió entonces 10µL de la solución de trabajo del substrato. Las placas se incubaron posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia para cada pozo se midió posteriormente en un analista UL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el blanco fue el siguiente. 15 µL de tampón de ensayo se pipeteó en cada pocillo para que se utilizara como un ensayo en blanco. A cada pocillo se añadieron 2 µL del vehículo y 10 µL de la solución de trabajo del substrato. Las placas se incubaron posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia se midió en un analista LJL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

El procedimiento para el control positivo fue el siguiente: 15 µL de BACE de solución de trabajo se pipeteó en cada pocillo para utilizarse como un control positivo. A cada pozo se pipeteó 2 µL del vehículo. El vehículo y BACE se mezclaron con una pipeta y se incubaron durante 20 min. a temperatura ambiente. A cada pocillo se añadió entonces 10µL de la solución de trabajo del substrato. Las placas se incubaron posteriormente durante 1 hora a temperatura ambiente. La fluorescencia (F1) se midió en un analista LJL (Ex 360 nm/Em 530 nm).

Para los compuestos de ensayos, % de la inhibición se determinó en cada concentración de la manera siguiente:

$$\% \text{ Inhibición} = \frac{[FI(\text{compuesto}) - FI(\text{control negativo})]}{[FI(\text{control positivo}) - FI(\text{control negativo})]}$$

Los valores de inhibición % inferiores al 30% resultaron indistinguibles del control se enumeran como ≤30% en la Tabla de más abajo.

Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 161 anterior con los resultados como se muestran en la Tabla 17 de más abajo. El % de error en las mediciones fue de ±10%.

Tabla 17: % Inhibición

Núm. Id.	30µm	10 µm	3 µm	1 µm	0.3 µm
1	61	44	24		
1		61	38	31	<30
7		87	76		
15		69	42		
19		92	67		
20		83	68		
23		76	47		
27		81	63		
30		48	32		
46		82	66		
50		34	<30		
51		56	<30		
65		<30	<30		
79		<30	<30		
80		80	61		
84		63	38		
85		93	81		
86		80	72		
88		<30	<30		
101		64	45		
103		74	56		
105		<30	<30		
107		78	48		
108		90	73		
109		58	<30		
111		94	84		
111			115	96	63
112		92	88		
317			107	66	<30
318			103	70	32
319			120	95	61
341			72	<30	<30

342			119	93	50
343			118	101	81
346			126	121	110
346			123	122	115
365			113	86	<30
366			119	113	64
367			111	80	<30
386			122	112	80
386			107	53	<30
388			119	119	107
389			120	112	85
390			102	50	<30
391			115	93	35
392			120	116	75
393			113	52	<30

Ejemplo 86

Ensayo BACE (CEREP)

Este ensayo lo llevó a cabo CEREP (Catalog Ref. 761-B, Referida a SOP No. 1C131; ERMOLIEFF, J., LOY, J,A, KOELSCH, G. y TANG, J., Activación proteolítica del recombinante pro-memapsin 2 (pro- β -secretasa) estudiado con nuevos sustratos fluorogénicos, Biochemistry (2000) Vol. 39, p.12450).

Más específicamente, el ensayo, conducido a 50 μ L en una placa de 96 pocillos, evaluó el efecto del compuesto del ensayo en la actividad del BACE-1 humano cuantificado por la medición de la formación de Mca-S-E-V-N-L-NH₂ a partir de Mca-S-E-V-N-L-D-A-E-F-R-K(Dnp)-R-R-NH₂, utilizando una enzima recombinante.

El compuesto del ensayo, compuesto de referencia o agua (control) se añadieron a un tampón que contenía 0.09 M de acetato sódico (ph 4.5) y 0.25 μ g BACE-1. La interferencia del compuesto con un método de detección fluorimétrico debido a la autofluorescencia se comprobó por las mediciones en las longitudes de ondas definidas para evaluar la actividad de la enzima. A partir de entonces, la reacción se inició añadiendo 7.5 μ M del sustrato Mca-S-E-V-N-L-D-A-E-F-R-K(Dnp)-R-R-NH₂ y la mezcla se incubó durante 60 a 37°C. Para la medición basimétrica, el sustrato se omitió a partir de la mezcla de la reacción. Inmediatamente después de la incubación, la intensidad de la fluorescencia emitida por el producto de la reacción Mca-S-E-V-N-L-NH₂ se midió a λ_{ex} =320 nm y

$\lambda_{em}=405$ nm utilizando un lector de microplacas (Ultra, Tecan). El compuesto de referencia inhibitorio estándar fue OM99-2, que se sometió a ensayo en cada experimento en varias concentraciones para obtener una curva de inhibición a partir de la cual se calculó su valor IC_{50} .

- 5 Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 162 anterior con los resultados como se muestran en la Tabla 18 de más abajo.

Tabla 18: % Inhibición y IC_{50}

Núm. Id.	1 μ m	0.3 μ m	IC_{50} (μ M)
154			>1.0
346	99		0.18
788		97	.016
789		94	0.078
790		98	0.093
795		98	0.15
796		97	0.19
797		95	0.12
798		95	0.074

10

Ejemplo 87

- Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del Compuesto # 346 preparado como en el Ejemplo 22 se formula con lactosa dividida lo suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gel duro de tamaño O.
- 15

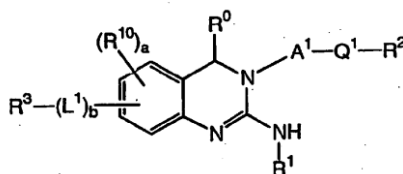
Mientras la especificación anterior muestra los principios de la presente invención con ejemplos proporcionados para fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales y/o modificaciones que surgen dentro del ámbito de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y CF_3 ;

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo; trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi y metil-carbonil;

A^1 se selecciona del grupo formado por etilo, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxil-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-1-carboxi-2-benciloxi-etil, 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilofenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, 1-(4-hidroxil-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxilciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranil-n-propil, (1)-(S)-piranil-n-propil, n-butilo, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexil-carbonil-aminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniloetil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil.

Q^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, - NR^A -, - NR^A -C(O)-, -C(O)- NR^A -, - NR^A -C(S)-, -C(S)- NR^A -, - NR^A -SO₂-, -SO₂- NR^A -, - NR^A -SO-, -SO- NR^A -, - NR^A -C(O)O-, -OC(O)- NR^A -, -O-SO₂- NR^A -, - NR^A -SO₂-O-, - NR^A -C(O)- NR^B -, - NR^A -C(S)- NR^B - y -

$\text{NR}^{\text{A}}\text{-SO}_2\text{-NR}^{\text{B}}\text{-}$;

en donde cada R^{A} y R^{B} se selecciona independientemente a partir del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} , aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} - y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonil, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, $\text{-SO}_2\text{-N(R}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}\text{)}$, 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^{C} y R^{D} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} , aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} - y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)- alquilo C_{1-4} , -C(O)- aralquilo C_{1-4} , -C(O)O- alquilo C_{1-4} , -C(O)O- aralquilo C_{1-4} , - alquilo C_{1-4} -C(O)O- alquilo C_{1-4} , - alquilo C_{1-4} -S- alquilo C_{1-4} , $\text{-C(O)-N(R}^{\text{L}}\text{R}^{\text{M}}\text{)}$, - alquilo C_{1-4} $\text{-C(O)-N(R}^{\text{L}}\text{R}^{\text{M}}\text{)}$, $\text{-NR}^{\text{L}}\text{-C(O)-}$ alquilo C_{1-4} , $\text{-SO}_2\text{-N(R}^{\text{L}}\text{R}^{\text{M}}\text{)}$, - alquilo C_{1-4} $\text{-SO}_2\text{-N(R}^{\text{L}}\text{R}^{\text{M}}\text{)}$, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con fluoro, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con carboxi, alcoxi C_{1-4} , -O- alquilo C_{1-4} , -O- (tetrahidropiranyl), $\text{-NH-C(O)O-CH}_2\text{-(tetrahidropiranyl)}$, $\text{-N(CH}_3\text{)-C(O)O-CH}_2\text{-(tetrahidropiranyl)}$, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, fenilo, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde el fenil o el tetrahidropiranyl se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O- alquilo C_{1-4} , -C(O)- alquilo C_{1-4} , -OC(O)- alquilo C_{1-4} , - alquilo C_{1-4} -OC(O)- alquilo C_{1-4} , -O- aralquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con fluoro, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} y di(alquilo C_{1-4})amino;

En donde cada R^{L} y R^{M} se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, $-NR^N-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, - alquilo C_{1-4} -(alquilo C_{1-4} sustituido por hidroxil)- y -(alquenoil C_{2-4})-;

en donde R^N se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-6} , alquenoil C_{2-6} , cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, bifenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-
alquilo C_{1-4} -, aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} -, heterocicloalquil- alquilo C_{1-4} - y espiro-
heterociclilo;

en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo
sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente
seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
sustituido con hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con ciano,
alquenoil C_{2-4} , alquenoil C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, nitro, ciano, $-R^5$, $-O-$
 R^5 , $-S-R^5$, $-SO_2-R^5$, $-SO_2-NR^P-R^5$, $-NR^P-SO_2-R^5$, $-NH_2$, $-N(R^P)-R^5$, $-C(O)-R^5$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-$
 NR^P-R^5 , $-NR^P-C(O)-R^5$ y $-NR^P-C(O)O-R^5$;

en donde R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} , arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo
parcialmente insaturado, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} -, carbociclilo
parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4} -, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} -, heterocicloalquilo y
heterociclil-alquilo C_{1-4} ;

en donde el arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se
sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados
del grupo formado por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, hidroxil, carboxil, amino, alquilamino
 C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano y nitro;

en donde R^P se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo
 C_{1-4} sustituido con hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquiloil C_{1-4} , cicloalquilo, arilo,
heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} -, aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} -,
heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo
o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxil,
oxo, carboxil, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} ,
di(alquilo C_{1-4})amino, $-SO_2-N(R^S R^D)$, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del grupo formado por
hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

a es un entero de 0 a 3;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, $-C(O)-NR^V R^W$, $-SO_2-NR^V R^W$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-4} y $-SO_2-$ alquilo C_{1-4} ;

5 en donde cada R^V y R^W se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; alternatively, R^V y R^W se toman junto con el átomo N al cual se unen para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturada o saturada de 5 a 6 miembros;

siempre que los halógenos en el alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o el alcoxi C_{1-4} sustituido con el halógeno se seleccione del grupo formado por cloro y fluoro;

10 o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1 en donde

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno y metilo;

15 R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y metil-carbonil;

Q^1 se selecciona del grupo formado por $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(O)O$, $-OC(O)-$, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-C(O)-N(CH_2CH_3)-$, $-C(O)-N(CH_2CH_2OH)-$, $-C(O)-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-C(O)-N(\text{cicloalquilo})-$, $-C(O)-N(CH_2CH_2-O-\text{aralquilo } C_{1-4})-$, $-NH-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$, $-NH-C(O)-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})-C(O)O-$, $-NH-SO_2$, $-SO_2-NH-$, $-NH-C(O)-NH-$, $NH-C(S)-NH-$ y $-NH-SO_2-NH-$;

R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} , aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquil- alquilo C_{1-4} y espiro-heterociclilo;

25 En donde el alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea sólo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, $-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)-$ aralquilo C_{1-4} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)O$ -aralquilo C_{1-4} , $-C(O)-N(R^L R^M)$, -alquilo $C_{1-4}-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , -alquilo $C_{1-4}-C(O)-N(R^L R^M)$. $-NR^L-C(O)-$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con fluoro, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, C_{1-4} alquilo sustituido con carboxi, alcoxi C_{1-4} , $-O$ -aralquilo C_{1-4} , $-O$ -(tetrahidopiraniilo), $-NH-C(O)-O-CH_2$ -(tetrahidopiraniil), nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino fenil y 5-tetrazolilo;

35 en donde el fenilo o tetrahidopiraniil se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, $-OC(O)-$ alquilo C_{1-4} , -alquilo $C_{1-4}-OC(O)-$ alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}

sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

en donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

5 b es un entero seleccionado de 0 a 1;

L¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S(O)₀₋₂-, -C(O)-, -C(S)-, alquilo-C₁₋₄- y (C₁₋₄alquilo sustituido con hidroxilo)-;

10 R³ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, C₁₋₄aralquilo, bifenilo, heteroarilo y heterocicloalquilo;

en donde el cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido por halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno sustituido por alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, -R⁵, -O-R⁵, -S-R⁵, -NH₂, -N(R^P)-R⁵, -C(O)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR^P-R⁵, -NR^P-C(O)-R⁵, -NR^P-C(O)O-R⁵ y -SO₂-NR^P-R⁵ en donde R⁵ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄, arilo, aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo y cicloalquilo-alquilo C₁₋₄;

20 en una realización de la presente invención, R⁵ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₄, arilo, aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo y cicloalquil-alquilo C₁₋₄;

en donde el arilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, ciano o nitro.

25 R^P se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con aralquilo C₁₋₄, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y aralquilo C₁₋₄;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, nitro, ciano, amino, alquiloamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -SO₂-N(R^SR^T), 5-tetrazolilo o 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona); y en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

a es un entero de 0 a 1;

35 R¹⁰ se selecciona del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno;

siempre que los halógenos en el alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno y el alcoxi C₁₋₄

sustituido con halógeno se seleccionen del grupo formado por fluoro y cloro;

siempre que cuando R^0 sea hidrógeno, R^1 sea hidrógeno, b es 1, L^1 es -O-, R^3 es alquilo C_3 , en donde el alquilo C_3 se sustituye con $-C(O)-NR^P-R^5$, en donde R^P es metilo y R^5 es ciclohexilo, A^1 es $-CH_2-$ y Q^1 es $-C(O)-O-$, luego R^2 es diferente a alquilo C_{1-6} ,
 5 cicloalquilo o C_{1-4} aralquilo;
 o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2 en donde

R^0 es hidrógeno;

10 R^1 es hidrógeno;

Q^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, C(O)-N(CH₂CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(alquilo C_{1-4})-, -C(O)-N(cicloalquilo)-, -C(O)-N(CH₂CH₂-O-aralquilo C_{1-4})-, -NH-, -N(alquilo C_{1-4})-, -NH-C(O)-, -N(alquilo C_{1-4})-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(alquilo C_{1-4})-C(O)O-, -NH-SO₂-, -NH-C(O)-NH- y NH-C(S)-NH-;

R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, aralquilo C_{1-4} , heteroarilo, heterocicloalquilo, espiro-heterociclilo y heteroaril-alquilo C_{1-4} ;

en donde el alquilo C_{1-10} , arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea
 20 solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , -O- aralquilo C_{1-2} , -O-(tetrahidropiranilo), -NH-C(O)-O-CH₂-(tetrahidropiranilo), halógeno, trifluorometilo, amino, ciano, hidroxilo, oxo, carboxi, fenilo, -C(O)- alquilo C_{1-4} , -C(O)O- aralquilo C_{1-2} , -C(O)-N($R^L R^M$), -C(O)-N(alquilo C_{1-4})(cicloalquilo), -NH-C(O)- alquilo C_{1-4} , -C(O)O- alquilo C_{1-4} , - alquilo C_{1-2} -C(O)O- alquilo C_{1-4} , carboxi sustituido por alquilo C_{1-2} y 5-tetrazolilo;

en donde el fenil o tetrahidropiranilo se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-2} sustituido por hidroxilo, -OC(O)- alquilo C_{1-2} , - alquilo C_{1-2} -OC(O)- alquilo C_{1-2} , amino, alquiloamino C_{1-4} y di(C_{1-4} alquilo)amino;

en donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno, metilo y etilo.

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -CH₂- y -C(OH)-;

35 En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona a partir del grupo formado por alqueno C_{2-6} , arilo, bifenilo, carbociclilo parcialmente insaturado y heteroarilo;

en donde el arilo o grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -S- alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, -C(O)-NH₂, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -NH- alquilo C₁₋₄-cicloalquilo, -NH-C(O)- alquilo C₁₋₄, -NH-C(O)-O- aralquilo C₁₋₄, -SO₂-NH- alquilo C₁₋₄ o -SO₂-NH-fenilo;

a es un entero de 0 a 1;

R¹⁰ se selecciona del grupo formado por halógeno;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable;

4. Un compuesto como en la reivindicación 3 en donde

R⁰ es hidrógeno;

R¹ es hidrógeno;

A¹ se selecciona del grupo formado por etilo, 1-metil-etil, (1)-(R)-metil-etil, (1)-(S)-metil-etil, 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibencil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibencil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-1-carboxi-2-benciloxi-etil, 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), n-propil, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilofenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidinil-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, (1)-(R)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaespiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxiciclohexil)-n-propil, 1-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(R)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(ciclohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranyl-n-propil, (1)-(S)-piranyl-n-propil, n-butyl, 1-propil-n-butyl, 1-fenil-n-butyl, 1-(ciclohexilcarbonilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniloetil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil.

Q¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₃)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(isopropilo)-, -C(O)-N(ciclohexilo)-, -C(O)-N(CH₂CH₂-O-bencilo)-, -NH-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₃)-, -NH-C(O)-, -

$N(CH_3)-C(O)-$, $-NH-C(O)O-$, $-N(CH_3)-C(O)O-$, $-NH-SO_2-$, $-NH-C(O)-NH-$ y $NH-C(S)-NH-$;

En otra realización de la presente invención, R^2 se selecciona del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, t-butilo, isobutilo, isopentilo, 3-n-heptilo, n-nonilo, amino-metilo, carboxi-metilo-, 2-amino-etilo, 2-ciano-etil, 4-carboxi-n-butilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 5 3-amino-n-propil, 3,3,3-trifluoro-n-propil, 3,3,3-trifluoro-isobutil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(1-(S)-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 10 ciclohexil, cicloheptil, 2-fenil-ciclopropil, ciclopentil-metil, ciclopentil-etil, 1-(1-aminocarbonil-ciclopropil), 4-hidroxi-ciclohexil, 4-carboxi-ciclohexil, cis-(4-carboxi)-ciclohexil, trans-(4-carboxi)-ciclohexil, 3-carboxi-ciclohexil, cis-(3-carboxi)-ciclohexil, 4-ciano-ciclohexil, 4-metoxi-carbonil-ciclohexil, 3-metoxi-carbonil-ciclohexil, cis-(3-metoxi-carbonil)-ciclohexil, 4-etoxi-carbonil-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-metoxi-carbonil-ciclohexil), (1)-(R)-((4S)-metoxi-carbonil-ciclohexil, 15 2-metil-ciclohexil, 4-metil-ciclohexil, 4-n-pentil-ciclohexil, 4-t-butil-ciclohexil, (1)-(S)-2-(R)-metil-ciclopentil, 3-metoxi-ciclohexil, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 4-trifluorometil-ciclohexil, 4-oxo-ciclohexil, 1-(4-benciloxi-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-benciloxi-carbonil-ciclohexil), 1-(4-amino-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-amino-carbonil-ciclohexil), 1-(4-metilamino-carbonil-ciclohexil), 1-(S)-(4-(S)-metilamin-carbonil-ciclohexil), 1-(4-(5-tetrazolil)-ciclohexil), fenilo, bencilo, fenil-etil, 3-carboxi-metil-bencil, 3-metoxi-carbonil-metil-bencil, 4-carboxifenil, 3-ciano-fenil, 4-metil-fenilo, 4-t-butil-fenil, 4-n-butil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-dimetilamino-fenil, 4-(metilcarboniloamino)-fenil, 1-naftil-metil, 1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftil), 4-bifenilo, benzhidrilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, 2-(R)-adamantilo, 2-(S)-adamantilo, N-piperidinilo, 1-(2-carboxi-piperidinil), 1-(S)-2-carboxi-piperidinil, 1-(2-metoxi-carbonil-piperidinil), 1-(S)-2-metoxi-carbonil-piperidinil, 1-(2-metil-piperidinil), 1-(4-metil-piperidinil), 1-(4-isopropil-piperidinil), 4-(1-metilcarbonil)-piperidinil, 3-(2,5-dimetil-furil), 4-tetrahidropiranil, 4-(2-fenil-tiazolil)-metil, 4-(1-fenil-pirazolil)-metil, 5-(3-metil-isoxazolil)-metil, 3-(5-fenil-isoxazolil)-metil, 1-(2-carboxi-pirrolidinil), 1-(S)-(2-carboxi-pirrolidinil), 1-(2-(N-metil-N-ciclohexilaminocarbonil)-pirrolidinil), 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il, 2-(biciclo[2.2.1]heptilo), 30 1-(3-n-pentil-biciclo[2.2.2]-octilo, 2-biciclo[2.2.2]octilo, 2-(R)-biciclo[2.2.2]octilo, 2-(S)-biciclo[2.2.2]octilo, 5-tetrazolil-metil, 2-imidazolil-metil, 5-imidazolil-metil, 4-piridil-metil, 3-(1,2,4-triazolil)-metil, 1-(2-carboxi-octahidroindolil), 1-(S)-(2-carboxi-octahidroindolil), 1-(2-metoxi-carbonil-octahidroindolil), 1-(S)-2-metoxi-carbonil-octahidroindolil, 2R-(3R,4S,5R-tri(carbonilo de metiloxi)-6R-(carbonilo de metiloxi-metil)-tetrahidropiranilo)oxi-etil, 2R-(3S,4S,5R-trihidroxi-6R-(hidroxi-metil)-tetrahidropiranilo)oxi-etil y 3-(2R-(3S,4S,5R,6R-tetrahidroxi-tetrahidropirantil)-metoxi-carbonil-amino)-n-propil.

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -C(O)-, -CH₂- y -C(OH)-;

En otra realización de la presente invención, R^3 se selecciona del grupo formado por n-penten-1-il, fenilo, 2-hidroxi-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-fluoro-fenil, 4-fluorofenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,5-dimetoxi-fenil, 2,6-dimetoxi-fenil, 2-isopropil-fenil, 2-metil-fenil, 2-fluoro-6-metoxi-fenil, 2-metoxi-5metil-fenil, 2-metoxi-5-fluoro-fenil, 3-(hidroximetil)-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 2-(metilcarboniloamino)-fenil, 2-(t-butiloaminosulfonil)-fenil, 2-(aminocarbonilo)-fenil, 2-(metilosulfoniloamino)-fenil, 3-(metilcarbonil)-fenil, 3-(benciloxicarboniloamino)-fenil, 3-(N-(ciclohexilometilo)-amino)-fenil, 3-(fenilosulfoniloamino)-fenilo, 2-naftilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo, 2-bifenilo, 5-pirimidinilo, 4-piridilo, 3-quinolinilo y 3-(6-fluorobenzo[d]isoxazolil).

a es un entero de 0 a 1;

R^{10} es fluoro;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto como en la reivindicación 4

R^0 es hidrógeno;

R^1 es hidrógeno;

A^1 se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-ciclohexil-n-propil-, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(n-propil)-n-propil-, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(R)-isopropil-n-propil-, 1-(S)-isopropil-n-propil-, 1-(4-clorofenil)-n-propil-, 1-(4-metilfenil)-n-propil-, 1-(4-metoxifenil)-n-propil-, 1-(fenil)-etil-, 1-(ciclohexil-carbonil-amino-metil)-etil y 1-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil-etil)-n-propil;

Q^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(ciclohexil)-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(S)-NH y -NH-SO₂-;

R^2 se selecciona del grupo formado por isopropilo, n-butilo, t-butilo, 1-etil-n-pentil, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, ciclopentil-metil-, 2-metil-ciclohexil-, 3-metoxi-ciclohexil-, fenil-, feniletil-, 4-(1-metil-piperidinil), 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 1-adamantilo y 2-adamantilo;

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)- y -O-;

R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-metoxifenilo, 3-(benciloxi-carbonil-amino)-fenilo, 3-(N-(ciclohexil-metil)-amino)-fenil y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil;

a es 0;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto como en la Reivindicación 5

5 R^0 es hidrógeno;

R^1 es hidrógeno;

A^1 se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, 1-(R)-metil-etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil, 1-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilfenil)-n-propil y 1-(4-metoxifenil)-n-propil;

10 Q^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(ciclohexil)-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-C(O)-NH-y-NH-C(S)-NH;

R^2 se selecciona del grupo formado por isopropilo, t-butilo; 1-etil-n-pentil, isopentilo, 3-n-heptil, 4-n-heptil, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, 2-metil-ciclohexil, fenilo, 4-(1-metil-piperidinil), 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 1-adamantilo y 2-adamantilo;

b es un entero de 0 a 1 ;

L^1 es -O-;

20 R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-metoxifenilo, 3-(benciloxi-carbonil-amino)-fenilo y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenil;

a es 0

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto como en la Reivindicación 6

25 R^0 es hidrógeno;

R^1 es hidrógeno;

A^1 se selecciona del grupo formado por -etil-, 1-n-propil-etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil, 1-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-(R)-isopropil-n-propil y 1-(S)-isopropil-n-propil;

30 Q^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)- y -NH-C(O)-;

R^2 se selecciona del grupo formado por isopentilo, 4-n-heptilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentil-metil-, 1-(1-(4-clorofenilo)-ciclopentilo), 1-adamantilo y 2-adamantilo;

b es un entero de 0 a 1;

L^1 es -O-;

35 R^3 se selecciona del grupo formado por fenil y 2-metoxifenil;

a es 0;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto como en la Reivindicación 4

R^0 es hidrógeno;

5 R^1 es hidrógeno;

A^1 se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-butil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil, 1-n-propil-etil, 1-(R)-n-propil-etil-, 1-(n-propil)-n-propil-, 1-(n-propil-n-butil-, 1-isopropil-etil-, 1-(n-pentil)-n-propil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil, 1-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-clorofenil)-n-propil-, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-fenil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(hidroximetil)-n-propil-, 1-(4-tetrahidropiranil)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil-, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil)-n-propil-, 1-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil-etil)-n-propil-y 1-(S)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-n-propil;

15 Q^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(etilo)-C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(ciclohexil)-, -C(O)-N(hidroxietil)-, -C(O)-N(benciloxi-etil)-, -N(CH₃)-, -NH-C(O)-, -N(CH₃)-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O-, -NH-C(O)-NH-, -NH-C(S)-NH y -NH-SO₂-;

R^2 se selecciona del grupo formado por carboxi-metil, 2-cianoetil-, n-propil, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butil, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil-, 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(-carboxi-2-benciloxi-etil), trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 3-metoxi-ciclohexil, 4-hidroxi-ciclohexil, 1-cis-(3-carboxi-ciclohexil), 4-carboxi-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexil), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexil), 4-(etoxi-carbonil)-ciclohexil, cis-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexil, trans-(4-metoxi-carbonil)-ciclohexil, 1-4-oxo-ciclohexil, 1-cis-(4-amino-carbonil-ciclohexil), fenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, bencilo, feniletil-, benchidrido, 4-(1-isopropil)-piperidinil, 4-(1-metil-piperidinil), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranilo), 5-(3-metil-isoxazolil)-metil, 1,4-oxaspiro[4.5]dec-8-il y 5-tetrazolil-metil;

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)- y -(O)-;

35 R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-hidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metoxi-fenil, 2-fluoro-6-metoxifenil, 3 hidroximetil-fenilo y 3-(fenil-sulfonil-amino)-fenilo;

a es 0;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto como en la Reivindicación 8

5 R^0 es hidrógeno;

R^1 es hidrógeno;

A^1 se selecciona del grupo formado por -etil-, -n-propil-, 1-(R)-metil-etil, 1-n-propil-etil, 1-(R)-n-propil-etil-, 1-(n-propil)-n-propil-, 1-(n-propil)-n-butil-, 1-(n-pentil)-n-propil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-clorofenil)-n-propil-, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-fenil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil, 1-(S)-isopropil-n-propil, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-hidroximetil-n-propil-, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil-, 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(cis-4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(S)-(N-ciclohexil-N-metil-amino-carbonil)-n-propil- y 1-(S)-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)-n-propil;

15 Q^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(etil)-, -C(O)-N(CH₂CH₂OH)-, -C(O)-N(hidroxietil)-, -C(O)-N(benziloxi-etil)-, -N(CH₃)-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)O-, -N(CH₃)-C(O)O- y -NH-C(S)-NH;

R^2 se selecciona del grupo formado por carboxi-metil, isopropilo, isobutilo, t-butilo, isopentilo, 3-n-heptilo, 4-n-heptilo, 4-carboxi-n-butil, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentil-metil-, ciclopentil-etil 1-(S)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benciloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benciloxi-etil), trans-2-metil-ciclohexil-, 1-(1-(4-clorofenil)-ciclopentil), 3-metoxi-ciclohexil, 4-hidroxi-ciclohexil, 1-cis-(3-carboxi-ciclohexil), 4-carboxi-ciclohexil, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexil), (1)-(R)-((4S)-carboxi-ciclohexil), cis-(4--metoxi-carbonil)-ciclohexil, trans-(4--metoxi-carbonil)-ciclohexil, 1-cis-(4-amino-carbonil-ciclohexil), fenilo, 2-metilfenilo, feniletíl-, 4-(1-metil-piperidinil), 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-(tetrahidropiranyl), 5-(3-metil-isoxazolil)-metil y 5-tetrazolil-metil;

b es un entero de 0 a 1;

L^1 se selecciona del grupo formado por -C(O)- y -(O)-;

30 R^3 se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metoxi-fenilo y 2-fluoro-6-metoxifenil;

a es 0;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

35 10. Un compuesto como en la Reivindicación 9

R^0 es hidrógeno;

R¹ es hidrógeno;

A¹ se selecciona del grupo formado por -etil-, 1-ciclohexil-etil-, 1-(R)-ciclohexil-etil-, 1-ciclohexil-n-propil-, 1-(R)-isopropil-n-propil-, 1-(S)-isopropil-n-propil-, 1-(R)-ciclohexil-n-propil-, 1-(S)-(ciclohexil)-n-propil-, 1-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-, 1-(S)-(4-tetrahidropiranyl)-n-propil-,
 5 , 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil- y 1-(S)-(4-oxo-ciclohexil)-n-propil-;

Q¹ se selecciona del grupo formado por -C(O)-NH-, -C(O)-N(CH₃)-, -C(O)-N(hidroxietil)-, -C(O)-N(benziloxi-etil)-, -C(O)-N(ciclohexil)- y -NH-C(O)-;

R² se selecciona del grupo formado por carboxi-metilo, isobutilo, isopentilo, 1-(1-(R)-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-(R)-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-(S)-carboxi-2-benziloxi-etil),
 10 ciclopentilo, ciclohexilo, 4-carboxi-ciclohexilo, (1)-(S)-((4R)-carboxi-ciclohexil), 1-adamantilo y 2-adamantilo;

b es un entero de 0 a 1;

L¹ es -(O)-;

R³ se selecciona del grupo formado por fenilo, 2-fluorofenilo y 2-metoxi-fenil;

15 a es 0;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

11. Un Compuesto como en la Reivindicación 4 en donde

R⁰ es hidrógeno; R¹ es hidrógeno; A¹ es 1-(S)-ciclohexil-n-propil, Q¹ se selecciona del grupo
 20 formado por -C(O)- y -C(O)-N(ciclohexil)-; R² se selecciona del grupo formado por 2-imidazolil-metil, 5-imidazolil-metil, 4-piridil-metil, 2-carboxi-octahidroindolil, 2R-(3R,4S,5R-tri(metoxi-carbonil-oxi)-6R-(metil-carbonil-oxi-metil)-tetrahispiranil)oxi y 2R-(3S,4S,5R-trihidroxi-6R-(hidroximetil)-tetrahidropiranyl)oxi; b es 1; R³ es fenilo; y a es 0; o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

25

12. Una composición farmacéutica que incluye un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.

13. Una composición farmacéutica fabricada con la mezcla de un compuesto de la
 30 Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que incluya mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 15. Un compuesto como en la Reivindicación 1 para tratar un desorden mediado por β -secretasa, administrando una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a un sujeto

que la necesite.

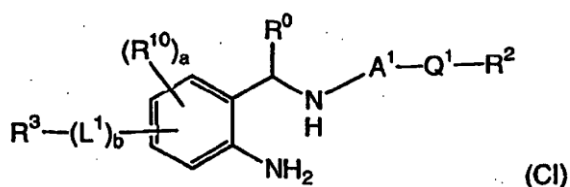
16. El compuesto de la Reivindicación 5, en donde el desorden mediado por la β -secretasa se selecciona del grupo formado por la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide.

17. Un compuesto como en la Reivindicación 13 para tratar un desorden mediado por la β -secretasa, administrando a un sujeto que la necesite una cantidad del compuesto que sea terapéuticamente efectivo.

18. Un compuesto como en la Reivindicación 1 que trate un estado seleccionado del grupo formado por la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada con la enfermedad del Parkinson y demencia asociada con beta-amiloide, administrando a un sujeto que lo necesite, una cantidad del compuesto terapéuticamente efectiva.

19. El uso de un compuesto como en la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar: (a) la enfermedad de Alzheimer (EA), (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada con la enfermedad del Parkinson y (h) demencia asociada con beta-amiloide, en un sujeto que lo necesite.

20. Un compuesto de la fórmula (CI)



en donde

R^0 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, metilo y CF_3 ;

A^1 se selecciona del grupo formado por 1-n-propil-etil, (1)-(R)-n-propil-etil, (1)-(S)-n-propil-etil, 1-isopropil-etil, (1)-(R)-isopropil-etil, (1)-(S)-isopropil-etil, 1-ciclohexil-etil, (1)-(R)-ciclohexil-etil, (1)-(S)-ciclohexil-etil, 1-fenil-etil, 1-(4-hidroxibenzil)-etil, (1)-(R)-(4-hidroxibenzil)-etil, (1)-(S)-(4-hidroxibenzil)-etil, 1-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-

hidroxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-hidroxi-etil), 1-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-t-butoxi-etil), 1-(1-carboxi-2-benziloxi-etil), 1-(S)-(1-carboxi-2-benziloxi-etil), 1-(R)-(1-carboxi-2-benziloxi-etil), 1-(1-metoxi-carbonil-2-benziloxi-etil), 1-(S)-(1-metoxi-carbonil-2-benziloxi-etil), 1-(R)-(1-metoxi-carbonil-2-benziloxi-etil), n-propilo, 1-hidroximetil-n-propil, (1)-(R)-
5 hidroximetil-n-propil, (1)-(S)-hidroximetil-n-propil, 1-(dimetil)-n-propil, 1-(n-propil)-n-propil, 1-isopropil-n-propil, (1)-(S)-isopropil-n-propil, (1)-(R)-isopropil-n-propil, 1-(n-pentil)-n-propil, 1-n-octil-n-propil, 1-ciclohexil-n-propil, (1)-(R)-ciclohexil-n-propil, (1)-(S)-ciclohexil-n-propil, 1-fenil-n-propil, 1-(4-clorofenil)-n-propil, 1-(4-metilfenil)-n-propil, 1-(4-metoxifenil)-n-propil, 1-(4-bifenil)-n-propil, 1-(N-piperidini-carbonil-n-propil)-n-propil, 1-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-
10 (R)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, (1)-(S)-(4-tetrahidropiranil)-n-propil, 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-n-propil, 1-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(R)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, (1)-(S)-(N-metil-N-ciclohexil-aminocarbonil)-n-propil, 1-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(R)-(1,4-dioxaspiro[4.5]decano)-n-propil, (1)-(S)-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-n-propil, (1)-(R)-((4R)-hidroxiciclohexil)-n-propil, 1-(cilcohexan-4-
15 ona)-n-propil, (1)-(R)-(cilcohexan-4-ona)-n-propil, (1)-(S)-(cilcohexan-4-ona)-n-propil, 1-piranil-n-propil, (1)-(S)-piranil-n-propil, n-butilo, 1-propil-n-butil, 1-fenil-n-butil, 1-(ciclohexilrarbonilaminometil)-etil, 1-(N-ciclohexil-N-metil-aminocarboniletil)-n-propil, 1-(2-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil y 1-(4-metil-piperidinilcarbonil-n-propil)-n-propil.

Q^1 se selecciona del grupo formado por -O-, -S-, -C(O)-, -C(S)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -
20 NR^A -, $-NR^A-C(O)-$, $-C(O)-NR^A$ -, $-NR^A-C(S)-$, $-C(S)-NR^A$ -, $-NR^A-SO_2$ -, $-SO_2-NR^A$ -, $-NR^A-SO$ -, $-SO-NR^A$ -, $-NR^A-C(O)O$ -, $-OC(O)-NR^A$ -, $-O-SO_2-NR^A$ -, $-NR^A-SO_2-O$ -, $-NR^A-C(O)-NR^B$ -, $-NR^A-C(S)-NR^B$ - y $-NR^A-SO_2-NR^B$ -;

en donde cada R^A y R^B se selecciona independientemente a partir del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquiloxi
25 C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} -, aralilo C_{1-4} -, heteroaril-alquilo C_{1-4} -, heterocicloalquil-alquilo C_{1-4} - y espiro-heterociclilo;

en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxi,
30 oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-, nitro, ciano, amino, alquiloamino C_{1-4} -, di(alquilo C_{1-4})amino-, $-SO_2-N(R^C R^D)$ -, 5-tetrazolilo y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde cada R^C y R^D se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-10} , cicloalquilo, arilo, bifenilo,
35 carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4} -, aralquilo C_{1-4} -, carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4} -, heteroaril-alquilo C_{1-4} -,

heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo, arilo, carbociclilo parcialmente insaturado, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -C(O)- aralquilo C₁₋₄, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)O- aralquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₄ -C(O)O- alquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₄-S- alquilo C₁₋₄, -C(O)-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-C(O)-N(R^LR^M), -NR^L-C(O)- alquilo C₁₋₄, -SO₂-N(R^LR^M), - alquilo C₁₋₄-SO₂-N(R^LR^M), alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con carboxi, alcoxi C₁₋₄, - O- alquilo C₁₋₄, -O- (tetrahidropiranyl), -NH-C(O)O-CH₂-(tetrahidropiranyl), -N(CH₃)-C(O)O-CH₂-(tetrahidropiranyl), nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, fenilo, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

en donde el fenil o el tetrahidropiranyl se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, -C(O)O- alquilo C₁₋₄, -C(O)- alquilo C₁₋₄, -OC(O)- alquilo C₁₋₄, - alquilo C₁₋₄-OC(O)- alquilo C₁₋₄, -O- aralquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con fluoro, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, alquilamino C₁₋₄ y di(alquilo C₁₋₄)amino;

en donde cada R^L y R^M se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

b es un entero de 0 a 1;

L¹ se selecciona del grupo formado por -O-, -S(O)₀₋₂-, -NR^N-, -C(O)-, -C(S)-, - alquilo C₁₋₄-(alquilo C₁₋₄ sustituido por hidroxilo)- y -(alqueno C₂₋₄)-;

en donde R^N se selecciona del grupo formado por hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, bifenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₄-, aralquilo C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₄-, heterocicloalquil-alquilo C₁₋₄- y espiro-heterociclilo;

en donde el alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, carbociclilo parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con ciano, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halógeno, nitro, ciano, -R⁵, -O-R⁵, -S-R⁵, -SO₂-R⁵, -SO₂-NR^P-R⁵, -NR^P-SO₂-R⁵, -NH₂, -N(R^P)-R⁵, -C(O)-R⁵, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR^P-R⁵, -NR^P-C(O)-R⁵ y -NR^P-C(O)O-R⁵;

en donde R^5 se selecciona del grupo formado por alquilo C_{1-4} , arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , carbociclilo parcialmente insaturado-alquilo C_{1-4^-} , heteroarilo, heteroaril- alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquilo y heterocicilil-alquilo C_{1-4^-} :

5 en donde el arilo, aralquilo C_{1-4} , carbociclilo parcialmente insaturado, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, ciano y nitro;

10 en donde R^P se selecciona a partir del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con aralquilo C_{1-4} , cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-4^-} , aralquilo C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-4^-} , heterocicloalquil-alquilo C_{1-4^-} y espiro-heterociclilo;

15 en donde el cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o espiro-heterociclilo, solo o como parte de un grupo sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, oxo, carboxi, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, alquilamino C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino, $-SO_2-N(R^S R^D)$, 5-tetrazolil y 1-(1,4-dihidro-tetrazol-5-ona);

20 en donde cada R^S y R^T se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

a es un entero de 0 a 3;

cada R^{10} se selecciona independientemente del grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} con halógeno, alcoxi C_{1-4} sustituido con halógeno, $-C(O)-NR^V R^W$, $-SO_2-NR^V R^W$, $-C(O)-$ alquilo C_{1-4} y $-SO_2-$ alquilo C_{1-4} ;

25 en donde cada R^V y R^W se selecciona independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; alternatively, R^V y R^W se toman junto con el átomo N al cual se unen para formar una estructura de anillo aromático, parcialmente insaturada o saturada de 5 a 6 miembros;

30 siempre que los halógenos en el alquilo C_{1-4} sustituido con halógeno o el alcoxi C_{1-4} sustituido con el halógeno se seleccione del grupo formado por cloro y fluoro;

o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.