

CONSIDERACIONES GENERALES

Polarimetría:

Los poderes rotatorios ($[\alpha]_D$, (c, g/100 mL, disolvente) se han determinado con un polarímetro Perkin-Elmer 241. Las medidas se han realizado a 25 °C empleando una lámpara de sodio a $\lambda=589$ nm y una cubeta de 10 cm de longitud.

Puntos de fusión:

Se han determinado en un aparato Metler FP 80 y en un Metler FP 82 con un microscopio Microlux 11 y no se han corregido.

Espectros de Infrarrojo (IR):

Los espectros se han registrado en un espectrofotómetro de la marca Perkin Elmer, modelo 983. Se indica la ν máxima en cm^{-1} .

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN):

Los espectros de RMN se han registrado con un aparato Brüker DPX300. En los espectros de ^1H -RMN en cloroformo, se ha utilizado la señal de tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y la señal central del disolvente deuterado en los de ^{13}C -RMN. En el caso de los espectros realizados en metanol, se ha utilizado como referencia la señal del grupo metilo del metanol no deuterado. Cuando hemos usado dimetilsulfóxido hemos utilizado las señales de los metilos no deuterados como referencia, y en el caso de los espectros realizados en agua, los protones no deuterados.

Abreviaturas empleadas: (δ) desplazamiento químico expresado en ppm, (J) constante de acoplamiento expresada en Hz, (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (q) cuádruplete, (m) multiplete o señal compleja, (dd) doblete de doblete, (dt) doblete de tripletes, (td) triplete de dobletes, (qd) cuádruplete de dobletes.

Análisis Elemental:

Han estado determinados en un analizador Carlo Erba EA1108.

Cromatografía:

Cromatografía en columna: Se ha usado la técnica de cromatografía *flash* (con presión de aire) empleando gel de sílice SDS Chromagel 60 a C.C. de 230-400 mesh

Cromatografía de capa fina (CCF): Se han usado vidrios recubiertos con indicador de fluorescencia (Merck 60 F₂₅₄) de la marca Macherey-Nagel de 0,25 mm de espesor. Para visualizar los productos se ha empleado la lámpara ultravioleta ($\lambda=254$ nm) y las siguientes soluciones reveladoras:

- Ninhidrina: 1 g de ninhidrina en 100 g de EtOH

- Molibdato: 75 g de molibdato amonio tetrahidrato, 2,5 g de sulfato de cerio en 500 ml de H₂SO₄ 10 %.
- Verde de Bromocresol: 50 mg de Verde de Bromocresol, 2,5 mL de NaOH 0,1N en 250 mL de EtOH.

Cromatografía líquida de alta resolución-Espectroscopía de masas (HPLC-MS):

Los intermedios preparados durante la síntesis del **UR-12947** se analizaron usando un cromatógrafo de HPLC HP-1050 según las siguientes condiciones:

Columna: Hypersyl ELITE (5µm) - 15 cm x 4 mm

Eluyentes: A: AcN

B: Támpon fosfatos pH=6,8

Gradiente: minuto 0 : 20%A-80%B

minuto 5 : 30%A-70%B

minuto 12: 50%A-50%B

Cromatograma de 17 minutos.

Detección UV: Detección ultravioleta a 256 nm.

Los compuestos antagonistas de la VLA-4 fueron analizados usando un cromatógrafo de HPLC Alliance HT 2795 de Waters acoplado a un espectrómetro de masas ZMD (Micromass-Waters) según las siguientes condiciones:

Columna: Tacer Excel 120 ODSB (5µm) - 10 cm x 2,1 mm

Eluyentes: A: AcN

B: Ácido fórmico 0,1%

Gradiente: minuto 0 : 10%A-90%B

minuto 10: 90%A-10%B

Cromatograma de 15 minutos.

Detección UV: Diode Array (220-300 nm) (detector de diodos 996 de Waters)

Detección MS: Scan 100-750

Ionización por electrospray positivo y negativo.

Electroforesis Capilar Quiral

La determinación de la pureza óptica del **UR-12947** se determinó en un aparato de Hewlett Packard Modelo 3D EC. Para ello se empleó un capilar de 40 cm de longitud y Ø=5 µm al que se aplicó un voltaje de 30 kVs a 20 °C. Como solución reguladora se preparó una disolución de γ-ciclodextrinas (Aldrich) de concentración 5 mM en tampón NaH₂PO₄ de pH=2,5.

Disolventes y reactivos:

Los disolventes utilizados son comerciales de calidad “anhidra” y no han sido destilados ni secados de forma adicional. Los reactivos comerciales no han sido purificados.

Proceso experimental:

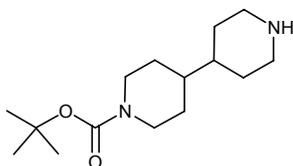
De forma general las reacciones se han realizado en condiciones anhidras. Para ello se han utilizado matraces secados a 75 °C, en corriente de argón, o al vacío, séptums para ajustar las bocas de los matraces y globos llenos de argón para mantener la atmósfera inerte. Cuando se han llevado a cabo en otras condiciones se especifica.

Las adiciones de los reactivos se ha realizado empleando jeringas, embudos de adición y cánulas.

Todas las reacciones se han llevado a cabo usando agitación magnética.

PARTE I: SÍNTESIS DEL UR-12947

1. Síntesis de la 1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina (2)



En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, se disuelve el dihidrocloruro de la 4,4'-bipiperidina (**1**) (100 g, 0,414 moles) en H₂O (400 mL) y EtOH (800 mL). Enfriamos la solución a – 15 °C con baño de acetona/CO₂ y se añade gota a gota NaOH 5N (6 mL) hasta alcanzar un pH=10,2. A continuación, a esta temperatura y gota a gota, se añade simultáneamente una solución de Boc₂O (67,9 g, 0,301 mol) en EtOH (565 mL) y otra de NaOH 5N de manera que el pH de la solución esté en todo momento entre 8,7 y 9,3. Se agita 3 h a – 15 °C. Pasado este tiempo y manteniendo la temperatura, se añade HCl 3N hasta tener un pH=6. Dejamos subir la temperatura a t.a. y se elimina el EtOH a presión reducida. Precipita un sólido, lo filtramos y secamos. Se obtienen 17,6 g que se corresponden con el subproducto **2a**. La fase acuosa se extrae con hexano tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. Se obtienen 0,4 g del subproducto **2a**.

Las aguas se llevan a pH=10,2 y extraemos cuatro veces con AcOEt (manteniendo el mismo pH en cada extracción). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Después de secar en una estufa de vacío hasta peso constante se obtienen 43,2 g del producto **2**.

Consideramos que de los 0,414 moles iniciales del dihidrocloruro de la 4,4'-bipiperidina (**1**), 0,047 moles se han transformado en el subproducto **2a** y 0,161 moles en el producto **2**, por lo que quedan 0,206 moles de la 4,4'-bipiperidina **1** en los aproximadamente 500 mL de fase acuosa que tenemos. Sobre esta solución (pH=10,2), se añade EtOH (400 mL) y se enfría a – 15 °C con baño de acetona/CO₂. A continuación a esta temperatura y gota a gota, se añade simultáneamente una solución de Boc₂O (33,3 g, 0,152 mol) en EtOH (280 mL) y otra de NaOH 5N de manera que el pH de la solución esté en todo momento entre 8,7 y 9,3. Se agita 3 h a – 20 °C. Pasado este tiempo y manteniendo la temperatura se añade HCl 3N hasta tener un pH=6. Dejamos subir la temperatura a t.a. y se elimina el EtOH a presión reducida. Precipita un sólido y lo filtramos (subproducto **2a**). La fase acuosa se extrae con hexano tres veces. Las aguas se llevan a pH=10,2 y extraemos cuatro veces con AcOEt (manteniendo el mismo pH en cada extracción). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida. Después de secar en una estufa de vacío hasta peso constante se obtienen 19 g del producto **2**. PESO TOTAL: 62,2 g (Rdto: 74,6 %)

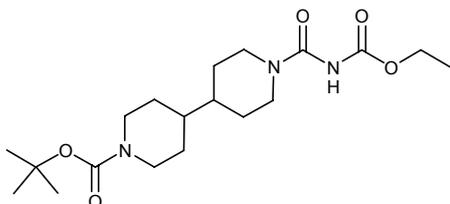
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.10 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (m, 6H).

IR (KBr) ν_{max}=3333, 2905, 1677, 1448, 1365, 1323, 1023, 834

1,1'-bis(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina (**2a**)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (m, 4H), 2.63 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.20 (m, 6H).

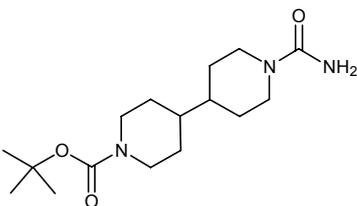
2. Síntesis de la N-etoxicarbonil-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]carbotoioamida (**3**)



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se prepara una solución de NaSCN (4,1g, 0,05 mol) en CH_3CN (45 mL) y se añade la quinoleína (0,18 mL). La solución se enfría a 0 °C, y a continuación se añade clorofornato de etilo (3,6 mL, 0,037 mol) gota a gota. La mezcla resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C mediante un baño de hielo, se añade una suspensión de 1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina (**2**) (10 g, 0,037 mol) en CH_3CN (90 mL) y la mezcla resultante se mantiene en agitación, a temperatura ambiente durante 18 h, y seguidamente se calienta a reflujo durante 1h. Después de concentrar la mezcla a la mitad de su volumen, se añade agua (50 mL), y la mezcla se agita 0,5 h a 0 °C. El sólido blanco formado se recoge por filtración y se seca en una estufa de vacío. Se obtienen 11,4 g (rdto: 77%) del producto **3**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.10 (m, 4H), 3.10 (t ancho, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.460 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.16 (m, 4H).

3. Síntesis de la [1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]carbotoioamida (**4**)



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se prepara una solución de N-etoxicarbonil-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]carbotoioamida (**3**) (10 g, 0,025 mol) y K_2CO_3 (17 g, 0,12 mol) en EtOH (60 mL) y se calienta a reflujo durante 18 h. Pasado este tiempo, se lleva la solución a pH=7 con HCl 3N. Se mantiene la solución a 4 °C durante 24 h. El sólido formado se recoge por filtración y se seca en una estufa de vacío provista de P_2O_5 . Se obtienen 7,0 g (rdto: 86 %) del producto **4**.

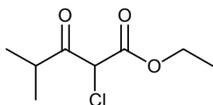
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 5.69 (s ancho, 2H), 4.58 (s ancho, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.99 (t ancho, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.63 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (m, 6H).

IR (KBr) ν_{max} =3398, 3283, 3183, 2938, 1682, 1618, 1514, 1362, 1160

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_2S$ = C, 58.68 %; H, 8.93 %, N, 12.83 %. Análisis encontrado: C, 58.14 %, H, 9.00 %, N, 12.57 %.

Pf = 167.8-167.8 °C

4. Síntesis del 2-cloro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (5).

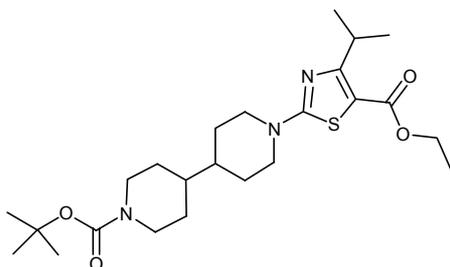


En un matraz provisto de refrigerante y salida de gases con $CaCl_2$, se dispone el 4-metilo-3-oxopentanoato de etilo (117 g, 0,74 mol) y cloruro de sulfurilo (62,7 mL, 0,77 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y 3 h más bajo presión reducida. El residuo fue destilado bajo aspiración de 2-3 Torr ($t=68-72$ °C) para dar el compuesto **5** como un aceite claro (139,7 g, 94 %).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 4.92 (s, 1H), 4.22 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.06 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.14 (m, 6H).

IR (KBr) ν_{max} = 2978, 1725, 1634, 1338, 1256, 1096

5. Síntesis del 2-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]isopropiltiazol-5-carboxilato de etilo (6)

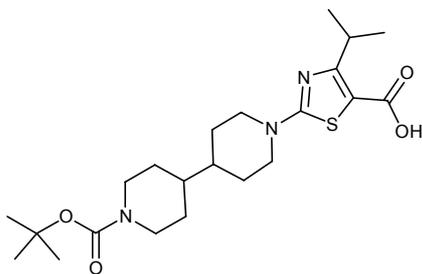


En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se prepara una solución de la [1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]carbotoioamida (**4**), (10 g, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL). Se añade 2-cloro-4-metil-3-oxopentanoato de etilo (7 g, 36 mmol) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación se calienta a 50 °C durante 2 h. Después de atemperar la solución, se lava con $NaHCO_3$ 0,2 M (100 mL) y la fase acuosa se extrae dos veces con CH_2Cl_2 . Las fracciones orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente. Se obtienen 21 g de un aceite que fue cristalizado con hexano caliente (150 mL) para dar 11,2 g (80 %) del compuesto **6** en forma de sólido blanco.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 4.18 (m, 7H), 3.83 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.15-1.30 (señal compleja, 15H).

IR (KBr) ν_{max} =2975, 1742, 1689, 1515, 1365, 1247

6. Síntesis del ácido 2-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina-1-il]-4-isopropiltiazol-5-carboxílico (7)



Una solución de **6** (23,6 g, 0,05 mol) en EtOH (150 mL) y NaOH 5N (150 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriar y evaporar el EtOH, se formó una pasta de color claro en la solución acuosa. Entonces, a esta suspensión enfriada (-10 °C) se añadió HCl 3N para llevar el pH a 7 y NaHSO₄ 20 % para llevarlo a pH=6.

Todavía queda una pasta, que empieza a solubilizarse al añadir AcOEt (80 mL). Ahora, el pH es 7-8 y se lleva de nuevo a pH=6 (en este punto aparece un abundante sólido blanco y si el pH se lleva a valores inferiores a 6 la suspensión empieza a hacerse más clara). La agitación se continuó durante media hora y el sólido blanco formado se filtró, se suspendió en agua y se filtró de nuevo. Finalmente, se suspendió en AcOEt y se filtró y secó para dar el ácido **7** (17 g, 80%) de un sólido color *beige*.

Es importante mantener la temperatura por debajo de 0 °C durante todo el proceso para evitar la formación de la descarboxilación del producto **6a** (Rf=0,6 en Hex:AcOEt 1:1 (Rf de **6** es 0,40)). El lavado del producto final con AcOEt lo elimina.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.91 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.14 (m, 6H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 6H).

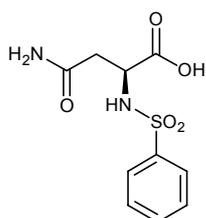
IR (KBr) ν_{max}=3431, 3147, 2942, 1691, 1671, 1519, 1460, 1252, 1197.

Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₅N₃O₄S·0.5H₂O = C, 59.03 %; H, 8.33 %, N, 9.39 %.
Análisis encontrado: C, 58.99 %, H, 8.36 %, N, 9.47 %.

2-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidina-1-il]-4-isopropiltiazol (**6a**).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.12 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.06 (d ancho, J=12.9 Hz, 2H), 2.98 (m, 3H), 2.69 (t ancho, J=12.3 Hz, 2H) 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (m, 12H).

7. Síntesis de la Nα-bencenosulfonil-L-asparagina (8)



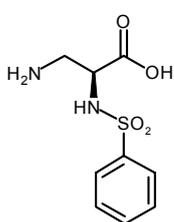
A una mezcla de L-asparagina (157 g, 1,18 mol) en una solución de NaOH (53,4 g) en 785 mL de agua y 785 mL de dioxano, enfriada con un baño de hielo, se añadió gota a gota cloruro de benzenosulfonilo (230,8 g, 1,3 mol), manteniendo siempre la temperatura interior por debajo de 3 °C. Acabada la adición, se añadió una cantidad adicional de NaOH (53,3 g) en 785 mL de agua, manteniendo la temperatura interior por debajo de 7 °C. La mezcla de la reacción se

agitó a esta temperatura durante 1h. Entonces se eliminó el dioxano y la solución resultante se extrajo con AcOEt y la fase acuosa se llevó a pH=3 con HCl concentrado. El precipitado blanco formado se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó para conseguir 273 g (84%) del ácido **11**.

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 4.66 (s, 4H), 4.17 (m, 1H), 2.64 (dd, J=15.2 Hz, J=5.1 Hz, 1H), 2.54 (dd, J=15.2 Hz, J=7.9 Hz, 1H).

IR (KBr) ν_{\max} =3259, 3088, 1723, 1646, 1582, 1425, 1326, 1220, 1167

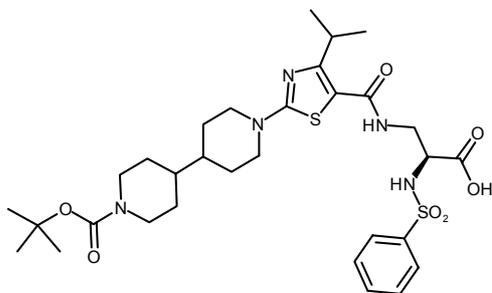
8. Síntesis del ácido 3-amino-2(S)-(bencenosulfonilamino)propiónico (**9**)



A una solución de NaOH (292 g, 7,3 mol) en 1,126 L de agua, enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota Br₂ (66,3 mL, 1,29 mol) y la solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Seguidamente, una solución fría preparada con **8** (270 g, 0,99 mol), NaOH (71,4 g) y 890 mL de agua fue añadida poco a poco, y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 30 min a 90 °C. La solución resultante se dejó enfriar, se acidificó hasta pH=6,8 con HCl concentrado, manteniendo la temperatura interior entre 17-25 °C, y se dejó en reposo a 4 °C durante 2 días. El sólido blanco formado se recogió por centrifugación, para conseguir 260 g de un sólido blanco que se recristalizó en 1,2 L de agua caliente. Después de permanecer a 4 °C durante dos días, el sólido formado se centrifugó (no se lavó con agua dada su elevada solubilidad en ésta cuando está húmedo) y se secó para dar 133 g (55 %) de **9**.

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 4.68 (s, 4H), 3.79 (m, 1H), 3.28 (dd, J=13.1 Hz, J=4.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=13.1 Hz, J=8.8 Hz, 1H).

9. Síntesis del ácido 2(S)-(bencenosulfonilamino)-3-[N-[[2-[1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4'-bipiperidin-1-il]-4-isopropiltiazol-5-il]carbonil]amino]propionico (**12**)



A una suspensión de **7** (10 g, 22,8 mmol) en CHCl₃ (300 mL) se añadió N-hidroxisuccinimida (2,6 g, 22,6 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, y se adicionó la N,N'-diclohexilcarbodiimida (4,6 g, 22,9 mmol). Se agitó a t.a. durante 5 h y se siguió la evolución de la reacción CCF (hexano:AcOEt 1:1), y después de este tiempo se vio que la reacción se había completado (Rf=0,35 para **12a** y Rf=0,4 para **7**).

El sólido formado (N,N'-diclohexilurea) se separó mediante filtración. La solución filtrada se concentró sin llevar a sequedad. Se adicionaron 100 mL de hexano y se formó una

pasta. El solvente se decantó. La pasta se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto **12a** como un sólido blanco (12,5 g, rdt: 100%).

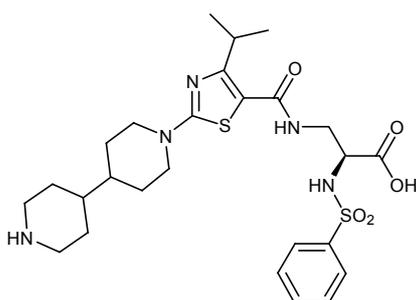
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.15 (m, 4H), 3.69 (m, 1H), 3.05 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.65 (t ancho, J=11.9 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15-1.30 (m, 6H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 6H).

En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón, se suspendió el aminoácido **9** (2,3 g, 0,0098 mol) en CH₃CN (75 mL) y se añadió DIEA (4 mL, 0,023 mol). A continuación se adicionó una solución del intermedio **12a** (5,1 g, 0,0095 mol) en CH₃CN (50 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo 4h. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente y el residuo se suspendió en H₂O (50 mL). Se añadió NaHSO₄ 20 % hasta llegar a un pH=4 y entonces se extrajo tres veces con CHCl₃. La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró el disolvente. El crudo, se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:3:1, y 10:5:1, Rf=0.40) para dar el compuesto **12** como un sólido blanco (4 g, 64 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J=7 Hz, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.76 (s ancho, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (m, 6H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 6H).

IR (KBr) ν_{max}=3218, 2933, 1689, 1609, 1508, 1365, 1282, 1162

10. Síntesis del ácido 2(S)-(bencenosulfonilamino)-3-[N-[[2-(4,4'-bipiperidin-1-il)-4-isopropiltiazol-5-il]carbonil]amino]propionico (UR-12947)



Una suspensión de **8** (8 g, 12 mmol) en THF (48 mL) y HCl 3N (48 mL) se agitó a temperatura ambiente 18 h. Después de evaporar a sequedad se añadió agua y la solución resultante se extrajo con AcOEt (para eliminar subproductos ácidos o neutros). Para llevar a pH=7 se añadió NaOH 2N y la mezcla resultante se calentó a 50 °C hasta que la pasta inicial se transformó en un sólido

blanco (aproximadamente 30 min). Éste se filtró todavía caliente, se suspendió en acetona y se filtró de nuevo. Después de secar, se obtuvieron 4,5 g (67%) de 98% de pureza por HPLC.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.85 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.59 (m, 3H), 4.86 (s, 3H), 4.18 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.42 (m, 6H), 3.01 (t, J=11.7 Hz, 2H), 2.02 (d, J=11.7 Hz, 4H), 1.53 (m, 6H), 1.37 (d, J=6.7 Hz, 6H).

IR (KBr) ν_{max}=3511, 3434, 2851, 1623, 1496, 1460, 1327, 1267, 1000.

Análisis elemental calculado para $C_{26}H_{37}N_5O_5S_2 \cdot H_2O$ = C, 53.68 %; H, 6.76 %, N, 12.04 %, S, 11.02 %. Análisis encontrado: C, 53.71 %, H, 6.94 %, N, 11.96 %, S, 10.87 %.

Pf = 241.6-243.8 °C

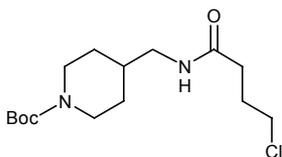
$[\alpha]_D^{25}(C=0.5, HCl\ 1N) = +19.0^\circ$

PARTE II: SÍNTESIS DE ANTAGONISTAS DE LA VLA-4

1.1 PREPARACIÓN DE LAS AMINAS NHR_2R_3

1.1 Preparación del hidrocloruro de 4-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)piperidina (7).

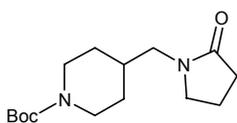
1.1.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(3-cloropropilcarbonilaminometil)piperidina (5)



Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (7 g, 33 mmol) y de NEt_3 (5,46 mL, 39 mmol) en $CHCl_3$ (250 mL), enfriada a 0 °C, se añade gota a gota y bajo atmósfera de argón una solución de cloruro de 4-clorobutanoílo (3,66 mL, 33 mmol) en $CHCl_3$ (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra el disolvente. El residuo se trata con $NaHCO_3$ 0,2 M y $CHCl_3$. Se separan las fases, la fase acuosa se reextrae con $CHCl_3$ y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 5.81 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.66 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.10 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.40. (s, 9H), 1.08 (m, 2H).

1.1.2 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (6)



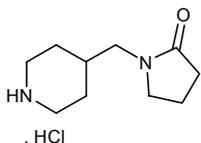
Sobre una solución del compuesto **5** obtenido en el apartado 1.1.1 (10,5 g, 33 mmol) en DMF (160 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente *tert*-butóxido de potasio (3,8 g, 34 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a sequedad y se trata con tampón fosfato (pH=7,8) y $CHCl_3$. Se separan las fases, la fase acuosa se reextrae con $CHCl_3$ y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. Se obtiene un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas $CH_2Cl_2/MeOH$ de polaridad creciente. Se obtienen 4,3 g del compuesto deseado (rto: 31%).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 4.05 (m, 2H), 3.35 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.64 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

1.1.3 Método general para la desprotección de *tert*-butoxicarbonilaminas

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se mezcla 1 equivalente de la amina que se pretende desproteger y un volumen determinado de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. y se concentra a sequedad mediante la adición de CH₂Cl₂ al final de la evaporación. Se obtiene un crudo en forma de hidrocloreuro que se usa en los pasos posteriores sin ninguna purificación adicional.

1.1.4 Síntesis del hidrocloreuro de 4-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)piperidina (7).

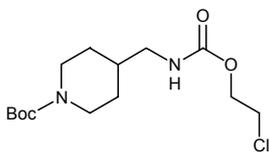


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 4,3 g, (11 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (6) y 30 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtienen 2,4 g del compuesto titular (rto: cuantitativo).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 4.50 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.49 (m, 2H).

1.2 Preparación del hidrocloreuro de 4-[(2-oxazolidin-3-il)metil]piperidina (10).

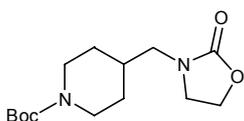
1.2.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina (8)



Se prepara empleando el procedimiento descrito en el apartado 1.1.1, a partir de 5 g (23,3 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y 3,90 mL (28 mmol) de trietilamina disueltos en 30 mL de CH₂Cl₂. Se añaden 2,48 mL (24 mmol) de cloroformiato de 2-cloroetilo y se agita 18 h a temperatura ambiente. Una vez hecho el tratamiento descrito en el apartado 1.1.1 se obtienen 5,86 g (78,3 % de rendimiento) del compuesto 8.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.88 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.67 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.64 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.2.2 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2-oxazolidin-3-il)metil]piperidina (9)

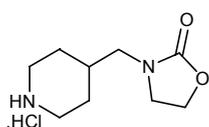


Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(2-cloroetoxicarbonilaminometil)piperidina (8) (4 g, 12 mmol) en DMF (60 mL) se añade lentamente y bajo atmósfera de argón, hidruro sódico al 50% (0.6 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante una noche. Se añaden unas gotas de H₂O y se evapora la mezcla a sequedad. El residuo se reparte entre una solución tampón fosfato (pH =

7,8) y CH_2Cl_2 , se separan las fases, la fase acuosa se reextrae con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 2,1 g del compuesto **9** (rto: 60%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.32 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.57 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.69 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (m, 2H).

1.2.3 Síntesis del hidrocloreto de 4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidina (**10**).

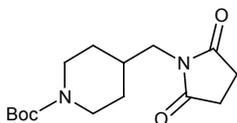


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,13 g, (7,5 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2-oxazolidin-3-il)metil]piperidina (**9**) y 20 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **10** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 4.34 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

1.3 Preparación del hidrocloreto de 4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (**12**)

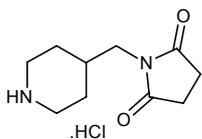
1.3.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (**11**)



Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (5 g, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añade, lentamente y bajo atmósfera de argón, anhídrido succínico (4,7 g, 46 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se adiciona lentamente N,N'-carbonildiimidazol (7,4 g, 46 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se trata con H_2O y AcOEt. Se filtra, se separan las fases y la fase orgánica se lava con solución de NaHSO_4 al 40%. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra, obteniéndose 5,9 g del compuesto deseado (rto: 87%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.09 (m, 2H), 3.41 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.64 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (m, 2H).

1.3.2 Síntesis del hidrocloreto de 4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (**12**)

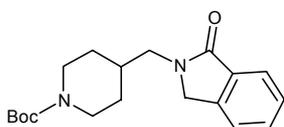


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 5,9 g, (20 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidina (**11**) y 30 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **12** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 3.88 (s, 2H), 3.41 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.33 (d ancho, J = 12.8 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.71 (s, 4H), 1.90 (m, 3H), 1.51 (m, 2H).

1.4 Preparación del hidrocloreuro de 2-(4-piperidilmetil)isoindolin-1-ona (**14**).

1.4.1 Síntesis de la 2-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]isoindolin-1-ona (**13**).

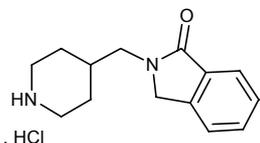


Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (6 g, 28 mmol) y de ácido 2-formilbenzoico (4,8 g, 32 mmol) en MeOH (53 mL) y H₂O (5,3 mL) se añade lentamente cianoborohidruro de sodio (2,64 g, 42 mmol) y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante una noche. Se añade NaOH al 10% (6,3 mL) y se evapora el MeOH. Se extrae con AcOEt y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando AcOEt como eluyente. Se obtienen 2,15 g del compuesto deseado (rto: 20,3%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.82 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.67 (t ancho, J=12.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (m, 2H).

IR (KBr) ν_{max}=3436, 2924, 1685, 1420, 1365, 1300, 1243, 1159, 735.

1.4.2 Síntesis del hidrocloreuro de 2-(4-piperidilmetil)isoindolin-1-ona (**14**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,5 g, (6,5 mmol) de 2-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]isoindolin-1-ona (**13**), en 15 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **14** en un rendimiento cuantitativo.

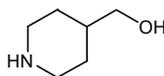
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.76 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.58 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.98 (t ancho, J = 12.3 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.92 (d ancho, J = 14.2 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H).

1.5 Preparación de aminas terciarias vía alquilación

1.5.1 Preparación de los mesilatos

1.5.1.1 Preparación del mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo (18)

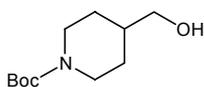
1.5.1.1.1 Síntesis del 4-piperidilmetanol (15)



Sobre una mezcla de 8,82 g (0,232 mol) de LiAlH_4 y 125 mL de THF enfriada a 0 °C se añade gota a gota y bajo atmósfera de argón, una solución de isonipecotato de etilo (18 mL, 0,117 mol) en THF (325 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Lentamente se añade, a 0 °C, una mezcla de 12 mL de H_2O y 25 mL de THF, seguida de una mezcla de 10 mL de NaOH al 15% y 32,4 mL de H_2O . La mezcla resultante se filtra, lavando con THF, y se evapora el disolvente. El residuo se reparte en H_2O y CHCl_3 , se separan las fases, la fase acuosa se extrae con CHCl_3 y las fases orgánicas juntas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. Se obtienen 13,4 g del producto deseado (rto: 100 %).

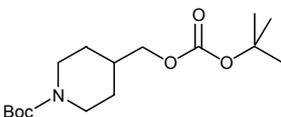
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.47 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.60 (td $J=12.1$ Hz, $J=2.1$ Hz, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.12 (m, 2H).

1.5.1.1.2 Síntesis del (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol (17)



Sobre una solución de 4-piperidilmetanol (15) (15,3 g, 133 mmol) en DMF (160 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona dicarbonato de di-*tert*-butilo (29 g, 133 mmol) disuelto en DMF (80 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el análisis del crudo determina que se trata mayoritariamente del intermedio 16

Intermedio 1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil *tert*-butil carbonato (16)

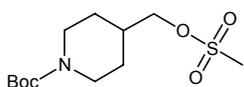


$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.11 (m, 2H), 3.98 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.68 (t ancho, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (m, 2H).

El intermedio 16 se disuelve en una mezcla de THF (100 mL), MeOH (100 mL), y NaOH 1N (100 mL) que se agita a temperatura ambiente 18 h. Se evapora la fase orgánica y la acuosa se extrae con CHCl_3 tres veces. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se obtienen 23,0 g del compuesto 17 (rto: 80%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.09 (m, 2H), 3.46 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.67 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (m, 2H).

1.5.1.1.3 Síntesis del mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo (**18**)

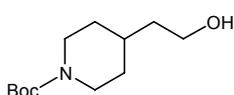


Sobre una solución de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol (**17**) (6,8 g, 31 mmol) y DIEA (5,75 mL, 33 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota cloruro de mesilo (2,4 mL, 31 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, se trata con H₂O, se separan las fases y la fase acuosa se reextrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran, obteniéndose el compuesto **18** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.12 (d ancho, J = 11.8 Hz, 2 H), 4.04 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69 (t ancho, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 1.72 (d ancho, J = 12.9 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.25 (m, 2 H).

1.5.1.2 Preparación del mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (**20**).

1.5.1.2.1 Preparación del 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etanol (**19**)

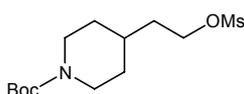


Sobre una solución de 4-piperidiletanol (9,63 g, 74,5 mmol) en DMF (100 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona dicarbonato de di-*tert*-butilo (16,26 g, 74,5 mmol) disuelto en DMF (60 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo se reparte entre AcOEt y H₂O tres veces. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se obtienen 15,1 g del producto deseado (rto: 88%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.08 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.68 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.44. (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

IR (KBr) ν_{max}=3434, 2927, 1694, 1671, 1427, 1366, 1248, 1168.

1.5.1.2.2 Síntesis del mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (**20**).



Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado 1.5.1.1.3 pero partiendo de 7,5 g (32,7 mmol) de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etanol (**19**), 2,6 mL de cloruro de mesilo, y 4,6 mL (32,7 mmol) de NEt₃ en 180 mL de CHCl₃, se obtiene el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.28 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.69 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.45. (s, 9H), 1.16 (m, 2H).

1.5.2 Metodologías generales para la alquilación de aminas secundarias.

1.5.2.1 Método A: alquilación en CHCl_3 usando NEt_3 como base

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 2 equivalentes de la amina secundaria a alquilar y 2 equivalentes de trietilamina disueltos en CHCl_3 . A 0 °C se añade gota a gota una solución que contiene 1 equivalente del mesilato disuelto en CHCl_3 . Se agita a temperatura ambiente 18 h y se trata la reacción diluyendo con CHCl_3 y lavando con H_2O tres veces. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se analiza.

1.5.2.2 Método B: alquilación en THF usando NaH como base

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se suspenden 2 equivalentes de NaH 55 % en THF anhidro. A 0 °C se añade gota a gota una solución que contiene 2 equivalentes de la amina secundaria a alquilar en THF. Se agita 30 min a temperatura ambiente y de nuevo a 0 °C se añade gota a gota una solución que contiene 1 equivalente del mesilato disuelto en THF. Se agita a temperatura ambiente 18 h y se trata la reacción añadiendo unos mL de H_2O (para destruir el exceso de NaH sin reaccionar). A continuación se evapora el THF y la solución acuosa resultante se extrae con CHCl_3 tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se analiza.

1.5.2.3 Método C: alquilación en NMP

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 2 equivalentes de la amina secundaria a alquilar y 1 equivalente del mesilato disueltos en NMP. Se agita a 85 °C durante 72 h. Se destila la NMP y el crudo se reparte entre CHCl_3 y una solución de NaHCO_3 0,2 M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

1.5.2.4 Método D: alquilación en MEK usando KI y Na_2CO_3 como base

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 2 equivalentes de Na_2CO_3 , 0,06 equivalentes de KI y 2 equivalentes de la amina secundaria a alquilar en metiletilcetona. A 0 °C, se añade gota a gota una solución que contiene 1 equivalente del mesilato disuelto en metiletilcetona. Se agita a reflujo durante 18 h. El precipitado se separa por filtración y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El crudo se

reparte entre CHCl_3 y una solución de NaHCO_3 0,2M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

1.5.2.5 Método E: alquilación usando la amina secundaria como base y como disolvente

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se dispone 1 equivalente del mesilato disuelto en la amina secundaria a alquilar. Se calienta a reflujo durante 18 h. Pasado este tiempo se elimina el exceso de amina evaporándola a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente

1.5.3 Síntesis del trihidrocloruro de 1-metil-4-[(4-piperidinil)metil]piperazina (27)

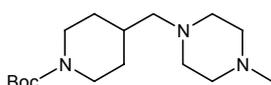
1.5.3.1 Intento de síntesis de la 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-piperazina (21) utilizando el método A

Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.5.2.1 a partir de 0,75 mL (6,8 mmol) de morfolina y 0,95 mL (6,8 mmol) de trietilamina en 20 mL de CHCl_3 . A 0 °C se añade 1 g (3,48 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.1 sólo se recuperó el mesilato de partida **18**.

1.5.3.2 Intento de síntesis de la 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-piperazina (21) utilizando el método B

Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.5.2.2 a partir de 0,75 mL (6,8 mmol) de 1-metilpiperazina y 296 mg (6,8 mmol) de NaH 55 % en 15 mL de THF. A 0 °C se añade 1 g (3,48 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de THF. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.2 sólo se recuperó el mesilato de partida **18**.

1.5.3.3 Síntesis de la 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]piperazina (21) utilizando el método C



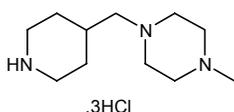
Se prepara siguiendo el método C del apartado 1.5.2.3 a partir de 1,0 g, (3,48 mmol) de mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo **18** y 0,75 mL (6,8 mmol) de 1-metilpiperazina en 10 mL de NMP. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.3 se obtienen 0,61 g del compuesto deseado (rto. 62%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.07 (m, 2H), 2.66 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.41 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (d, $J=7$ Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.44. (s, 9H), 1.11 (m, 2H).

1.5.3.4 Síntesis de la 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]piperazina (21) utilizando el método E

Se prepara siguiendo el método E del apartado 1.5.2.5 a partir de 2,0 g, (6,8 mmol) de mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo **18** en 4 mL de 1-metilpiperazina. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.5 se obtienen 1,64 g del compuesto deseado (rto: 81%)

1.5.3.5 Síntesis del trihidrocloruro de 1-metil-4-[(4-piperidinil)metil]piperazina (27).

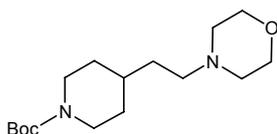


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1.64 g, (5.5 mmol) de 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]piperazina (**21**) en 8 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **27** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 4.84 (s, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.31 (m, 8H), 3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.51 (m, 2H).

1.5.4 Preparación del dihidrocloruro de N-[2-(4-piperidil)etil]morfolina (28)

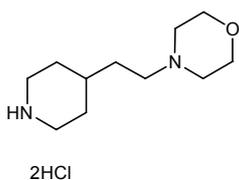
1.5.4.1 Síntesis de la N-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]morfolina (22) empleando el método D



Se prepara siguiendo el método D del apartado 1.5.2.4 a partir de morfolina (0,56 mL, 6,5 mmol), Na₂CO₃ (0,68 g, 6,5 mmol), KI (36 mg) y metiletilcetona (50 mL). Se añade el mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (**20**), (1 g, 3,25 mmol) y se procede según el método D. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.4 se obtienen 0,65 g del compuesto **22** (rto: 67%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.07 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.69 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.45. (s, 9H), 1.40-1.50 (m, 3H), 1.15 (m, 2H).

1.5.4.2 Síntesis del dihidrocloruro de N-[2-(4-piperidil)etil]morfolina (28)

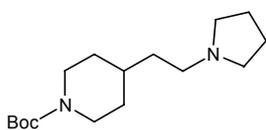


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,65 g, (2,2 mmol) de N-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]morfolina (**22**) en 8 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **28** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 4.83 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 1.98 (d ancho, J = 14.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.49 (m, 2H).

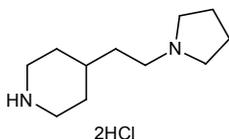
1.5.5 Preparación del dihidrocloruro de 4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (**30**)

1.5.5.1 Síntesis del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (**24**) empleando el método E



Se prepara siguiendo el método E del apartado 1.5.2.5 a partir de 0,7 g, (2,2 mmol) de mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (**20**) en 6 mL de pirrolidina. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.5 se obtienen 0,52 g del compuesto deseado (rto: 77%)

1.5.5.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (**30**)

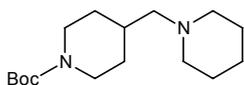


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,52 g, (1,8 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidina (**24**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **30** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 4.79 (s, 3H), 3.41 (d ancho, J = 12.8 Hz, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.49 (m, 2H).

1.5.6 Preparación del dihidrocloruro de 4-(1-piperidilmetil)piperidina (**31**)

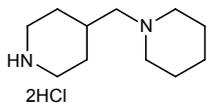
1.5.6.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(1-piperidilmetil)piperidina (**25**) empleando el método E



Se prepara siguiendo el método E del apartado 1.5.2.5 a partir de 0,7 g, (2,4 mmol) de mesilato de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metilo **18** en 3 mL de piperidina. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.5 se obtienen el compuesto deseado en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.05 (m, 2H), 2.67 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.29 (m, 4H), 2.10 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 7H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.5.6.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-(1-piperidilmetil)piperidina (31)

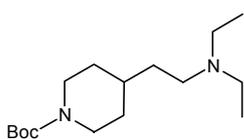


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,52 g, (1,8 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(1-piperidilmetil)piperidina (**25**) en 6 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **31** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.7 (m, 4H), 1.45 (m, 2H).

1.5.7 Preparación del dihidrocloruro de 4-(2-dietilaminoetil)piperidina (32)

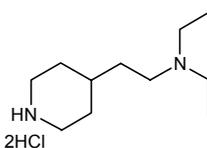
1.5.7.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-dietilaminoetil)piperidina (26) empleando el método E



Se prepara siguiendo el método E del apartado 1.5.2.5 a partir de 0,7 g, (2,2 mmol) de mesilato de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etilo (**20**) en 6 mL de dietilamina. Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.5 se obtienen 0,54 g (rto: 85 %) del compuesto **26**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.05 (m, 2H), 2.67 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.51 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.41 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).

1.5.7.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-(2-dietilaminoetil)piperidina (32)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,54 g, (1,9 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-dietilaminoetil)piperidina (**26**) en 6 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **32** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 4.79 (s, 3H), 3.38 (d ancho, $J = 10.5$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 1.99 (d ancho, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

1.5.8 Intentos de síntesis de la 4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]morfolina

1.5.8.1 Intento empleando el método A

Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.5.2.1 a partir de 1,18 mL (13,6 mmol) de morfolina y 1,9 mL (13,6 mmol) de trietilamina en 40 mL de CHCl_3 . A 0 °C se añade 2 g (6,8 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.1 sólo se recuperó el mesilato de partida **18**.

1.5.8.2 Intento empleando el método B

Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.5.2.2 a partir de 0,59 mL (6,8 mmol) de morfolina y 296 mg (6,8 mmol) de NaH 55 % en 15 mL de THF. A 0 °C se añade 1 g (3,48 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de THF. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.2 sólo se recuperó el mesilato de partida **18**.

1.5.8.3. Intento empleando el método D

Se prepara siguiendo el método D del apartado 1.5.2.4 a partir de morfolina (0,4 mL, 4,6 mmol), Na_2CO_3 (0,5 g, 4,6 mmol), KI (26 mg) y metiletilcetona (35 mL). Se añade el mesilato **18**, (0,67 g, 2,3 mmol) y se procede según el método D. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.4 sólo se recuperó el mesilato de partida **18**.

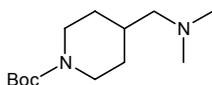
1.5.9 Intento de síntesis de la 4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-1-formilpiperazina empleando el método D

Se prepara siguiendo el método D del apartado 1.5.2.4 a partir de 1-formilpiperazina (0,75 mL, 6,5 mmol), Na_2CO_3 (0,68 g, 6,5 mmol), KI (36 mg) y metiletilcetona (35 mL). Se añade el mesilato **20**, (1 g, 3,2 mmol) y se procede según el método D. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.5.2.4 sólo se recuperó el mesilato de partida **20**.

1.6 Preparación de aminas terciarias vía aminación reductiva

1.6.1. Síntesis del dihidrocloruro de 4-(dimetilaminometil)piperidina (29)

1.6.1.2 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(dimetilaminometil)piperidina (23) vía aminación reductiva



Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (5 g, 23,3 mmol) en acetonitrilo, se añade formaldehído al 37% en H_2O (17,5 mL, 233,3 mmol), cianoborohidruro de sodio (4,4 g, 70,0 mmol), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se lleva a pH neutro mediante la adición de ácido acético glacial (2,3 mL) y se agita durante 45 min. Se concentra a sequedad y el residuo

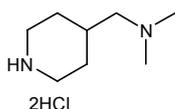
se trata con NaOH 2N y se extrae con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 851 mg del producto deseado (rto: 9%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.05 (m, 2H), 2.69 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.07 (m, 2H).

1.6.1.3. Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(dimetilaminometil)piperidina (23) empleando el método de alquilación E

Se prepara siguiendo el método E del apartado 1.5.2.5 a partir de 2 g, (6,8 mmol) del mesilato **18** en 5 mL de dimetilamina (solución 40 % en H_2O). Después del tratamiento y la purificación descrito en el apartado 1.5.2.5 se obtienen 1.15 g (rto: 69,7 %) del compuesto **23**

1.6.1.4. Síntesis del dihidrocloruro de 4-(dimetilaminometil)piperidina (29)

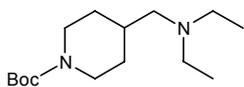


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,15 g, (4,7 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(dimetilaminometil)piperidina (**23**) en 8 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **29** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CDCl}_3$) δ (TMS): 4.17 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

1.6.2 Preparación del dihidrocloruro de 4-(dietilaminometil)piperidina (37)

1.6.2.1 Síntesis del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(dietilaminometil)piperidina (36) vía aminación reductiva

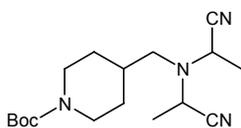


Se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado 1.6.1.2 a partir de 5 g (23,3 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina, 5,14 g (116,65 mmol) de acetaldehído en 73 mL de acetonitrilo. Se añaden 2,34 g (37,3 mmol) de NaBH_3CN y se lleva a cabo el tratamiento y las purificaciones descritas en el apartado 1.6.1.2. Se obtienen 1,1 g (rendimiento del 17%) del intermedio **36**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (m, 2H), 2.81 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 2.67 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.52 (d, 6.5 Hz, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.05 (m, 2H).

Además se aísla 1 g de una mezcla de subproductos que se analiza mediante HPLC-MS y la masa del compuesto mayoritario se corresponde con la de la estructura **37a**, y 0,45 g de un compuesto de elevada pureza que se corresponde con la estructura **37b**.

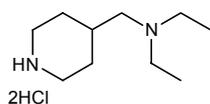
1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-di(1-cianoetil)aminometilpiperidina (**37b**)



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.09 (m, 2H), 3.39 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.61 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (m, 8H).

EM: m/z 321 (MH^+).

1.6.2.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-(dietilaminometil)piperidina (**37**)



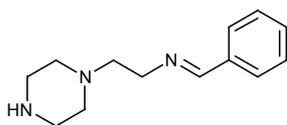
cuantitativo.

Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,15 g, (4,7 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(dietilaminometil)piperidina (**36**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **37** en un rendimiento

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ (TMS): 4.29 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.37 (m, 6H).

1.6.3 Preparación del trihidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (**35**)

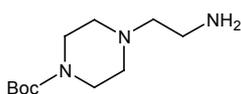
1.6.3.1 Síntesis de la 1-(2-benzilidenaminoetil)piperazina (**33a**)



ambiente y se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Una mezcla de 1-(2-aminoetil)piperazina (10,2 mL, 78,9 mmol), benzaldehído (8,1 mL, 78,9 mmol) y tolueno (100 mL) bajo atmósfera de argón se calienta a reflujo en un Dean-Stark durante una noche. La mezcla resultante se deja enfriar a temperatura

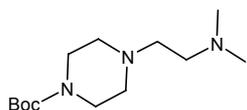
1.6.3.2 Síntesis de la 1-(2-aminoetil)-4-*tert*-butoxicarbonilpiperazina (**33**)



Sobre el crudo obtenido en el apartado anterior, enfriado a 0 °C, se añade lentamente dicarbonato de di-*tert*-butilo (17,2 g, 78,9 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo se trata con solución de KHSO_4 1N. Se lava 3 veces con AcOEt y se basifica en frío con solución de NaOH 2N. Se añade CHCl_3 , se separan las fases, y las fases orgánicas juntas se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentran a sequedad. Se obtiene el compuesto titular en un rendimiento del 77%.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.43 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.39 (m, 6H), 1.56 (s ancho, 2H), 1.44 (s, 9H).

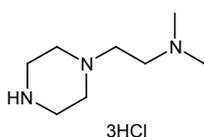
1.6.3.3 Síntesis de la 4-*tert*-butoxicarbonil-1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (**34**)



Se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito en el apartado 1.6.2.1 a partir de 5 g (21,8 mmol) de la 1-(2-aminoetil)-4-*tert*-butoxicarbonilpiperazina (**33**), 6,54 g (218 mmol) de formaldehído en 78 mL de acetonitrilo. Se añaden 4,11 g (65,4 mmol) de NaBH_3CN y se lleva a cabo el tratamiento y las purificaciones descritas en el apartado 1.6.2.1. Se obtienen 2,51 g (rto: 44,7 %) de **34**

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 3.42 (m, 4H), 2.45 (m, 8H), 2.24 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).

1.6.3.4 Síntesis del trihidrocloruro de 1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (**35**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,5 g, (9,7 mmol) de 4-*tert*-butoxicarbonil-1-[2-(dimetilamino)etil]piperazina (**34**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **35** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 10.23 (m, 1H), 9.38 (m, 3H), 4.24 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.76 (s, 6H).

1.7 Preparación de ureas y carbamatos con cloroformiato de fenilo.

1.7.1 Preparación del intermedio acilado con cloroformiato de fenilo

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 1 equivalente de la amina o del alcohol que se pretende acilar y 1 equivalente de NEt_3 en CHCl_3 . A 0 °C se adiciona gota a gota 1 equivalente de cloroformiato de fenilo. Se agita a temperatura ambiente 18 h. Se trata la reacción diluyendo con CHCl_3 y lavando con una solución saturada de NaHCO_3 tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se analiza y si es necesario se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de AcOEt /Hexano de polaridad creciente.

1.7.2 Preparación de las ureas o de los carbamatos mediante aminólisis del intermedio acilado con cloroformiato de fenilo: método A

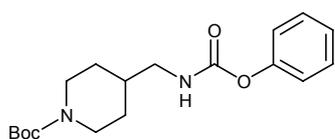
En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 1 equivalente del carbamato o del carbonato de partida disuelto en la amina secundaria que ha de desplazar el fenol del precursor de la correspondiente urea o carbamato. Se calienta a 80 °C durante 18 h. Pasado este tiempo se elimina el exceso de amina evaporándola a presión reducida. El residuo se disuelve en CHCl₃ y se lava con una solución de NaHCO₃ 0.2M tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de AcOEt/MeOH de polaridad creciente.

1.7.3. Preparación de las ureas o de los carbamatos mediante aminolisis del intermedio acilado con cloroformiato de fenilo: método B

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se dispone 1 equivalente del carbamato o del carbonato de partida disuelto en piridina. Se adiciona gota a gota 1 equivalente de la amina secundaria que ha de desplazar el fenol del precursor de la correspondiente urea o carbamato y se calienta a 80 °C durante 18 h. Pasado este tiempo se elimina la piridina evaporándola a presión reducida. El residuo se disuelve en CHCl₃ y se lava con una solución de NaHCO₃ 0.2 M tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de AcOEt/MeOH o de CHCl₃/MeOH de polaridad creciente.

1.8 Preparación del hidrocloreuro de 4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina (40)

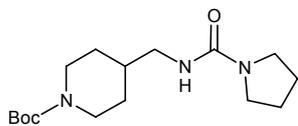
1.8.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxicarbonilaminometil)piperidina (38)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.7.1 a partir de 15 g, (70 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y 9,8 mL (70 mmol) de NEt₃ en 40 mL de CHCl₃. Se adicionan 8,8 mL (70 mmol) de cloroformiato de fenilo. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/Hexano de polaridad creciente como eluyente, descritos en el apartado 1.7.1 se obtienen 9,76 g (rto: 41,7%) del intermedio **38**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.35 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.71 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (m, 2H).

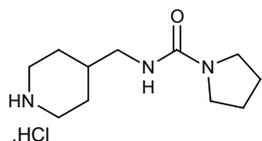
1.8.2 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina (39)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g, (2,9 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxycarbonilaminometil)-piperidina (**38**) en 3 mL de pirrolidina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/MeOH de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 0,78 g del compuesto **39** (rto: 83,7%)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.27 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.67 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.63 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.8.3 Síntesis del hidrocloreto de 4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina (40)

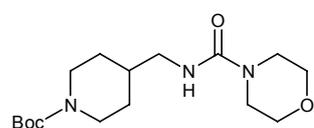


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,78 g, (2,58 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidina (**39**) en 5 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **40** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.78 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.77 (m, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.30 (m, 2H).

1.9 Preparación del hidrocloreto de 4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina (42)

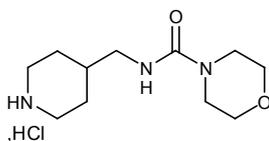
1.9.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina (41)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g, (2,9 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxycarbonilaminometil)piperidina (**38**) en 3 mL de morfolina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de CHCl_3 /MeOH de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 0,95 g del compuesto **41** (rto: 97%)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.53 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.67 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.9.2 Síntesis del hidrocloreto de 4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina (42)

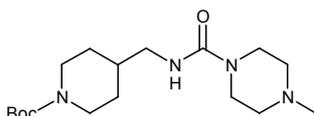


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,95 g, (2,9 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidina (**41**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **42** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.40 (m, 6H), 3.22 (m, 4H), 2.91 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.28 (m, 2H).

1.10 Preparación del dihidrocloreto de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]-piperidina (44)

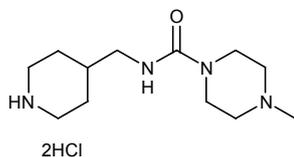
1.10.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]-piperidina (43)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g, (2.9 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxicarbonilaminometil)piperidina (**38**) en 3 mL de 1-metilpiperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 0,54 g del compuesto **43** (rto: 53%)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.52 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.68 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.65 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (m, 2H).

1.10.2 Síntesis del dihidrocloreto de 4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]-piperidina (44)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,54 g, (1,5 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilaminometil]piperidina (**43**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **44** en un rendimiento cuantitativo.

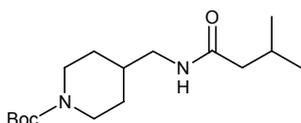
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 10.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.03 (d ancho, J = 14.3 Hz, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.26 (m, 2H).

1.11 Preparación del hidrocloreto de 4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidina (50)

1.11.1 Método general de acilación de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 1 equivalente de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina que se pretende acilar y 1 equivalente de NEt₃ en CHCl₃. A 0 °C se adiciona gota a gota 1 equivalente del agente acilante. Se agita a temperatura ambiente 18 h y se trata la reacción diluyendo con CHCl₃ y lavando con una solución saturada de NaHCO₃ tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se analiza y si es necesario se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de CHCl₃/MeOH de polaridad creciente.

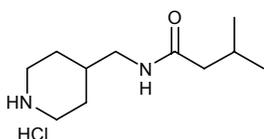
1.11.2 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidina (45)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.11.1 a partir de 5 g, (23,3 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y 3,8 mL (27 mmol) de NEt₃ en 40 mL de CH₂Cl₂. Se adicionan 2,8 mL (23,3 mmol) de cloruro de isopentanoílo. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CH₂Cl₂/MeOH de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.11.1, se obtienen 3,2 g (rto: 46%) del intermedio **45**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 5.64 (s ancho, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.65 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 6H).

1.11.3 Síntesis hidrocloreto de 4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidina (50)

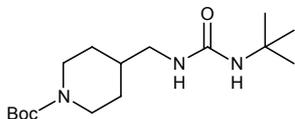


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 3,2 g, (13,6 mmol) de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidina (**45**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **50** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 4.88 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.14 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.96 (t ancho, J = 12.2 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

1.12 Preparación del hidrocloreto de N-*tert*-butil-N'--(4-piperidilmetil)urea (51)

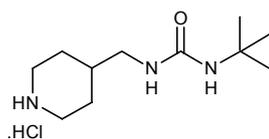
1.2.1 Síntesis de la N-*tert*-butil-N'-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]urea (46)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón se disponen la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (5 g, 23 mmol) en DMF (20 mL) se añade gota a gota el isocianato de *tert*-butilo (2,63 mL, 23 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad obteniéndose un crudo que después de ser analizado se usa directamente en el paso siguiente.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.51 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.66 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.10 (m, 2H).

1.12.2 Síntesis del hidrocloreto de N-*tert*-butil-N'--(4-piperidilmetil)urea (51)

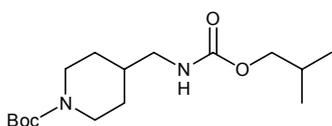


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 23 mmol de la N-*tert*-butil-N'-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]urea (46) en 20 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto 51 en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 4.92 (s, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.31 (s, 9H).

1.13 Preparación del hidrocloreto de (4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo (52)

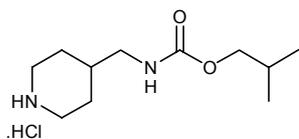
1.13.1 Síntesis del [(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (47)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.11.1 a partir de 5 g, (23,3 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y 3,3 mL (23,3 mmol) de NEt_3 en 20 mL de CHCl_3 . Se adicionan 3 mL (23,3 mmol) de cloroformiato de isobutilo. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.11.1 se obtienen 5,0 g (rto: 68,7 %) del compuesto 47 sin ninguna purificación adicional.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.76 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.66 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.66 (d ancho, $J=10.2$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (m, 2H), 0.92 (m, 6H).

1.13.2 Síntesis del hidrocloreto de (4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo (52)

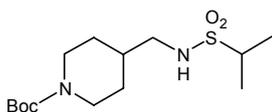


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 5,0 g (16 mmol) del [(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (**47**) en 20 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **52** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.67 (s ancho, 1H), 9.65 (s ancho, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.51 (d ancho, J = 12.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 1 H), 3.10 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

1.14 Preparación del hidrocloreto de N-(4-piperidilmetil)isopropansulfonamida (53)

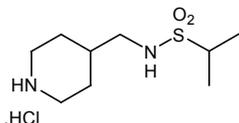
1.14.1 Síntesis de la N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]isopropansulfonamida (48)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.11.1 a partir de 3 g, (14 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y 2 mL (14 mmol) de NEt₃ en 80 mL de CHCl₃. Se adicionan 2 g (14 mmol) de cloruro de isopropilsulfonilo. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.11.1 se purifica primero mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente y se obtienen 1,71 g de un crudo que se vuelve a purificar mediante cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtienen 0,39 g (rto: 8,7 %) del compuesto **48**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.02 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.61 (m., 2H), 1.64 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.09 (m, 2H).

1.14.2 Síntesis del hidrocloreto de N-(4-piperidilmetil)isopropansulfonamida (53)

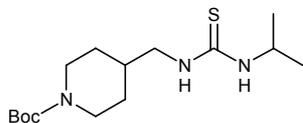


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,39 g (1,2 mmol) del N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]isopropansulfonamida (**48**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **53** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 5.04 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.7 Hz, 6H).

1.15 Preparación del hidrocloreto de N-isopropil-N'-(4-piperidilmetil)tiourea (54)

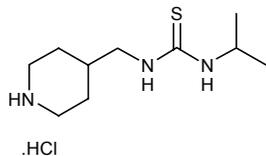
1.15.1 Síntesis de la N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-N'-isopropiltiourea (49)



Sobre una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (3 g, 14 mmol) en THF (20 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota isotiocianato de isopropilo (1,5 mL, 14 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se trata con NaHCO₃ 0,2M. Se separan las fases, la fase acuosa se reextrae con CHCl₃ y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran. El crudo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de CHCl₃/MeOH de polaridad creciente. Se obtienen 2,13 g (rto: 48,2 %) del compuesto **49**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 5.65 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.70 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.13 (m, 2H).

1.15.2 Síntesis del del hidrocloreto de N-isopropil-N'-(4-piperidilmetil)tiourea (54)

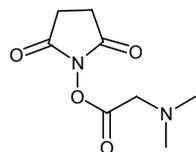


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,13 g (6,75 mmol) del N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-N'-isopropiltiourea (**49**) en 8 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M y 10 mL de MeOH. Se obtiene el compuesto **54** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 4.84 (s, 4H), 4.30 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.96 (t ancho, J = 12.7 Hz, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.43 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

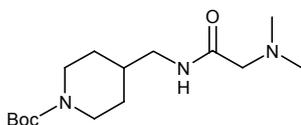
1.16 Preparación del dihidrocloreto de 2-dimetilamino-N-(4-piperidilmetil)acetamida (56)

1.16.1 Síntesis de la N-dimetilaminometilcarboniloxisuccinimida (55a)



En un matraz con atmósfera de argón y agitación magnética donde hemos introducido una solución de hidrocloreto de N,N-dimetilglicina (1,95 g, 14 mmol), trietilamina (3,2 mL, 23 mmol) y N-hidroxisuccinimida (1,61 g, 14 mmol) en CHCl₃ (125 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona DCC (2,9 g, 14 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución del crudo se utiliza directamente en la etapa siguiente.

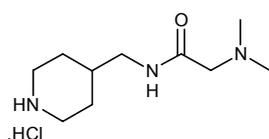
1.16.2 Síntesis de la 2-dimetilamino-N-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)acetamida (55)



En un matraz con atmósfera de argón y agitación magnética donde tenemos 14 mmoles del intermedio **55a** en 60 mL de CHCl_3 obtenidos en el apartado 1.16.1, se añaden 1,95 mL (14 mmol) de NEt_3 y 3 g (14 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)-piperidina. Se agita a temperatura ambiente 18 h. Se trata la reacción diluyendo con CHCl_3 y lavando con una solución de NaHCO_3 0,2M tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente. Se obtienen 2,5 g (rto: 59,6 %) del compuesto **55**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.11 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 6H), 1.63 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.16 (m, 2H).

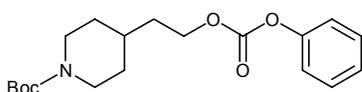
1.16.3 Síntesis del dihidrocloruro de 2-dimetilamino-N-(4-piperidilmetil)acetamida (56)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,5 g (1,67 mmol) de la N-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)-2-dimetilaminoacetamida (**55**) en 5 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **56** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 4.85 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.41 (d ancho, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 1.98 (m, 3H), 1.47 (m, 2H).

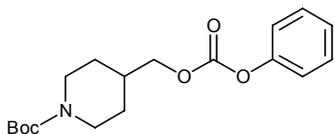
1.17 Síntesis del 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarbonilo)etil]piperidina (57)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.7.1 a partir de 9 g, (39 mmol) de 2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etanol (**19**) y 5,5 mL (39 mmol) de NEt_3 en 50 mL de CHCl_3 . Se adicionan 4,9 mL (39 mmol) de cloroforniato de fenilo. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.1, se obtienen 12,7 g (rto: 93,4%) del intermedio **57**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.32 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.22 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.62 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.6-1.8 (m, 5H), 1.37 (s, 9H), 1.06 (m, 2H).

1.18 Síntesis del 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(fenoxicarboniloximetil)piperidina (58)

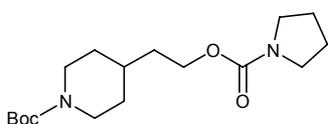


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.7.1 a partir de 4 g, (18,5 mmol) de (1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metanol (17) y 2,6 mL (18,5 mmol) de NEt₃ en 15 mL de CHCl₃. Se adicionan 2,3 mL (18,5 mmol) de cloroformiato de fenilo. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CH₂Cl₂/MeOH de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.1, se obtienen 1,63 g (rto: 26%) del intermedio 58.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.10 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.73 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (m, 2H).

1.19 Preparación del hidrocloreto de 4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina (65)

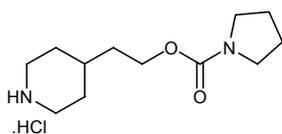
1.19.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina (59)



Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 1,5 g, (4,3 mmol) 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (57) en 10 mL de piridina. Se adicionan 0,36 mL (4,3 mmol) de pirrolidina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/Hexano de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.3 se obtienen 0,49 g (rto: 35%) del intermedio 59.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.10 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.68 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.10 (m, 2H).

1.19.2 Síntesis del hidrocloreto de 4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina (65).

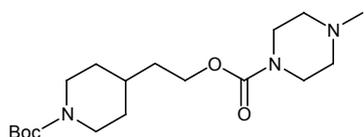


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,49 g (1,5 mmol) de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(1-pirrolidinilcarboniloxi)etil]piperidina (59) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto 65 en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.62 (s ancho, 1H), 9.30 (s ancho, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 1.93 (m, 5H), 1.60 (m, 6H).

1.20 Preparación del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (66)

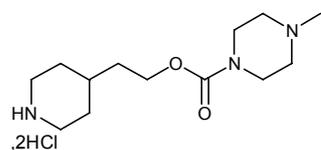
1.20.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (60).



Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 0,8 g, (2,3 mmol) 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 10 mL de piridina. Se adicionan 0,25 mL (2,3 mmol) de 1-metilpiperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/Hexano de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.3 se obtienen 0,31 g (rto: 38%) del intermedio **60**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.13 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.20.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (66)



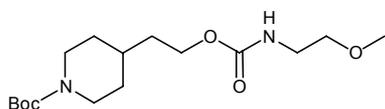
Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,49 g (1,5 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**60**) en 5 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **66** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 11.09 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 4.03 (m, 4 H), 3.3-3.60 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.73 (s, 1.5H), 2.72 (s, 1.5H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.33 (m, 2H).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 4.44 (s, 3H), 4.06 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.58 (m, 3H), 1.45 (m, 2H).

1.21 Preparación del hidrocloreuro de 4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina (67)

1.21.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]-piperidina (61)

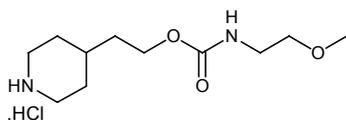


Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 0,8 g, (2,3 mmol) 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 10 mL de piridina. Se

adicionan 0,20 mL (2,3 mmol) de 1-metoxietilamina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/Hexano de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.3 se obtienen 0,38 g (rto: 50%) del intermedio **61**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.98 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (m, 3H).

1.21.2 Síntesis del hidrocloreto de 4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina (**67**)

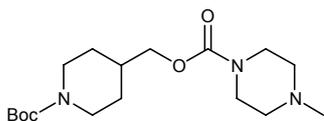


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,38 g (1,1 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidina (**61**) en 5 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **67** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).

1.22 Preparación del dihidrocloreto de 4-[[[4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]metil]-piperidina (**68**)

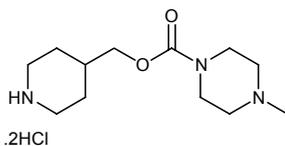
1.22.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[[[4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]metil]-piperidina (**62**)



Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 0,5 g, (1,5 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(fenoxicarboniloximetil)piperidina (**58**) en 10 mL de piridina. Se adicionan 0,17 mL (1,5 mmol) de 1-metilpiperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente, descrito en el apartado 1.7.3 se obtienen 0,4 g (rto: 78,6%) del intermedio **62**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (d ancho, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.70 (t ancho, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (m, 2H).

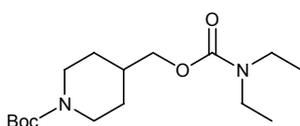
1.22.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-[[4-metilpiperazin-1-il]carboniloxi]metil]-piperidina (68)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,40 g (1,1 mmol) de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[[4-metilpiperazin-1-il]carboniloxi]metil]piperidina (**62**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **68** en un rendimiento cuantitativo. Se utiliza sin analizar en el paso siguiente.

1.23 Preparación del hidrocloreuro de 4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidina (69)

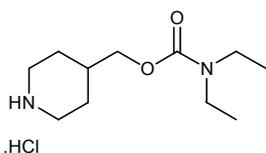
1.23.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidina (63)



Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 0,5 g, (1,5 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fenoxicarboniloximetil)-piperidina (**58**) en 10 mL de piridina. Se adicionan 0,15 mL (1,5 mmol) de dietilamina. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.7.3 se obtienen 0,31 g (rto: 66,2%) del intermedio **63** que se utiliza en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.12 (m, 2H), 3.93 (d, J=6.3 Hz, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.70 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 6H).

1.23.2 Síntesis del hidrocloreuro de 4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidina (69)

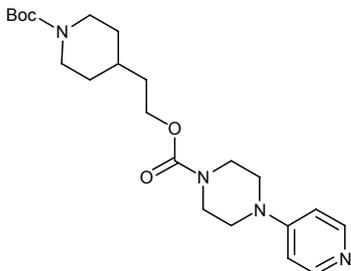


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,31 g (0,98 mmol) del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]-piperidina (**63**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **69** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.74 (s ancho, 1H), 9.45 (s ancho, 1H), 3.99 (d, J=5.3 Hz, 2H), 3.52 (d ancho, J=11.4 Hz, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.86 (d ancho, J=9.9 Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.12 (m, 6H).

1.24 Preparación de la 4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (70).

1.24.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (64).

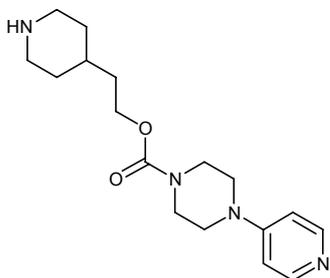


Se prepara siguiendo el método B del apartado 1.7.3 a partir de 1 g, (2,86 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 3 mL de piridina. Se adicionan 0,46 g (2,86 mmol) de 1-(4-piridil)piperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de CH₂Cl₂:MeOH 1-2 % como eluyente, descrito en el apartado 1.7.3, se obtienen 1,06 g (rto:

88,5 %) del intermedio **64**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.21 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.14 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.04 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.60 (t ancho, J=12.3 Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

1.24.2 Síntesis de la 4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (70).

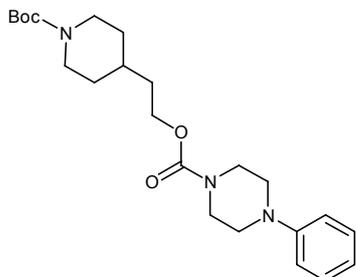


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,06 g (2,5 mmoles) del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (**64**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. El residuo obtenido se reparte entre una solución de NaOH 5N y CHCl₃. Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se concentra a sequedad, obteniéndose 0,60 g (rto: 75,3%) del compuesto **70**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.60 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.65 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.60 (td, J=12.3 Hz, J=2.5 Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.13 (m, 2H).

1.25 Preparación del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (75)

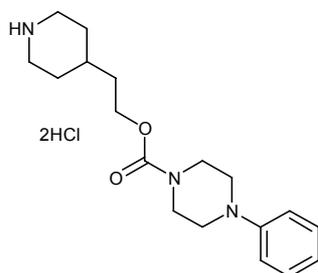
1.25.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (71).



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 0,8 g (2,28 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 4 mL de 1-fenilpiperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando AcOEt como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtiene el compuesto **71** con un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.28 (m, 2H), 6.87 (m, 3H), 4.14 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 2.69 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.17 (m, 2H)

1.25.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-[2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (75).

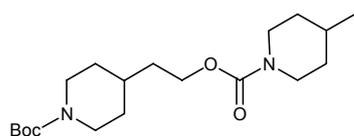


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,22 mmol de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**71**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M.

Se obtiene el compuesto **75** en un rendimiento cuantitativo y se utiliza en el paso siguiente sin analizar.

1.26 Preparación de la 4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (76).

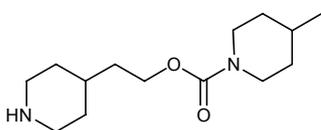
1.26.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]-piperidina (72)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g (2,86 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 3 mL de 4-metilpiperidina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de CH_2Cl_2 :MeOH 1-2 % como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 0,99 g (rto: 98,1 %) del intermedio **72**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.11 (m, 6H), 2.69 (q ancho, $J=13.2$ Hz, 4H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (m, 6H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

1.26.2 Síntesis de la 4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (76).



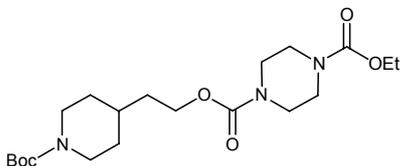
Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,99 g (2,8 mmol) del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (**72**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. El residuo obtenido se reparte entre solución de NaOH 5N y CHCl_3 .

Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 0,66 g (rto: 93 %) del compuesto **76**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.11 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.72 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.57 (td, $J=12.3$ Hz, $J=2.7$ Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 7H), 1.15 (m, 6H), 0.94 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

1.27 Preparación de la 4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (77)

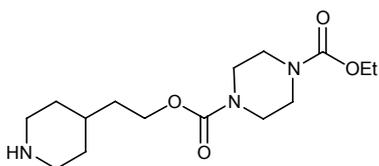
1.27.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (73)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g (2,86 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (**57**) en 3 mL de 1-piperazinacarboxilato de etilo. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de CH_2Cl_2 :MeOH 1-2 % como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 1,18 g (rto: 100 %) del intermedio **73**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.13 (m, 6H), 3.45 (s, 8H), 2.67 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, $J=4$ Hz, 3H), 1.15 (m, 2H).

1.27.2 Síntesis de la 4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (77).

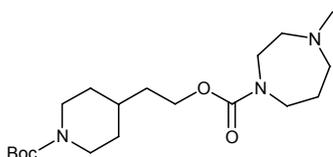


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,18 g (2,86 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidina (**73**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. El residuo obtenido se reparte entre solución de NaOH 5 N y CHCl_3 . Se separan las fases y la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 0,88 g (rto: 98 %) del compuesto **77**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.17 (m, 4H), 3.45 (s, 8H), 3.04 (m, 2H), 2.67 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.25 (t, $J=4$ Hz, 3H), 1.15 (m, 2H).

1.28 Preparación de la 4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (78).

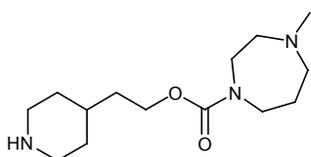
1.28.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (74)



Se prepara siguiendo el método A del apartado 1.7.2 a partir de 1 g (2,86 mmol) de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[2-(fenoxicarboniloxi)etil]piperidina (57) en 3 mL de 1-metilhomopiperazina. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de CH_2Cl_2 :MeOH 1-2 % como eluyente, descrito en el apartado 1.7.2 se obtienen 0,91 g (rto: 86,5 %) del intermedio 74.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 2.67 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (m, 2H).

1.28.2 Síntesis de la 4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (78).

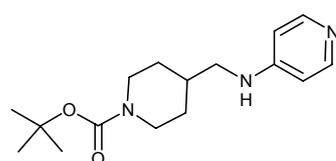


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,91 g (2,47 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina (74) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. El residuo obtenido se reparte entre una solución de NaOH 5N y CHCl_3 . Se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se concentra a sequedad, obteniéndose 0,62 g (rto: 92,8 %) del compuesto 78.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.12 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.67 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.12 (m, 2H).

1.29 Preparación del trihidrocloruro de 4-(4-piridilaminometil)piperidina (80)

1.29.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina (79)

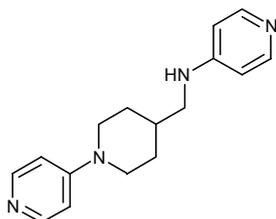


En un matraz con agitación magnética y bajo atmósfera de argón se prepara una solución de hidrocloreuro de 4-cloropiridina (2 g, 13,3 mmol) y trietilamina (5,6 mL, 40,2 mmol) en xileno (25 mL). Se añade gota a gota, una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (2,86 g, 13,3 mmol) en xileno (5 mL), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 días. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con

CHCl_3 y una solución de NaOH 0,5N. Se separan las fases y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 100:10:1 como eluyente. Se obtienen 200 mg del compuesto **79** (rto: 5,1 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.18 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.41 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.69 (t ancho, J = 12.6 Hz, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 0.85 (m, 2H).

Se aíslan 0,53 g del subproducto: 1-(piridin-4-il)-4-(piridin-4-ilaminometil)piperina (**81**)



$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.25 (d, J=6.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J=6.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.43 (d, J=6.2 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.92 (d ancho, J=13 Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.85 (td, J=12.7 Hz, J=2.3 Hz, 2H), 1.86 (m, 3H), 1.30 (m, 2H)

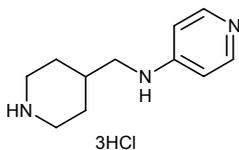
1.29.2 Intento de síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina (**79**) en NMP.

En un matraz con agitación magnética y bajo atmósfera de argón se prepara una solución de hidrocloreuro de 4-cloropiridina (0,49 g, 3,2 mmol), de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (0,7 g, 3,2 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,2 mL, 12,4 mmol) en NMP (10 mL). La mezcla resultante se calienta a 120 °C durante 24 h. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con CHCl_3 y una solución de NaOH 0,5N. Se separan las fases y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se analiza el crudo y no se detecta el producto **79**, sólo los productos de partida.

1.29.3 Intento de síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina (**79**) en n-butanol.

En un matraz con agitación magnética y bajo atmósfera de argón se prepara una solución de hidrocloreuro de 4-cloropiridina (0,49 g, 3,2 mmol), 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (0,7 g, 3,2 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2,2 mL, 12,4 mmol) en n-butanol (10 mL). La mezcla resultante se calienta a 120 °C durante 24 h. Se elimina el disolvente y el residuo se trata con CHCl_3 y una solución de NaOH 0.5N. Se separan las fases y las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se analiza el crudo y no se detecta el producto **79**, solo los productos de partida

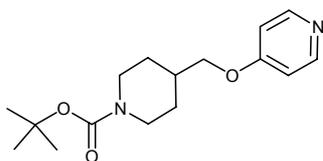
1.29.4 Síntesis del trihidrocloruro de 4-(4-piridilaminometil)piperidina (**80**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,20 g (0,68 mmol) del 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridilaminometil)piperidina (**79**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **80** en un rendimiento cuantitativo.

1.30 Preparación del dihidrocloruro de 4-(4-piridiloximetil)piperidina (**83**)

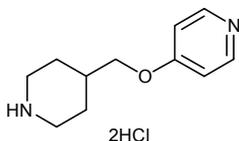
1.30.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridiloximetil)piperidina (**82**)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una suspensión de 4-hidroxipiridina (1,3 g, 14 mmol), 1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetanol (**17**) (3 g, 14 mmol) y trifenilfosfina (3,66 g, 14 mmol) en THF (40 mL). Se enfría a -20 °C y se añade, gota a gota una solución de DEAD (2,2 mL, 14 mmol) en THF (12 mL). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el THF y el residuo resultante se resuspende en H₂O y se extrae tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas juntas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas AcOEt/MeOH de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 1,15 g (rto: 28%) del compuesto **82**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.42 (m, 2H), 6.78 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.84 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.75 (t ancho, J=12.4 Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (m, 2H).

1.30.2 Síntesis del dihidrocloruro de 4-(4-piridiloximetil)piperidina (**83**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,15 g (4 mmol) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-piridiloximetil)piperidina (**82**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **83** en un rendimiento cuantitativo.

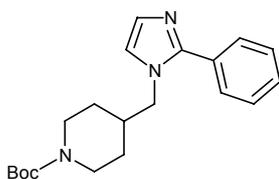
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 8.66 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.90 (s, 3H), 4.31 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

1.31 Preparación del 2-fenil-1-[(4-piperidin)metil]imidazol (88)

1.31.1 Método general para la alquilación de los heterociclos

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se disponen 1 equivalente del heterociclo que se pretende alquilar disuelto en DMF. A 0 °C se adiciona poco a poco en porciones 1 equivalente de NaH 55%. Se agita a 0 °C durante 30 min. Pasado este tiempo se adiciona a 0 °C, gota a gota una solución que contiene 1,2 equivalentes del agente alquilante en DMF ó THF. Se deja subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se agita 18 h. Se trata la reacción añadiendo unos mL de H₂O (para destruir el exceso de NaH sin reaccionar) y evaporando el disolvente. El residuo se reparte entre CHCl₃ y una solución de NaHCO₃ 0,2M tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se analiza y si es necesario se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de AcOEt/Hexano de polaridad creciente.

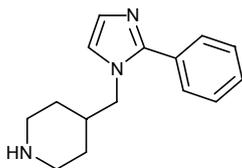
1.31.2 Síntesis del 2-fenil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazol (86)



Se prepara siguiendo el método general del apartado 1.31.1 a partir de 0,61 (4,2 mmol) de 2-fenilimidazol y 185 mg (4,2 mmol) de NaH 55 % en 15 mL de THF. A 0 °C se añade 1,5g (5,11 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de THF. Después del tratamiento descrito en el apartado 1.31.1 se recuperaron los productos de partida. Con las mismas cantidades de reactivos pero usando como disolvente DMF se repitió la reacción. Después de tratar y purificar según la metódica descrita se obtuvieron 1,05 g (rto: 72%) del compuesto **86**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (d, J=7.4 Hz, 2H), 2.58 (t ancho, J=12.3 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.05 (m, 2H).

1.31.3 Síntesis del del 2-fenil-1-[(4-piperidin)metil]imidazol (88)

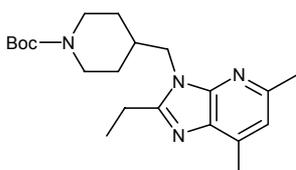


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,05 g (3 mmol) de 2-fenil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazol (**86**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4M y 2 mL de MeOH. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se reparte entre solución de NaOH 1N y CHCl₃. Se separan las fases y la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose 0,62 g (rto: 87%) del compuesto **88**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.40-7.90 (señal compleja, 5H), 7.10 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.11 (m, 2H).

1.32 Preparación del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-(piperidin-4-ilmetil)imidazo[4,5-b]piridina (89)

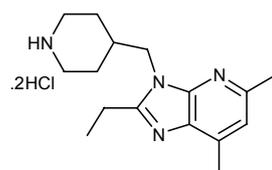
1.32.1 Síntesis de la 3-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridina (87)



Se prepara siguiendo el método general del apartado 1.31.1 a partir de 1,1 g (6,2 mmol) de 2-etil-5,7-dimetil-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (**85**) y 297 mg (6,4 mmol) de NaH 55 % en 30 mL de DMF. A 0 °C se añade 2 (6,8 mmol) del mesilato **18** en 10 mL de DMF. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt descrito en el apartado 1.31.1 se obtuvieron 1,55 g (rto: 61,2%) del compuesto **87**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.93 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.91 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.81 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.54 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.12 (m, 2H).

1.32.2 Síntesis del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-(piperidin-4-ilmetil)imidazo[4,5-b]piridina (89)

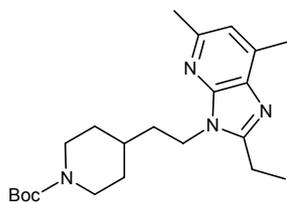


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,15 g (4 mmol) de la 3-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridina (**87**) en 15 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M y 10 mL de MeOH. Se obtiene el compuesto **89** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 7.36 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.78 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

1.33 Preparación del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(piperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-b]piridina (91)

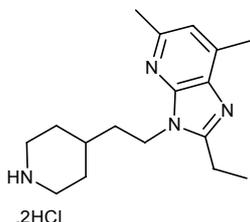
1.33.1 Síntesis de la 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-b]piridina (90)



Se prepara siguiendo el método general del apartado 1.31.1 a partir de 1,04 g (5,9 mmol) de 2-etil-5,7-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (**85**) y 283 mg (6,2 mmol) de NaH 55 % en 30 mL de DMF. A 0 °C se añade 2 g (6,5 mmol) del mesilato **20** en 10 mL de DMF. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt, descrito en el apartado 1.31.1 se obtuvieron 0,92 g (rto: 36,6 %) del compuesto **90**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 6.84 (s, 1H), 4.24 (t, J=7.4 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.89 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.64 (t ancho, J=12.2 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.19 (m, 2H).

1.33.2 Síntesis del dihidrocloruro de 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(piperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-b]piridina (91)

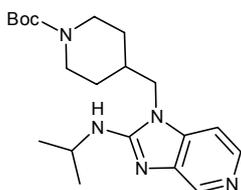


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,92 g (2,4 mmol) de la 2-etil-5,7-dimetil-3-[2-(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)etil]imidazo[4,5-b]piridina (**90**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **91** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): 7.56 (s, 1H), 5.06 (s, 3H), 4.75 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.36 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.77 (m, 5H).

1.34 Preparación del trihidrocloruro de 2-isopropilamino-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (96)

1.34.1 Síntesis de la 1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridina (93)

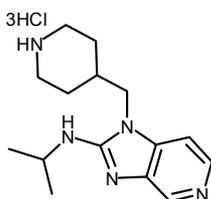


En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una suspensión de 3-amino-4-[[[1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (**92**) (5 g, 16,4 mmol) y isotiocianato de isopropilo (1,8 mL, 16,8 mmol) en piridina (76 mL) se agita bajo atmósfera de argón a 80 °C durante 30 min. Se adiciona EDC.HCl (3,7

g, 19,3 mmol) y la mezcla resultante se agita a 90 °C durante 2,5 h. Se enfría a temperatura ambiente, se evapora el disolvente y el residuo se redissuelve en AcOEt y H₂O. Se separan las fases, la acuosa se lava con AcOEt, se basicifica y se extrae con AcOEt. La fase orgánica extraída se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 0,33 g del producto **93** (rto: 6%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.72 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 1.11 (m, 6H).

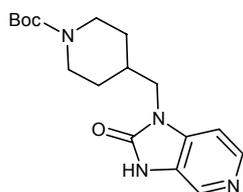
1.34.2 Síntesis del trihidrocloruro de 2-isopropilamino-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (**96**).



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,92 g (2,4 mmol) de la 1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]-2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridina (**93**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4M. Se obtiene el compuesto **96** en un rendimiento cuantitativo. Se usa en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

1.35 Preparación del dihidrocloruro de 3H-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (**97**)

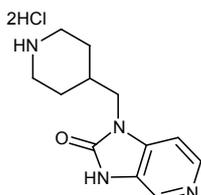
1.35.1 Síntesis del 3H-2-oxo-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-c]piridina (**94**)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una suspensión de 3-amino-4-[[[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (**92**) (5 g, 16,4 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂. Se adiciona a temperatura ambiente 3,17 g (19,6 mmol) de N,N'-carbonildiimidazol y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Se trata diluyendo con CH₂Cl₂ y lavando 3 veces con una solución de NaHCO₃ 0,1M. La fase orgánica extraída se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 0,30 g del producto **94** (rto: 6%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.38 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.75 (d, $J=7$ Hz, 2H), 2.64 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (m, 2H).

1.35.2 Síntesis del dihidrocloruro de 3H-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (97)

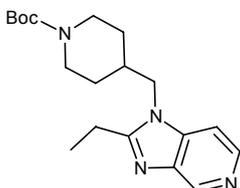


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,30 g (0,9 mmol) de la 3H-2-oxo-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-c]piridina (**94**) en 2 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M y 4 mL de MeOH. Se obtiene el compuesto **97** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 8.46 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 4.82 (s, 4H), 3.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (d ancho, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

1.36 Preparación del dihidrocloruro de 2-etil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (98)

1.36.1 Síntesis de la 2-etil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-c]piridina (95) usando ortopropionato de trietilo



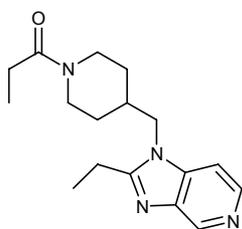
En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una solución de 3-amino-4-[[1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (**92**) (2 g, 5,94 mmol) en DMF (16 mL), se añade primero una espátula de ácido *p*-toluensulfónico, y a continuación ortopropionato de trietilo (7,3 g, 41,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a 120 °C durante 1 h, se evapora la DMF y el residuo se reparte entre CHCl_3 y NaOH 0,1N. Las fases orgánicas juntas se lavan con H_2O , se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0,137 g (rto: 7 %) del compuesto **95**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.93 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (t ancho, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (m, 2H).

1.36.2 Síntesis de la 2-etil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-*c*]piridina (**95**) usando anhídrido propiónico y ácido propiónico

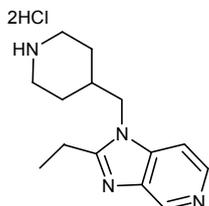
En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón, disolvemos 4 g (13 mmol) de 3-amino-4-[[[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (**92**) en anhídrido propiónico (16,5 mL) y ácido propiónico (16,5 mL). Se calienta primero 4 h a 100 °C y a continuación 5 h a 120 °C y finalmente se agita a temperatura ambiente 10 h. La solución se vierte sobre hielo y se añaden 30 mL de NaOH 5 %. Se agita durante 30 min y se extrae con CH₂Cl₂ tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CHCl₃/MeOH (9:1), obteniéndose 1,79 g (rto: 40 %) del compuesto **95**.

Se aíslan 0,99 g del subproducto: 1-etilcarbonil-4-(2-etilimidazo[4,5-*c*]piridin-1-ilmetil)piperidina (**95a**)



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.06 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.93 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.36 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.5 Hz, 3H).

1.36.3 Síntesis del dihidrocloruro de 2-etil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-*c*]piridina (**98**)

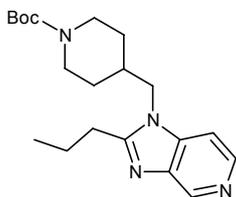


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,79 g (5,1 mmol) de la 2-etil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-*c*]piridina (**95**) en 10 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M. Se obtiene el compuesto **98** en un rendimiento cuantitativo. Se utiliza en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD+ CDCl₃) δ (TMS): 9.00 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.36 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.07 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

1.37 Preparación del dihidrocloruro de 2-propil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (100)

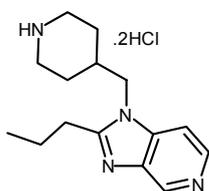
1.37.1 Síntesis de la 2-propil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-c]piridina (99)



Se prepara siguiendo el método descrito en el apartado 1.36.2 pero a partir de 3,6 g (0,0117 moles) de 3-amino-4-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino]piridina (**92**) en 15,5 mL de anhídrido butírico y 16,5 mL de ácido butírico. Después del tratamiento y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 3 % se obtienen 1,28 g (rto: 31,5 %) del compuesto **99**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.98 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 (t ancho, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.95 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

1.37.2 Síntesis del dihidrocloruro de 2-propil-1-(4-piperidilmetil)imidazo[4,5-c]piridina (100)

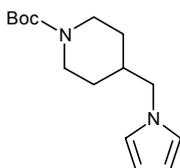


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,28 g (3,5 mmol) de la 2-propil-1-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]imidazo[4,5-c]piridina (**99**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **100** en un rendimiento cuantitativo

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 8.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.36 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 3.00 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.90 (t ancho, $J=12.5$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.10 (q, $J=7.5$ Hz, 3H).

1.38 Preparación de la 4-(1-pirrolilmetil)piperidina (102)

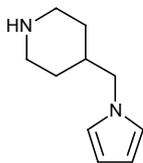
1.38.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(1-pirrolilmetil)piperidina (101)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (5 g, 23,3 mol) en ácido acético (123,7 mL). Se añade lentamente y bajo atmósfera de argón 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (3,0 mL, 23,3 mol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, se concentra a sequedad y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas AcOEt /hexano de polaridad creciente. Se obtienen 2,21 g (rto: 37 %) del compuesto **101**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 6.61 (s, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.64 (t ancho, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (m, 2H).

1.38.2 Síntesis del 4-(1-pirrolilmetil)piperidina (102)

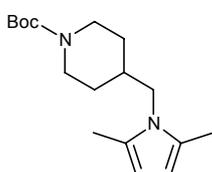


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,21 g (8,3 mmol) de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(1-pirrolilmetil)piperidina (**101**) en 10 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M y 5 mL de MeOH. El crudo obtenido se reparte entre NaOH 0,5 N y CHCl_3 tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente. Se obtienen 0,29 g (rto: 21 %) del compuesto **102**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 6.62 (m, 2H), 6.13 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.20 (m, 2H).

1.39 Preparación del hidrocloreto de 4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina (104)

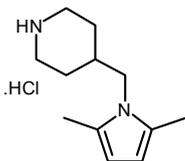
1.39.1 Síntesis de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina (103)



Se prepara siguiendo la metodología descrita en el apartado 1.38.1 a partir de 5 g, (23,3 mol) de 4-aminometil-1-*tert*-butoxicarbonilpiperidina en 123,7 mL de ácido acético. Se añaden 2,8 mL (23,3 mmol) de acetona. Después de tratar y llevar a cabo las purificaciones descritas en el apartado 1.33.1 se obtienen 2,34 g (rto: 34 %) del compuesto **103**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 5.77 (s, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.61 (t ancho, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (m, 2H).

1.39.2 Síntesis del hidrocloreto de 4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]piperidina (104)

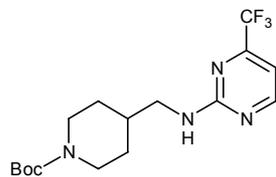


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 2,3 g (7,8 mmol) de la 1-*tert*-butoxicarbonil-4-[(2,5-dimetilpirrol-1-il)metil]-piperidina (**103**) en 14 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **104** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 5.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

1.40 Preparación del dihidrocloruro de 2-[(4-piperidilmetil)amino]-4-trifluorometilpirimidina (106)

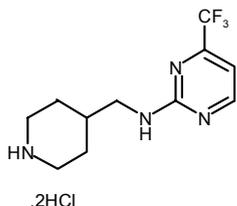
1.40.1 Síntesis de la 2-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino-4-trifluorometilpirimidina (105)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una solución de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina (1,17 g, 5,4 mol) y trietielamina (0,8 mL, 5,7 mmol) en acetonitrilo (20 mL). Se añade lentamente 1 g (5,4 mmol) de 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina en acetonitrilo (6 mL). La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 h. El acetonitrilo se evapora a sequedad y el residuo resultante se reparte entre CHCl_3 y una solución de NaHCO_3 0,2M tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente AcOEt. Se obtienen 1,60 g (rto: 82,2 %) del compuesto **105**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.45 (s ancho, 1H), 6.80 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 5.50 (s ancho, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.36 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.68 (t ancho, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.22 (m, 2H).

1.40.2 Síntesis del dihidrocloruro de 2-[(4-piperidilmetil)amino]-4-trifluorometilpirimidina (106)

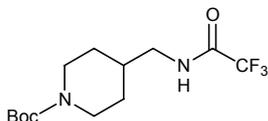


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,6 g (4,4 mmol) de la 2-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]amino-4-trifluorometilpirimidina (**105**) en 12 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se obtiene el compuesto **106** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): 8.51 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 1.48 (m, 2H).

1.41 Preparación del hidrocloreuro de N-etil-N-(4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo (111)

1.41.1 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometilcarbonilaminometil)piperidina (107)

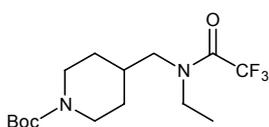


En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón preparamos una solución de trifluoroacetato de etilo (3,33 mL, 28 mmol)

en THF (3 mL). Se adicionan lentamente 6 g (28 mol) 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(aminometil)piperidina y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.08 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.66 (t ancho, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.13 (m, 2H).

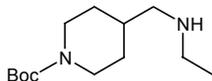
1.41.2 Síntesis de la N-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-N-etiltrifluoroacetamida (108)



En un matraz de dos bocas con agitación magnética y atmósfera de argón se suspenden 0,38 g (8,7 mmol) de NaH 55 % en 10 mL de DMF. A temperatura ambiente, se añade gota a gota una solución de 2,5 g (8 mmol) del compuesto **107** en 10 mL de DMF (se observa abundante desprendimiento de H_2 pero no se aprecia calentamiento del medio de reacción). Se agita 30 min y añadimos gota a gota 0,63 mL (8 mmol) de yoduro de etilo. Acabada la adición se agita 18 h a temperatura ambiente. Se trata la reacción añadiendo unos mL de H_2O (para destruir el exceso de NaH sin reaccionar) y evaporando el disolvente. El residuo se reparte entre CHCl_3 y H_2O tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de AcOEt/Hexano de polaridad creciente. Se obtiene 1 g (rto: 37 %) del compuesto **108**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.65 (t ancho, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.16 (m, 2H).

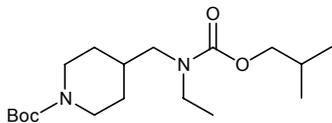
1.41.3 Síntesis de la 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(etilaminometil)piperidina (109)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón se prepara una solución de N-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-N-etiltrifluoroacetamida (**108**) (700 mg, 2,0 mmol) en EtOH (10 mL). Se añade una solución de NaOH 1N (10 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el EtOH y la suspensión resultante se extrae 3 veces con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad, obteniéndose 0,53 g de un crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 4.07 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.47 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.06 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1.14 (m, 2H).

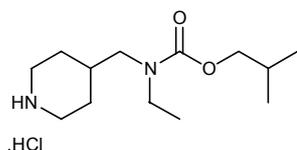
1.41.4 Síntesis del N-etil-N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (**110**)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón se prepara una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(etilaminometil)piperidina (**109**) (0,27 g, 1,1 mmol) en piridina (3 mL). Se adicionan 0,5 mL (3,8 mmol) de cloroformiato de isobutilo. Se agita a temperatura ambiente 72 h y a continuación 5 h a 70 °C. Pasado este tiempo se evapora la piridina y el residuo se reparte entre CHCl₃ y una solución de NaHCO₃ 0,2M, tres veces. A continuación se lava con una solución de NaHSO₄ 2,5 %. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad, obteniéndose 0,31 g (rdto: 82,3 %) de un crudo que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 4.09 (m, 2H), 3.84 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.66 (t ancho, J =12.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (m, 5H), 0.92 (m, 6H).

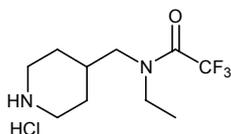
1.41.5 Síntesis del hidrocloreto de N-etil-N-(4-piperidilmetil)carbamato de isobutilo (**111**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,31 g (0,9 mmol) del N-etil-N-[(1-*tert*-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metil]carbamato de isobutilo (**110**) en 1 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M y 10 mL de dioxano. Se obtiene el compuesto **111** en un rendimiento cuantitativo.

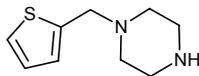
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.65 (s ancho, 1H), 9.35 (s ancho, 1H), 3.85 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.13 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.25 (m, 2H) 1.12 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

1.42 Preparación del hidrocloreto de N-etil-N-(4-piperidilmetil)trifluoroacetamida (**112**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 0,3 g (1,1 mmol) del N-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-N-etiltrifluoroacetamida (**108**) en 5 mL de dioxano/HCl_(g) 4 M y 6 mL de dioxano. Se obtiene el compuesto **112** en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8.95 (m, 2H), 3.5-3.9 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (t, J= 7 Hz, 3H).

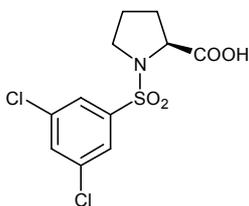
1.43 Preparación de la 1-(2-tienilmetil)piperazina(113)

En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón se prepara una solución de 2-(aminometil)tiofeno (5 g, 44 mmol) en n-BuOH (7 mL). Se adicionan 7,75 g (44 mmol) de hidrocloreuro de bis-(2-cloroetil)amina y 3,16 g (22 mmol) de K_2CO_3 . Se agita a reflujo durante 18 h. Pasado este tiempo se evapora el n-BuOH y el residuo se reparte entre $CHCl_3$ y NaOH 0,5M tres veces. Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas $CHCl_3$:MeOH: NH_3 de polaridad creciente. Se obtienen 280 mg (rto: 3 %) del compuesto **113**.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD): 7.28 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.83 (m, 4H), 2.41 (m, 4H).

2. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DEL ÁCIDO GLUTÁMICO

2.1 Preparación de la N-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (115)



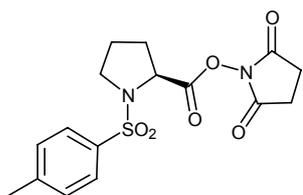
En un matraz con agitación magnética preparamos una solución de Na_2CO_3 (21,58 g, 203,6 mmol) en H_2O (100 mL), se añade (L)-prolina (7,82 g, 67,8 mmol). Se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una suspensión de cloruro de 3,5-diclorobencenosulfonilo (20 g, 81,4 mmol) en dioxano (40 mL). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 min, y a continuación se mantiene en agitación una noche a temperatura ambiente. Se evapora el dioxano, se diluye la fase acuosa y se extrae con AcOEt (x3). La fase acuosa se enfría a 0 °C y se lleva a pH 1,5 mediante la adición de una solución de HCl 3 N (100 mL). La solución se enturbia y concentramos hasta un volumen final de 100 mL aproximadamente. Se forma un precipitado que se filtra por placa y se lava con H_2O . El sólido blanco se seca durante 24 h en una estufa de vacío y se obtienen 20,91 g (rto: 95 %) del compuesto **115**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 9.84 (s ancho, 1H), 7.75 (s ancho, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.9–2.20 (señal compleja, 4H).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ = C, 40.76 %; H, 3.42 %, N, 4.32 %, S, 9.89%. Análisis encontrado: C, 40.53 %, H, 3.29 %, N, 4.30 %, S, 9.89 %.

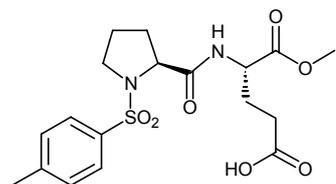
2.2 Preparación del N-[1-tosil-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo (120)

2.2.1 Síntesis del N-hidroxisuccinimida éster de la N-tosil-L-prolina (118)



En un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón disolvemos la N-tosil-L-prolina (3,6 g, 11,1 mmol), y la N-hidroxisuccinimida (1,27 g, 11,1 mmol) en CHCl_3 (125 mL). Se enfría a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona DCC (2,27 g, 11,1 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y la solución obtenida se utiliza directamente en la etapa siguiente.

2.2.2. Síntesis del N-[1-tosil-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo (120)



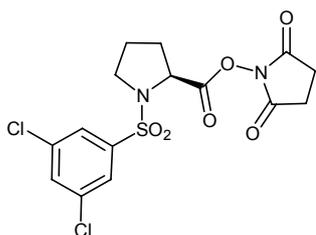
En esta segunda etapa se añaden 3,25 mL (22,2 mmol) de NEt_3 en un matraz con agitación magnética y atmósfera de argón que contiene 125 mL de la solución obtenida en el apartado 2.2.1 con 11,1 mmol de la N-hidroxisuccinimida éster de la N-tosil-L-

prolina (**118**). A continuación se adiciona lentamente y en porciones el L-glutamato de 1-metilo (**117**) (1,81 g, 11,1 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente toda la noche. El producto se extrae con CHCl_3 después de acidificar el medio con HCl 0,5N (pH 4). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt como eluyente, obteniéndose 3,1 g del compuesto **120** (rto: 60%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 2H).

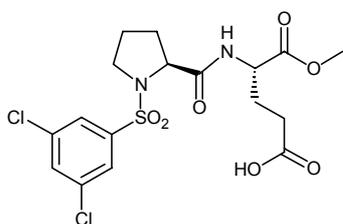
2.3 Preparación del N-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo (**121**)

2.3.1 Síntesis de la N-hidroxisuccinimida éster de la N-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (**119**)



Se procede siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.2.1 pero a partir de 6 g (18,5 mmol) de N-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (**115**) y 2,12 g (21,4 mmol) de N-hidroxisuccinimida en CHCl_3 (200 mL). Se enfría a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona DCC (3,8 g, 18,5 mmol). Después de llevar a cabo el tratamiento descrito en el apartado 2.2.1 se obtiene una solución del compuesto **119** que se usa en el paso siguiente.

2.3.2 Síntesis del N-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]-L-glutamato de 1-metilo (**121**)



Se procede siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.2.2 pero a partir de 200 mL de una solución que contiene 18,5 mmol de la N-hidroxisuccinimida éster de la N-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (**119**) en CHCl_3 . Se añade NEt_3 (5,5 mL, 39,4 mmol) y lentamente en porciones L-glutamato de 1-metilo (**117**) (2,97 g, 18,5 mmol). Después de llevar a cabo el tratamiento y la purificación descrita en el apartado 2.2.2 se obtienen 7,42 g (rto: 85,8 %) del compuesto **121**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.75 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.75-1.85 (señal compleja, 3H).

2.4 Métodos generales para la formación de amidas.

2.4.1 Método A. Preparación de amidas empleando diciclohexilcarbodiimida (DCC) y N-hidroxisuccinimida.

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se dispone 1 equivalente del ácido y 1 equivalente de N-hidroxisuccinimida (NHS) disueltos en CHCl_3 . A 0 °C se adiciona lentamente 1 equivalente de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y se agita entre 6 y 18 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración y el sólido se lava con CHCl_3 . Sobre esta solución se añade 1 equivalente de NEt_3 y a continuación 1 equivalente de la amina con los equivalentes necesarios de NEt_3 para neutralizar el HCl que pudiera contener dicha amina. Se agita 18 h a temperatura ambiente. La solución se diluye con CHCl_3 y se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 0,2M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

2.4.2 Método B. Preparación de amidas empleando diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxibenzotriazol (HBT).

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se dispone 1 equivalente del ácido y 1,2 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HBT) disueltos en DMF. A 0 °C se adiciona lentamente 1,2 equivalentes de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y se agita 45 min a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adiciona 1 equivalente de la amina disuelta en DMF y con los equivalentes necesarios de NEt_3 para neutralizar el HCl que pudiera contener dicha amina. Se mantiene en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. El precipitado formado se separa por filtración y el sólido se lava con DMF. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte entre CHCl_3 y una solución acuosa de NaHCO_3 0,2M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

2.4.3 Método C. Preparación de amidas empleando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC.HCl) y 1-hidroxibenzotriazol (HBT).

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se dispone 1 equivalente del ácido y 1 equivalente de 1-hidroxibenzotriazol (HBT) disueltos en DMF y 2 equivalentes de N-metilmorfolina (NMM). A 0 °C se adiciona lentamente 1 equivalente de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC.HCl) y se agita 45 min a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adiciona 1 equivalente de la amina disuelta en DMF con los equivalentes necesarios de NMM para neutralizar el HCl que pudiera contener

dicha amina. Se mantiene en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte entre CHCl_3 y una solución acuosa de NaHCO_3 0,2M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

2.4.4. Método D. Preparación de amidas empleando 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC.HCl) y N-hidroxisuccinimida.

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se dispone 1 equivalente del ácido y 1 equivalente de N-hidroxisuccinimida (NHS) disueltos en CHCl_3 . A 0 °C se adiciona lentamente 1 equivalente de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC.HCl) y 1 equivalente de N-metilmorfolina (NMM). Se agita entre 6 y 18 h a temperatura ambiente. Sobre esta solución se añade 1 equivalente de NNM y a continuación 1 equivalente de la amina con los equivalentes necesarios de NMM para neutralizar el HCl que pudiera contener dicha amina. Se agita 18 h a temperatura ambiente. La solución se diluye con CHCl_3 y se lava con una solución acuosa de NaHCO_3 0,2M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

2.4.5 Método E. Preparación de amidas empleando N-[(1H-benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)metileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofostato N-óxido (HBTU).

En un matraz provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se dispone 1 equivalente del ácido y 1 equivalente de N-[(1H-benzotriazol-1-il)-(dimetilamino)metileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofostato N-óxido (HBTU) disueltos en DMF y 2 equivalentes de N,N-diisopropiletilamina (DIEA). A 0 °C se adiciona lentamente 1 equivalente de la amina disuelta en DMF y con los equivalentes necesarios de DIEA para neutralizar el HCl que pudiera contener dicha amina. Se mantiene en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte entre CHCl_3 y una solución acuosa de NaHCO_3 0.2 M. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente.

2.5 Métodos generales para la hidrólisis de ésteres alquílicos y su purificación

2.5.1 Método A. Hidrólisis en LiOH y purificación mediante precipitación

En un matraz provisto con agitación magnética se disuelve 1 equivalente del éster a hidrolizar en una mezcla 1:1 de THF y H₂O. A continuación se adicionan 2 equivalentes de LiOH.H₂O y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Pasado este tiempo se elimina el disolvente orgánico a presión reducida. A 0°C, se añade la cantidad necesaria de HCl 1N sobre la solución acuosa para obtener la molécula objetivo en su forma neutra (pH<3 en moléculas ácidas y punto isoeléctrico en moléculas aminoácidas). Se mantiene entre 30 y 45 minutos a 0 °C y el sólido formado se separa mediante filtración. Después de lavar con una solución acuosa fría (de igual pH a la solución filtrada), finalmente se seca el sólido en una estufa de vacío provista de P₂O₅ durante 18 h.

2.5.2 Método B. Hidrólisis en LiOH y purificación mediante cromatografía en fase normal

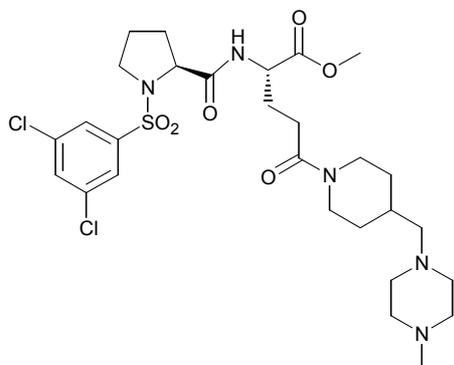
La hidrólisis del éster alquílico se lleva a cabo según la metodología descrita en el apartado 2.5.1. Una vez que tenemos la solución acuosa con la molécula en su forma neutra y no ha precipitado, se evapora el H₂O a presión reducida. El residuo seco (con la molécula orgánica y con sales inorgánicas), se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente mezclas de CHCl₃/MeOH ó de CHCl₃/MeOH:NH₃ de polaridad creciente. El producto obtenido se seca en una estufa de vacío provista de P₂O₅ durante 18 h.

2.5.3 Método C. Hidrólisis en LiOH y purificación mediante cromatografía en fase reversa.

La hidrólisis del éster alquílico se lleva a cabo según la metodología descrita en el apartado 2.5.1. Una vez que tenemos la solución acuosa con la molécula en su forma neutra y no ha precipitado, se evapora el H₂O a presión reducida hasta que queda la molécula disuelta en aproximadamente 1 mL de H₂O. Paralelamente acondicionamos un tubo Supelco Supelclean LC-18 de 6 mL preempaquetado haciendo pasar a través de él, primero 5 mL de MeOH y a continuación 5 mL de H₂O. Entonces se introduce la solución que contiene la molécula y se eluyen 5 mL de H₂O (esta fracción se recoge, se analiza por CCF y normalmente solo ha de contener sales inorgánicas). A continuación se eluyen 5 mL de MeOH y esta fracción se recoge y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se seca en una estufa de vacío provista de P₂O₅ durante 18 h.

2.6 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13303)

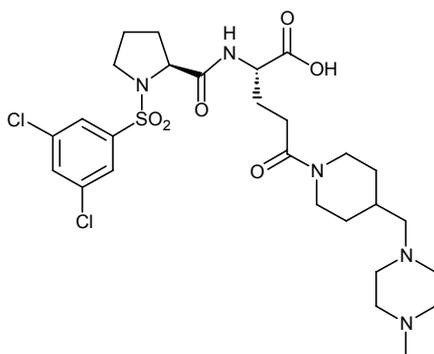
2.6.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (122)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 298 mg (0,97 mmol) de la amina **27**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de CHCl₃/MeOH del 5-20 %, se obtienen 0,53 g (rdto: 84,5 %) del compuesto **122**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.42 (m, 11H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (m, 5H), 1.82 (m, 6H), 1.09 (m, 2H).

2.6.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13303)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,53 g (0,82 mmol) de éster **122**, y 70 mg (1,64 mmol) de LiOH·H₂O en 8 mL de THF y 8 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=8 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 20 %. Se obtienen 290 mg (rdto: 54 %) del compuesto **UR-13303**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.66 (m, 11H), 2.56 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.68 (m, 5H), 1.09 (m, 2H).

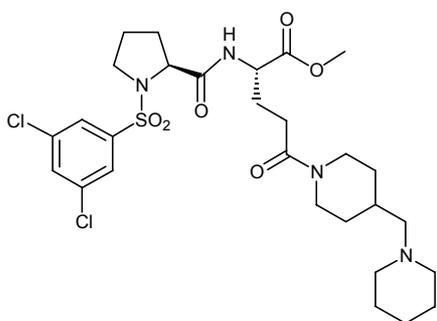
HPLC-MS: 100 %, m/z 632 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₉Cl₂N₅O₆S·H₂O = C,49.84 %; H,6.35 %, N,10.75%, S, 4.92%. Análisis encontrado: C, 49.59 %, H, 6.24 %, N, 10.9 % S, 4.57 %

Pf = 126.6-134.4 °C

2.7 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13336)

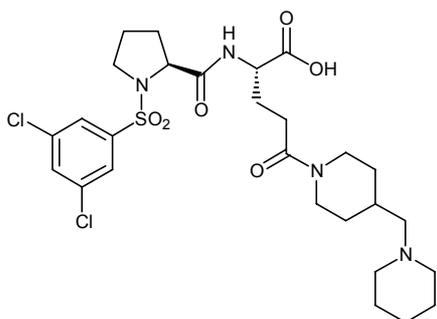
2.7.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (123)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,46 g (1,0 mmol) de ácido **121**, 115 mg (1,0 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,21 g (1,0 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 255 mg (1,0 mmol) de la amina **31**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ del 2-7 %, se obtienen 0,41 g (rdto: 65 %) del compuesto **123**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.78 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.20 (m, 4H), 2.11 (m, 4H), 1.82 (m, 7H), 1.56 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.05 (m, 2H).

2.7.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13336)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,41 g (0,65 mmol) de éster **123**, y 54 mg (1,30 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 7 mL de THF y 7 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 10:2:0.5. Se obtienen 226 mg (rdto: 54,7 %) del compuesto **UR-13336**.

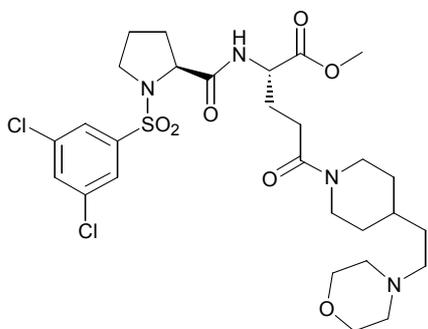
HPLC-MS: 99 %, m/z 617 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ = C, 51.02 %; H, 6.34 %; N, 8.81%.

Análisis encontrado: C, 51.29 %; H, 6.42 %; N, 8.58 %.

2.8 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13302)

2.8.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (124)

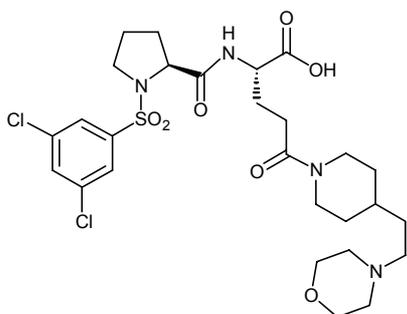


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 290 mg (1,07 mmol) de la amina **28**, 0,6 mL (4.3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ al 5 %, se obtienen 0,61 g (rdto: 88 %) del

compuesto **124**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.83 (s, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.50 (m, 8H), 2.26 (m, 3H), 1.8-2 (m, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.20 (m, 3H).

2.8.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(4-morfolinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13302)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,61 g (0,94 mmol) de éster **124**, y 78 mg (1,88 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 15 mL de THF y 8 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10-20 % y $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (10:3:1) y (10:5:1). Se obtienen 79 mg (rdto: 12,7 %) del compuesto

UR-13302.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.89 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.27 (m, 3H).

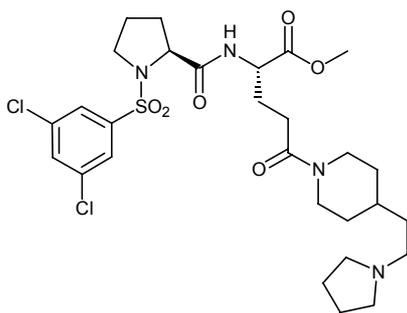
HPLC-MS: 96,7 %, m/z 633 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_7S \cdot 1/4LiCl \cdot H_2O = C, 48.96 \%$; $H, 6.09 \%$; $N, 8.46 \%$, $S, 4.84 \%$. Análisis encontrado: $C, 48.84 \%$; $H, 6.27 \%$; $N, 9.13 \%$; $S, 4.84 \%$.

Pf = 99.5-109.8 °C

2.9 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13317)

2.9.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (125)

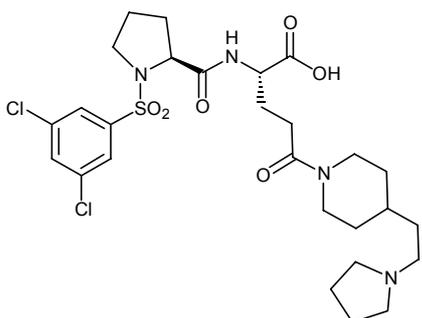


Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,85 g (1,84 mmol) de ácido **121**, 211 mg (1,84 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,38 g (1,84 mmol) de DCC en 15 mL de $CHCl_3$ y de 470 mg (1,84 mmol) de la amina **30**, 1 mL (7,2 mmol) de NEt_3 en 15 mL de $CHCl_3$. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de $CHCl_3/MeOH$ del 2-10 % y $CHCl_3/MeOH/NH_3$ (9:1:0.1), se

obtienen 0,92 g (rdto: 79 %) del compuesto **125**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.24 (s, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.48 (m, 9H), 2.16 (m, 4H), 1.82 (m, 8H), 1.44 (m, 3H), 1.10 (m, 2H).

2.9.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(1-pirrolidinil)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13317)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,92 g (1,4 mmol) de éster **125**, y 117 mg (2,8 mmol) de $LiOH \cdot H_2O$ en 12 mL de THF y 12 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con $CHCl_3/MeOH/NH_3$ 10:3:1. Se obtienen 549 mg (rdto: 61,7 %) del compuesto **UR-13317**.

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.78 (m, 8H), 2.2-2.4 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 8H), 1.66 (m, 3H), 1.45 (m, 2H).

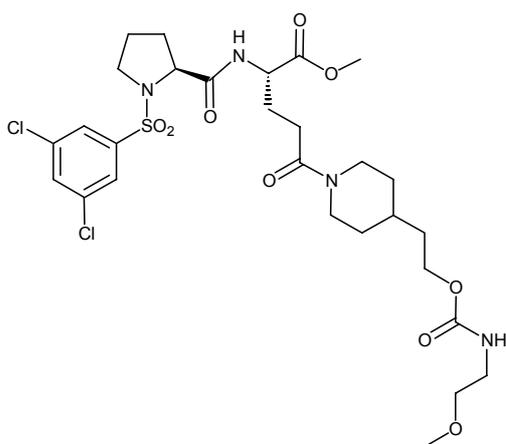
HPLC-MS: 100 %, m/z 617 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{38}Cl_2N_4O_6S \cdot H_2O = C, 51.02 \%$; $H, 6.34 \%$, $N, 8.81 \%$, $S, 5.04 \%$. Análisis encontrado: $C, 51.02 \%$, $H, 6.27 \%$, $N, 5.57 \%$, $S, 4.85 \%$.

Pf = 226.2-231.7

2.10 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13323)

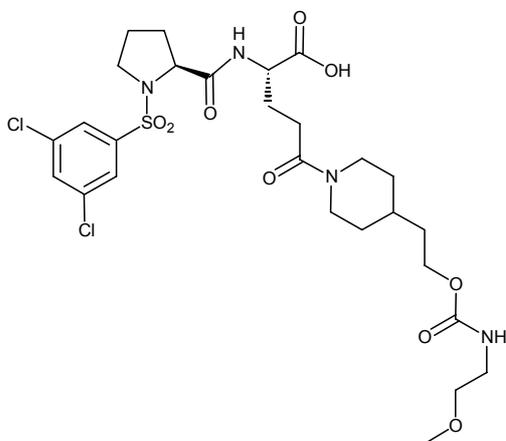
2.10.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (126)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de $CHCl_3$ y de 285 mg (1,07 mmol) de la amina **67**, 0,6 mL (4.3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de $CHCl_3$. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con $CHCl_3/MeOH$ al 5 %, se obtienen 0,34 g (rdto: 46,8 %) del compuesto **126**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.16 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 6H), 1.54 (m, 2H), 1.15 (m, 2H).

2.10.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(2-metoxietil)aminocarboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13323)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,34 g (0,5 mmol) de éster **126** y 42 mg (1 mmol) de $LiOH \cdot H_2O$ en 5 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 205 mg (rdto: 60 %) del compuesto **UR-13323**.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.06

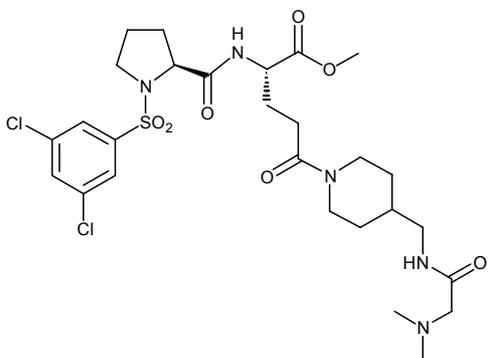
(m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.75 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (m, 2H).

HPLC-MS: 87 %, m/z 665 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈Cl₂N₄O₉S.H₂O = C, 47.44 %; H, 5.90 %, N, 8.20 %, S, 4.69%. Análisis encontrado: C, 47.62 %, H, 6.10 %, N, 8.09 %, S, 4.35 %.

2.11 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[((dimetilaminometilcarbonyl)amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13310)

2.11.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[((dimetilaminometilcarbonyl)amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (127)

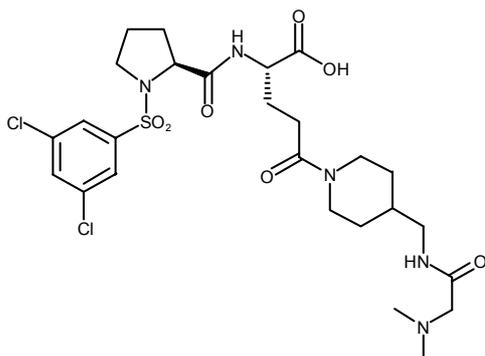


Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 250 mg (1,07 mmol) de la amina **56**, 0.6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de CHCl₃/MeOH del

2-5 %, se obtienen 70 mg (rdto: 10,1 %) del compuesto **127**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 3H), 2.97 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.88 (m, 5H), 1.60 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

2.11.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[((dimetilaminometilcarbonyl)amino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13310)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 70 mg (0,108 mmol) de éster **127** y 9 mg (0,216 mmol) de LiOH.H₂O en 9 mL de THF y 9 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:3:1. Se obtienen 35 mg (rdto: 48,3 %) del compuesto **UR-13310**

¹H RMN (300 MHz, TFA + DMSO-d₆) δ: 9.61 (s ancho, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 4.35 (d ancho, J = 13.2 Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.98 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.35 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.12 (m, 2H).

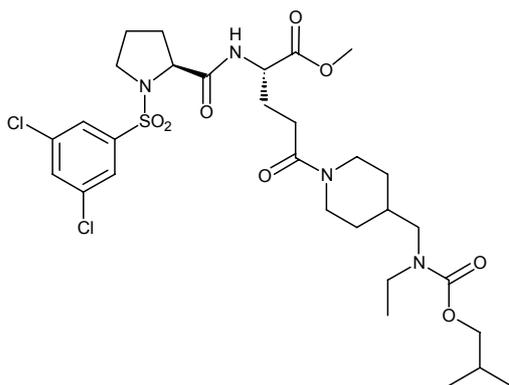
HPLC-MS: 99 %, m/z 634 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₇Cl₂N₅O₇S·2H₂O=C, 46.57 %; H, 6.16 %, N, 10.44%, S, 4.78%. Análisis encontrado: C, 46.23 %, H, 6.06 %, N, 10.39 %, S, 4.54 %.

Pf = 117.0-118.2 °C

2.12 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13348)

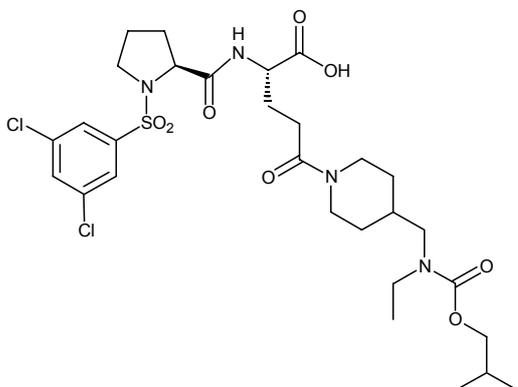
2.12.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (128)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,36 g (0,78 mmol) de ácido **121**, 90 mg (0,78 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,16 mg (0,78 mmol) de DCC en 6 mL de CHCl₃ y de 0,19 mg (0,78 mmol) de la amina **111**, 0,5 mL (3,5 mmol) de NEt₃ en 6 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con CHCl₃/MeOH al 2 %, se obtienen 159 mg (rdto: 29,3 %) del compuesto **128**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (m, 5H), 0.93 (d, J=6.5 Hz, 6H).

2.12.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N-etil-N-isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13348)



Sobre una solución del éster **128** (159 mg, 0,23 mmol) en THF (1,5 mL) se añade LiOH.H₂O (19 mg, 0,45 mmol) disuelto en H₂O (1,9 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche y se evapora el THF. El residuo resultante se enfría a 0 °C y se acidifica adicionando HCl 1 N hasta enturbiar al máximo la disolución. Se filtra el sólido obtenido, se seca y se purifica utilizando una columna

Supelco Supelclean LC-18 utilizando secuencialmente H₂O/MeOH 5%, NaHCO₃ 0,2M, NaOH 2M, HCl 1N, H₂O y MeOH como eluyentes. La fracción eluída con MeOH se concentra a sequedad, dando lugar a 45 mg del **UR-13348** (rto: 27,4%).

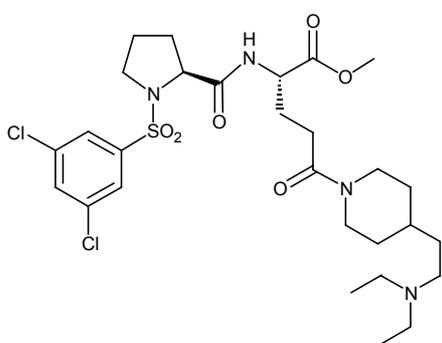
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.6 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 5H), 1.65 (m, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (m, 5H), 0.92 (m, 6H).

HPLC-MS: 96,2 %, m/z 677 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₉H₄₂Cl₂N₄O₈S.2H₂O = C, 48.81 %; H, 6.50 %, N, 7.85%.
Análisis encontrado: C, 48.73 %, H, 6.86 %, N, 6.82 %.

2.13 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13316)

2.13.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**129**)

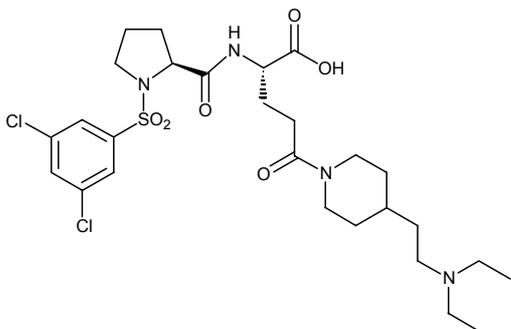


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,88 g (1,89 mmol) de ácido **121**, 217 mg (1,89 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,39 g (1,89 mmol) de DCC en 10 mL de CHCl₃ y de 486 mg (1,89 mmol) de la amina **32**, 1 mL (7,1 mmol) de NEt₃ en 10 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de CHCl₃/MeOH del 5-20 % y CHCl₃/MeOH/NH₃

al 10:1:0.1, se obtienen 0,70 g (rdto: 58,5 %) del compuesto **129**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.49 (m, 10H), 2.15 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.41 (m, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.99 (m, 6H).

2.13.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dietilamino)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13316)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 700 mg (1,1 mmol) de éster **129** y 92 mg (2,2 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL de THF y 10 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 10:3:1. Se obtienen 417 mg (rdto: 59,4 %) del compuesto **UR-13316**

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (d ancho, $J = 13$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.62 (m, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

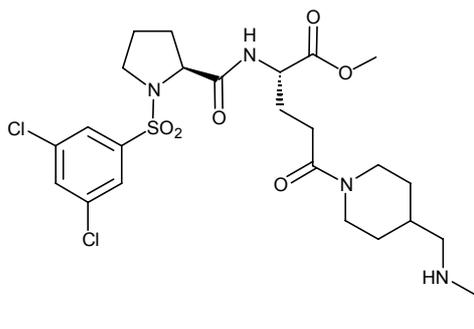
HPLC-MS: 80 %, m/z 619 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ = C, 50.86 %; H, 6.64 %, N, 8.79%, S, 5.03%. Análisis encontrado: C, 50.98 %, H, 6.62 %, N, 8.59 %, S, 4.88 %.

Pf = 131.7-131.7 °C

2.14 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13339)

2.14.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(etiltrifluorometilcarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**130**)

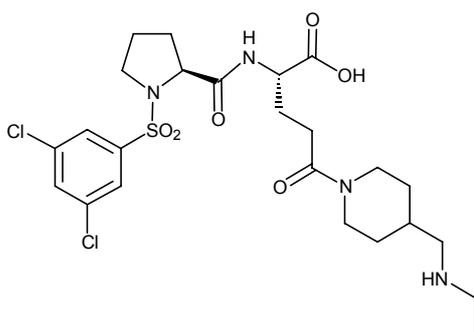


Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,51 g (1,1 mmol) de ácido **121**, 126 mg (1,1 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,226 g (1,1 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 302 mg (1,1 mmol) de la amina **112**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología

descrita, eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ del 3-5 %, se obtienen 0,51 g (rdto: 67,4 %) del compuesto **130**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.95 (m, 1H) 2.48 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.89 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.16 (m, 5H).

2.14.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(etilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13339)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,51 g (0,74 mmol) de éster **130** y 125 mg (2,96 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 9 mL de THF y 9 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 10:3:1. Se obtienen 0,33 g en esta purificación pero el análisis elemental revela que contiene 3 moléculas de NH_4Cl y 1 de LiCl .

LiCl .

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot\text{LiCl}\cdot 3\text{NH}_4\text{Cl}$ = C, 36.94 %; H, 5.94 %; N, 12.56. Análisis encontrado: C, 37.17 %; H, 5.99 %; N, 12.23 %.

Para eliminar las sales, el crudo anterior se suspende en 10 mL de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 10 % y se calienta a reflujo durante 10 min, a esta temperatura se filtra a través de una placa porosa n° 4, y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 160 mg (rdto: 31,1 %) del **UR-13339**.

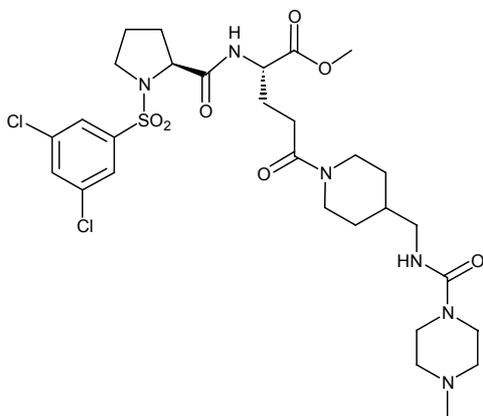
El análisis elemental indica que hemos eliminado el NH_4Cl pero se ha enriquecido en LiCl .

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot 2.75\text{LiCl}$ = C, 41.52 %; H, 4.94 %, N, 8.07%. Análisis encontrado: C, 41.51 %, H, 4.81 %, N, 7.83 %.

HPLC-MS: 94,7 %, m/z 577 (MH^+).

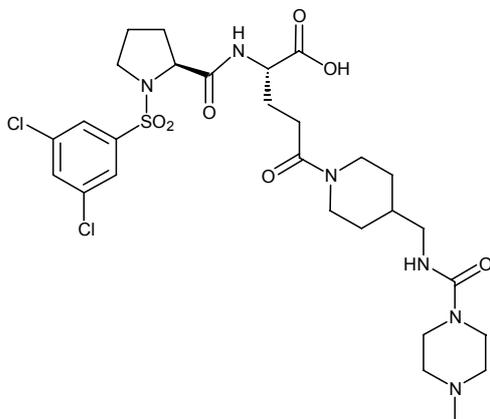
2.15 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13341)

2.15.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (131)



Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 335 mg (1,07 mmol) de la amina **44**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento según la metodología descrita, se obtienen 0,7 g (rdto: 100 %) de un crudo que se utiliza en el paso siguiente sin ninguna purificación adicional.

2.15.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[[[(4-metilpiperazin-1-il)carbonilamino]metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13341)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,7 mg (1,07 mmol) de éster **131** y 88 mg (2,14 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 15 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica varias veces: se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo primero con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (10:3:1), y a continuación con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ al 15 % seguido de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (10:3:1). Se obtienen 185 mg

(rdto: 24,5%) del compuesto **UR-13341**

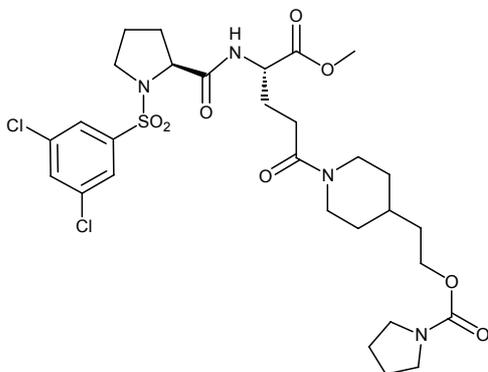
HPLC-MS: 100 %, m/z 675 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}\cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ = C, 47.79 %; H, 6.30 %, N, 11.94%.

Análisis encontrado: C, 47.72 %, H, 6.28 %, N, 11.80 %.

2.16. Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13299)

2.16.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (132)

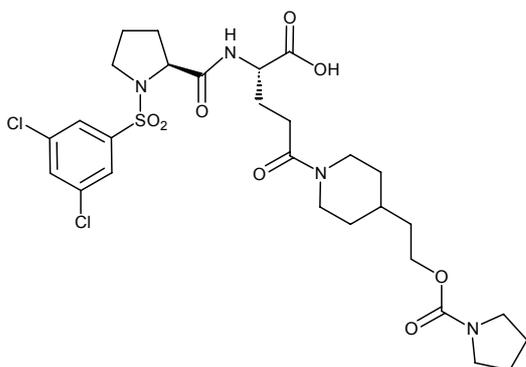


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 280 mg (1,07 mmol) de la amina **65**, 0.6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con CHCl₃/MeOH al 2 %, se obtienen 0,55 mg (rdto: 76,1 %) del

compuesto **132**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 2.98 (m, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.85 (m, 9H), 1.72 (m, 3H), 1.13 (m, 2H).

2.16.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarboniloxi)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13299)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,55 g (0,81 mmol) de éster **132** y 68 mg (1,62 mmol) de LiOH.H₂O en 7 mL de THF y 7 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 324 mg (rdto: 60,2 %) del compuesto **UR-13299**

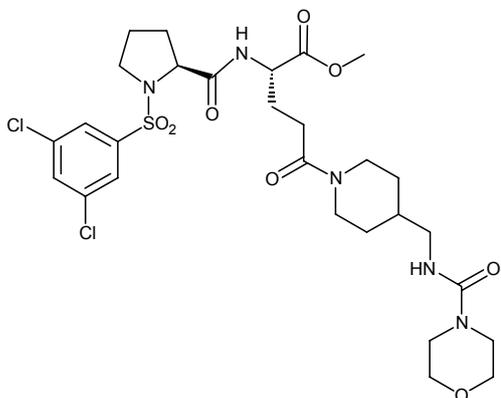
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.87 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

HPLC-MS: 95,4 %, m/z 661 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₈Cl₂N₄O₈S = C, 50.83 %, H, 5.79 %, N, 8.47 %, S, 4.85%. Análisis encontrado: C, 50.27 %, H, 5.86 %, N, 8.30 %, S, 4.49 %.

2.17 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13324)

2.17.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (133)

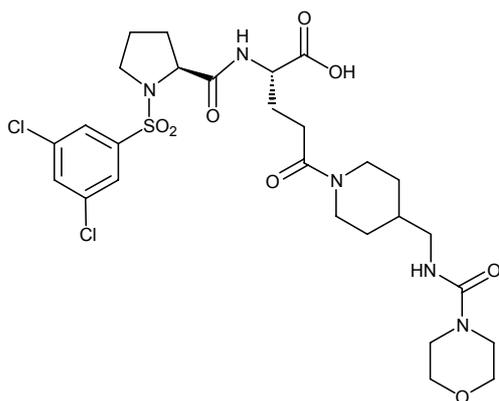


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 282 mg (1,07 mmol) de la amina **42**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ al 5 %, se obtienen 0,52 mg (rdto:

71,8 %) del compuesto **133**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.80 (m, 6H), 1.16 (m, 2H).

2.17.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-morfolinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13324)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,52 g (0,76 mmol) de éster **133** y 63 mg (1,52 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 5 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 326 mg (rdto: 59,8 %) del compuesto **UR-13324**.

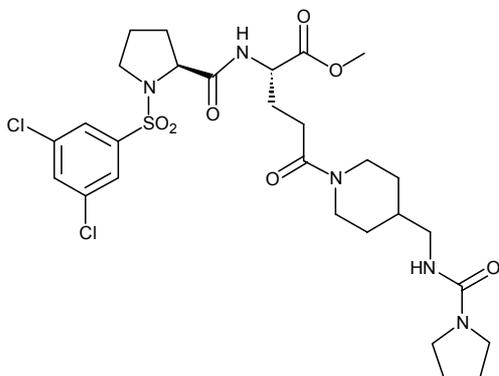
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.60 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.10 (m, 2H).

HPLC-MS: 94,4 %, m/z 662 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_8\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ = C, 45.25 %; H, 6.05 %, N, 9.77%, S, 4.47%. Análisis encontrado: C, 45.38 %, H, 5.92 %, N, 9.64 %, S, 4.38 %.

2.18 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13332)

2.18.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (134)

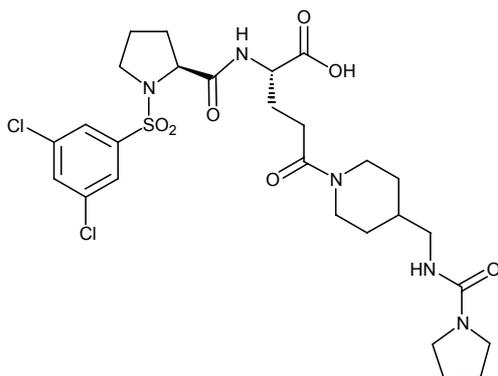


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl_3 y de 265 mg (1,07 mmol) de la amina **40**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt_3 en 8 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ al 5 %, se obtienen 0,55 mg (rdto:

77,8 %) del compuesto **134**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.78 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.12 (m, 2H).

2.18.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolidinilcarbonilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13332)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,55 g (0,83 mmol) de éster **134** y 70 mg (1,66 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 5 mL de THF y 7 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 0,35 g, pero el análisis elemental revela que contiene 2,75 equivalentes de LiCl.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{S}\cdot 2,75\text{LiCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 41.48 %; H, 5.03 %; N, 8.96 %; S, 4.10. Análisis encontrado: C, 41.23 %; H, 5.12 %; N, 8.72 %; S, 4.02 %.

Por este motivo, los 0,35 g del producto obtenidos se suspenden en 10 mL de HCl 0,5N y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtra a través de una placa porosa nº 4, y el

sólido se seca en una estufa de vacío. Se obtienen 0,23 g y el análisis elemental indica que todavía contiene 1,75 equivalentes de LiCl.

Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{37}Cl_2N_5O_7S \cdot 1.75LiCl \cdot 1.5H_2O$ = C, 42.66 %; H, 5.44 %; N, 9.21; S, 4.22. Análisis encontrado: C, 42.72 %; H, 5.38 %; N, 9.06 %; S, 4.29 %.

Este sólido se suspende en 10 mL de NaOH 0,1N y se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se acidifica con HCl 1N hasta pH=2 y se filtra a través de una placa porosa nº 4. El sólido se seca en una estufa de vacío a presión reducida. Se obtienen 164 mg (rdto: 27,6 %) del **UR-13332** que contienen 0,75 equivalentes de LiCl.

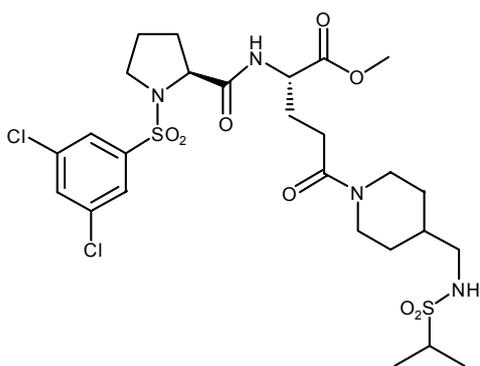
Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{37}Cl_2N_5O_7S \cdot 0.75LiCl \cdot 2H_2O$ = C, 45.35 %; H, 5.78 %; N, 9.79; S, 4.48. Análisis encontrado: C, 45.08 %; H, 5.70 %; N, 9.63 %; S, 4.60 %.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.55 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 10H), 1.88 (m, 3H), 1.12 (m, 2H).

HPLC-MS: 94,3 %, m/z 646 (MH^+).

2.19 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13296)

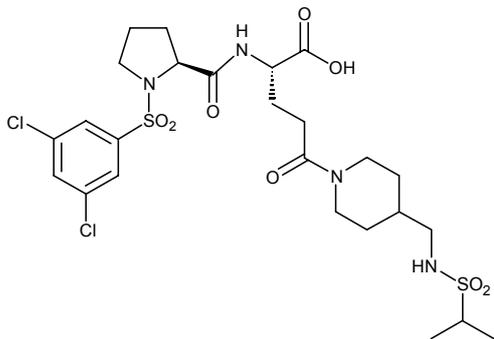
2.19.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (135)



Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,56 g, (1,2 mmol) de ácido **121**, de 0,14 g (1,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,25 g, (1,2 mmol) de DCC en $CHCl_3$ (25 mL), y de 0,31 g (1,2 mmol) de la amina **53**, 0,7 mL (5 mmol) de NEt_3 en 25 mL de $CHCl_3$. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con $CHCl_3/MeOH$ al 2 %, se obtienen 0,78 mg (rdto: 96,5 %) del compuesto **135**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.77 (s, 2H 50%), 7.75 (s, 2H 50%), 7.70 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.51 (m, 0.5H), 4.50 (m, 0.5H), 4.22 (m, 0.5H), 4.10 (m, 1.5H), 3.85 (m, 1H), 3.76 (s, 1.5H), 3.75 (s, 1.5H), 3.62 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.16 (m, 2H).

2.19.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isopropilsulfonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13296)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,78 g (1,2 mmol) de éster **135** y 100 mg (2,4 mmol) de LiOH·H₂O en 20 mL de THF y 10 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 460 mg (rdto: 58,5 %) del compuesto **UR-13296**

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.49 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.99 (m, 4H), 1.77 (m, 5H), 1.29 (m, 6H), 1.05 (m, 2H).

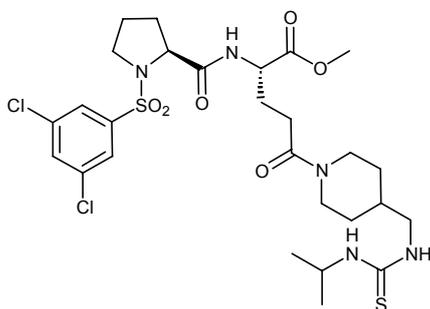
HPLC-MS: 90,5 %, m/z 655 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₆Cl₂N₄O₈S₂ = C, 45.80 %; H, 5.53 %, N, 8.55%. Análisis encontrado: C, 45.60 %; H, 5.85 %; N, 8.33 %.

Pf = 99.9-101.6 °C

2.20 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N'-isopropiltioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13292)

2.20.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-4-[4-[(N'-isopropiltioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**136**)



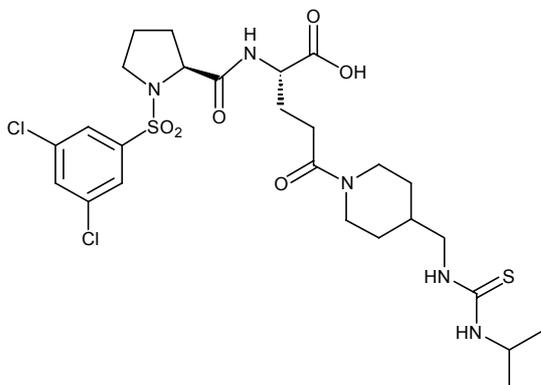
Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 270 mg (1,07 mmol) de la amina **54**, 0.6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de CHCl₃/MeOH del 2-5 %, se obtienen 370 mg (rdto: 62,7 %)

del compuestos **136**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.83 (s, 2H 50 %), 7.81 (s, 2H 50 %), 7.76 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.85 (s ancho, 0.5H), 5.75 (s ancho, 1.5H), 4.74 (m, 1H), 4.62 (m, 0.5H), 4.50 (m, 0.5H), 4.20 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 1.5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.72 (m, 0.5H), 3.62 (m, 0.5H), 3.51

(m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.88 (m, 4H), 1.30 (m, 8H).

2.20.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(N'-isopropiltioureido)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13292)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,37 g (0,58 mmol) de éster **136** y 48 mg (1,16 mmol) de LiOH.H₂O en 15 mL de THF y 5 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 227 mg (rdto: 57,3 %) del compuesto **UR-13292**

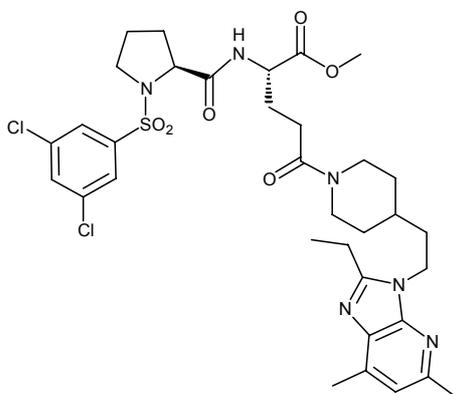
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.49 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 1.71 (m, 4H), 1.15 (m, 8H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 650 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₇Cl₂N₅O₆S₂·2H₂O·0.75LiCl = C, 43.43 %, H, 5.75 %, N, 9.74%. Análisis encontrado: C, 43.18 %, H, 5.81 %, N, 9.47 %.

2.21 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13298)

2.21.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**137**)

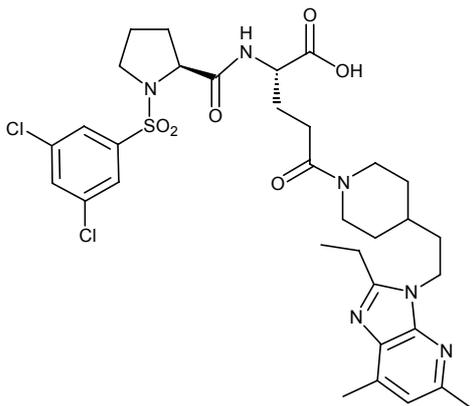


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 345 mg (1,07 mmol) de la amina **91**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con CHCl₃/MeOH al 2 %, se obtienen 0,45 g (rdto: 57

%) del compuesto **137**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.7-1.95 (m, 8H), 1.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H).

2.21.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-il)etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13298)



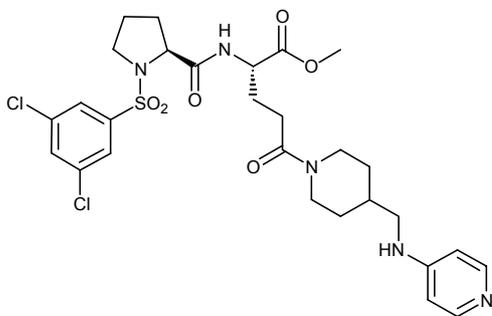
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,45 mg (0,61 mmol) de éster **137** y 51 mg (1,22 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 15 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ al 10 %. Se obtienen 57 mg (rdto: 12,7 %) del compuesto **UR-13298**

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 2.55 (s, 6H), 2.52 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.5-2.0 (m, 11H), 1.42 (m, 3H), 1.21 (m, 2H).
HPLC-MS: 90 %, m/z 721 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}\cdot 1/7\text{CHCl}_3 = \text{C}$, 53.73 %, H , 5.74 %, N , 11.39 %, S , 4.35%. Análisis encontrado: C , 53.71 %, H , 5.69 %, N , 11.06 %, S , 3.98 %.

2.22 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13346)

2.22.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**138**)

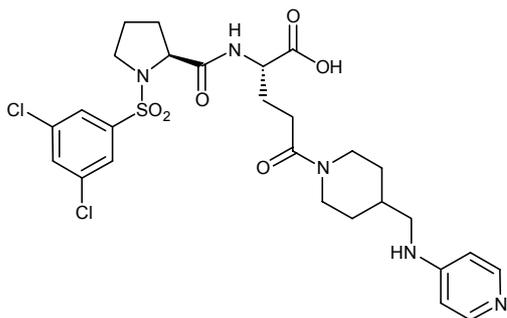


Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,28 g (0,59 mmol) de ácido **121**, 68 mg (0,59 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 121 mg (0,59 mmol) de DCC en 5 mL de CHCl_3 y de 0,18 mg (0,59 mmol) de la amina **80**, 0,32 mL (2,36 mmol) de NEt_3 en 5 mL de CHCl_3 . Después del tratamiento y la purificación

según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 60:2:0.1 y 60:4:0.2, se obtienen 0,2 g (rdto: 52 %) del compuesto **138**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.76 (s, 2H 50 %), 7.75 (s, 2H 50 %), 7.66 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.42 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 4.44 (m, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 6H), 1.22 (m, 2H).

2.22.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13346)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,2 g (0,31 mmol) de éster **138** y 26 mg (0,62 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 1 mL de THF y 2,6 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada en 1 mL de H_2O a $\text{pH}=7$ se purifica a través de una columna Supelco Supelclean LC-18 utilizando primero H_2O y después MeOH como eluyentes. La

fracción eluída con MeOH se concentra a sequedad, dando lugar a 86 mg del **UR-13346** (rto: 44%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.85 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.60 (m, 3H) 2.25 (m, 1H) 2.01 (m, 8H), 1.28 (m, 2H).

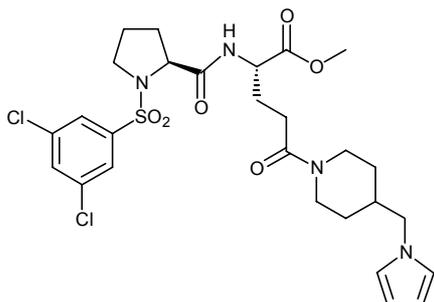
HPLC-MS: 99,1 %, m/z 626 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 50.31 \%$, $\text{H}, 5.47 \%$, $\text{N}, 10.87\%$.

Análisis encontrado: $\text{C}, 50.55 \%$, $\text{H}, 5.45 \%$, $\text{N}, 10.85 \%$.

2.23 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13288)

2.23.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**139**)

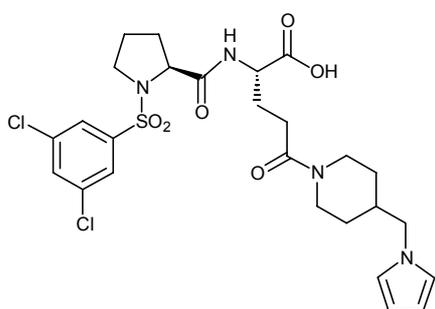


Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 144 mg (1,07 mmol) de HBT, 220 mg (1,07 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 0,20 mg (1,07 mmol) de la amina **102** y 0,45 mL (2,4 mmol) de NEt_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología

descrita, eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ al 2%, se obtienen 0,19 g (rdto: 29 %)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.59 (m, 2H), 6.13 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.20 (m, 2H).

2.23.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(1-pirrolilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13288)



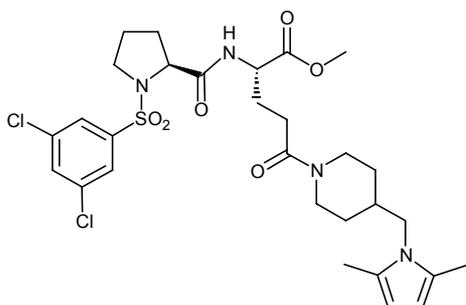
En un matraz provisto de agitación magnética, se disuelven 0,19 g (0,31 mmol) del éster **139**, en 3 mL de H_2O y 3 mL de THF. Se añaden 26 mg (0,62 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y se agita 18 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se elimina el THF a presión reducida. La solución acuosa se lava tres veces con AcOEt. A continuación, dicha fase acuosa se lleva a $\text{pH}=3$ con HCl 1N y se extrae con AcOEt tres veces. Las

fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. Se obtienen 109 mg (Rdto: 57 %) del **UR-13288**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.98 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.62 (m, 2H), 6.14 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.25 (m, 2H).

2.24 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13290)

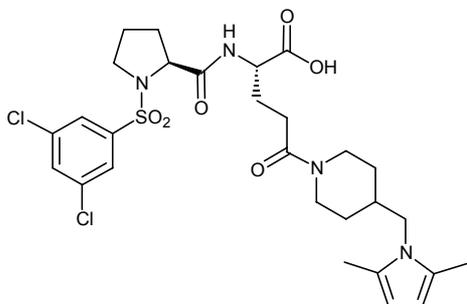
2.24.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (140)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 144 mg (1,07 mmol) de HBT, 220 mg (1,07 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 0,28 mg (1,07 mmol) de la amina **104** y 0,45 mL (2,4 mmol) de NEt_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de

CHCl₃:MeOH al 2%, se obtienen 0,5 g (rdto:72,9 %) del compuesto **140**.

2.24.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2,5-dimetilpirrol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13290)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,50 g (0,78 mmol) de éster **140**, y 65 mg (1,56 mmol) de LiOH.H₂O en 4 mL de THF y 4 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=3 se purifica eluyendo con mezclas de CHCl₃:MeOH 2-20 % de polaridad creciente. Se obtienen 30 mg (rdto: 6 %) del

compuesto **UR-13290**.

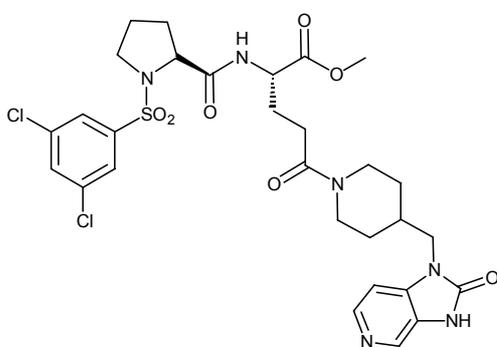
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.83 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.76 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 4.69 (d ancho, J = 12.8 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.99 (m, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.22 (m, 2H).

HPLC-MS: 80 %, m/z 627 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₆Cl₂N₄O₉S.0.5LiCl = C, 51.80 %; H, 5.59 %, N, 8.63 %.
Análisis encontrado: C, 51.98 %, H, 5.58 %, N, 8.37 %.

2.25 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13287)

2.25.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**141**)

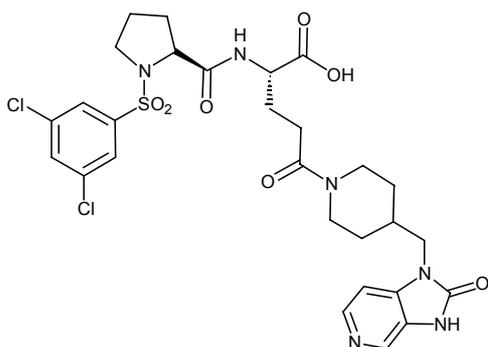


Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 0,285 g (0,61 mmol) de ácido **121**, 112 mg (0,73 mmol) de HBT, 151 mg (0,73 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 163 mg (0,61 mmol) de la amina **97** y 0,34 mL (2,4 mmol) de NEt₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de polaridad creciente de

CHCl₃:MeOH 5-10 %, se obtienen 0,139 g (rdto: 33 %) del compuesto **141**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.39 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.13 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.30 (m, 2H).

2.25.2 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-oxo-3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13287)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,139 g (0,20 mmol) de éster **141**, y 17 mg (0,40 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 4 mL de THF y 2 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=6-7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:3:1. Se obtienen 90 mg (rdto: 61,8 %) del compuesto **UR-13287**.

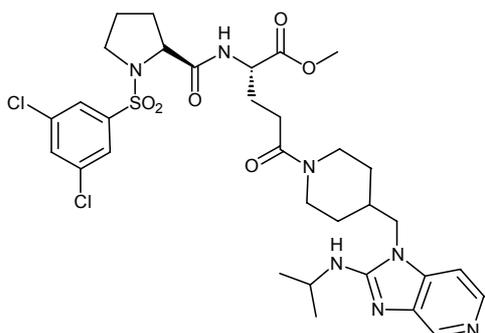
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.27 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.73 (m, 3H), 1.3-1.5 (m, 3H).

HPLC-MS: 98,6 %, m/z 667 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}\cdot\text{LiCl}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 45.08$ %; $\text{H}, 4.86$ %; $\text{N}, 11.27$ %; $\text{S}, 4.30$ %. Análisis encontrado: $\text{C}, 45.18$ %; $\text{H}, 4.80$ %; $\text{N}, 10.63$ %; $\text{S}, 4.05$ %.

2.26 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13318)

2.26.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**142**)

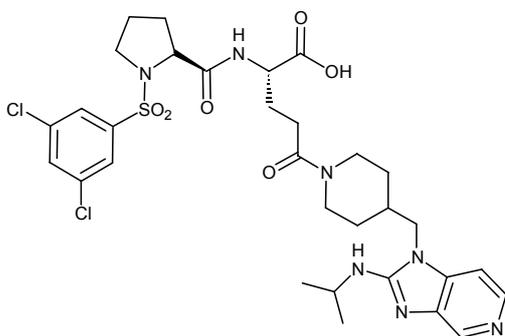


Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 515 mg (1,10 mmol) de ácido **121**, 178 mg (1,32 mmol) de HBT, 272 mg (1,32 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 327 mg (1,10 mmol) de la amina **96** y 1,22 mL (2,4 mmol) de NEt_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de

CHCl₃:MeOH al 5%, se obtienen 0,340 g (rdto 42,8 %) del compuesto **142**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.62 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 1.6-2.25 (m, 7H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 8H).

2.26.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-isopropilaminoimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13318)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,329 g (0,45 mmol) de éster **142**, y 38 mg (0,91 mmol) de LiOH·H₂O en 5 mL de THF y 5 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=6-7 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 20 %. Se obtienen 99 mg (rdto: 28,8 %) del compuesto **UR-13318**.

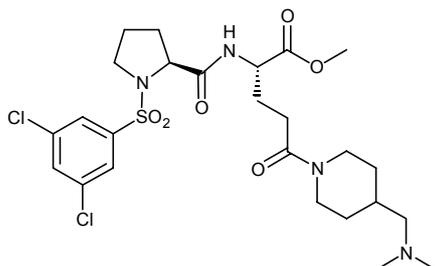
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.41 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.86 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.99 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.30 (m, 8H).

HPLC-MS: 94,6 %, m/z 708 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₁H₃₉Cl₂N₇O₆S·3H₂O = C, 48.82 %; H, 5.95 %, N, 12.86 %, 4.20 %. Análisis encontrado: C, 48.97 %, H, 5.81 %, N, 11.63 %, S, 4.40 %.

2.27 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13291)

2.27.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**143**)

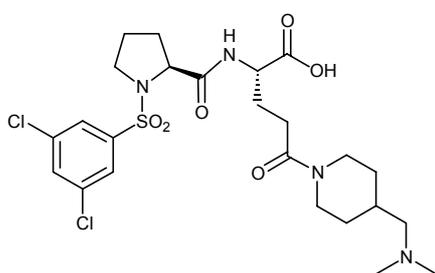


Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 500 mg (1,07 mmol) de ácido **121**, 196 mg (1,28 mmol) de HBT, 264 mg (1,28 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 176 mg (1,07 mmol) de la amina **29** y 0,6 mL (4,27 mmol) de NEt₃. Después del

tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl_3 :MeOH al 10%, se obtienen 0,338 g (rdto 53,7 %) del compuesto **143**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.78 (s, 2H), 7.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.12 (m, 4H), 1.92 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

2.27.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13291)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,314 g (0,53 mmol) de éster **143**, y 45 mg (1,06 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 4 mL de THF y 4 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con CHCl_3 :MeOH: NH_3 10:3:1. Se obtienen 235 mg (rdto: 74,5 %) del compuesto **UR-13291**.

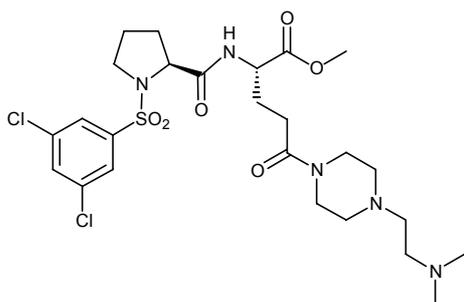
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.89 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.50 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.79 (m, 3H), 1.10 (m, 2H).

HPLC-MS: 98,4 %, m/z 577 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 48.40$ %; $\text{H}, 6.09$ %, $\text{N}, 9.41$ %.
Análisis encontrado: $\text{C}, 48.39$ %, $\text{H}, 6.32$ %, $\text{N}, 9.02$ %.

2.28 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13295)

2.28.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (144)

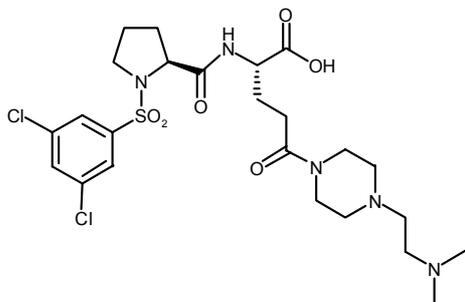


Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 500 mg (1,07 mmol) de ácido **121**, 196 mg (1,28 mmol) de HBT, 264 mg (1,28 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 212 mg (1,07 mmol) de la amina **35** y 0,6 mL (4,27 mmol) de NEt_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl_3 :MeOH al

10%, se obtienen 0,253 g (rdto 38 %) del compuesto **144**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.47 (m, 10H), 2.30 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 1H).

2.28.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13295)



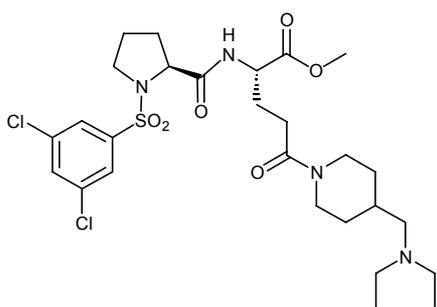
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,232 g (0,38 mmol) de éster **144**, y 32 mg (0,76 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 2 mL de THF y 2 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:3:1. Se obtienen 56 mg (rdto: 24,6 %) del compuesto **UR-13303**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.58 (m, 5H), 3.43 (m, 4H), 2.5-3 (m, 7H), 2.58 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.01 (m, 5H).

HPLC-MS: 80 %, m/z 592 (MH^+).

2.29 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13327)

2.29.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (145)

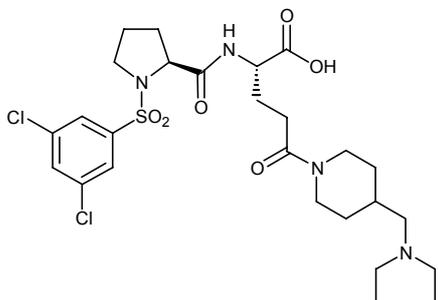


Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 600 mg (1,287 mmol) de ácido **121**, 235 mg (1,54 mmol) de HBT, 317 mg (1,54 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 310 mg (1,28 mmol) de la amina **37** y 1,4 mL (10,26 mmol) de NEt_3 . Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ al 10%, se obtienen 0,365 g (rdto 46 %) del compuesto

145.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.74 (m, 5H), 2.42 (m, 5H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 6H), 1.00 (m, 8H).

2.29.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[[4-(dietilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13327)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 292 mg (0,47 mmol) de éster **145**, y 39 mg (0,94 mmol) de LiOH.H₂O en 5 mL de THF y 5 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:1:0.25. Se obtienen 189 mg (rdto: 62 %) del compuesto **UR-13327**.

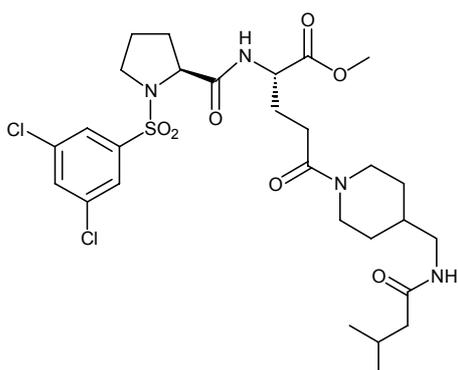
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.80 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.18 (m, 5H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.16 (m, 7H), 1.80 (m, 2H), 1.18 (m, 8H).

HPLC-MS: 81 %, m/z 605 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₆H₃₈Cl₂N₄O₆S.0.75LiCl.0.5H₂O = C, 48.19 %, H, 6.22 %, N, 8.65 %, S, 4.95 %. Análisis encontrado: C, 47.92 %, H, 6.06 %, N, 8.39 %, S, 4.71 %.

2.30 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13276)

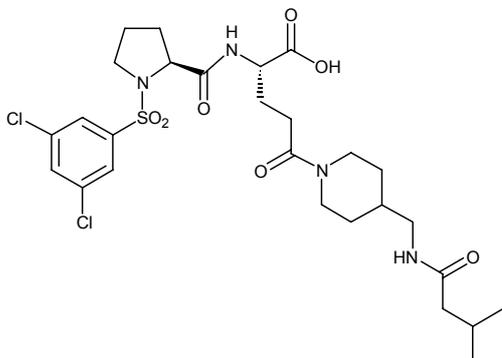
2.30.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutilcarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (146)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 600 mg (1,28 mmol) de ácido **121**, 235 mg (1,54 mmol) de HBT, 295 mg (1,54 mmol) de EDC.HCl y 0,7 mL (6,3 mmols) de NMM en 10 mL de DMF y de 300 mg (1,28 mmol) de la amina **50**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 5%, se obtienen 0,66 g (rdto 79,6 %) del compuesto **146**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.40 (m, 3H), 1.7-2.30 (m, 10H), 1.58 (m, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

2.30.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutil-carbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13276)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,66 g (1,02 mmol) de éster **146** y 150 mg (3,1 mmol) de LiOH·H₂O en 15 mL de THF y 15 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 392 mg (rdto: 56 %) del compuesto **UR-13323**.

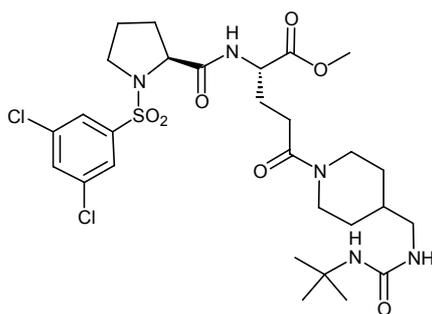
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 4.47 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.90-2.10 (señal compleja, 9H), 1.72 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.91 (m, 6H).

HPLC-MS: 95,2 %, m/z 633 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈Cl₂N₄O₇S·3H₂O = C, 47.16 %, H, 6.45 %, N, 8.15%, S, 4.66%. Análisis encontrado: C, 47.45 %, H, 6.04 %, N, 8.07 %, S, 4.46 %.

2.31 Preparación del ácido (2S)-5-[4-[(N'-tert-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoico (UR-13277)

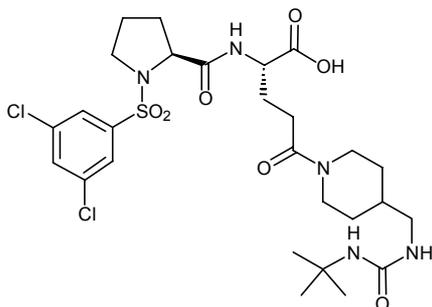
2.31.1 Síntesis del (2S)-5-[4-[(N'-tert-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoato de metilo (**147**)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 600 mg (1,28 mmol) de ácido **121**, 195 mg (1,28 mmol) de HBT, 245 mg (1,28 mmol) de EDC.HCl y 0,6 mL (5,4 mmols) de NMM en 10 mL de DMF y de 247 mg (1,28 mmol) de la amina **51**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 2%, se obtienen 0,41 g (rdto 48 %) del compuesto **147**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 1.55-2.60 (m, 12H), 1.31 (s, 9H), 1.20 (m, 2H).

2.31.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-[(N'-*tert*-butilureido)metil]piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoico (UR-13277)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,41 g (0,62 mmol) de éster **147** y 52 mg (1,24 mmol) de LiOH.H₂O en 10 mL de THF y 10 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 279 mg (rdto: 62,6 %) del compuesto **UR-13277**.

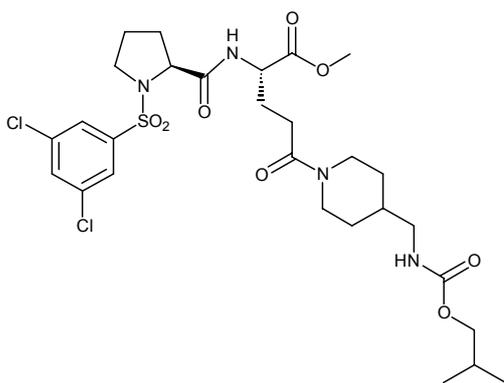
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.48 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.03 (m, 3H), 2.60 (m, 3H), 1.98 (m, 5H), 1.59 (m, 5H), 1.32 (s, 9H), 1.21 (m, 2H).

HPLC-MS: 80 %, m/z 648 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₉Cl₂N₅O₇S.LiCl.1.5H₂O = C, 45.17 %, H, 5.88 %, N, 9.75%, S, 4.46%. Análisis encontrado: C, 45.06 %, H, 5.84 %, N, 9.29 %, S, 4.60 %.

2.32 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13278)

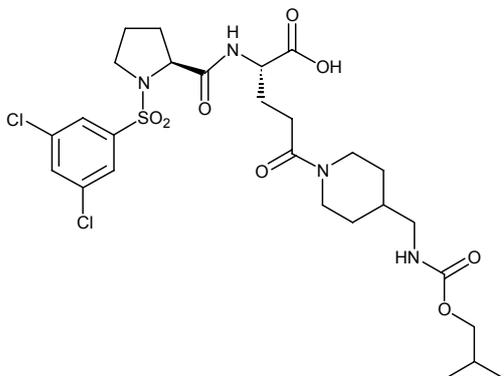
2.32.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**148**)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 800 mg (1,70 mmol) de ácido **121**, 260 mg (1,70 mmol) de HBT, 325 mg (1,54 mmol) de EDC.HCl y 0,8 mL (7,2 mmols) de NMM en 10 mL de DMF y de 426 mg (1,70 mmol) de la amina **52**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 2%, se obtienen 0,27 g (rdto 24 %) del compuesto **148**

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.46 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.65-1.95 (m ancho, 7H), 1.16 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

2.32.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(isobutoxicarbonilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13278)



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,27 g (0,4 mmol) de éster **148** y 33 mg (0,8 mmol) de LiOH.H₂O en 13 mL de THF y 13 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 178 mg (rdto: 64,3 %) del compuesto **UR-13278**.

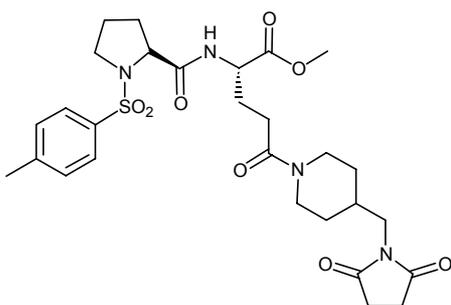
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 4.48 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 2.99 (m, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.0-1.98 (señal compleja, 12H), 0.92 (m, 6H).

HPLC-MS: 80 %, m/z 646 (MH⁻).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈Cl₂N₄O₈S.LiCl = C, 46.87 %; H, 5.54 %, N, 8.1%, S, 4.63%. Análisis encontrado: C, 46.48 %, H, 5.8 %, N, 7.8 %, S, 4.27 %.

2.33 Preparación del ácido (2S)-5-[4-[(3-carboxipropionilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13257)

2.33.1 Síntesis del (2S)-5-[4-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo (**149**)

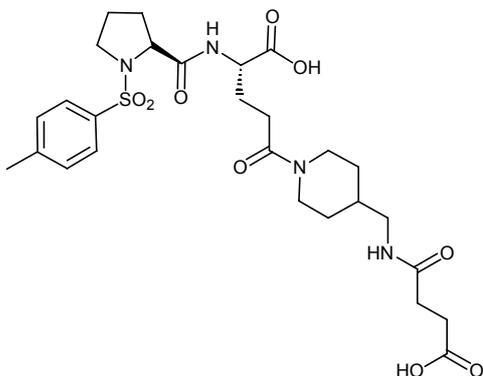


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,21 mmol) de ácido **120**, 221 mg (1,45 mmol) de HBT, 278 mg (1,45 mmol) de EDC.HCl y 0,4 mL (3,6 mmols) de NMM en 10 mL de DMF y de 302 mg (1,30 mmol) de la amina **12**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de

CHCl₃:MeOH al 5%, se obtienen 0,230 g (rdto 32 %) del compuesto **149**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.71 (m, 4H), 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.6-1.9 (señal compleja, 4H), 1.16 (m, 2H).

2.33.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-[(3-carboxipropionilamino)metil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13257)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,18 g (0,30 mmol) de éster **149**, y 28 mg (0,60 mmol) de LiOH·H₂O en 1 mL de THF y 1 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=3-4 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 10 %. Se obtienen 70 mg (rdto: 37,2 %) del compuesto **UR-13257**.

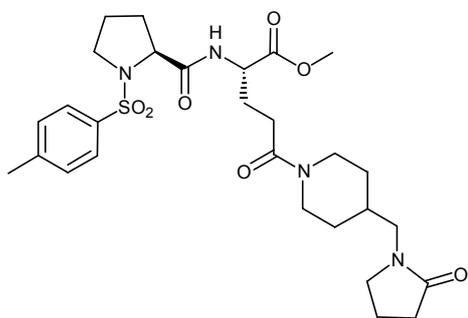
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.89 (s, 4H), 4.52 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.2-2.00 (señal compleja, 6H), 1.55 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

HPLC-MS: 96 %, m/z 595 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈N₄O₉S·0.5H₂O·0.75LiCl = C, 50.90 %, H, 6.33 %, N, 8.79 %, S, 5.03 %. Encontrado: C, 51.27 %, H, 6.36 %, N, 8.41 %, S, 4.78 %.

2.34 Preparación del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13240)

2.34.1 Síntesis del (2S)-5-oxo-5-[4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo (**150**)



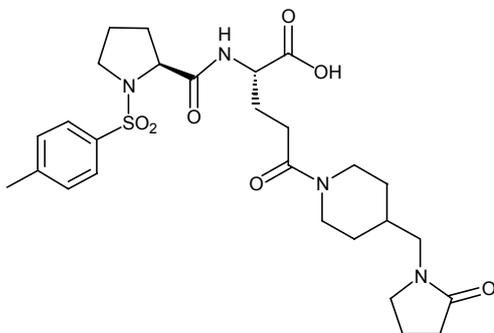
Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 600 mg (1,45 mmol) de ácido **120**, 266 mg (1,74 mmol) de HBT, 335 mg (1,74 mmol) de EDC·HCl y 0,48 mL (4,35 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 317 mg (1,45 mmol) de la amina **7**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 5%, se obtienen 0,310 g

(rdto 37 %) del compuesto **150**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.37 (m,

2H), 3.17 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2-2.2 (señal compleja, 4H), 1.85 (m, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.18 (m, 2H).

2.34.2 Síntesis del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]piperidin-1-il]-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13240)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,31 g (0,53 mmol) de éster **150**, y 45 mg (1,07 mmol) de LiOH.H₂O en 3 mL de THF y 3 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=3-4 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 10-20 %. Se obtienen 145 mg (rdto: 47,1 %) del compuesto **UR-13240**.

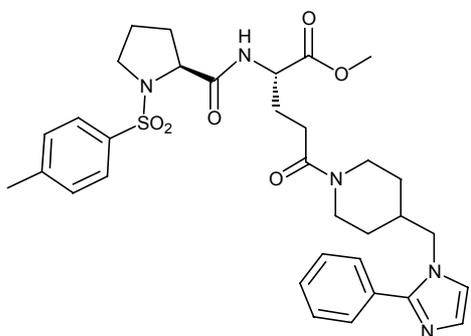
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ : 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.05-3.55 (señal compleja, 7H), 2.54 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (m, 3H), 1.75-2.1 (señal compleja, 7H), 1.65 (m, 3H), 1.15 (m, 2H).

HPLC-MS: 99,4 %, m/z 563 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈N₄O₇S.H₂O = C, 55.85 %, H, 6.94 %, N, 9.65 %. S, 5.52%. Encontrado: C, 56.16 %, H, 7.22 %, N, 9.30 %, S, 5.31 %.

2.35 Preparación del ácido (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13242)

2.35.1 Síntesis del (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo (**151**)

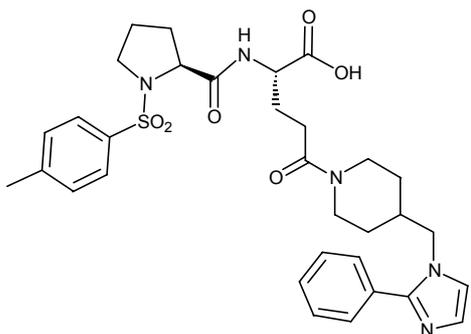


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 375 mg (0,91 mmol) de ácido **120**, 167 mg (1,1 mmol) de HBT, 211 mg (1,1 mmol) de EDC.HCl y 0,37 mL (3,3 mmols) de NMM en 7 mL de DMF y de 220 mg (0,91 mmol) de la amina **88**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 10%, se obtienen 0,240 g

(rdto 41,2 %) del compuesto **151**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.50-1.85 (señal compleja, 6H), 1.15 (m, 2H).

2.35.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-(2-fenilimidazol-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13242)



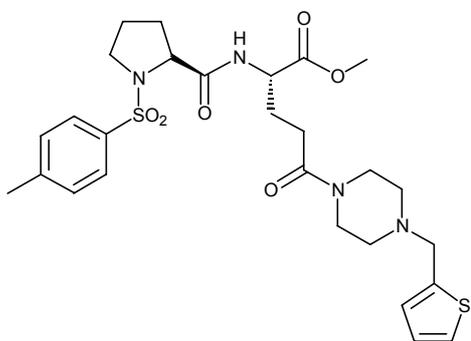
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,24 g (0,37 mmol) de éster **151**, y 31 mg (0,74 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 1 mL de THF y 1 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=5$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20 %. Se obtienen 199 mg (rdto: 85 %) del compuesto **UR-13242**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.40-7.60 (señal compleja, 6H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.9-4.1 (señal compleja, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.51 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 1.60-1.90 (señal compleja, 9H), 1.21 (m, 2H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 622 (MH^+).

2.36 Preparación del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13249)

2.36.1 Síntesis del (2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo (**152**)

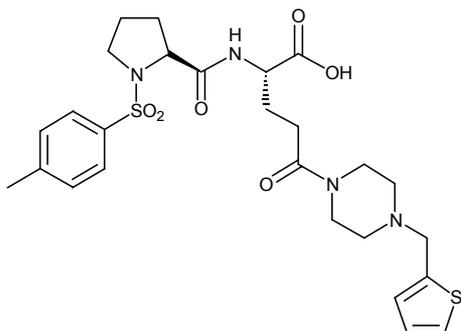


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 630 mg (1,53 mmol) de ácido **120**, 234 mg (1,53 mmol) de HBT, 295 mg (1,53 mmol) de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ y 0,2 mL (1,8 mmols) de NMM en 10 mL de DMF y de 280 mg (1,53 mmol) de la amina **113**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ al 2%, se obtienen

0,33 g (rdto 37 %) del compuesto **152**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.40 (m, 5H), 2.29 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (m, 3H).

2.36.2 Síntesis del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-tienilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13249)



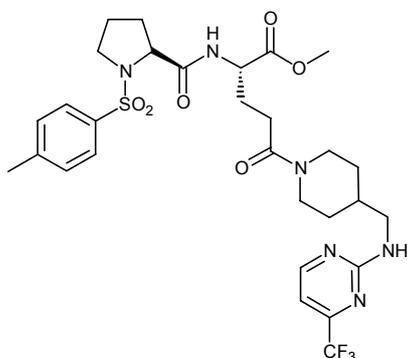
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,33 g (0,57 mmol) de éster **152**, y 48 mg (1,15 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 1 mL de THF y 1 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5-20 %. Se obtienen 110 mg (rdto: 34 %) del compuesto **UR-13249**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.23-3.65 (señal compleja, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 (m, 6H), 2.21 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 1.60 (m, 2H).

HPLC-MS: 96,8 %, m/z 563 (MH^+).

2.37 Preparación del ácido (2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-[4-[(4-trifluorometilpirimidin-2-il)aminometil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13244)

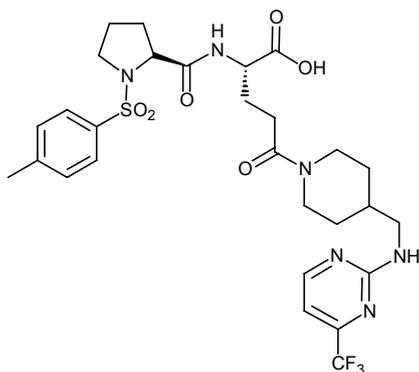
2.37.1 Síntesis del (2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-[4-[(4-trifluorometilpirimidin-2-il)aminometil]piperidin-1-il]pentanoato de metilo (**153**)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,2 mmol) de ácido **120**, 234 mg (1,44 mmol) de HBT, 276 mg (1,46 mmol) de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ y 1,5 mL (13,5 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 400 mg (1,2 mmol) de la amina **106**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de AcOEt 100 %, se obtienen 0,260 g (rdto 33 %) del compuesto **153**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.43 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.9-2.6 (señal compleja, 6H), 1.76 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

2.37.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-tosil-L-prolil]amino-5-[4-[(4-trifluorometilpirimidin-2-il)aminometil]piperidin-1-il]pentanoico (UR-13244).



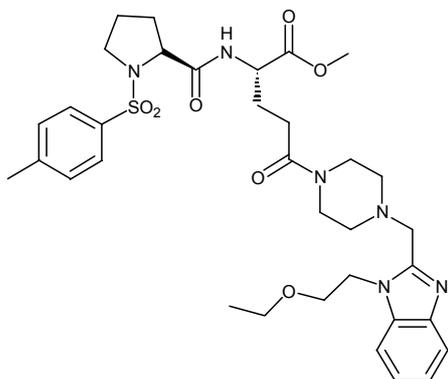
Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,26 g (0,4 mmol) de éster **153** y 34 mg (0,8 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 5 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a $\text{pH}=4-5$ se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 114 mg (rdto: 43,3 %) del compuesto **UR-13244**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.86 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.83 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.7-2.05 (señal compleja, 7H), 1.58 (m, 1H), 1.22 (m, 2H).
HPLC-MS: 95,8 %, 641 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 51.06\%$; $\text{H}, 5.66\%$; $\text{N}, 12.76\%$; $\text{S}, 4.87\%$. Análisis encontrado: $\text{C}, 51.42\%$; $\text{H}, 5.81\%$; $\text{N}, 12.45\%$; $\text{S}, 4.66\%$.

2.38 Preparación del ácido (2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13245).

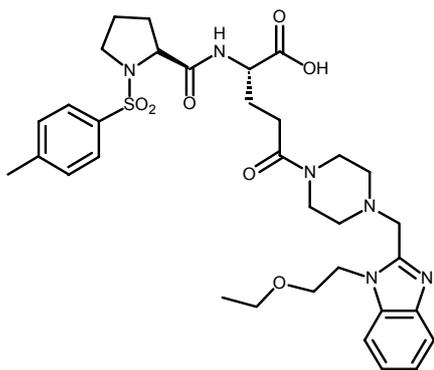
2.38.1 Síntesis del (2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo (**154**).



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,21 mmol) de ácido **120**, 221 mg (1,45 mmol) de HBT, 278 mg (1,45 mmol) de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ y 0,4 mL (3,6 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 340 mg (1,20 mmol) de la amina **2**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 1-5%, se obtienen 0,408 g (rdto 50 %) del compuesto **154**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 4.50 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 3H).

2.38.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-[[1-(2-etoxietil)benzimidazol-2-il]metil]-piperazin-1-il]-5-oxo-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13245).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 408 mg (0,6 mmol) de éster **154**, y 51 mg (1,2 mmol) de LiOH.H₂O en 8 mL de THF y 8 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 5-20 %. Se obtienen 40 mg (rdto: 9,7 %) del compuesto **UR-13245**.

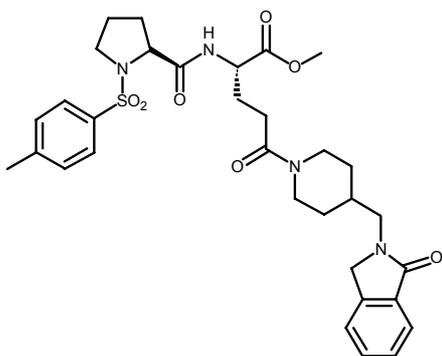
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.2-3.6 (señal compleja, 8H), 2.53 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7 Hz, 3H).

HPLC-MS: 98,6 %, m/z 669 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₃H₄₄N₆O₇S·2H₂O = C, 56.23 %; H, 6.86 %, N, 11.9 2%, S, 4.55%. Análisis encontrado: C, 56.47 %, H, 6.70 %, N, 11.67 %, S, 4.33 %.

2.39 Preparación del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(1-oxoisindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13247).

2.39.1 Síntesis del (2S)-5-oxo-5-[4-(1-oxoisindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo (**155**).

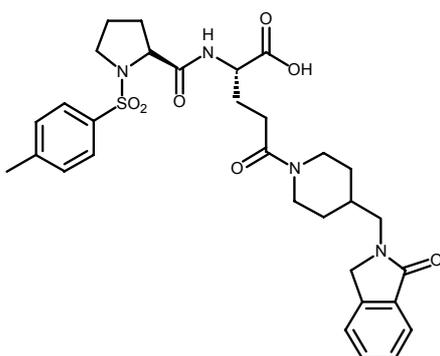


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,21 mmol) de ácido **120**, 221 mg (1,45 mmol) de HBT, 278 mg (1,45 mmol) de EDC.HCl y 1 mL (9 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 320 mg (1,21 mmol) de la amina **14**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 3%, se obtienen 0,42 g (rdto 56 %) del

compuesto **155**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (m, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.65-1.95 (señal compleja, 5H), 1.25 (m, 2H).

2.39.2 Síntesis del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(1-oxoisindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13247).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 420 mg (0,67 mmol) de éster **155**, y 57 mg (1,34 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL de THF y 10 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=2$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20 %. Se obtienen 197 mg (rdto: 46,7 %) del compuesto **UR-13247**.

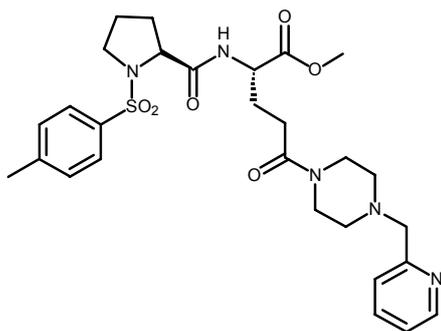
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (m, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.52-2.64 (señal compleja, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (m, 1H) 1.15-2.00 (señal compleja, 10H).

HPLC-MS: 96,4 %, m/z 611 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 59.22 \%$, $\text{H}, 6.41 \%$, $\text{N}, 8.91\%$, $\text{S}, 5.1\%$. Análisis encontrado: $\text{C}, 59.45 \%$, $\text{H}, 6.46 \%$, $\text{N}, 8.78 \%$, $\text{S}, 5.02 \%$.

2.40 Preparación del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13246).

2.40.1 Síntesis del (2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoato de metilo (**156**).

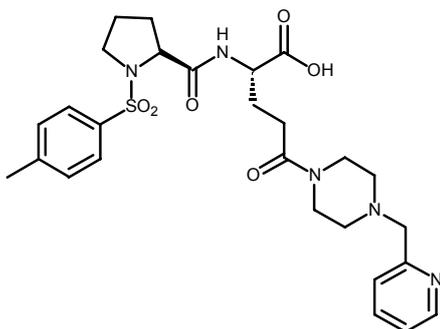


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,21 mmol) de ácido **120**, 221 mg (1,45 mmol) de HBT, 278 mg (1,45 mmol) de EDC.HCl y 0,4 mL (3,6 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 214 mg (1,21 mmol) de la amina **3**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de

$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 60:4:0.2, se obtienen 0,395 g (rdto 57 %) del compuesto **156**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.57 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).

2.40.2 Síntesis del ácido (2S)-5-oxo-5-[4-(2-piridilmetil)piperazin-1-il]-2-[[1-tosil-L-prolil]amino]pentanoico (UR-13246).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 395 mg (0,7 mmol) de éster **156**, y 59 mg (1,4 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 8 mL de THF y 8 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=7$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5-20 %. Se obtienen 185 mg (rdto: 36,7 %) del compuesto **UR-13246**.

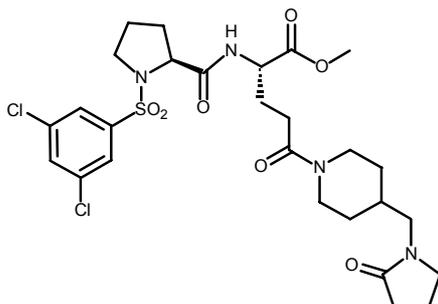
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.50 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.92 (m, 4H), 1.56 (m, 1H).

HPLC-MS: 98,8 %, m/z 558 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}\cdot 2\text{LiCl}\cdot 4\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 45.39\%$; $\text{H}, 6.07\%$; $\text{N}, 9.80\%$; $\text{S}, 4.49\%$. Análisis encontrado: $\text{C}, 45.66\%$; $\text{H}, 6.06\%$; $\text{N}, 9.56\%$; $\text{S}, 4.46\%$.

2.41 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13256).

2.41.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (157).

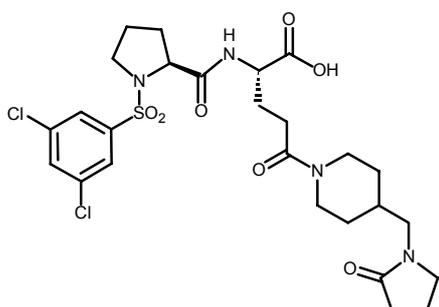


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,07 mmol) de ácido **121**, 195 mg (1,28 mmol) de HBT, 245 mg (1,28 mmol) de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ y 0,7 mL (6,3 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 230 mg (1,07 mmol) de la amina **7**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología

descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl_3 :MeOH al 3%, se obtienen 0,57 g (rdto 86 %) del compuesto **157**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.32-2.65 (señal compleja, 5H), 1.98-2.30 (señal compleja, 5H), 1.60-1.90 (señal compleja, 6H), 1.19 (m, 2H).

2.41.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-pirrolidinona-1-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13256).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,57 g (0,9 mmol) de éster **157**, y 76 mg (1,8 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL de THF y 10 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=2$ se purifica eluyendo con CHCl_3 /MeOH 5-20 %. Se obtienen 106 mg (rdto: 18 %) del compuesto **UR-13256**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.40-3.60 (señal compleja, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.00-2.10 (señal compleja, 7H), 1.66 (m, 3H), 1.21 (m, 2H).

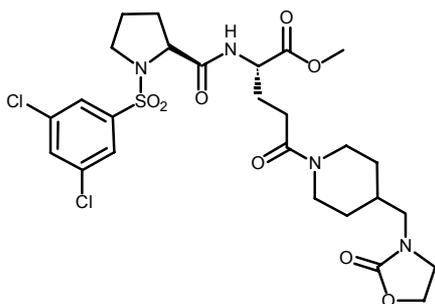
HPLC-MS: 87,8 %, m/z 617 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 47.78$ %; $\text{H}, 5.86$ %, $\text{N}, 8.57$ %.

Análisis encontrado: $\text{C}, 48.14$ %, $\text{H}, 5.61$ %, $\text{N}, 8.01$ %.

2.42 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13273).

2.42.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (158).

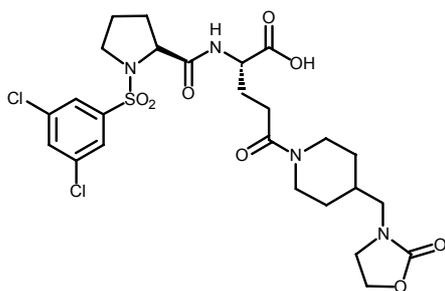


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,07 mmol) de ácido **121**, 195 mg (1,28 mmol) de HBT, 245 mg (1,28 mmol) de $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ y 0,7 mL (6,3 mmol) de NMM en 15 mL de DMF y de 230 mg (1,07 mmol) de la amina **10**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl_3 :MeOH al

3%, se obtienen 0,30 g (rdto 45 %) del compuesto **158**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.59-1.93 (señal compleja, 6H), 1.20 (m, 2H).

2.42.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(2-oxazolidinona-3-il)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13273).



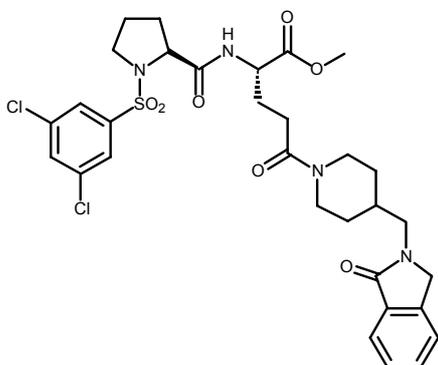
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,30 g (0,47 mmol) de éster **158**, y 40 mg (0,94 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 8 mL de THF y 8 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a $\text{pH}=2$ se purifica eluyendo con $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20 %. Se obtienen 16 mg (rdto: 6,5 %) del compuesto **UR-13273**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.78 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.45-3.70 (m, 5H), 3.11 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.1-2.2 (señal compleja, 11H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 619 (MH^+).

2.43 Preparación del ácido (2S)-5-[4-(1-oxoisoindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoico (UR-13260).

2.43.1 Síntesis del (2S)-5-[4-(1-oxoisoindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoato de metilo (**159**).

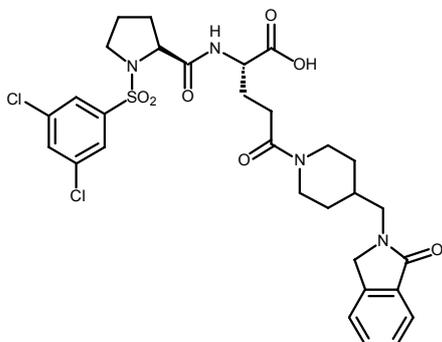


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 700 mg (1,5 mmol) de ácido **121**, 275 mg (1,8 mmol) de HBT, 345 mg (1,8 mmol) de EDC.HCl y 1 mL (9 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 400 mg (1,5 mmol) de la amina **14**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 2-4%, se obtienen 0,99 g (rdto 97 %) del compuesto **159**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.74

(s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (m, 3H), 1.69-2.30 (señal compleja, 8H), 1.24 (m, 2H).

2.43.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-(1-oxoisindolin-2-ilmetil)piperidin-1-il]-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-oxopentanoico (UR-13260).



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,99 g (1,45 mmol) de éster **159** y 122 mg (2,9 mmol) de LiOH.H₂O en 15 mL de THF y 10 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 763 mg (rdto: 69 %) del compuesto **UR-13260**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.86 (s, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.90-2.10 (señal compleja, 5H), 1.69 (m, 3H), 1.20 (m, 2H).

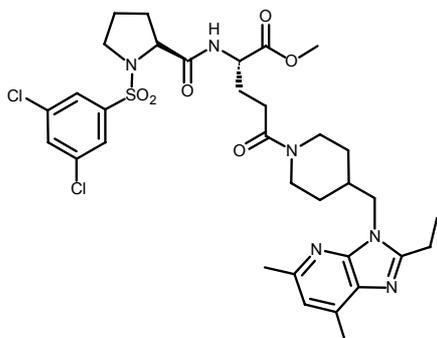
HPLC-MS: 98,9 %, m/z 665 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₄Cl₂N₄O₇S.LiCl.3H₂O = C, 47.29 %, H, 5.29 %; N, 7.35 %; S, 4.21 %. Análisis encontrado: C, 47.56 %, H, 4.95 %, N, 7.35 %, S, 3.98 %.

Pf = 141.3-144.3 °C

2.44 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13241).

2.44.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (160).

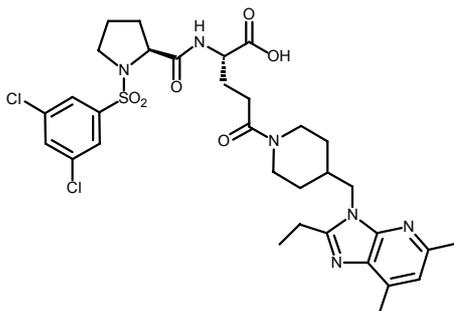


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 700 mg (1,5 mmol) de ácido **121**, 275 mg (1,8 mmol) de HBT, 345 mg (1,8 mmol) de EDC.HCl y 1 mL (9 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 460 mg (1,5 mmol) de la amina **89**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH 2-4%, se obtienen 0,70 g (rdto 64,6 %) del compuesto

160.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.76 (s, 2H), 7.69 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.86 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (m, 3H), 2.05-2.35 (señal compleja, 4H), 1.95 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.40 (q, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.25 (m, 2H).

2.44.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etil-5,7-dimetilimidazo[4,5-b]piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13241).



Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,70 g (0,97 mmol) de éster **160** y 82 mg (1,94 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 12 mL de THF y 12 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a $\text{pH}=5-6$ se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 490 mg (rdto: 69 %) del compuesto **UR-13241**.

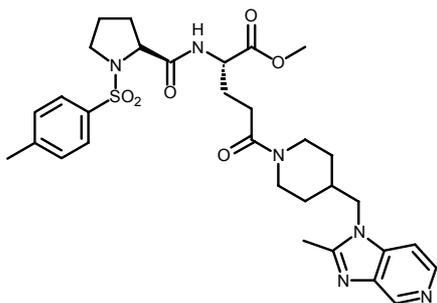
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.85 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.19 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.53 (m, 3H), 2.28 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.21-1.42 (señal compleja, 5H).

HPLC-MS: 93,1 %, m/z 707 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O} = \text{C}, 52.96$ %; $\text{H}, 5.83$ %; $\text{N}, 11.58$ %; $\text{S}, 4.42$ %. Análisis encontrado: $\text{C}, 52.81$ %; $\text{H}, 5.83$ %; $\text{N}, 11.44$ %; $\text{S}, 4.38$ %.

2.45 Preparación del ácido (2S)-2-(1-tosil-L-prolilamino)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13187).

2.45.1 Síntesis del (2S)-2-(1-tosil-L-prolilamino)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (161).

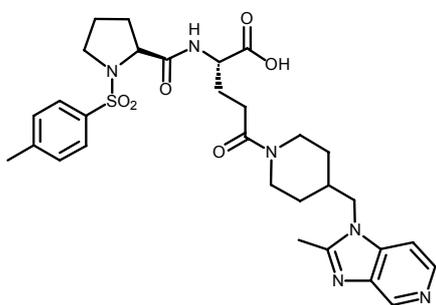


Se prepara siguiendo la metodología C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 1,195 g (2,9 mmol) de ácido **120**, 532 mg (3,48 mmol) de HBT, 667 mg (3,48 mmol) de EDC.HCl y 0,97 mL (8,7 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 912 mg (3,95 mmol) de la amina **1**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de

CHCl₃:MeOH 3-10%, se obtienen 1,0 g (rdto 55 %) del compuesto **161**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.86 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.60-2.90 (señal compleja, 3H), 2.57 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.50 (m, 4H), 1.25 (m, 2H).

2.45.2 Síntesis del ácido (2S)-2-(1-tosil-L-prolilamino)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13187).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 1 g (1,6 mmol) de éster **161**, y 135 mg (3,2 mmol) de LiOH.H₂O en 5 mL de THF y 5 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 10-30 %. Se obtienen 530 mg (rdto: 50 %) del compuesto **UR-13187**.

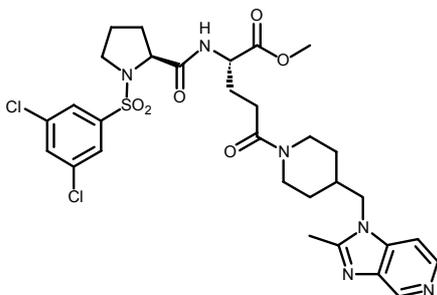
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD + CDCl₃) δ (TMS): 9.04 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.53 (m, 0.5H), 4.51 (m, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.77 (m, 3H), 2.40-2.65 (señal compleja, 3H), 2.44 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H), 1.9-2.30 (señal compleja, 5H), 1.20-1.80 (señal compleja, 7H).

HPLC-MS: 100 % (pico doble), m/z 611 (MH⁺)

Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₈N₆O₆S.0.75LiCl.H₂O = C, 54.50 %; H, 6.10 %, N, 12.71 %. Análisis encontrado: C, 54.51 %, H, 6.28 %, N, 12.29 %.

2.46 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13221)

2.46.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (162)

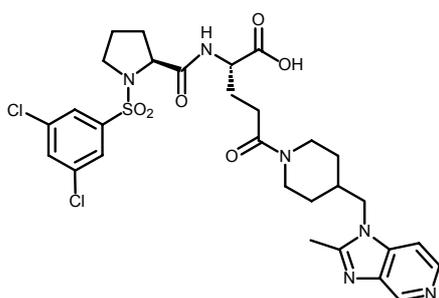


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 3 g (6,4 mmol) de ácido **121**, 1,17 g (7,70 mmol) de HBT, 1,48 g (7,7 mmol) de EDC.HCl y 1,6 mL (14 mmol) de NMM en 20 mL de DMF y de 1,48 g (6,4 mmol) de la amina **1**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH 3-10%, se obtienen 3,97 g (rdto 91,3 %) del compuesto

162.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.81 (s, 1H), 8.22 (d, J=5 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.78 (s, 2H 50%), 7.75 (s, 2H 50%), 7.50 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54 (m, 0.5H), 4.52 (m, 0.5H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H 50%), 3.63 (s, 3H 50%), 3.52 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.62 (s, 1.5H), 2.58 (s, 1.5H), 2.44 (m, 2H), 1.60-2.30 (señal compleja, 6H), 1.55 (m, 4H), 1.25 (m, 2H).

2.46.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13221).



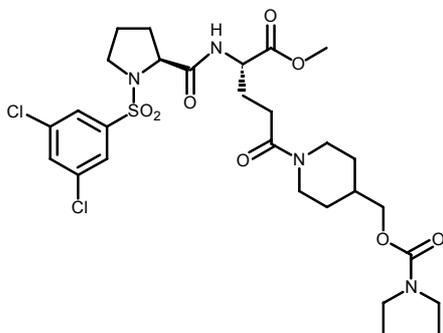
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 3,97 g (5,84 mmoles) de éster **162**, y 0,49 mg (11,6 mmoles) de LiOH.H₂O en 10 mL de THF y 10 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=4 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 75:25:2.5. Se obtienen 2,97 mg (rdto: 76 %) del compuesto **UR-13221**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H 50%), 7.85 (s, 2H 50%), 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (m, 0.5H), 4.43 (m, 0.5H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (s, 1.5H), 2.64 (s, 1.5H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.2-1.85 (señal compleja, 7H).

HPLC-MS: 98,4 % (pico doble), m/z 665 (MH⁺).

2.47 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13355)

2.47.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (163)

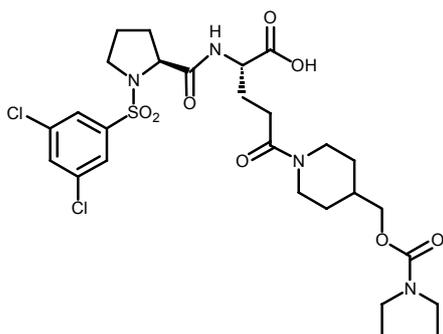


Se prepara siguiendo la metódica D descrita en el apartado 2.4.4 a partir de 0,460 g (0,99 mmol) de ácido **121**, 115 mg (0,99 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,19 g (0,99 mmol) de EDC.HCl, 0,2 mL (0,18 mmol) de NMM en 8 mL de CHCl₃ y de 250 mg (0,99 mmol) de la amina **69**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 2%, se obtienen 0,33 g (rdto.

50 %) del compuesto **163**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (s, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.24 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.20 (m, 2H), 1.12 (m, 6H).

2.47.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[(dietilaminocarboniloxi)metil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13355).



Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,33 g (0,49 mmol) de éster **163** y 41 mg (0,98 mmol) de LiOH.H₂O en 5 mL de THF y 5 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, el sólido formado a pH=2 se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 122 mg (rdto: 37,3 %) del compuesto **UR-13355**.

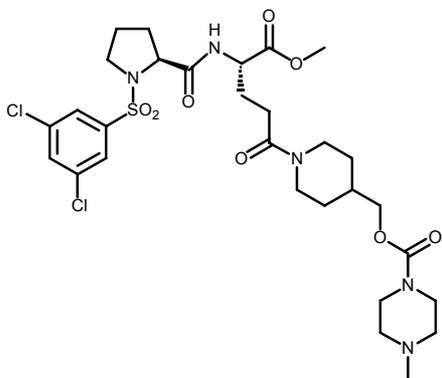
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 3.00 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.00 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 6H).

HPLC-MS: 96,3 %, m/z 646 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₈Cl₂N₄O₈S.H₂O = C, 48.58 %, H, 6.04 %, N, 8.39%, S, 4.80%. Análisis encontrado: C, 48.32 %, H, 5.95 %, N, 8.26 %, S, 4.78 %.

2.48 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico 13357)

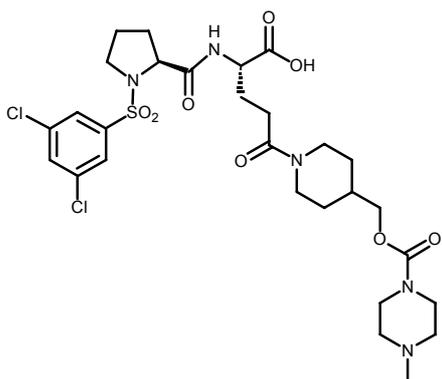
2.48.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (164)



Se prepara siguiendo la metódica D descrita en el apartado 2.4.4 a partir de 416 mg (0,89 mmol) de ácido **121**, 103mg (0,89 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,17 g (0,89 mmol) de EDC.HCl, 0,2 mL (0,18 mmol) de NMM en 8 mL de CHCl₃ y de 280 mg (0,89 mmol) de la amina **68**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH:NH₃ 60:4:0.2, se obtienen 0,46 g (rdto 74 %) del compuesto **164**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.24 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

2.48.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13357)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,46 g (0,66 mmol) de éster **164**, y 56 mg (1,32 mmol) de LiOH.H₂O en 6 mL de THF y 6 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución a pH=7 y concentrada a un volumen de 1 mL de H₂O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 6 mL según la metódica general. Se obtienen 86 mg (rdto: 18,5 %) del compuesto **UR-13357**.

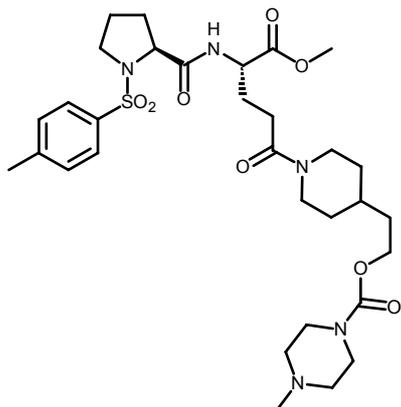
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.98 (m, 5H), 1.72 (m, 3H), 1.24 (m, 2H).

HPLC-MS: 92,5 %, m/z 673 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para $C_{28}H_{39}Cl_2N_5O_8S \cdot 1.5H_2O = C, 47.73 \%$, $H, 6.15 \%$, $N, 9.94 \%$, $S, 4.55 \%$. Análisis encontrado: $C, 47.44 \%$, $H, 5.92 \%$, $N, 9.83 \%$, $S, 4.50 \%$

2.49 Preparación del ácido (2S)-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13354)

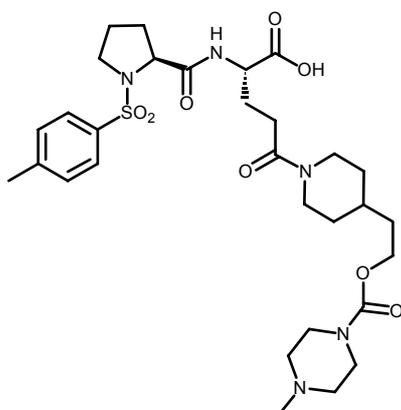
2.49.1 Síntesis del (2S)-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo (165)



Se prepara siguiendo la metodología D descrita en el apartado 2.4.4 a partir de 0,455 g (1,10 mmol) de ácido **120**, 126 mg (1,10 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,21 g (1,10 mmol) de EDC.HCl, 0,36 mL (3,2 mmol) de NMM en 8 mL de $CHCl_3$ y de 360 mg (1,10 mmol) de la amina **66**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de $CHCl_3:MeOH:MeOH$ 60:4:0.2, se obtienen 0,27 g (rdto 38 %) del compuesto **165**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 10H), 1.10 (m, 2H).

2.49.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13359).



Se prepara siguiendo la metodología C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,27 g (0,41 mmol) de éster **165**, y 35 mg (0,82 mmol) de $LiOH \cdot H_2O$ en 4 mL de THF y 4 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución a pH=7 y concentrada a un volumen de 1 mL de H_2O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 6 mL según la metodología general. Se obtienen 42 mg (rdto: 15,4 %) del compuesto **UR-13354**.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H),

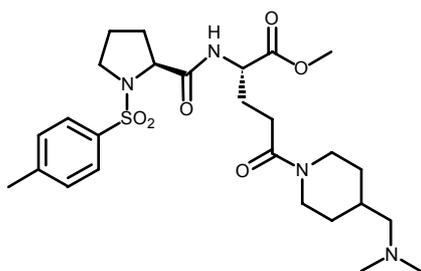
7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.70 (m, 8H), 1.28 (m, 2H).

HPLC-MS: 95,9 %, m/z 634 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₀H₄₅N₅O₈S·1.5H₂O = C, 54.28 %, H, 7.44 %, N, 10.55 %, S, 4.83%. Análisis encontrado: C, 54.07 %, H, 7.38 %, N, 10.61 %, S, 4.78 %.

2.50 Preparación del ácido (2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13359)

2.50.1 Síntesis del (2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo (166)

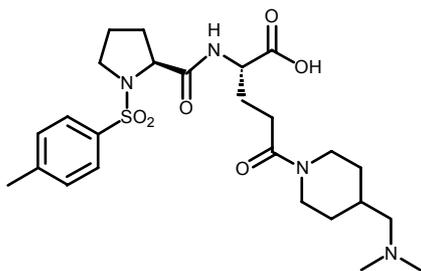


Se prepara siguiendo la metódica D descrita en el apartado 2.4.4 a partir de 0,50 g (1,2 mmol) de ácido **120**, 140 mg (1,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 232 mg (1,2 mmol) de EDC.HCl, 0,28 mL (2,52 mmol) de NMM en 10 mL de CHCl₃ y de 217 mg (1,2 mmol) de la amina **29**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de

CHCl₃:MeOH:NH₃ 60:2:0.1, se obtienen 0,26 g (rdto 40 %) del compuesto **166**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.15 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.15 (m, 2H).

2.50.2 Síntesis del ácido (2S)-5-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13359).



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,26 g (0,48 mmol) de éster **166**, y 40 mg (0,96 mmol) de LiOH.H₂O en 4 mL de THF y 4 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución a pH=7 y concentrada a un volumen de 1 mL de H₂O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 6 mL según la metódica general. Se

obtienen 83 mg (rdto: 32 %) del compuesto **UR-13359**.

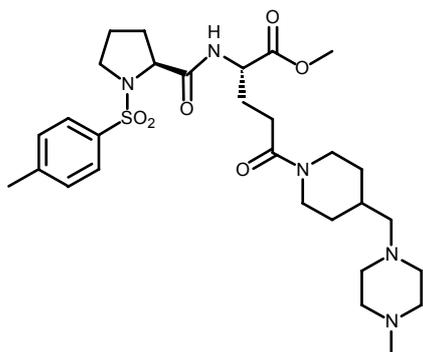
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.79 (d, J=7 Hz, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.59 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.20 (m, 2H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 521 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ = C, 55.54 %, H, 7.46 %, N, 10.36 %.
Análisis encontrado: C, 55.66 %, H, 8.16 %, N, 10.19 %.

2.51 Preparación del ácido (2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (**UR-13362**).

2.51.1 Síntesis del (2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoato de metilo (**167**).

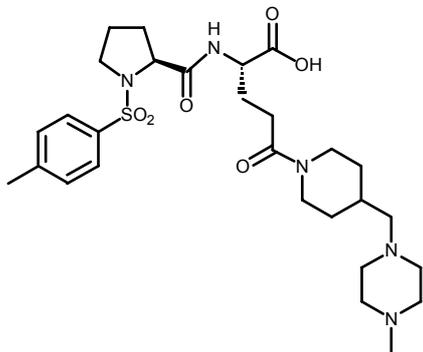


Se prepara siguiendo la metódica D descrita en el apartado 2.4.4 a partir de 0,50 g (1,2 mmol) de ácido **120**, 140 mg (1,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 232 mg (1,2 mmol) de EDC.HCl, 0,28 mL (2,52 mmol) de NMM en 10 mL de CHCl_3 y de 372 mg (1,2 mmol) de la amina **27**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl_3 :MeOH: NH_3 60:2:0.1, se obtienen 0,24 g (rdto 33

%) del compuesto **167**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.75 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.48 (m, 12H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.25 (m, 2H).

2.51.2 Preparación del ácido (2S)-5-[4-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxo-2-[1-tosil-L-prolilamino]pentanoico (UR-13362).



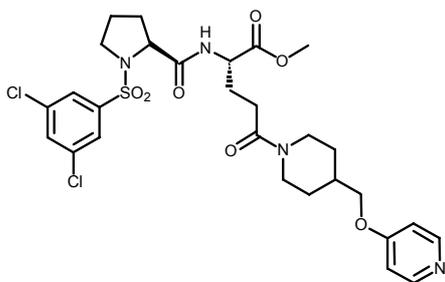
Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,24 g (0,4 mmol) de éster **167**, y 34 mg (0,8 mmol) de LiOH·H₂O en 4 mL de THF y 4 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:2:0.5. Se obtienen 94 mg (rdto: 38,3 %) del compuesto **UR-13362**.

HPLC-MS: 100 %, m/z 575 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₈H₄₃Cl₂N₅O₆S·2H₂O = C, 54.79 %; H, 7.72 %, N, 11.41%.
Análisis encontrado: C, 54.69 %, H, 7.99 %, N, 10.98 %.

2.52 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13356).

2.52.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**168**).

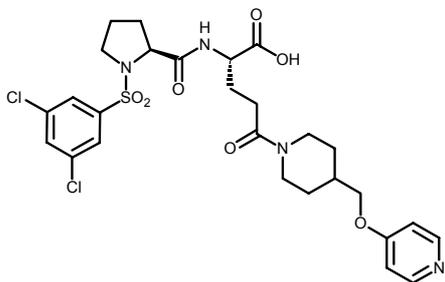


Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.4.3 a partir de 500 mg (1,07 mmol) de ácido **121**, 125 mg (1,07 mmol) de HBT, 200 mg (1,07 mmol) de EDC·HCl y 0,6 mL (5,4 mmol) de NMM en 10 mL de DMF y de 300 mg (1,07 mmol) de la amina **83**. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de

CHCl₃:MeOH:NH₃ 60:4:0.2, se obtienen 0,58 g (rdto 84,5 %) del compuesto **168**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.41 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.77 (d, J=5.1 Hz, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 5H), 1.30 (m, 2H).

2.52.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(4-piridiloximetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13356).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,58 g (0,9 mmol) de éster **168**, y 75 mg (1,8 mmol) de LiOH·H₂O en 8 mL de THF y 8 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:2:0.5. Se obtienen 64 mg (rdto: 10,6 %) del compuesto **UR-13356**.

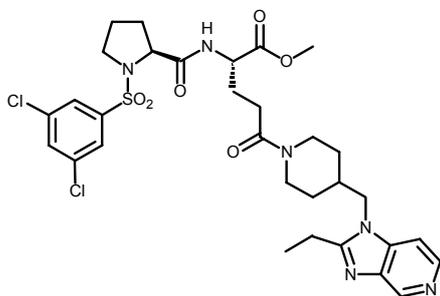
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.32 (m, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (d, J=6 Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.98 (m, 5H), 1.85 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.31 (m, 2H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 625 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₂Cl₂N₄O₇S·LiCl = C, 48.41 %; H, 4.81 %, N, 8.36%.
Análisis encontrado: C, 48.21 %, H, 4.98 %, N, 8.84 %.

2.53 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13308).

2.53.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo empleando DCC/HBT como agentes de acoplamiento (**169**).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.4.2 a partir de 216 mg (0,46 mmol) de ácido **121**, 85 mg (0,55 mmol) de HBT, 115 mg (0,55 mmol) de DCC en 10 mL de DMF y de 130 mg (0,46 mmol) de la amina **98** y 0,26 mL (1,85 mmol) de NEt₃. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 10%, se obtienen 0,17 g (rdto 53 %) del compuesto

169.

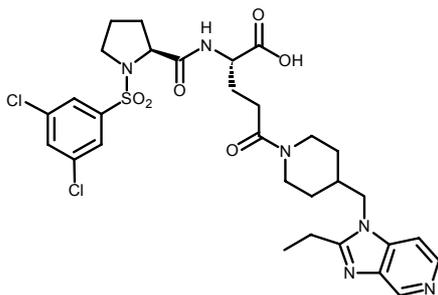
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.96 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.73 (s, 2H 50 %), 7.71 (s, 2H 50 %), 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.66 (d ancho, J = 13 Hz, 1H), 4.50 (m, 0.5H), 4.45 (m, 0.5H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.80 (d ancho, J = 13 Hz, 1H), 3.72 (s,

1.5H), 3.70 (s, 1.5H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.40 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (m, 2H).

2.53.2 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo empleando HBTU como agente de acoplamiento (169).

Se prepara siguiendo la metódica E descrita en el apartado 2.4.5 a partir de 546 mg (1,17 mmol) de ácido **121**, 443 mg (1,17 mmol) de HBTU, en 10 mL de DMF y de 370 mg (1,17 mmol) de la amina **98** y 0,81 mL (4,6 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 10%, se obtienen 0,70 g (rdto 86,5 %) del compuesto **169**.

2.53.3 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13308).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,70 g (1 mmol) de éster **169**, y 84 mg (2 mmol) de LiOH·H₂O en 8 mL de THF y 8 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=5 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 20 %. Se obtienen 438 mg (rdto: 56,2 %) del compuesto **UR-13308**.

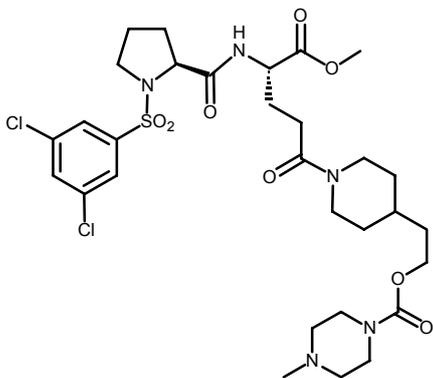
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.99 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.47 (m, 0.5H), 4.44 (m, 0.5H), 4.12 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.25 (m, 2H), 1.99 (m, 4H). 1.65-1.15 (señal compleja, 8H).

HPLC-MS: 100 %, m/z 677 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₆Cl₂N₆O₆S..1.25LiCl.2.5H₂O = C, 46.26 %; H, 5.44 %, N, 10.79 %, S, 4.12 %. Análisis encontrado: C, 46.56 %, H, 5.40 %, N, 10.27 %, S, 3.84 %.

2.54 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13322)

2.54.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (170) empleando como agentes de acoplamiento N-hidroxisuccinimida y DCC.



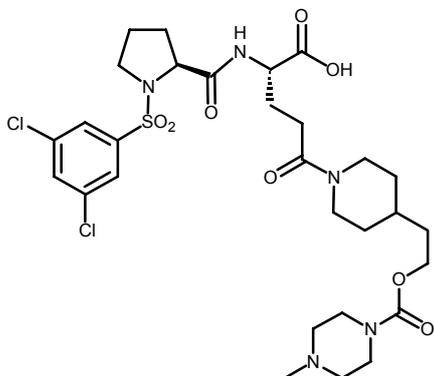
Se prepara siguiendo la metódica A descrita en el apartado 2.4.1 a partir de 0,50 g (1,07 mmol) de ácido **121**, 123 mg (1,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,22 g (1,07 mmol) de DCC en 8 mL de CHCl₃ y de 310 mg (0,94 mmol) de la amina **66**, 0,6 mL (4,3 mmol) de NEt₃ en 8 mL de CHCl₃. Después del tratamiento según la metodología descrita, se obtienen 0,75 g (rdto: 99,4 %) del compuesto **170** sin ninguna purificación adicional.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.68 (s, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.70 (m, 4H), 1.5 (m, 5H), 1.12 (m, 2H).

2.54.2 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (170) empleando como agente de acoplamiento HBTU.

Se prepara siguiendo la metódica E descrita en el apartado 2.4.5 a partir de 2,23 g (4,78 mmol) de ácido **121**, 1,81 g (4,78 mmol) de HBTU, en 18 mL de DMF y de 1.57 g (4,78 mmol) de la amina **66** y 4.2 mL (24 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 2-5 %, se obtienen 3,37 g (rdto 99 %) del compuesto **170**.

2.54.3 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolilamino]-5-[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13322)



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 3,37 g (4,78 mmol) de éster **170** y 377 mg (8,96 mmol) de LiOH.H₂O en 20 mL de THF y 20 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH/NH₃ 10:3:1. Se obtienen 1,885 g (rdto: 51,5 %) del compuesto **UR-13322**.

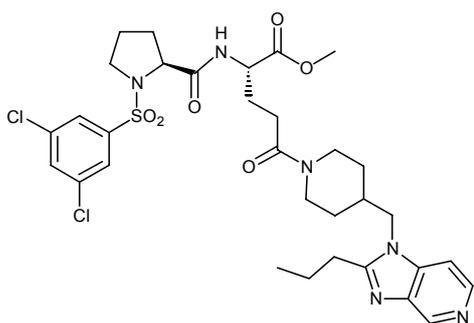
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.89 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.61 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.70 (m, 8H), 1.28 (m, 2H).

HPLC-MS: 96,7 %, m/z 690 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₉H₄₁Cl₂N₅O₈S.1.75LiCl = C, 47.07 %; H, 5.93 %, N, 9.15%, S, 4.19 %. Análisis encontrado: C, 46.67 %, H, 5.45 %, N, 9.48 %, S, 4.01 %.

2.55 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-(2-propilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13404).

2.55.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-(2-propilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**171**).

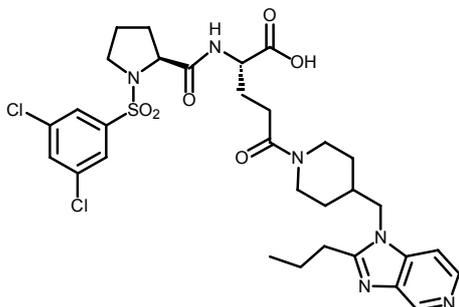


Se prepara siguiendo la metódica E descrita en el apartado 2.4.5 a partir de 724 mg (1,55 mmol) de ácido **121**, 587 mg (1,55 mmol) de HBTU, en 10 mL de DMF y de 513 mg (1,55 mmol) de la amina **100** y 0,81 mL (4,65 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con una mezcla de CHCl₃:MeOH al 10 %, se obtienen 1,075 g (rdto 100 %) del compuesto **171**.

compuesto **171**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.00 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.76 (s, 1.5H), 3.74 (s, 1.5H), 3.66 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.2-2.6 (m, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.05 (m, 3H).

2.55.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-(2-propilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13404).



Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 1,075 g (1,55 mmol) de éster **171**, y 130 mg (3,1 mmol) de LiOH.H₂O en 9 mL de THF y 9 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=5 se purifica eluyendo con CHCl₃/MeOH 20 %. Se obtienen 477 mg (rdto: 38,6 %) del compuesto **UR-13404**.

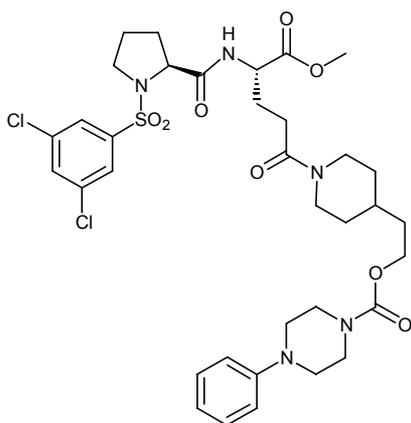
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (d, 4.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 3.99 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.54 (m, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.8-2.05 (m, 6H), 1.45-1.75 (m, 3H), 1.2-1.4 (m, 2H), 1.03 (m, 3H).

HPLC-MS: 96,3 %, m/z 693 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₁H₃₈Cl₂N₆O₆S.2LiCl.H₂O = C, 46.75 %; H, 5.06 %, N, 10.55 %. Análisis encontrado: C, 47.01 %, H, 5.06 %, N, 10.55 %.

2.56 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[2[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13495)

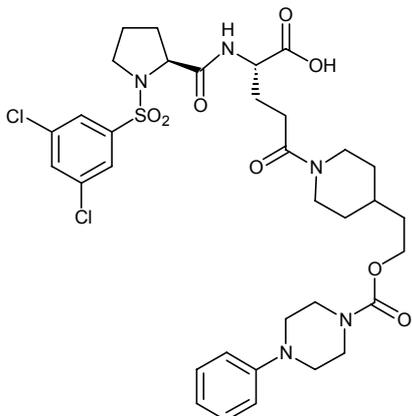
2.56.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-5-[4-[2[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoato de metilo (**172**)



Se prepara siguiendo la metódica E descrita en el apartado 2.4.5 a partir de 0,72 g (1,5 mmol) de ácido **121**, 584 mg (1,5 mmol) de HBTU, en 10 mL de DMF y de 0,60 g (1,5 mmol) de la amina **75** y 1,072 mL (6 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con AcOEt 100 %, se obtienen 1,15 g (rdto 100 %) del compuesto **172**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 4.55 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (m, 5H), 3.25 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.7-1.9 (m, 4H), 1.5-1.6 (m, 5H), 1.15 (m, 2H).

2.56.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]amino-5-[4-[2[(4-fenilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-il]-5-oxopentanoico (UR-13495)



En un matraz provisto de agitación magnética, se disuelven 1,19 g (1,55 mmol) del éster **172**, en 8 mL de H₂O y 8 mL de THF. Se añaden 130 mg (3,10 mmol) de LiOH·H₂O y se agita 18 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se elimina el THF a presión reducida. La solución acuosa se lleva a pH=5 con HCl 1N y se extrae con CHCl₃ tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora. Se obtienen 728 mg (Rdto: 61 %) del **UR-13495**.

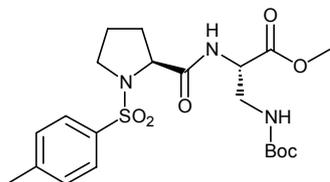
HPLC-MS: 98,1 %, m/z 752 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₄H₄₃Cl₂N₅O₈S·H₂O = C, 52.98 %; H, 5.89 %, N, 9.09 %.

Análisis encontrado: C, 52.95 %, H, 5.89 %, N, 8.89 %.

3. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DEL ÁCIDO (S)-2,3-DIAMINOPROPIÓNICO (DAP)

3.1 Preparación del (2S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[*N*-tosil-L-prolil]aminopropionato de metilo (173)

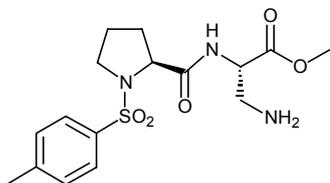


Se procede siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.2.2 pero a partir de 50 mL de una solución que contiene 9,1 mmol de la *N*-hidroxisuccinimida éster de la *N*-tosil-L-prolina (**118**) en CHCl_3 . Se añade NEt_3 (1,3 mL, 9,3 mmol) y lentamente en porciones 1,99 g (9,1 mmol) de H-Dap(Boc)-OMe ((2S)-2-amino-3-*tert*-butoxicarbonilaminopropionato de metilo). Después de

llevar a cabo el tratamiento y la purificación descrita en el apartado 2.2.2 se obtienen 3,45 g (rto: 80 %) del compuesto **173**

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

3.2 Preparación del (2S)-3-amino-2-[*N*-tosil-L-prolil]aminopropionato de metilo (175)

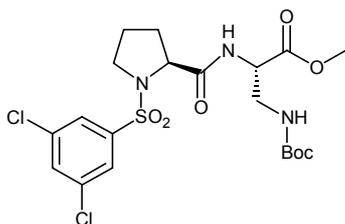


En un matraz se mezclan, bajo atmósfera de argón, 3,45 g (8,5 mmol) de **173** y 25 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4M. Se agita a temperatura ambiente durante una noche y se concentra a sequedad. El residuo obtenido se reparte entre solución acuosa de NaHCO_3 y CHCl_3 . Se separan las fases y la orgánica se seca

sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto **175** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 2H).

3.3 Preparación del (2S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]aminopropionato de metilo (174)

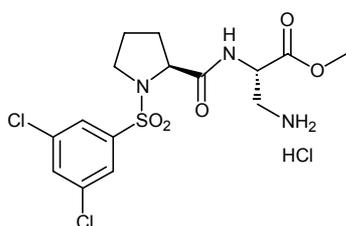


Se procede siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.2.2 pero a partir de 60 mL de una solución que contiene 7,85 mmol de la *N*-hidroxisuccinimida éster de la *N*-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolina (**119**) en CHCl_3 . Se añade NEt_3 (2,4 mL, 17,3 mmol) y lentamente en porciones 2 g (7,82

mmol) de H-Dap(Boc)-OMe.HCl (hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-*tert*-butoxicarbonilaminopropionato de metilo). Después de llevar a cabo el tratamiento y la purificación descrita en el apartado 2.2.2 se obtienen 3,78 g (rto: 98 %) del compuesto **174**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.81 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 3H), 1.48 (s, 9H).

3.4 Preparación del hidrocloruro de (2S)-3-amino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]aminopropionato de metilo (**176**).

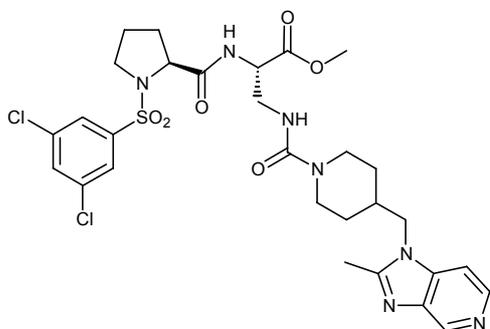


Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 1,8 g, (3,4 mmol) de (2S)-3-*tert*-butoxicarbonilamino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]-aminopropionato de metilo (**174**) y 15 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M. Se obtiene el compuesto **176** en un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ (TMS): 7.79 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.05 (m, 4H).

3.5 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonyl]amino]propiónico (**UR-13312**).

3.5.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonyl]amino]propionato de metilo (**177**)



En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética, se disuelven 0,4 g (1,74 mmol) de la amina **1** y 0,37 mL (2,12 mmol) de DIEA en CHCl_3 (13 mL). Se adiciona trifosgeno (0,182 g, 0,613 mmol) lentamente y bajo atmósfera de argón, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se añade lentamente el hidrocloruro de (2S)-3-amino-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]aminopropionato de metilo (**176**) (0,8 g, 1,74 mmol) y DIEA (1,12 mL, 6,43 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría a 0 °C y se trata con solución de NaHCO_3 0,2M. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a

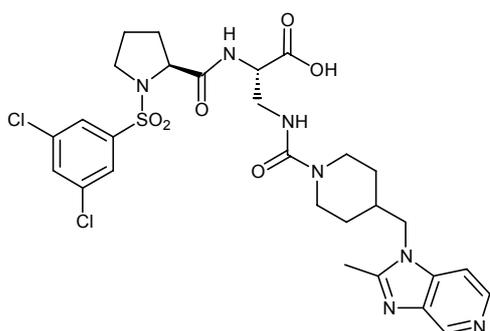
sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de 3-25 %. Se obtienen 340 mg del compuesto **177** (rto: 28,7%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

3.5.2 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (**177**) usando el microondas.

En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,85 g (1,88 mmol) del intermedio **182**, 0,65 g (2,8 mmol) de la amina **98** y 0,65 mL de DIEA (3,6 mmol) en DMF (3 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo durante 1 min 30 seg a 140 °C y 40 min a 150 °C (con una potencia de 450 W). La solución resultante se trata en primer lugar, evaporando la DMF y en segundo lugar se reparte entre AcOEt y NaHCO₃ tres veces. Las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1), obteniéndose 0,687 g (rto: 53,7 %) del compuesto **177**.

3.5.3 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (**UR-13312**)



Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,68 g (1 mmol) de éster **177**, y 85 mg (2 mmol) de LiOH·H₂O en 10 mL de THF y 10 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución a pH=7 y concentrada a un volumen de 4 mL de H₂O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 20 mL según la metódica general. Se obtienen 504 mg

(rdo: 73,7 %) del compuesto **UR-13312**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD+ CDCl₃) δ (TMS): 8.80 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 4H), 4.01 (m, 1H), 3.73 (m, 5H), 3.65 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.84 (m, 3H), 1.58 (m, 1), 1.44 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

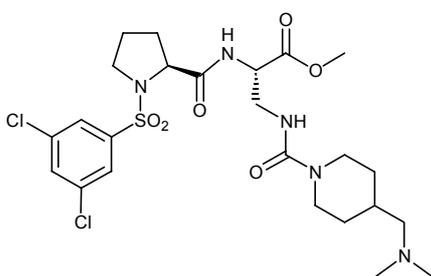
HPLC-MS: 92,4, m/z 666 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₃Cl₂N₇O₆S.H₂O = C, 49.12 %; H, 5.15 %, N, 14.32 %.

Análisis encontrado: C, 48.92 %, H, 5.02 %, N, 13.81 %.

3.6 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13338)

3.6.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-Diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (178)

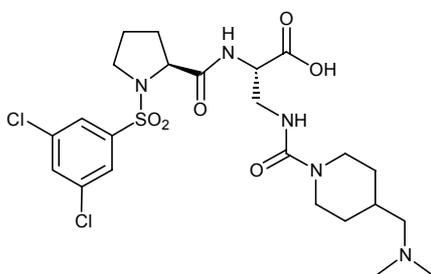


Se prepara siguiendo la metodología descrita en el apartado 3.5.1 a partir de 0,49 g (1,07 mmol) del hidrocloreto **176**, 112 mg (0,387 mmol) de trifosgeno y 0,69 mL de DIEA (3,8 mmol) en 8 mL de CHCl₃ y de 0,23 mg (1,07 mmol) de la amina **29** y 0,69 mL (3,8 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de CHCl₃:MeOH al 2-10%

y CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:2:0.5, se obtienen 90 mg (rdto:15 %) del compuesto **178**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 7.92 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.72 (d ancho, J = 11.4 Hz, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.07 (m, 2H).

3.6.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13338)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 90 mg (0,15 mmol) de éster **178**, y 13 mg (0,3 mmol) de LiOH.H₂O en 3 mL de THF y 3 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:2:0.5. Se obtienen 45 mg (rdto: 50,3 %) del compuesto **UR-13338**.

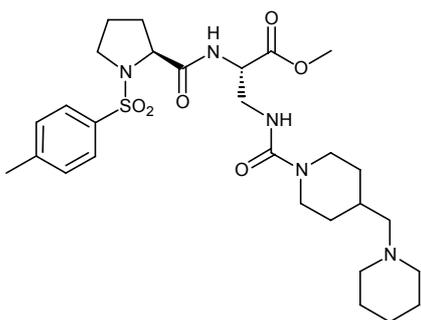
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.91 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.05 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.22 (m, 2H).

HPLC-MS: 96,5 %, m/z 578 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{33}Cl_2N_5O_6S.H_2O = C, 46.31 \%$; $H, 5.91 \%$, $N, 11.74 \%$.
Análisis encontrado: $C, 46.02 \%$, $H, 5.97 \%$, $N, 11.267 \%$.

3.7 Preparación del ácido (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)-piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13370).

3.7.1 Síntesis del (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (179)

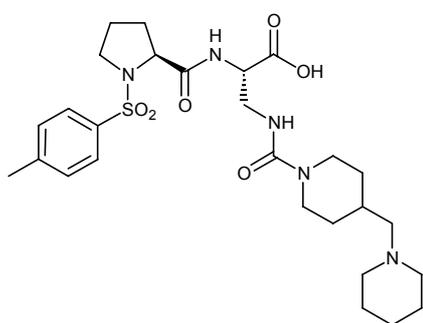


Se prepara siguiendo la metodología descrita en el apartado 3.5.1 pero a partir de 0,30 g (0,82 mmol) de la amina libre **175**, 120 mg (0,40 mmol) de trifosgeno y 0,6 mL de DIEA (3,3 mmol) en 10 mL de CH_2Cl_2 y de 0,15 g (0,82 mmol) de la amina libre **31** y 0,6 mL (3,3 mmol) de DIEA. Después del tratamiento y la purificación según la metodología descrita, eluyendo con mezclas de $CHCl_3:MeOH$ al 2-10% y $CHCl_3:MeOH:NH_3$ 10:2:0.5, se

obtienen 48 mg (rdto:10 %) del compuesto **179**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (m, 4H), 2.09 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 3H).

3.7.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[N-tosil-L-prolil]amino-3-[[4-(1-piperidilmetil)-piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13370).



Se prepara siguiendo la metodología C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 48 mg (0,083 mmol) de éster **179**, y 7 mg (0,16 mmol) de $LiOH.H_2O$ en 2 mL de THF y 1,5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución a $pH=7$ y concentrada a un volumen de 1 mL de H_2O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 6 mL según la metodología general. Se obtienen 19 mg (rdto: 40,6 %) del compuesto **UR-13370**.

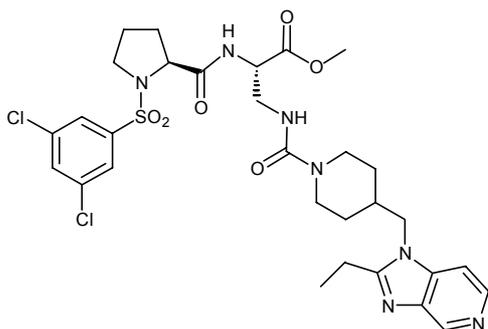
13370.

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.8 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.89 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 8H), 1.71 (m, 4H), 1.24 (m, 3H).

HPLC-MS: 80, m/z 564 (MH⁺).

3.8 Preparación del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de litio (UR-13447).

3.8.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (**180**).

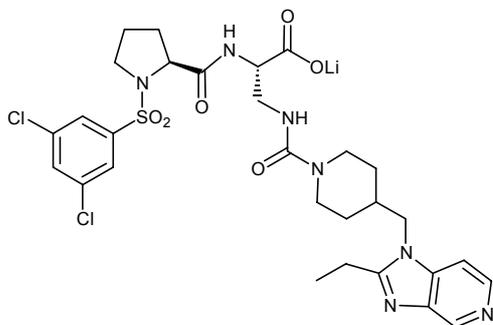


En un matraz de dos bocas, provisto de agitación magnética, se disuelven 58 mg de trifosgeno (0,2 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂. Se adiciona gota a gota una solución de la amina **98** (0,12 g, 0,49 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ y 0,125 mL (1,3 mmol) de DIEA. Se agita a temperatura ambiente 30 min y se adiciona gota a gota una solución de 0,22 g (0,49 mmol) del hidrocloreto **176** en 5 mL de CH₂Cl₂ y 0,25 mL (2,6

mmol) de DIEA. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría a 0 °C y se trata con solución de NaHCO₃ 0,2M. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas CHCl₃/MeOH de 3-10 %. Se obtienen 23 mg del compuesto **180** (rto: 7%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 9.03 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 5.24 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.01 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (s doble, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.5-1.9 (m, 4H), 1.54 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H).

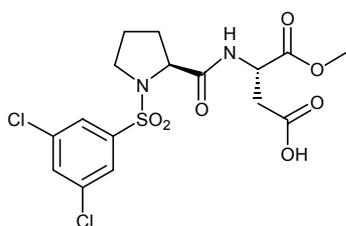
3.8.2 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-(2-etilimidazo[4,5-c]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de litio (UR-13447)



Se disuelven 23 mg (0,035 mmol) del intermedio **180** en 0,3 mL de THF y 0,15 mL de H₂O. Se añaden 1,4 mg (0,07 mmol) de LiOH·H₂O y se agita a temperatura ambiente 18 h. Evaporamos a sequedad. Obtenemos el **UR-13447** en forma de sal de litio con un rendimiento cuantitativo.

HPLC-MS: 98,1 %, MS: 680.4

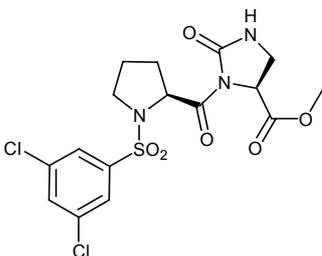
3.9 Síntesis del N-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]-L-aspartato de 1-metilo (**181**)



Se procede siguiendo la metodología descrita en el apartado 2.2.2 pero a partir de 100 mL de una solución que contiene 12,3 mmol de la N-hidroxisuccinimida éster de la N-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolina (**119**) en CHCl_3 . Se añade NEt_3 (3,75 mL, 25 mmol) y lentamente en porciones L-aspartato de 1-metilo (1,78 g, 12 mmol). Después de llevar a cabo el tratamiento y la purificación descrita en el apartado 2.2.2 se obtienen 5,10 g (rto: 93,7 %) del compuesto **181**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.66 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.93 (qd, $J=8.7$ Hz, $J=4.8$ Hz, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.72 (m, 3H).

3.10 Síntesis del (4S)-3-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de metilo (**182**)

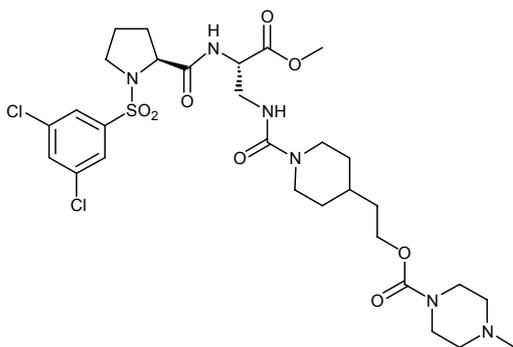


En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se disponen 0,44 g (0,97 mmol) del ácido **181** y 0,135 mL de NEt_3 (0,97 mmol) en 10 mL de benceno. Adicionamos 0,221 mL de difenilfosforilazida (1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación 18 h a reflujo. Se trata repartiendo entre AcOEt y H_2O tres veces. Secamos sobre Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 0,44 g (100 %) del intermedio **182**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.77 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (m, 1H).

3.11 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13442)

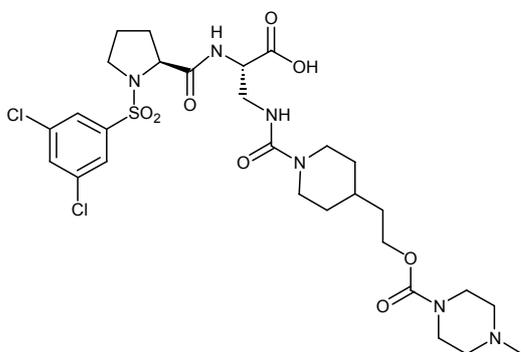
3.11.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonyl)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (**184**)



En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,65 g (1,44 mmol) del intermedio **182** 0,88 g (3,4 mmol) de la amina **66** y 0,88 mL de DIEA (5 mmol) en DMF (4 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo siguiendo la metódica descrita en el apartado 3.5.2. Siguiendo esta metodología la solución resultante se trata y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), obteniéndose 0,42 g (rto: 41,5 %) del compuesto **184**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.85 (m, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.38 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 1.5-2.0 (m, 8H), 1.12 (m, 2H)

3.11.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-13442)



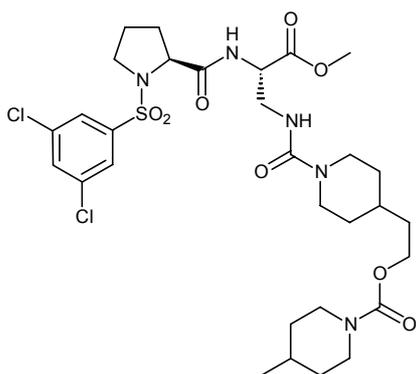
Se prepara siguiendo la metódica C descrita en el apartado 2.5.3 a partir de 0,42 g (0,6 mmol) de éster **184**, y 50 mg (1,2 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 10 mL de THF y 10 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución a pH=7 y concentrada a un volumen de 4 mL de H_2O se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 de 20 mL según la metódica general. Se obtienen 249 mg (rdto: 60,5 %) del compuesto **UR-13442**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 4.84 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.45-3.70 (m, 7H), 3.26 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 1.5-2.0 (m, 8H), 1.12 (m, 2H).

HPLC-MS: 99,8 %, m/z 691 (MH^+).

3.12 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15064)

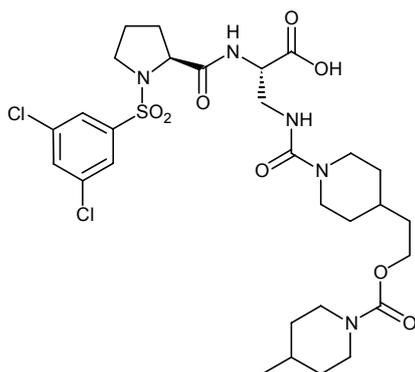
3.12.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (185)



En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,78 g (1,74 mmol) del intermedio **182**, 0,66 g (2,6 mmol) de la amina **76** y 0,61 mL de DIEA (3,5 mmol) en DMF (3 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo siguiendo la metodología descrita en el apartado 3.5.2. Siguiendo esta metodología la solución resultante se trata y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5 %, obteniéndose 0,63 g (rto: 51,3 %) del compuesto **185**.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.87 (s, 2H), 7.78 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.9-4.10 m, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.74 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.45-1.75 (m, 8H), 1.20 (m, 4H), 0.95 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

3.12.2 Síntesis del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metilpiperidin-1-il)carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15064)



Se prepara siguiendo la metodología A descrita en el apartado 2.5.1 a partir de 0,63 g (0,88 mmol) de éster **185** y 75 mg (1,76 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ en 5 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, el sólido formado a $\text{pH}=4$ se filtra y se seca al vacío durante 18 h. Se obtienen 366 mg (rdo: 58,7 %) del compuesto **UR-15064**.

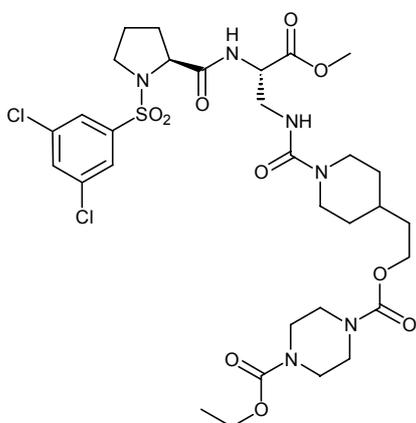
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 4.80 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.9-4.00 m, 6H), 3.66 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.5-1.75 (m, 8H), 1.20 (m, 4H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

HPLC-MS: 99 %, m/z 690 (MH^+).

Análisis elemental calculado para $C_{29}H_{41}Cl_2N_5O_8S \cdot H_2O = C, 49.15 \%$; $H, 6.12 \%$; $N, 9.88 \%$.
Análisis encontrado: $C, 48.86 \%$; $H, 6.07 \%$; $N, 9.20 \%$.

3.13 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15068)

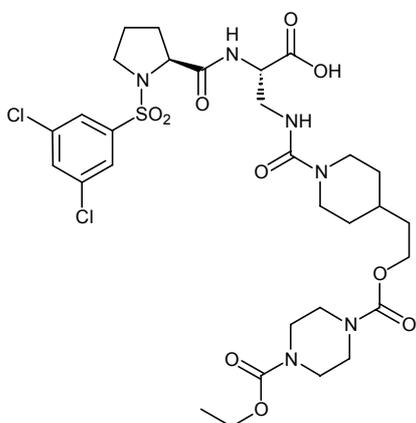
3.13.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (186).



En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,83 g (1,86 mmol) del intermedio **182**, 0,87 g (2,8 mmol) de la amina **77** y 1,5 mL de DIEA (9,5 mmol) en DMF (4 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo siguiendo la metodología descrita en el apartado 3.5.2. Siguiendo esta metodología la solución resultante se trata y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $CH_2Cl_2/MeOH$ (9:1), obteniéndose 0,40 g (rto: 28,2 %) del compuesto **186**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.48 (s, 8H), 3.18 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.5-2.0 (m, 8H), 1.25 (m, 5H).

3.13.2 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(etoxicarbonil)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15068)



Se prepara siguiendo la metodología B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,40 g (0,52 mmol) de éster **186**, y 44 mg (1,04 mmol) de $LiOH \cdot H_2O$ en 5 mL de THF y 5 mL de H_2O . Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=4 se purifica eluyendo con $CHCl_3:MeOH:NH_3$ 10:2:0.5. Se obtienen 107 mg (rtdo: 27,3 %) del compuesto **UR-15068**.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (TMS): 7.78 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 4.86 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.15 (m, 5H), 4.00 (m, 2H),

3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.41 (s, 8H), 3.26 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20 (m, 2H).

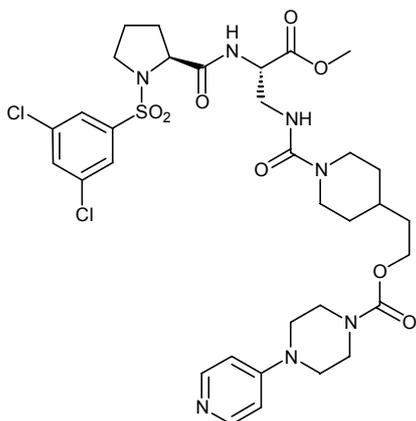
HPLC-MS: 98,6 %, m/z 749 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₀H₄₂Cl₂N₆O₁₀S = C, 48.06 %; H, 5.65 %, N, 11.21 %.

Análisis encontrado: C, 48.00 %, H, 5.81 %, N, 11.41 %.

3.14 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15069)

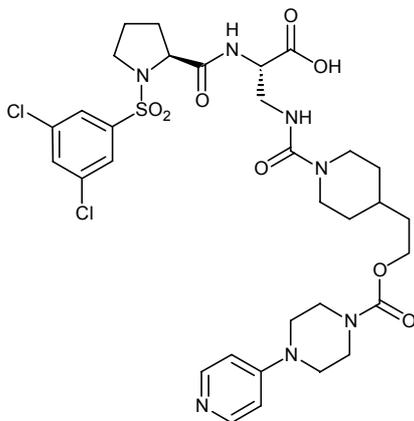
3.14.1 Síntesis del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propionato de metilo (187)



En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,56 g (1,25 mmol) del intermedio **182**, 0,6 g (1,88 mmol) de la amina **70** y 1 mL de DIEA (5,6 mmol) en DMF (4 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo siguiendo la metodología descrita en el apartado 3.5.2. Siguiendo esta metodología la solución resultante se trata y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1), obteniéndose 0,32 g (rto: 33,3 %) del compuesto **187**.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 8.30 (d, J=5 Hz, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.66 (d, J=5 Hz, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (m, 6H), 3.38 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.5-2.0 (m, 8H), 1.20 (m, 2H).

3.14.2 Ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[[4-(piridin-4-il)-piperazin-1-il]carboniloxi]etil]piperidin-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15069)

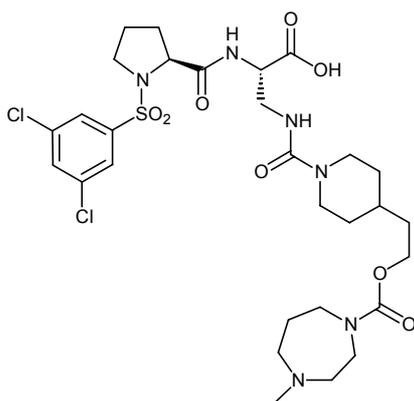


Se prepara siguiendo la metódica B descrita en el apartado 2.5.2 a partir de 0,30 g (0,39 mmol) de éster **187**, y 33 mg (0,78 mmol) de LiOH·H₂O en 4 mL de THF y 4 mL de H₂O. Después del tratamiento descrito, la solución concentrada a pH=7 se purifica eluyendo con CHCl₃:MeOH:NH₃ 10:2:0.5. Se obtienen 208 mg (rdto: 69 %) del compuesto **UR-15069**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.01 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 5H), 2.73 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 3H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.20 (m, 2H).
HPLC-MS: 100 %, m/z 754 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₃₂H₄₁Cl₂N₇O₈S·H₂O = C, 49.74 %; H, 5.61 %, N, 12.69 %.
Análisis encontrado: C, 49.51 %, H, 5.93 %, N, 12.45 %.

3.15 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[[4-[2-[(4-metil[1,4]diazepan-1-il)carboniloxi]etil]piperidina-1-ilcarbonil]amino]propiónico (UR-15067)



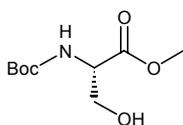
En un tubo de 50 mL con agitación magnética, se introducen 0,69 g (1,53 mmol) del intermedio **182**, 0,62 g (2,23 mmol) de la amina **78** y 0,53 mL de DIEA (3,2 mmol) en DMF (4 mL). Se irradia el tubo en un microondas multimodo siguiendo la metódica descrita en el apartado 3.5.2. Siguiendo esta metodología la solución resultante se trata y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂/MeOH (9:1), obteniéndose 116 g (rto: 10 %) del compuesto **UR-15067**.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.88 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.55 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.8-2.0 (m, 5H), 1.5-1.7 (m, 6H), 1.20 (m, 2H).
HPLC-MS: 98,8 %, m/z 705 (MH⁺).

Análisis elemental calculado para C₂₉H₄₂Cl₂N₆O₈S·3H₂O = C, 45.85 %; H, 6.37 %, N, 11.06 %.
Análisis encontrado: C, 45.77 %, H, 5.61 %, N, 11.06 %.

4. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE LA SERINA

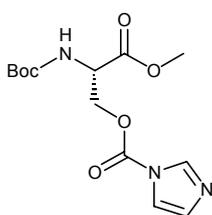
4.1 Preparación del éster metílico de la *N*-*tert*-butoxicarbonil-L-serina (**188**)



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se disuelven 5 g (32 mmol) del hidrocloreto del éster metílico de la L-serina en 20 mL de CHCl_3 y 4,5 mL (32 mmol) de NEt_3 . A 0 °C se adiciona gota a gota una solución de 7 g (32 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O) en 25 mL de CHCl_3 . Se agita 18 h a temperatura ambiente. Se enfría a 0 °C y se trata con solución de NaHCO_3 0,2 M. Se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtienen 6,2 g del compuesto **188** (rto: 88%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 5.49 (s ancho, 1H), 4.37 (s ancho, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (m ancho, 1H), 1.44 (s, 9H).

4.2 Preparación del (2*S*)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-[(1-imidazolil)carboniloxi]-propionato de metilo (**189**)



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se prepara una solución de *N,N'*-carbonildiimidazol (1,48 g, 9,12 mmol) en acetonitrilo (30 mL). Se añade gota a gota y bajo atmósfera de argón, el compuesto **188** (2,0 g, 9,12 mmol) disuelto en 15 mL de acetonitrilo y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Tomamos 23 mL de esta solución (correspondiente a 4,56 mmol teóricos) y se elimina el disolvente. El residuo obtenido se trata con H_2O y CHCl_3 . Se separan las fases, la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se obtienen 1,10 g del compuesto deseado (rto: 77%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.08 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.44 (m ancho, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

4.3 Intento de preparación del (2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[[4-(2-metilimidazo[4,5-*c*]]piridin-1-ilmetil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo

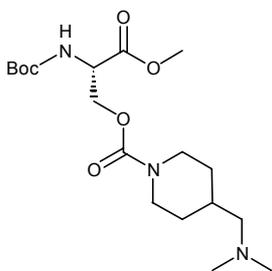
En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se suspenden 0,52 g (2,3 mmol) de la amina **1** en 10 mL de acetonitrilo y 0,4 mL (2,3 mmol) de DIEA. Se añaden dos gotas de NaOH 2N para acabar de disolver dicha amina. Gota a gota se añaden 10 mL de la solución obtenida en el apartado anterior que contiene 2,3 mmol teóricos de **189**. Se agita a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se trata en primer lugar, evaporando el acetonitrilo y en segundo lugar se reparte entre CHCl_3 y NaHCO_3 tres veces.

Las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a sequedad. El crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 60:4:0.2. Se obtienen 112 mg de la amina **190** y no se aísla nada del carbamato objetivo.

Amina **190**: (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-il]propionato de metilo

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 8.98 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.6$ Hz., 1H), 7.21 (d, $J=5.6$ Hz., 1H), 5.27 (d, $J=6$ Hz., 1H), 4.29 (m, 1H), 3.96 (d, $J=5.6$ Hz., 1H), 3.73 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.4-1.9 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

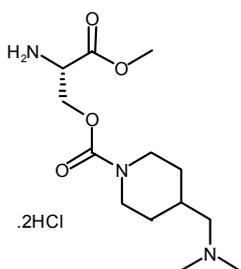
4.4 Preparación del (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (**191**)



En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se suspenden 0,36 g, (1,67 mmol) de la amina **29** y 1,2 mL (6,7 mmol) de DIEA en acetonitrilo (10 mL), se añaden unas gotas de solución de NaOH 2N y unas gotas de H_2O hasta total disolución. Gota a gota se añaden 7 mL de la solución obtenida en el apartado anterior que contiene 1,67 mmol teóricos de **189**. Se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el acetonitrilo y el residuo obtenido se trata con CHCl_3 y solución saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases, la orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. El crudo obtenido se purifica sobre gel de sílice, utilizando mezclas $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ de polaridad creciente como eluyente. Se obtienen 77 mg del compuesto **191** (rto: 12%).

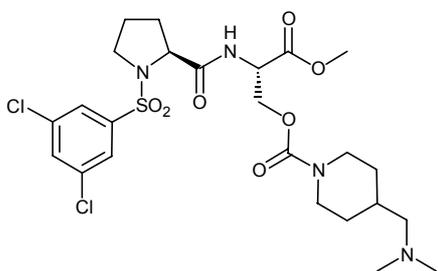
$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 5.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.70 (d ancho, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.10 (m, 2H).

4.5 Preparación del dihidrocloruro de (2S)-2-amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (**192**)



Se prepara siguiendo el método del apartado 1.1.3 a partir de 77 mg (0,2 mmol) del (2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (**191**) y 3 mL de dioxano/ $\text{HCl}_{(g)}$ 4 M.. Se obtiene el compuesto **192** en un rendimiento cuantitativo.

4.6 Preparación del (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (**193**)

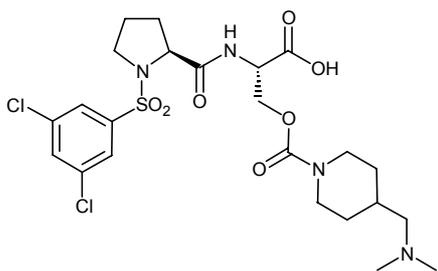


En un matraz provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se prepara una solución de *N*-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolina (**115**) (67 mg, 0,2 mmol) en CHCl_3 (5 mL), y se adiciona poco a poco EDC.HCl (40 mg, 0,2 mmol), NHS (23 mg, 0,2 mmol) y NMM (0,1 mL, 0,9 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4h. A continuación se adiciona

dihidrocloreto de (2S)-2-amino-3-[[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propionato de metilo (**192**), (72 mg, 0,2 mmol) disuelto en CHCl_3 (3 mL) y NMM (0,25 mL, 2,3 mmol) y la mezcla se sigue agitando durante una noche. Se trata con solución saturada de NaHCO_3 y se extrae 3 veces con CHCl_3 . Las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 60:2:0.1. Se obtienen 56 mg del compuesto **193** (rto: 47%).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 7.75 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.04 (m, 2H).

4.7 Preparación del ácido (2S)-2-[1-(3,5-diclorofenilsulfonil)-L-prolil]amino-3-[4-(dimetilaminometil)piperidin-1-il]carboniloxi]propiónico (**UR-13345**)



En un matraz provisto de agitación magnética, se disuelven 56 mg (0,094 mmol) del éster **193**, en 2 mL de H_2O y 2 mL de THF. Se añaden 8 mg (0,188 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y se agita 18 h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se elimina el THF a presión reducida. La solución acuosa se lleva a pH=7 con HCl 1N y concentra hasta un volumen de 1 mL. Se purifica

eluyendo a través de una columna Supelco LC-18 según la metódica descrita en el apartado 2.5.3. El HPLC-MS indica una pureza del 37 % y un 61 % del producto de eliminación **193**. Esta mezcla se purifica eluyendo a través de una columna Supelco LC-Si: se acondiciona con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 20 % y se introduce la muestra en 1 mL de este eluyente. Se eluye primero con esta polaridad y a continuación con $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ 10:3:1, polaridad a la cual se eluye el **UR-13345**. Se obtienen 6 mg (rto: 11%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.88 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 1.90 (m, 4H), 1.70 (m, 3H), 1.21 (m, 2H).

HPLC-MS: 89,8, m/z 577 (MH⁺).