

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 106 683**

21 Número de solicitud: 9501857

51 Int. Cl.⁶: C07D 471/04, C07D 211/56

A61K 31/505, //(C07D 471/04

C07D 239:00, C07D 221:00)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **26.09.95**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.97**

Fecha de concesión: **17.05.98**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **01.07.98**

45 Fecha de publicación del folleto de patente:
01.07.98

73 Titular/es:
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Universidad de Navarra
Serrano, 117
28006 Madrid, ES**

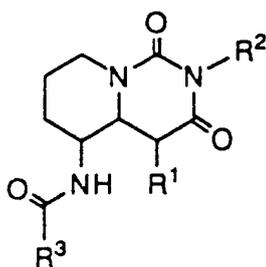
72 Inventor/es: **González Muñiz, Rosario;
García López, M. Teresa;
Gómez Monterrey, Isabel; Herranz, Rosario;
Martín Martínez, Mercedes;
Barber Cárcamo, Ana María;
Berjón San Juan, Angel; Fortuño Gil, Ana;
Ballaz García, Santiago y
Río Zambrana, Joaquín del**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Derivados de 1,3-dioxoperhidropirido (1,2-c) pirimidinas como antagonistas de colecistoquinina.**

57 Resumen:
Derivados de 1,3-dioxoperhidropirido [1,2,-c] pirimidinas como antagonistas de colecistoquinina. La presente invención se refiere a derivados de 1,3-dioxoperhidropirido [1,2,-c] pirimidinas, e intermedios para su preparación de fórmula general

Dichos derivados son útiles como antagonistas de colecistoquinina (CCK) y por lo tanto como agentes activos sobre el sistema nervioso central y el periférico.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. C/Panamá, 1 - 28036 Madrid

ES 2 106 683 B1

DESCRIPCION

Derivados de 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidinas como antagonistas de colecistoquinina.

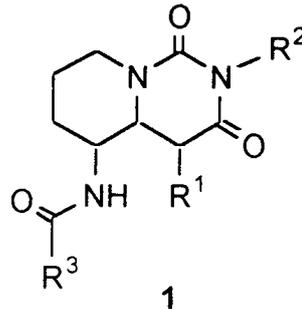
5 **Campo de la Técnica**

La presente invención se refiere a derivados de 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidinas 1, e intermedios para su preparación, útiles como antagonistas de colecistoquinina (CCK) y por lo tanto como agentes activos sobre el sistema nervioso central y el periférico.

10

15

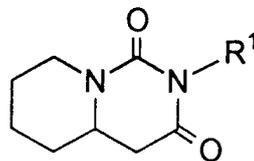
20

25 **Estado de la técnica**

En la bibliografía se encuentran descritos algunos compuestos derivados de 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidina

30

35



Sin embargo, los derivados descritos difieren sensiblemente de los correspondientes a la presente invención, entre otras características, por no incorporar en su estructura el grupo carbonilamino presente en la posición 8 del anillo de pehidropirido[1,2-c]pirimidina de los compuestos de fórmula 1.

40

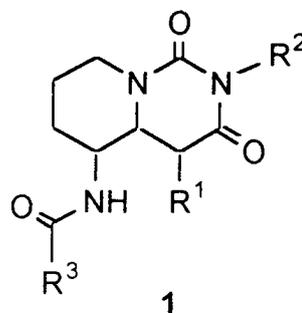
Descripción de la invención

Los compuestos de esta invención están representados por la fórmula general 1

45

50

55



60 en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilalquilo o carboxialquilo, entendiéndose que el grupo alquilo significa un grupo lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono.

ES 2 106 683 B1

5 R^1 representa un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, entendiéndose que el término alquilo mantiene la significación arriba señalada, el término arilo significa una estructura cíclica aromática que puede presentar sustituciones en su núcleo, el término cicloalquilo significa ciclos saturados de 5 a 10 átomos de carbono, tanto mono-, bi- como tricíclicos, pudiendo a su vez estar sustituidos por uno o varios grupos alquilo inferior, y el término heteroarilo significa una estructura heterocíclica aromática, tanto mono- como bicíclica, incluyendo 1 ó 2 heteroátomos, principalmente nitrógeno.

10 R^3 representa grupos alquilo, lineales o ramificados, grupos arilo, grupos arilalquilo, en los que pueden existir sustituciones funcionales en su núcleo aromático o ramificaciones en su cadena alquílica, grupos heteroarilo, grupos heteroarilalquilo, grupos aril-, heteroaril-, arilalquil- o heteroarilalquilamino, o un grupo de fórmula



20 donde

R^4 representa un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, pudiendo los grupos aromáticos o heteroaromáticos estar sustituidos,

25 R^5 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

R^6 representa un átomo de hidrógeno o grupos protectores de tipo uretano, tales como benciloxicarbonilo (Z), terc-butoxicarbonilo (Boc) o adamantiloxicarbonilo (Adoc).

30 Los compuestos de fórmula 1 pueden estar en forma de isómeros, diastereoisómeros o enantiómeros, bien aislados o en sus mezclas.

Particularmente los compuestos más preferidos de la invención son aquellos en los que R^1 representa hidrógeno o un grupo bencilo; R^2 representa bencilo, ciclohexilo y fenilo; y R^3 representa el agrupamiento



40 donde R^4 representa un grupo fenilo, bencilo, (4-hidroxi)metilo o (3-indolil)metilo; R^5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y R^6 un grupo Boc, Z o Adoc

45 Los compuestos de fórmula general 1 se pueden preparar en varias etapas (Esquema 1) a partir de los derivados de piperidina de fórmula 2, donde R representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de grupos amino de los comúnmente utilizados en la química de aminoácidos y péptidos, y R^1 mantiene la significación mencionada (2, R=H, Z, R^1 =H, *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 3593-4).

50 Los compuestos 2 en los que R^1 es distinto de hidrógeno se pueden preparar por alquilación directa en medio básico de los derivados 2, en los que R es un grupo benciloxicarbonilo y R^1 es un átomo de hidrógeno, con el haluro de alquilo, arilalquilo o carboxialquilo correspondiente.

55 Las carbamoilpiperidinas N-sustituidas 3 pueden prepararse mediante reacción directa de los compuesto 2 (R=H) con el isocianato correspondiente ($R^2\text{NCO}$), o en dos pasos, por reacción de una amina de fórmula general $R^2\text{NH}_2$ con carbonildiimidazol, seguido de tratamiento del intermedio obtenido con el derivado de piperidina 2 (R=H).

Las 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidinas 4 pueden prepararse por ciclación intramolecular de los ureido derivados 3 en medio básico.

60 Los compuestos 1, donde R^1 , R^2 y R^3 mantienen la significación ya señalada, se pueden preparar en dos etapas sucesivas la reacción a partir de los biciclos 4. La primera etapa implica la eliminación del grupo Boc mediante tratamiento en medio ácido, y la segunda, reacción de acilación del amino

compuesto resultante con ácidos carboxílicos de fórmula R^3CO_2H , donde R^3 representa los agrupamientos anteriormente indicados, utilizando para ello los procedimientos ampliamente descritos en la bibliografía para tales efectos

5

10

15

20

25

30

35

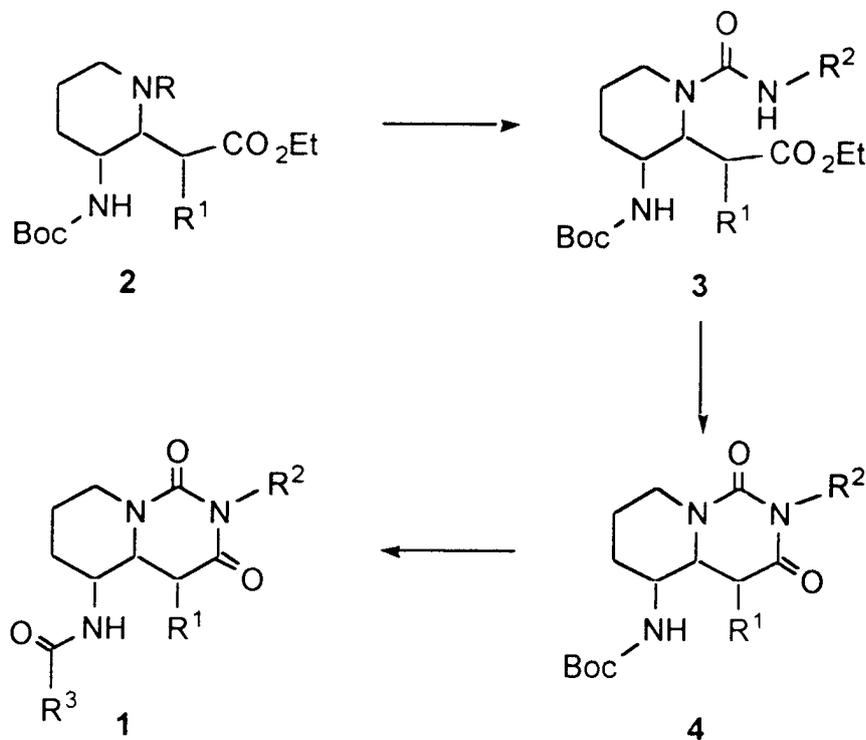
40

45

50

55

60



Esquema 1

Puesto que los compuestos descritos por la fórmula 1 pueden obtenerse como mezclas de isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros, se puede necesitar una etapa de separación de dichos isómeros por los procedimientos usuales en el estado de la técnica. A pesar de ello, la posible obtención de isómeros no niega la validez del método como proceso preparativo.

La actividad farmacológica de los compuestos de fórmula general 1 fue valorada inicialmente *in vitro* mediante la determinación de su afinidad hacia subtipos de receptores de CCK localizados en cerebro y páncreas de rata, utilizando como radioligando para los estudios de fijación ³H-propionil-CCK₈. También se valoró en la preparación de plexo mientérico -músculo longitudinal de íleon de cobaya aislado el antagonismo a las contracciones inducidas por CCK₄ y CCK₈. Varios de los nuevos compuestos, tales como 1k, 1n y 1o, mostraron en los estudios de fijación una afinidad alta, en el rango nanomolar, hacia los receptores de CCK, particularmente hacia los pancreáticos. El carácter antagonista de estos compuestos se puso de manifiesto en los estudios en la preparación de íleon de cobaya aislado, obteniéndose en varios casos (1k, 1n, 1o) valores de pA₂ del orden de 7-8, comparables a los de los antagonistas standard devazepide, etc.

Los compuestos con mayor afinidad sobre receptores CCK_A fueron así mismo capaces de antagonizar la liberación de amilasa inducida por CCK₈ en acinos pancreáticos con una potencia del orden del citado standard devazepide. En estudios *in vivo*, estos mismos compuestos antagonizaron a dosis muy bajas, del orden de $\mu g/Kg$, y utilizando distintas vías de administración, la supresión de la ingesta inducida por CCK₈ en ratas sometidas a un programa de privación de alimento.

Algunos compuestos reivindicados en la presente patente presentaron también en ratón, a dosis inferiores a 1 mg/Kg i.p., una actividad de tipo ansiolítico en la caja de dos compartimentos (claro-oscuro), así como una capacidad para bloquear la potenciación por CCK de la hiperlocomoción inducida por D-anfetamina en ratas. Otras acciones biológicas de interés encontradas incluyeron la potenciación de la analgesia inducida por morfina en el test del *tail-flick* en ratón y la prevención del daño de la mucosa

ES 2 106 683 B1

gástrica inducido por etanol en ratas.

Los compuestos de esta invención, su síntesis química, así como los intermedios necesarios, que son igualmente parte de la invención, se ilustran con los siguientes ejemplos, aunque éstos no deben considerarse como limitantes de ésta.

Ejemplo 1

(2*R**,3*S**)- y (2*S**,3*S**)-3-(*tert*-butoxicarbonil) amino-2-(etoxicarbonil)metilpiperidina (2a y 2b) (R, R¹=H)

Los compuestos del título se prepararon a partir de Boc-L-Orn(Z)-OH o Boc-D-Orn(Z)-OH según el procedimiento descrito en el *Tetrahedron Lett*, 1993, 34, 3593-3594. Los diastereoisómeros se purifican y separaron mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de 25 a 65 % de AcOEt en hexano.

Isómero 2*R**,3*S** (2a): 62 %. Sólido blanco, pF=69-71°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4,35 (d, 1H, 3-NH, J=8,2), 4,07 (c, 2H, OCH₂CH₃), 3,23 (m, 1H, H-3), 2,92 (m, 1H, H-6), 2,64 (m, 2H, H-2, 2-CH₂), 2,49 (m, 1H, H-6), 2,28 (dd, 1H, 2-CH₂, J=17,1, 9,7), 1,98 (s, 1H, H-1), 1,94 (m, 1H, H-4), 1,60 (m, 1H, H-5), 1,45 (m, 1H, H-5), 1,37 (s, 9H, Boc), 1,19 (t, 3H, OCH₂CH₃), 1,10 (m, 1H, H-4).

Isómero 2*S**,3*S** (2b): 10 %. Espuma blanca.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 5,31 (d, 1H, 3-NH, J=9,2), 4,11 (c, 2H, OCH₂CH₃), 3,65 (m, 1H, H-3), 3,00 (m, 2H, H-2, H-6), 2,65 (m, 1H, H-6), 2,42 (dd, 1H, 2-CH₂, J=16,5, A), 2,30 (dd, 1H, 2-CH₂, J=16,5, 9,2), 1,88 (s, 1H, H-1), 1,85 (m, 1H, H-4), 1,50 (m, 3H, H-4, H-5), 1,42 (s, 9H, Boc), 1,23 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Ejemplo 2

(4*aR**,5*S**)-2-Bencil-5-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1ab) (R¹=H, R²=CH₂Ph, R³CO=Boc-L-Trp)

Etapa 1

(2*R**,3*S**)-1-(*N*-Bencil)carbamoil-3-(*tert*-butoxicarbonil) amino-2-(etoxicarbonil)metilpiperidina (3a) (R¹=H, R²= CH₂Ph)

A una solución del isómero 2a del Ejemplo 1 (1,1 g, 3,84 mmol) en THF seco (30 mL) se le añade isocianato de bencilo (0.62 mL, 5,0 mmol). Tras 1 h de reacción a temperatura ambiente, se evapora el disolvente a sequedad y el residuo resultante se purifica en columna de sílice utilizando AcOEt-hexano (1:3) como eluyente. Se obtienen así 1,39 g (86 %) del producto del epígrafe en forma de espuma blanca.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,13 (m, 5H, Ph), 5,89 (m, 1H, NH Bzl), 5,06 (d, 1H, 3-NH, J=7,3), 4,39 (m, 1H, H-2), 4,27 (m, 2H, CH₂ Bzl), 4,12 (m, 1H, H-6), 4,00 (c, 2H, OCH₂CH₃), 3,51 (m, 1H, H-3), 2,79 (dd, 1H, 2-CH₂, J=16,5, 10,3), 2,63 (m, 1H, H-6), 2,36 (dd, 1H, 2-CH₂, J=16,5, 3,7), 1,65-1,47 (m, 4H, H-4, H-5), 1,34 (s, 9H, Boc), 1,12 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Análisis elemental.- Calculado para C₂₂H₃₃N₃O₅: C 62,99, H 7,93, N 10,02. Hallado: C 63,11, H 7,58, N 10,06.

Etapa 2

(4*aR**,5*S**)-2-Bencil-5-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (4a) (R¹=H, R²= CH₂Ph)

A una disolución de la urea obtenida en la etapa anterior (0.83 g, 1.98 mmol) en THF seco (35 mL) se le añade NaH (0.047 g, 1.98 mmol). Después de 3 h de reacción a temperatura ambiente se añade H₂O (5 mL) y AcOEt (50 mL) separándose a continuación las fases. La fase orgánica se lava con HCl diluido,

ES 2 106 683 B1

disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice utilizando CH₂Cl₂-acetona (120:1) como eluyente. Se obtienen así 0.7 g (76 %) del producto del epígrafe en forma de espuma blanca.

5 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.25 (m, 5H, Ph), 4.97 (s, 2H, 2-CH₂), 4.35 (m, 2H, 5-NH, H-8), 3.42 (m, 1H, H-5), 3.09 (m, 1H, H-4a), 2.96 (dd, 1H, H-4, J=16,9, 5,4), 2.75 (dd, 1H, H-4, J=16,9, 9,2), 2.64 (m, 1H, H-8), 2.08 (m, 1H, H-6), 1.70 (m, 1H, H-7), 1.59 (m, 1H, H-7), 1.44 (s, 9H, Boc), 1.35 (m, 1H, H-6).

10 Análisis elemental.- Calculado para C₂₀H₂₇N₃O₄: C 64,32, H 7,29, N 11,25. Hallado: C 64,03, H 6,99, N 10,98.

Etapa 3

15 A una disolución del compuesto obtenido en la etapa anterior (0,55 g, 1,47 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5 mL) se le adiciona TFA (2,5 mL). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se evaporan los disolventes a sequedad. El residuo resultante se disuelve en CH₂Cl₂ (26 mL) y se adicionan Boc-L-Trp-OH (0,49 g, 1.62 mmoles), BOP (0,72 g, 1.62 mmoles) y TEA (0.43 mL, 3.1 mmoles). Tras 24 h de reacción a temperatura ambiente, se añade AcOEt (50 mL) y la disolución obtenida se lava sucesivamente con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ al 10 %, H₂O y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice utilizando AcOEt-hexano (1:1) como eluyente. Se obtiene así 0.71 g (86 %) de la mezcla de isómeros 1ab (proporción a/b=3:1). Esta mezcla puede separarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de 15 a 50 % de AcOEt en hexano, o bien mediante HPLC semipreparativo
20 (Nova-Pak C₁₈, 25 x 100 mm, 6 μm) utilizando CH₃CH/H₂O (0,05 % TFA) (40:60) como eluyente y un flujo constante de 6,5 mL/min.
25

Isómero 4aR, 5S (1a): Sólido blanco, pF: 174-177°C.

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (s, 1H, NHⁱ), 7,69-7,07 (m, 10H, Ph, In), 5,40 (d, 1H, 5-NH, J=9,3), 5,15 (s ancho, 1H, α-NH Trp), 4,98 (d, 1H, 2-CH₂, J=14,2), 4,91 (d, 1H, 2-CH₂, J=14,2), 4,41 (m, 1H, α-CH Trp), 4,24 (m, 1H, H-8), 3,59 (m, 1H, H-8), 3,59 (m, 1H, H-5), 3,26 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=13,8, 4,9), 3,14 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=13,8, 9,6), 2,53-2,44 (m, 2H, H-4a, H-8), 2,21 (m, 2H, H-4), 1,71 (m, 1H, H-6), 1,60-1,40 (m, 2H, H-7), 1,49 (s, 9H, Boc), 1,14 (m, 1H, H-6).

35 Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,25, H 6,75, N 12,31.

40 HPLC: t_R=46,87 min [Nova-Pak C₁₈ (3,9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (33:67, flujo 1 mL/min)].

Isómero 4aS, 5R (1b): Sólido blanco, pF: 119-121°C.

45 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H, NHⁱ), 7,62-7,07 (m, 10H, Ph, In), 5,67 (d, 1H, 5-NH, J=8,5), 5,12 (s ancho, 1H, α-NH Trp), 4,97 (d, 1H, 2-CH₂, J=14), 4,91 (d, 1H, 2-CH₂, J=14), 4,42 (m, 1H, α-CH Trp), 4,27 (m, 1H, H-8), 3,62 (m, 1H, H-5), 3,38 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,3, 5,1), 3,11 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,3, 7,3), 2,83 (m, 1H, H-4a), 2,57-2,48 (m, 3H, H-4, H-8), 1,66 (m, 1H, H-6), 1,58-1,52 (m, 2H, H-7), 1,45 (s, 9H, Boc), 1,01 (m, 1H, H-6).

50 Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,89, H 6,68, N 12,52.

55 HPLC: t_R=50,87 min [Nova-Pak C₁₈ (3,9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CH/H₂O (0,05 % TFA) (33:67, flujo 1 mL/min)].

Ejemplo 3

(4aR*,5S*)-2-Bencil-5-[N-(terc-butoxicarbonil)-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidina (1cd) (R¹=H, R²=CH₂Ph, R³CO=Boc-D-Trp)

60

Siguiendo la metodología indicada en la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando en este caso Boc-D-Trp-OH en lugar de Boc-L-Trp-OH se obtiene el producto indicado en el epígrafe con un rendimiento del 93 %.

ES 2 106 683 B1

Isómero 4a*R*,5*S* (1c): Sólido blanco, pF: 119-121°C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): Idéntico al del compuesto 1b.

5

Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,73, H 6,71, N 12,46.

HPLC: t_R idéntico al del compuesto 1b.

10

Isómero 4a*S*,5*R* (1d): Sólido blanco, pF: 174-177°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): Idéntico al del compuesto 1a.

15

Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,19, H 6,75, N 12,57.

HPLC: t_R idéntico al del compuesto 1a.

20 Ejemplo 4

(4a*S*^{*},5*S*^{*})-2-Bencil-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-triptofil]-amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1ef) (R¹ = H, R² = CH₂Ph, R³CO = Boc-*L*-Trp)

25

Etapa 1

(2*S*^{*},3*S*^{*})-1-(*N*-Bencil)carbamoil-3-(*tert*-butoxicarbonil)-amino-2-(etoxicarbonil)metilpiperidina (3b) (R¹=H, R²= CH₂Ph)

30

A partir de la piperidina 2b del Ejemplo 1, siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2 y tras purificación en columna de gel de sílice utilizando AcOEt-hexano (1:1) como eluyente se obtiene el producto arriba indicado en forma de espuma blanca (70 %).

35

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,17 (m, 5H, Ph), 5,82 (s, ancho, 1H, NH Bzl), 4,57 (m, 1H, H-2), 4,50 (d, 1H, 3-NH, J=6,5), 4,29 (m, 2H, CH₂ Bzl), 4,23 (m, 1H, H-6), 4,00 (c, 2H, OCH₂-CH₃), 3,61 (m, 1H, H-3), 2,49 (m, 3H, 2-CH₂, H-6), 1,60 (m, 3H, H-4, H-5), 1,34 (s, 9H, Boc), 1,24 (m, 1H, H-4), 1,12 (t, 3H, OCH₂CH₃).

40

Análisis elemental.- Cálculado para C₂₂H₃₃N₃O₅: C 62,99, H 7,93, N 10,02. Hallado: C 62,89, H 7,69, N 9,73.

Etapa 2

45

(4a*S*^{*},5*S*^{*})-2-Bencil-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (4b) (R¹=H, R²= CH₂Ph)

50

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo el procedimiento de la etapa 2 del Ejemplo 2 se obtiene el producto del epígrafe (48 %) como una espuma blanca, tras purificación con CH₂-Cl₂-acetona (50:1).

55

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,17 (m, 5H, Ph), 4,86 (m, 2H, 2-CH₂), 4,68 (d, 1H, 5-NH, J=9,8), 4,33 (m, 1H, H-8), 3,80 (m, 1H, H-5), 3,45 (m, 1H, H-4a), 2,73 (m, 2H, H-4), 2,64 (m, 1H, H-8), 1,85 (m, 1H, H-6), 1,74-1,56 (m, 3H, H-6, H-7), 1,35 (s, 9H, Boc).

60

Análisis elemental.- Calculado para C₂₀H₂₇N₃O₇: C 64,32, H 7,29, N 11,25. Hallado: C 64,09, H 7,42, N 10,95.

Etapa 3

60

El compuesto obtenido en la etapa anterior se somete a la secuencia de reacciones indicadas en la etapa 3 del Ejemplo 2 para dar lugar al compuesto del Ejemplo 4 con un rendimiento del 96 %.

ES 2 106 683 B1

Isómero 4a*S*,5*S* (1e): Sólido blanco, pF: 112-114°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,73-6,74 (m, 11H, NHⁱ, Ph, In), 5,61 (d, 1H, 5-NH, J=9,7), 5,30 (d, 1H, α-NH Trp, J=5), 5,03 (d, 1H, 2-CH₂, J=13,6), 4,79 (d, 1H, 2-CH₂, J=13,6), 4,62 (m, 1H, α-CH, Trp), 3,95 (m, 2H, H-5, H-8), 3,34 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,4, 5,9), 3,22 (m, 1H, H-4a), 2,97 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,4, 10,2), 2,44 (m, 2H, H-4, H-8), 1,91 (dd, 1H, H-4, J=17,1, 12,2), 1,44 (s, 9H, Boc), 1,38 (m, 2H, H-6), 0,85 (m, 2H, H-7).

Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,32, H 6,89, N 12,22.

HPLC: t_R = 37,07 min [Nova-Park C₁₈ (3,9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (35:65, flujo 1 mL/min)].

15 Isómero 4a*R*,5*R* (1f): sólido blanco, pF:116-118°C.

¹ RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (s, 1H, NHⁱ), 7,64-6,99 (m, 10H, Ph, In), 5,99 (d, 1H, 5-NH, J=9,5), 5,10 (d, 1H, α-NH Trp, J=7), 4,95 (d, 1H, 2-CH₂, J=14), 4,80 (d, 1H, J = 14), 4,41 (m, 1H, α-CH Trp), 4,19 (m, 1H, H-8), 4,05 (m, 1H, H-5), 3,37 (m, 2H, H-4a, β-CH₂ Trp), 3,09 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,4, 7,7), 2,63-2,35 (m, 3H, H-4, H-8), 1,43 (s, 9H, Boc), 1,39 (m, 3H, H-6, H-7), 0,90 (m, 1H, H-7).

Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,42, H 6,45, N 12,21.

25 HPLC: t_R = 41,93 min [Nova-Pak C₁₈ (3.9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CN/H₂O (0.05 % TFA) (35:65, flujo 1mL/min)].

Ejemplo 5

30 (4a*S**,5*S**)-2-Bencil-5-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*D*-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1gh) (R¹ = H, R² = CH₂Ph, R³CO = Boc-*D*-Trp)

A partir del compuesto 4b, obtenido en la etapa 2 del Ejemplo 4, siguiendo el procedimiento de la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando Boc-*D*-Trp-OH se obtiene el producto del epígrafe (97 %).

35 Isómero 4a*S*,5*S* (1g): Sólido blanco, pF: 116-118°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): Idéntico al del compuesto 1f.

40 Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,67, H 6,51, N 12,28.

HPLC: Idéntico al del compuesto 1f.

45 Isómero 4a*R*,5*R* (1h): Sólido blanco, pF: 111-114°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): Idéntico al del compuesto 1e.

50 Análisis elemental.- Calculado para C₃₁H₃₇N₅O₅: C 66,53, H 6,66, N 12,51. Hallado: C 66,56, H 6,29, N 12,37.

HPLC: Idéntico al del compuesto 1e.

Ejemplo 6

55 (4a*R**,5*S**)-2-Bencil-5-[3-(indolil)acetil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1i) (R¹=H, R²=CH₂Ph, R³=3-In-CH₂)

60 Siguiendo la metodología indicada en la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando el ácido 3-indolilacético en lugar de Boc-*L*-Trp-OH se obtiene el producto indicado en el epígrafe con un rendimiento del 68 % en forma de sólido blanco. pF = 91-92°C.

ES 2 106 683 B1

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (s, 1H, NHⁱ), 7,39-7,01 (m, 10H, Ph, In), 5,47 (d, 1H, 5-NH, J=9,2), 4,90 (d, 1H, 2-CH₂, J=14,3), 4,80 (d, 1H, 2-CH₂, J=14,3), 4,17 (m, 1H, H-8), 3,64 (m, 3H, In-CH₂, H-5), 2,70 (m, 1H, H-4a), 2,61 (m, 2H, H-4), 2,38 (m, 1H, H-8), 1,81 (m, 1H, H-6), 1,65-1,40 (m, 2H, H-7), 1,00 (1H, H-6).

5

Análisis elemental.- Calculado para C₂₅H₂₆N₄O₃: C 69,75, H 6,09, N 13,01. Hallado: C 69,72, H 5,87, N 12,75.

HPLC: t_R = 9,36 min [μ-Bondapak C₁₈ (3,9 x 250 mm, 10 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (45:55, flujo 1 mL/min)].

10

Ejemplo 7

(4aR*,5S*)-2-Bencil-5-(2-Indolilcarbonil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidina (1j) (R¹ = H, R² = CH₂Ph, R³ = 2-In)

15

De la forma indicada en la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando el ácido 2-indolil carboxílico en lugar de Boc-L-Trp-OH se obtiene el producto arriba indicado (71 %) en forma de sólido blanco. pF=210-212°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (s, 1H, NH¹), 7,60-6,75 (m, 10H, Ph, In), 5,88 (d, 1H, 5-NH, J=9,2), 4,93 (m, 2H, 2-CH₂), 4,34 (m, 1H, H-8), 3,94 (m, 1H, H-5), 3,22 (m, 1H, H-4a), 2,91 (dd, 1H, H-4, J=17,1, 5,8), 2,76 (dd, 1H, H-4, J=17,1, 8,3), 2,65 (m, 1H, H-8), 2,09 (m, 1H, H-6), 1,90-1,45 (m, 2H, H-7), 1,20 (m, 1H, H-6).

20

Análisis elemental.- Calculado para C₂₄H₂₄N₄O₃: C 69,21, H 5,81, N 13,45. Hallado: C 69,05, H 5,85, N 13,25.

25

HPLC: t_R = 13,96 min [μ-Bondapak C₁₈ (3,9 x 250 mm, 10 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (45:55, flujo 1 mL/min)].

30

Ejemplo 8

(4aR*,5S*)-2-Bencil-5-(fenilaminocarbonil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-c]pirimidina (1k) (R¹ = H, R² = CH₂-Ph, R³ = PhNH)

35

Siguiendo la secuencia de reacciones indicada en la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando isocianato de fenilo en lugar de Boc-L-Trp-OH se obtiene el producto buscado (85 %) en forma de sólido blanco. pF = 131 -132°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (s, 1H, PhNH), 7,40-6,95 (m, 10H, Ph), 5,41 (d, 1H, 5-NH, J=6,9), 4,98 (m, 2H, 2-CH₂), 4,27 (m, 1H, H-8), 3,54 (m, 1H, H-5), 2,80 (m, 3H, H-4, H-8), 2,51 (m, 1H, H-4a), 1,95 (m, 1H, H-6), 1,75-1,40 (m, 2H, H-7), 1,18 (m, 1H, H-6).

40

Análisis elemental.- Calculado para C₂₂H₂₄N₄O₃: C 67,33, H 6,16, N 14,28. Hallado: C 67,13, H 5,88, N 13,99.

45

HPLC: t_R=7,55 min [μ-Bondapak C₁₈ (3,9 x 250 mm, 10 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (50:50, flujo 1 mL/min)].

50 Ejemplo 9

(4aS*,5R*)-2-Bencil-5-[[N-(terc-butoxicarbonil)-α-metil]-L-tripofil]amino-1,3-dioxo-perhidropirido[1,2-c]pirimidina (1l) (R¹=H, R²=CH₂Ph, R³CO=Boc-α-Me-L-Trp)

55

Siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 y utilizando Boc-α-Me-L-Trp-OH en lugar de Boc-L-Trp-OH se obtiene el producto del epígrafe en forma de espuma blanca (90 %).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,49 y 8,40 (s, 1H, NH¹), 7,63-7,03 (m, 10H, Ph, In), 6,36 y 6,28 (d, 1H, 5-NH), 4,98 (m, 3H, 2-CH₂, α-NH Trp), 4,33 (m, 1H, H-8), 3,73 (m, 1H, H-5), 3,44 (m, 1H, β-CH₂ Trp), 3,22 (m, 1H, β-CH₂ Trp), 2,95 (m, 1H, H-4), 2,80-2,50 (m, 3H, H-4, H-8), 1,90-1,25 (m, 4H, H-6, H-7), 1,73 y 1,54 (s, 3H, α-CH₃ Trp), 1,45 y 1,44 (s, 9H, Boc).

60

ES 2 106 683 B1

Análisis elemental.- Calculado para $C_{32}H_{39}N_5O_5$: C 67,00, H 6,85, N 12,21. Hallado: C 66,85, H 6,70, N 11,89.

HPLC: $t_R=47,00$ min [Nova-Pak C_{18} (3,9 x 150 mm, 4 μ m), CH_3CN/H_2O (0,05 % TFA) (35:65, flujo 1 mL/min)].

Ejemplo 10

(4a*S*^{*},5*R*^{*})-2-Bencil-5-[[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)- α -metil]-*D*-triptofil]amino-1,3-dioxo-perhidropirido[1,2-*c*]-pirimidina (1m) ($R^1=H$, $R^2=CH_2Ph$, $R^3CO=Boc-\alpha-Me-D-Trp$)

Siguiendo la metodología indicada en la etapa 3 del ejemplo 2 y utilizando Boc- α -Me-D-Trp-OH en lugar de Boc-L-Trp-OH se obtiene el producto del epígrafe como una espuma blanca (94 %).

¹H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): Idéntico al del compuesto 1l.

Análisis elemental.- Calculado para $C_{32}H_{39}N_5O_5$: C 67,00, H 6,85, N 12,21. Hallado: C 67,11, H 7,10, N 11,82.

HPLC: Idéntico al del compuesto 1l.

Ejemplo 11

(4a*R*^{*},5*S*^{*})-5-[[*N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-*L*-triptofil]amino-2-ciclohexil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1nñ) ($R^1=H$, $R^2=cHx$, $R^3CO=Boc-L-Trp$)

Etapa 1

(2*R*^{*},3*S*^{*})-3-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-1-(*N*-ciclohexil)-carbonil-2-(etoxicarbonil)metilpiperidina (3c) ($R^1 = H$, $R^2 = cHx$)

Siguiendo la etapa 1 del Ejemplo 2 y utilizando isocianato de ciclohexilo en lugar de isocianato de bencilo se obtiene el ureído derivado del epígrafe como un sólido blanco (98 %). pF: 152-154°C (sublimación)

¹H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5,43 (d, 1H, 5-NH, $J=6,9$), 5,16 (t ancho, 1H, $cHxNH$, $J=8,1$), 4,36 (m, 1H, H-2), 4,20 (m, 1H, H-6), 4,12 (c, 2H, OCH_2CH_3), 3,55 (m, 2H, H-3, 1-CH cHx), 2,85 (dd, 1H, 2- CH_2 , $J=16,5, 10,6$), 2,66 (m, 1H, H-6), 2,41 (dd, 1H, 2- CH_2 , $J=16,5, 3,3$), 1,95-1,00 (m, 14H, H-4, H-5, 2-, 3-, 4-, 5- y 6- CH_2 cHx), 1,40 (s, 9H, Boc), 1,23 (t, 3H, OCH_2-CH_3).

Análisis elemental.- Calculado para $C_{21}H_{37}N_3O_5$: C 61,29, H 9,06, N 10,21. Hallado, C 61,54, H 9,10, N 10,31.

Etapa 2

(4a*R*^{*},5*S*^{*})-5-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-2-ciclohexil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (4c) ($R^1 = H$, $R^2 = cHx$)

A partir del compuesto de la etapa anterior y mediante el tratamiento indicado en la etapa 2 del Ejemplo 2 se obtiene el producto del epígrafe (78 %) como espuma blanca.

¹H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4,60-4,25 (m, 3H, 5-NH, H-8, 1-CH cHx), 3,38 (m, 1H, H-5), 3,05 (m, 1H, H-4a), 2,86 (dd, 1H, H-4, $J=16,8, 5,2$), 2,65 (m, 2H, H-4, H-8), 2,26 (m, 2H, 2- CH_2 cHx), 2,07 (m, 1H, H-6), 1,85-1,20 (m, 11H, H-6, H-7, 3-, 4-, 5- y 6- CH_2 cHx), 1,41 (s, 9H, Boc).

Análisis elemental.- Calculado para $C_{19}H_{31}N_3O_4$: C 62,44, H 8,55, N 11,50. hallado: C 62,64, H 8,60, N 11,13.

Etapa 3

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo la secuencia de reacciones descrita en la etapa 3 del Ejemplo 2 se obtiene el compuesto 1nñ con un rendimiento del 78 %.

ES 2 106 683 B1

Isómero 4a*R*,5*S* (1n). Sólido blanco, pF = 180-183°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H, NH²), 7,69-7,08 (m, 10H, Ph, In), 5,42 (d, 1H, 5-NH, J=9,1), 5,15 (s ancho, 1H, α-NH Trp), 4,49 (m, 1H, 1-CH cHx), 4,39 (m, 1H, α-CH Trp), 4,24 (m, 1H, H-8), 3,57 (m, 1H, H-5), 3,26 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=13,9, 4,8), 3,14 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=13,9, 9,3), 2,50 (m, 2H, H-4a, H-8), 2,26 (m, 2H, H-4, 2-CH₂ cHx), 2,12 (m, 2H, H-4, 2-CH₂ cHx), 1,45 (s, 9H, Boc), 1,85-1,10 (m, 12H, H-6, H-7, 3-, 4-, 5- y 6-CH₂, cHx).

Análisis elemental.- Calculado para C₃₀H₄₁N₅O₅: C 65,31, H 7,49, N 12,69. Hallado: C 64,95, H 7,35, N 12,37.

HPLC: t_R = 31,68 min [Nova-Park C₁₈ (3,9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (37:63, flujo 1 mL/min)].

Isómero 4a*S*,5*R* (1ñ). Sólido blanco, pF=128-130°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H, NH²), 7,58-7,01 (m, 10H, Ph, In), 5,53 (d, 1H, 5-NH, J=9,2), 5,01 (d, 1H, α-NH Trp, J=7,6), 4,40 (m, 2H, α-CH Trp, 1-CH cHx), 4,21 (m, 1H, H-8), 3,57 (m, 1H, H-5), 3,35 (dd, 1H, β-CH₂e Trp, J=14,3, 5,1), 3,03 (dd, 1H, β-CH₂ Trp, J=14,3, 7,3), 2,77 (m, 1H, H-4a), 2,42 (m, 3H, H-4, H-8, 2-CH₂ cHx), 2,18 (m, 2H, H-4, 2-CH₂ cHx), 1,39 (s, 9H, Boc), 1,80-1,10 (m, 12H, H-6, H-7, 3-, 4-, 5- y 6-CH₂ cHx).

Análisis elemental.- calculado para C₃₀H₄₁N₅O₅: C 65,31, H 7,49, N 12,69. Hallado: C 64,99, H 7,72, N 12,31.

HPLC: t_R=34,40 min [Nova-Pak C₁₈ (3,9 x 150 mm, 4 μm), CH₃CN/H₂O (0,05 % TFA) (37:63, flujo 1 mL/min)].

Ejemplo 12

(4a*R*,5*S*)-5-[N-(*terc*-Butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (10) (R¹=H, R²=Ph, R³Coc-L-Trp)

Etapa 1

(2*R**,3*S**)-3-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-2-(etoxicarbonil)metil-1-(*N*-fenil)-carbamoilpiperidina (3d) (R¹=H, R²=Ph)

A partir del compuesto 2a, siguiendo el proceso descrito en la etapa 1 del Ejemplo 2, y utilizando isocianato de fenilo en lugar de isocianato de bencilo se obtiene el producto 3d en forma de sólido blanco (82 %). pF=134-136°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1H, PhNH), 7,15-6,80 (m, 5H, Ph), 4,90 (d, 1H, 3-NH, J=7,5), 4,45 (m, 1H, H-2), 4,15 (m, 1H, H-6), 4,04 (c, 2H, OCH₂CH₃), 3,45 (m, 1H, H-3), 2,85 (dd, 1H, 2-CH₂, J=17,3, 11,2), 2,52 (m, 1H, H-6), 2,37 (dd, 1H, 2-CH₂ J=17,3, 2,6), 1,73-1,41 (m, 4H, H-5), 1,12 (s, 9H, Boc), 1,11 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Análisis elemental.- Calculado para C₂₁H₃₁N₃O₅: C 62,20, N 10,36. Hallado: C 61,98, H 7,63, N 10,32.

Etapa 2

(4a*R**,5*S**)-5-(*terc*-Butoxicarbonil)amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (4d) (R¹ = H, R² = Ph)

El compuesto de la etapa anterior se somete a la reacción indicada en la etapa 2 del Ejemplo 2 para dar lugar al compuesto del epígrafe con un 85 % de rendimiento, en forma de sólido blanco. pF= 210-212°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,10 (m, 5H Ph), 4,58 (d, 1H, 5-NH, J=9,8), 4,35 (m, 1H, H-8), 3,50 (m, 1H, H-5), 3,22 (m, 1H H-4a), 3,09 (dd, 1H, H-4. J=17,2, 5), 2,89 (dd, 1H, H-4, J=17,2, 7,8), 2,70 (m, 1H, H-8), 2,16 (m, 1H, H-6), 1,85-1,60 (m, 3H, H-6, H-7), 1,45 (s, 9H, Boc).

ES 2 106 683 B1

Análisis elemental.- Calculado para $C_{19}H_{25}N_3O_4$: C 63,49, H 7,01, N 11,69. Hallado: C 63,22, H 7,20, N 11,50.

Etapa 3

5

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo la metodología de la etapa 3 del Ejemplo 2 se obtiene el compuesto 1o con un rendimiento del 63% y como un sólido blanco. pF=180-182°C.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H, NH^i), 7,71-7,06 (m, 10H, Ph, In), 5,58 (d, 1H, 5-NH, J=9,2), 5,21 (d, 1H, α -NH Trp, J=8,3), 4,41 (m, 1H, α -CH Trp), 4,33 (m, 1H, H-8), 3,71 (m, 1H, H-5), 3,20 (m, 2H, β - CH_2 Trp), 2,62 (m, 2H, H-4a, H-8), 2,25 (m, 2H, H-4), 1,91 (m, 1H, H-6), 1,80-1,55 (m, 2H, H-7), 1,47 (s, 9H, Boc), 1,18 (m, 1H, H-6).

15 Análisis elemental.- Calculado para $C_{30}H_{35}N_5O_5$: C 66,04, H 6,46, N 12,83. Hallado: C 65,81, H 6,23, N 12,54.

HPLC: t_R =12,26 min [μ -Bondapak C_{18} (3,9 x 250 mm, 10 μ m), CH_3CH/H_2O (0,05% TFA) (45:55, flujo 1 mL/min)].

20 Ejemplo 13

(4a*R*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-*L*-triptofil]amino-2-metil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1p) ($R^1=H$, $R^2=Me$, $R^3CO=Boc-L-Trp$)

25 Etapa 1

(2*R**,3*S**)-3-(*tert*-Butoxicarbonil)amino-2-(etoxicarbonil)metil-1-(*N*-metil)carbamoilpiperidina (3e) ($R^1=H$, $R^2=Me$)

30 Siguiendo la etapa 1 del Ejemplo 2 y utilizando isocianato de metilo en lugar de isocianato de bencilo se obtiene el producto del epígrafe como un sólido blanco (77%). pF=149-152°C.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 5,42 (s, 1H, MeNH), 5,00 (d, 1H, 3-NH, J=7,2), 4,40 (m, 1H, H-2), 4,10 (m, 3H, H-6, OCH_2CH_3), 3,57 (m, 1H, H-3), 2,84 (dd, 1H, 2- CH_2 , J=16,4, 10,2), 2,77-2,65 (m, 4H, Me, H-6), 2,44 (dd, 1H, 2- CH_2 , J=16,4, 3,9), 1,71-1,51 (m, 4H, H-4, H-5), 1,43 (s, 9H, Boc), 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3).

35 Análisis elemental.- Calculado para $C_{16}H_{29}N_3O_5$: C 55,96, H 8,51, N 12,24. Hallado: C 55,63, H 8,41, N 12,40.

40 Etapa 2

(4a*R**,5*S**)-5-(*tert*-Butoxicarbonil)amino-2-metil-1,3-dioxoperhidropirido [1,2-*c*]pirimidina (4e) ($R^1=H$, $R^2=Me$)

45 A partir del compuesto de la etapa anterior y utilizando el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 se obtiene el producto del epígrafe (80%) como un sólido blanco. pF=174-176°C.

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 4,52 (d, 1H, 5-NH, J=8,8), 4,36 (m, 1H, H-8), 3,40 (m, 1H, H-5), 3,20 (s, 3H, 2- CH_3), 3,10 (m, 1H, H-4a), 2,91 (dd, 1H, H-4, J=16,9, 5,5), 2,78-2,60 (m, 2H, H-4, H-8), 2,05 (m, 1H, H-6), 1,78-1,35 (m, 3H, H-6, H-7), 1,25 (s, 9H, Boc).

50 Análisis elemental.- Calculado para $C_{14}H_{23}N_3O_4$: C 56,55, H 7,80, N 14,13. Hallado: C 56,32, H 7,51, N 13,91.

55 Etapa 3

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo la secuencia de reacciones descrita en la etapa 3 del Ejemplo 2 se obtiene el compuesto 1p como sólido blanco (80%). pF=174-176°C.

60 1H RMN (200 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10,82 (s, 1H, NH^i), 7,91 (d, 1H, 5-NH, J=8,6), 7,61-6,93 (m, 5H, In), 6,77 (d, 1H, α -NH Trp, J=7,3), 4,09 (m, 2H, α -CH Trp, H-8), 3,49 (m, 1H, H-5), 3,33 (s, 3H, 2- CH_3),

ES 2 106 683 B1

3,30 (m, 1H, β -CH₂ Trp), 2,95 (m, 2H, β -CH₂ Trp, H-4a), 3,68 (m, 2H, H-4, H-8), 2,48 (m, 1H, H-4), 1,70-1,20 (m, 4H, H-6, H-7), 1,30 (s, 9H, Boc).

5 Análisis elemental.- Calculado para C₂₅H₃₃N₅O₅: C 62,10, H 6,88, N 14,48. Hallado: C 62,40, H 6,90, N 14,21.

HPLC: t_R =8,23 min [μ -Bondapak C₁₈ (3,9 x 250 mm, 10 μ m), CH₃CH/H₂O (0,05 % TFA) (45:55, flujo 1 mL/min)].

10 Ejemplo 14

(4*S*,4*aR*,5*S*)-4-Bencil-5-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (1q) (R¹=CH₂Ph, R²=Ph, R³CO=Boc-L-Trp)

15 Etapa 1

(2*R*^{*},3*S*^{*},1'*S*^{*})-2-(1'-Bencil-1'-etoxicarbonil)metil-1-benciloxicarbonil-3-(*tert*-butoxicarbonil)aminopiperidina (2c) (R=Z, R¹=CH₂Ph)

20 A una disolución del compuesto 2a (0,29 g, 1 mmol) en THF/H₂O (5:2) se le ajusta el pH a 10 con Na₂CO₃ 1N y se le añade cloroformiato de bencilo (0,17 mL, 1,5 mmoles), manteniendo el mencionado pH por adición de Na₂CO₃ 1N. Después de 2 h de reacción a temperatura ambiente se evapora el THF y se adiciona AcOEt (50 mL). Tras separar las fases, la orgánica se lava sucesivamente con H₂O, HCl 1N y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se
25 purifica en columna de gel de sílice utilizando AcOEt-hecane (1:4). El derivado de piperidina Z-prottegido resultante (0,38 g, 0,9 mmoles) se disuelve en THF seco (10 mL), se enfria a -75°C y se añade sobre una disolución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1M en THF (3 mL, 2,88 mmol). Después de 20 min a -75°C se añaden bromuro de bencilo (0,21 mL, 1,8 mmoles) y HMPA (0,16 mL, 0,9 mmoles). Se continúa la agitación a -40°C durante 4 h y a continuación se trata la reacción con NH₄Cl al 10 % y se extrae con
30 Et₂O. La fase orgánica se lava con H₂O y disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna de gel de sílice utilizando AcOEt-hexano (1:4) como eluyente para dar lugar a 0.31 g (70 %) del compuesto del epígrafe en forma de aceite.

35 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,02 (m, 10H, Ph), 5,02 (m, 2H, CH₂ Z), 4,79 (d ancho, 1H, 3-NH, J=6,9), 4,53 (m, 1H, H-2), 4,23 (m, 1H, H-6), 4,03 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,61 (m, 1H, H-3), 3,07 (m, 1H, 2-CH), 2,90-2,55 (m, 3H, H-6, 1'-CH₂), 1,90 -1,25 (m, 4H, H-4, H-5), 1,43 (s, 9H, Boc), 1,03 (t, 3H, OCH₂CH₃).

40 Análisis elemental.- Calculado para C₂₉H₃₈N₂O₆: C 68,21, H 7,50, N 5,49. Hallado C 67,93, H 7,81, N 5,28.

Etapa 2

45 (2*R*^{*},3*S*^{*},1'*S*^{*})-2-(1'-Bencil-1'-etoxicarbonil)metil-3-(*tert*-butoxicarbonil)amino-1-(*N*-fenil)carbamoilpiperidina (3f) (R¹=CH₂Ph, R²=Ph)

50 El compuesto obtenido en la etapa anterior (0,2 g, 0,4 mmoles) se disuelve en EtOH y se hidrogena a temperatura ambiente y 30 psi de presión durante 1 h, utilizando 10 % Pd-C como catalizador. Después de filtrar el catalizador y evaporar el disolvente el residuo obtenido se disuelve en THF (5 mL) y se le añade isocianato de fenilo. Tras un procesamiento similar al indicado en la etapa 1 del Ejemplo 2 se obtiene un sólido blanco (0,14 g, 74 %) que corresponde al producto del epígrafe. pF=149-152°C.

55 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,01 (m, 10H, Ph), 6,71 (s ancho, 1H, PhNH), 4,93 (d, 1H, 3-NH, J=5,9), 4,59 (m, 1H, H-2), 4,20 (m, 1H, H-6), 4,09 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,62 (m, 1H, H-3), 3,21 (m, 1H, 2-CH), 2,88 (m, 3H, H-6, 1'-CH₂), 2,00-1,20 (m, 4H, H-4, H-5), 1,40 (s, 9H, Boc), 1,06 (t, 3H, OCH₂CH₃).

Análisis elemental.- Calculado para C₂₈H₃₇N₃O₅: C 67,85, H 7,52, N 8,48. Hallado: C 67,99, H 7,31, N 8,21.

60

ES 2 106 683 B1

Etapa 3

(4*S*^{*},4*aR*^{*},5*S*^{*})-4-Bencil-5-(*tert*-butoxicarbonil)amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina (**4f**) (R¹=CH₂Ph, R²=Ph)

5

A partir del compuesto de la etapa anterior y siguiendo la reacción descrita en la etapa 2 del Ejemplo 2 se obtiene el producto del epígrafe (85 %) como un sólido blanco. pF=200-203°C.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,10 (m, 10H, Ph), 4,34 (m, 1H, H-8), 4,05 (d, 1H, 5-NH, J=9,2), 3,47 (m, 1H, H-5), 3,18 (m, 2H, 4-CH₂), 2,94 (m, 2H, H-4a, H-4), 2,55 (m, 1H, H-8), 2,05 (m, 1H, H-6), 1,65-1,40 (m, 3H, H-6, H-7), 1,37 (s, 9H, Boc).

10

Análisis elemental.- Calculado para C₂₆H₃₁N₃O₄: C 69,47, H 6,95, N 9,35. Hallado: C 69,09, H 6,76, N 9,65.

15

Etapa 4

Siguiendo la secuencia de reacciones indicada en la etapa 3 del Ejemplo 2 y a partir del producto obtenido en la etapa anterior se obtiene el compuesto buscado **1q** (75 %) como un sólido blanco. pF=192-194°C.

20

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H, NHⁱ), 7,75-6,96 (m, 15H, Ph, In), 5,31 (d, 1H, 5-NH, J=7,4), 5,15 (d, 1H, α-NH Trp, J=8,5), 4,35 (m, 1H, H-8), 4,12 (m, 1H, α-CH Trp), 3,85 (m, 1H, H-5), 3,08 (m, 2H, β-CH₂ Trp), 2,94 (dd, 1H, 4-CH₂, J=13,2, 4,7), 2,75 (dd, 1H, 4-CH₂, J=13,2, 11,7), 2,54 (d, 1H, H-4a, J=11,0), 2,50 (m, 1H, H-8), 2,29 (dd, 1H, H-4, J=11,7, 4,7), 2,00 (m, 1H, H-6), 1,75-1,50 (m, 2H, H-7), 1,44 (s, 9H, Boc), 1,14 (m, 1H, H-6).

25

Análisis elemental.- Calculado para C₃₇H₄₁N₅O₅: C 69,90, H 6,50, N 11,02. Hallado: C 70,21, H 6,80, N 11,32.

30

HPLC: t_R=18,40 min [μ-Bondapak C₁₈ (3,9 x 250 mm, 10 μm), CH₃CH/H₂O (0,05 % TFA) (50:50, flujo 1 mL/min)].

35

40

45

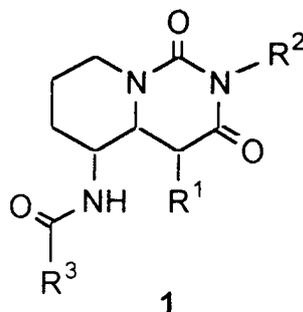
50

55

60

REIVINDICACIONES

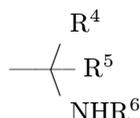
1. Derivados de 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidinas antagonistas de colecistoquinina (CCK) de fórmula general



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilalquilo o carboxialquilo, entendiéndose que el grupo alquilo significa un grupo lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono.

R² representa un grupo alquilo, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, entendiéndose que el término alquilo mantiene la significación arriba señalada, el término arilo significa una estructura cíclica aromática que puede presentar sustituciones en su núcleo, el término cicloalquilo significa ciclos saturados de 5 a 10 átomos de carbono, tanto mono-, bi- como tricíclicos, pudiendo a su vez estar sustituidos por uno o varios grupos alquilo inferior, y el término heteroarilo significa una estructura heterocíclica aromática, tanto mono- como bicíclica, incluyendo 1 ó 2 heteroátomos, principalmente nitrógeno.

R³ representa grupos alquilo, lineales o ramificados, grupos arilo, grupos arilalquilo, en los que pueden existir sustituciones funcionales en su núcleo aromático o ramificaciones en su cadena alquílica, grupos heteroarilo, grupos heteroarilalquilo, grupos aril-, heteroaril-, arilalquil- o heteroarilalquilamino, o un grupo de fórmula



donde

R⁴ representa un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, pudiendo los grupos aromáticos o heteroaromáticos estar sustituidos,

R⁵ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, y

R⁶ representa un átomo de hidrógeno o grupos protectores de tipo uretano, tales como benciloxycarbonilo (Z), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o adamantiloxycarbonilo (Adoc).

2. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4*aR*,5*S*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4*aS*,5*R*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

4. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4*aR*,5*S*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

5. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4*aS*,5*R*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

ES 2 106 683 B1

6. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*S*,5*S*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

7. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*,5*R*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

8. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*S*,5*S*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

9. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*,5*R*)-2-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

10. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*^{*},5*S*^{*})-2-Bencil-5-[3-(indolil)acetil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina, bien como mezcla de enantiómeros o aislados los dos enantiómeros.

11. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*^{*},5*S*^{*})-2-Benzil-5-(2-indolilcarbamoil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina, bien como mezcla de enantiómeros o aislados los dos enantiómeros.

12. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*^{*},5*S*^{*})-2-Bencil-5-(fenilaminocarbonil)amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina, bien como mezcla de enantiómeros o aislados los dos enantiómeros.

13. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*S*^{*},5*R*^{*})-2-Bencil-5-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)- α -metil]-L-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina, bien como mezcla de diastereómeros o aislados los dos diastereoisómeros.

14. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*S*^{*},5*R*^{*})-2-Bencil-5-[[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)- α -metil]-D-triptofil]amino-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina, bien como mezcla de diastereómeros o aislados los dos diastereoisómeros.

15. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-ciclohexil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

16. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*S*,5*R*)-5-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-ciclohexil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

17. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

18. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4a*R*,5*S*)-5-[*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-metil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

19. Compuesto, según la reivindicación 1, que es (4*S*,4a*R*,5*S*)-4-Bencil-5-[*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-triptofil]amino-2-fenil-1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidina.

20. Procedimiento de obtención de compuestos de fórmula 1, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque comprende la utilización sucesiva de las siguientes etapas de reacción:

1^a Reacción de alquilación de las piperidinas de fórmula 2 (R=Z, R¹=H) con el correspondiente haluro de alquilo, aralquilo o carboxialquilo, en presencia de una base fuerte y en el seno de un disolvente inerte, para dar lugar a las piperidinas de fórmula 2 (R=Z, R¹, R¹=H).

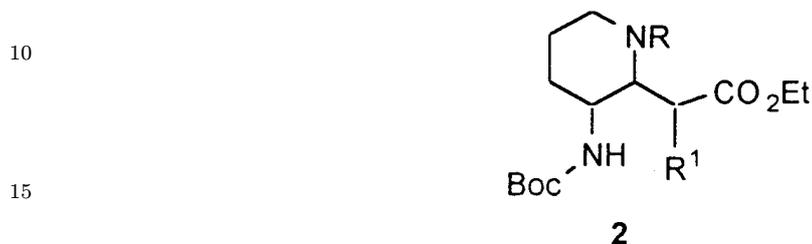
2^a Reacción de las piperidinas de fórmula 2 (R=H) con un isocianato (R²NCO) para dar lugar a las carbamoilpiperidinas *N*-sustituidas de fórmula 3.

3^a Ciclación intramolecular de los compuestos 3 por tratamiento de éstos en medio básico, preferentemente NaOH o NaH, para dar lugar a las 1,3-dioxoperhidropirido[1,2-*c*]pirimidinas de fórmula 4.

4^a Reacción de eliminación del grupo protector Boc de los compuestos 4 por tratamiento en medio ácido, seguido de reacción de acilación del amino derivado resultante con un ácido carboxílico de fórmula R₃CO₂H, utilizando un agente de acoplamiento elegido entre los descritos

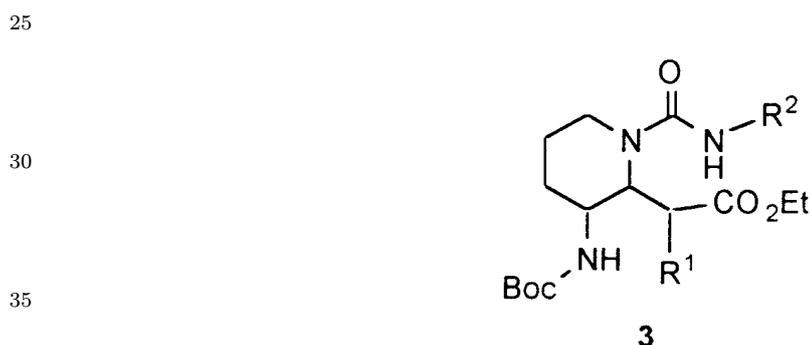
para tal fin, preferentemente N-hidroxisuccinimida -diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzotriazol-
diciclohexilcarbodiimida o hexafluorofosfato de benzotriazolil-N-oxi-tris(dimetilamino) fosfonio,
para dar lugar a los compuestos de fórmula general 1.

21. Compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general 1, según las reivindica-
ciones 1 y 20, de fórmula general 2:



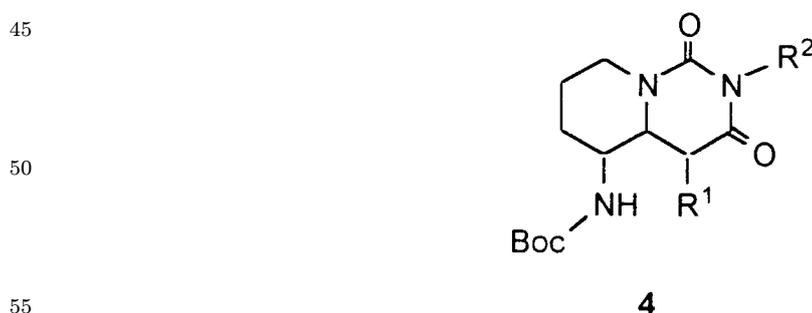
20 donde R significa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de tipo uretano como Boc o Z, y R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

22. Compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general 1, según las reivindica-
ciones 1 y 20, de fórmula general 3:



donde R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

23. Compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general 1, según las reivindica-
ciones 1 y 20, de fórmula 4:



donde R¹ y R² tienen el significado indicado en la reivindicación 1.

24. Composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos uno de los com-
puestos reivindicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.⁶: C07D 471/04, 211/56, A61K 31/505 // (C07D 471/04, 239:00, 221:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	TETRAHEDRON, Vol. 51, n° 9, páginas 2729-2736, 1995. GOMEZ-MONTERREY et al. "Synthesis of 8-amino-3-oxoindolizidine-1-carboxylic acid derivatives as conformationally restricted templates for use in design of peptide mimetics".	1
A	WO-9200295-A (RORER INT.) 09.01.92	
A	TETRAHEDRON LETTERS, Vol. 34, n° 22, páginas 3593-3594, 1993. GOMEZ-MONTERREY et al. "Stereospecific synthesis of (2R-3S)-3-amino-2-piperidineacetic acid derivatives for use as conformational constraint in peptides".	21

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe
15.09.97

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/1