



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 095**

51 Int. Cl.:

C07D 215/18 (2006.01) **C07D 215/22** (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01) **C07D 215/38** (2006.01)
C07F 7/10 (2006.01) **C07D 215/48** (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01) **C07D 405/04** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01974298 .0**

96 Fecha de presentación : **25.09.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1332133**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2003**

54 Título: **Antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato.**

30 Prioridad: **02.10.2000 EP 00203419**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Mabire, Dominique, Jean-Pierre;**
Venet, Marc, Gaston;
Coupa, Sophie;
Poncelet, Alain, Philippe y
Lesage, Anne, Simone, J.

74 Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

ES 2 309 095 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato.

5 La presente invención se refiere a derivados de quinolina y quinolinona que exhiben activación antagonista del receptor metabotrópico de glutamato y su preparación; la misma se refiere adicionalmente a composiciones que los comprenden, así como a su uso como medicamento.

10 El neurotransmisor glutamato se considera que es el neurotransmisor excitativo principal en el sistema nervioso central de los mamíferos. La fijación de este neurotransmisor a los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs), que son una subfamilia de los receptores acoplados a proteína G y que comprenden 8 subtipos distintos de mGluRs, a saber mGluR1 a mGluR8, activa una diversidad de sistemas intracelulares de segundo mensajero. Los mGluRs pueden utilizarse en tres grupos basados en la homología de secuencia de aminoácidos, el sistema de segundo mensajero utilizado por los receptores y las características farmacológicas. Los mGluRs del grupo I, que comprende los subtipos 15 1 y 5 de mGluR, se acoplan a fosfolipasa C y su activación conduce a movilización intracelular del ion calcio. Los mGluRs del grupo II (mGluR2 y 3) y los mGluRs del grupo III (mGluR4, 6, 7 y 8) se acoplan a adenil-ciclasa y su activación causa una reducción en el segundo mensajero cAMP y como tal un apagado de la actividad neuronal. Se ha demostrado que el tratamiento con antagonistas de mGluR del grupo I se traduce en la presinapsis en una liberación reducida del neurotransmisor glutamato y reduce la excitación neuronal mediada por glutamato por mecanismos post-sinápticos. Dado que se cree que una diversidad de procesos patofisiológicos y estados de enfermedad que afectan al sistema nervioso central son debidos a una excitación excesiva de las neuronas del sistema nervioso central inducida por glutamato, los antagonistas de mGluR del grupo I podrían ser terapéuticamente beneficiosos en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

25 Antecedentes de la técnica anterior

Las publicaciones siguientes describen derivados de quinolina y quinolinona, pero sin la actividad antagonista de los receptores metabotrópicos de glutamato reivindicada en la presente solicitud.

30 US 4.476.132 A describe derivados de acilquinolinona, diferentes de los compuestos de la presente invención, para inhibición de reacciones alérgicas.

WO 97/44339 A describe derivados de quinolinona sustituidos, diferentes de los compuestos de la presente invención, como antagonistas de hormonas liberadoras de gonadotropina.

35 DE 198 59 750 describe derivados de quinolina sustituidos, diferentes de los compuestos de la presente invención, útiles para coloración de fibras que contienen queratina.

40 WO 00/12498 A describe derivados de quinolin-2-ona, diferentes de los compuestos de la presente invención, útiles como agentes anticáncer.

WO 00/39082 describe derivados de quinolinona sustituidos, diferentes de los compuestos de la presente invención, que tienen actividad inhibidora de farnesil-transferasa y geranyl-transferasa.

45 T.P. Dabhi *et al.*, Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 2, No. 2, 1992, páginas 137-138, describe derivados de quinolina sustituidos con aminocarbonilo de acuerdo con la fórmula (IV), diferentes de los compuestos de la presente invención, útiles como agentes antimicrobianos.

50 D.J. Bhatt *et al.*, Journal of the Indian Chemical Society, vol. 61, No. 9, 1984, páginas 816-818, describe derivados de quinolina sustituidos con carboxilo en posición 4 de acuerdo con fórmulas (I) y (II), diferentes de los compuestos de la presente invención, con una diversidad de actividades terapéuticas, no especificadas adicionalmente.

55 WO 01/66143 A describe derivados de quinolina templados de acuerdo con la fórmula I, diferentes de los compuestos de la presente invención, útiles como agentes vasoactivos, que exhiben antagonismo de GPR14.

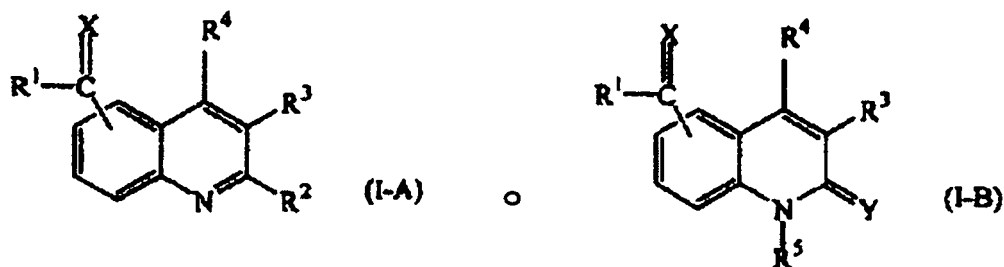
JP 2000 169450 describe genéricamente derivados de ácidos 6-arylquinolina-carboxílicos, que presentan un antagonismo de los receptores de ácido glutámico, teniendo especialmente afinidad y selectividad altas contra el receptor AMPA del receptor distinto de NMDA y capaces de exhibir un efecto protector de las células nerviosas cerebrales.

60 Las publicaciones siguientes describen ligandos metabotrópicos de receptores de glutamato, diferentes de los compuestos de la presente invención.

WO 99/26927 describe antagonistas de los receptores mGlu del grupo I para tratamiento de enfermedades y trastornos neurológicos, basados - entre otros - en una estructura de quinolina.

65 WO 99/03822 describe ligandos bicíclicos metabotrópicos de receptores de glutamato, ninguno de los cuales está basado en una estructura de quinolina o quinolinona.

La presente invención concierne a compuestos de fórmula



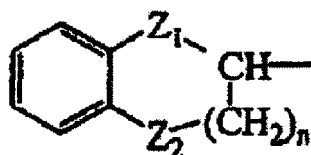
15 una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en donde

el resto $R^1-C(=X)$ está unido a la posición 6;

20 X representa O; CH_2 o $N-R^7$, siendo R^7 amino o hidroxilo;

25 R^1 representa alquilo C_{1-6} ; tienilo; quinolinilo; cicloalquilo C_{3-12} o (cicloalquil C_{3-12})alquilo C_{1-6} , en donde el resto cicloalquilo C_{3-12} puede contener opcionalmente un enlace doble y en donde un átomo de carbono en el resto cicloalquilo C_{3-12} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un resto NR^8 , siendo R^8 hidrógeno, bencilo o alquilo carbonilo C_{1-6} ; en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C_{1-6} o en un resto cicloalquilo C_{3-12} pueden estar reemplazados opcionalmente por alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , halo, alquilo carbonilo C_{1-6} , arilo, amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, alquilo carbonilamino C_{1-6} , halo, piperazinilo, piridinilo, morfolinilo, tienilo, o un radical bivalente de fórmula $-O-$, $-O-CH_2-O$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$;

30 o un radical de fórmula (a-1)



a-1

45 en donde

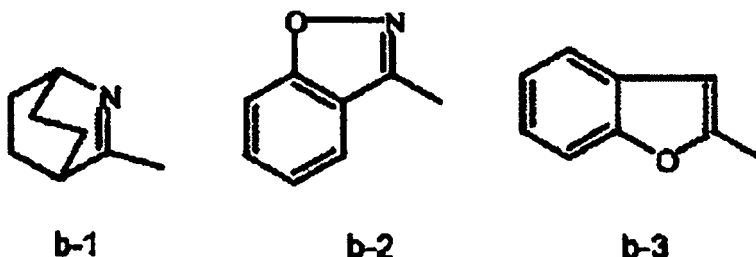
Z_1 es un enlace covalente simple, O, NH o CH_2 ;

Z_2 es un enlace covalente simple, O, NH o CH_2 ;

50 n es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

y en donde cada átomo de hidrógeno en el anillo fenilo puede estar reemplazado independientemente por halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; o

55 X y R^1 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al cual están unidos X y R^1 para formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3);



ES 2 309 095 T3

R² representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo-
 xicarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆;
 hidroxialquino C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)silanoalquino C₂₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o
 di(alquiloxi C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; arilo; arilalquilo C₁₋₆; aril-
 alquino C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo sustituido opcionalmente con
 alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆carbonilalquilo C₁₋₆ o piridinilalquilo C₁₋₆;

un heterociclo seleccionado de tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, iso-
 xazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente
 sustituido en N con alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o ditianilo;

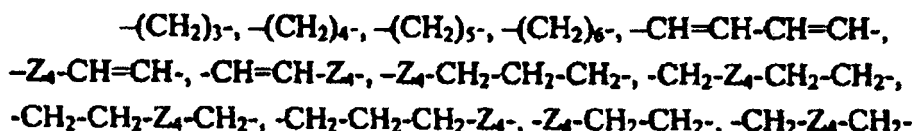
un radical -NH-C(=O)R⁹ en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo
 C₃₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, tienilo, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)ami-
 no, alquiltio C₁₋₆, benciltio, piridiniltio o pirimidiniltio; cicloalquilo C₃₋₁₂; ciclohexenilo; amino; aril-ci-
 cloalquilamino C₃₋₁₂; mono- o di(alquil C₁₋₆)-amino; mono- o di-(alquiloxi C₁₋₆carbonilalquil C₁₋₆)amino;
 mono- o di-(alquiloxi C₁₋₆-carbonil)amino; mono- o di(alqueno C₂₋₆)amino; mono- o di(arilalquil C₁₋₆)
 amino; mono- o diarilamino; arilalqueno C₂₋₆; furanil-alqueno C₂₋₆; piperidinilo; piperazinilo; indolilo,
 furilo, benzofurilo; tetrahydrofurilo; indenilo; adamantilo; piridinilo; pirazinilo; arilo; arilalquiltio C₁₋₆ o un
 radical de fórmula (a-1);

una sulfonamida-NH-SO₂-R¹⁰ en donde R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, mono- o polihaloalquilo C₁₋₆, arilal-
 quilo C₁₋₆, arilalqueno C₂₋₆, arilo, quinolinilo, isoxazolilo o di(alquil C₁₋₆)amino;

R³ representa hidrógeno; halo, hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquil
 C₁₋₆carbonilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxialqui-
 no C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)silanoalquino C₂₋₆; amino; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di-(alquiloxi
 C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o di-(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; arilo; morfolinilalquilo C₁₋₆ o piperidi-
 nilalquilo C₁₋₆;

R⁴ representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆carbonilo; alquiloxi-
 carbonilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxialquino C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)
 silanoalquino C₂₋₆; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di-(alquiloxi C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o
 di-(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; morfolinilalquilo C₁₋₆ o piperidinilalquilo C₁₋₆; o

R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula



o -CH₂-CH₂-Z₄-, siendo Z₄ O, S, SO₂ o NR¹¹ donde R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo o alquiloxi-car-
 bonilo C₁₋₆; y donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- o -CH₂-CH₂-
 CH₂-CH₂-;

R⁵ representa hidrógeno; cicloalquilo C₃₋₁₂; piperidinilo; oxotienilo; tetrahidrotienilo; arilalquilo C₁₋₆; alqui-
 loxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆carbonilalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un
 radical C(=O)NR_xR_y, en donde R_x y R_y, cada uno de ellos independientemente, son hidrógeno, cicloalquilo
 C₃₋₁₂, alquino C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con ciano, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo
 C₁₋₆, furanilo, pirrolidinilo, benciltio, piridinilo, pirrolilo o tienilo;

Y representa O o S; o

Y y R⁵ pueden considerarse juntos para formar =Y-R⁵-, que representa un radical de fórmula



ES 2 309 095 T3

arilo representa fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, feniloxi, nitro, amino, tio, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di (alquil C₁₋₆)amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, ciano, -CO-R¹², -CO-OR¹³, -NR¹³SO₂R¹², -SO₂-NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹², -C(O)N-R¹³R¹⁴, -SOR¹², -SO₂R¹²; en donde cada R¹², R¹³ y R¹⁴ representan independientemente alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, fenilo sustituido con halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo u oxazolilo;

y la posición 7 u 8, entonces dicha posición 7 y 8 puede estar sustituida con R¹⁵ y R¹⁶ en donde uno de R¹⁵ y R¹⁶ o ambos representa(n) alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆ o R¹⁵ y R¹⁶ considerados juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-.

Como se utiliza en las definiciones que anteceden y en lo sucesivo, alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo abarca los radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; alqueno C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo abarca los radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un enlace doble tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, 3-metilbutenilo y análogos; alquino C₂₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen un enlace triple tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, 3-metilbutinilo y análogos; cicloalquilo C₃₋₆ abarca estructuras monocíclicas de anillo alquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; cicloalquilo C₃₋₁₂ abarca estructuras mono-, bi- o tricíclicas de anillos alquilo y es genérico para, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornanilo y adamantilo.

El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Como se utiliza en lo que antecede y en lo sucesivo, polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ mono- o polihalosustituido, en particular metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo difluorometilo o trifluorometilo. En el caso en que más de un átomo de halógeno está unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₆, los mismos pueden ser iguales o diferentes.

Cuando cualquier variable, v.g. arilo, aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando cualquier enlace entra en una estructura cíclica, ello significa que el sustituyente correspondiente puede estar unido a cualquier átomo de dicha estructura cíclica.

Para uso terapéutico, sales de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) son aquéllas en las cuales el ion de carga opuesta es farmacéuticamente aceptable. No obstante, pueden encontrar uso también sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Debe entenderse que las sales de adición farmacéuticamente aceptables que se han mencionado anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B). Las últimas pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos halogenados, v.g. clorhídrico, bromhídrico y análogos; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metil-bencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y los ácidos afines. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con álcali en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) que contienen protones ácidos pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metales o aminas terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, v.g. las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y análogas, sales con bases orgánicas, v.g. con aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias, tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidona, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y análogos. Inversamente, la forma de sal puede convertirse por tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término sal de adición comprende también los hidratos y formas de adición de disolvente que son capaces de formar los compuestos de fórmulas (I-A) y (I-B). Ejemplos de tales formas son v.g. hidratos, alcoholatos y análogos.

ES 2 309 095 T3

El término “amina cuaternaria” como se utiliza anteriormente en esta memoria, define las sales de amonio cuaternario que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) por reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo opcionalmente sustituido, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, v.g. yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Otras sustancias reaccionantes con grupos lábiles satisfactorios pueden utilizarse también, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo, y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones de carga opuesta farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion de carga opuesta de elección puede introducirse utilizando resinas cambiadoras de ion.

Se apreciará que algunos de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) y sus *N*-óxidos, sales, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

El término “formas estereoquímicamente isómeras” como se utiliza anteriormente en esta memoria define la totalidad de las formas estereoisómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) y sus *N*-óxidos, sales, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoisómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I-A) y (I-B) y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y muy preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) deben considerarse evidentemente abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Lo mismo es aplicable a los compuestos intermedios que se describen en esta memoria, utilizados para preparar los productos finales de fórmula (I-A) y (I-B).

Los términos *cis* y *trans* se utilizan en esta memoria de acuerdo con la nomenclatura de Chemical Abstracts.

En algunos compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) y en los compuestos intermedios utilizados en su preparación, no se ha determinado la configuración estereoquímica absoluta. En estos casos, la forma estereoisómera que se aisló en primer lugar se designa como “A”, y la segunda como “B”, sin referencia adicional a la configuración estereoquímica real. No obstante, dichas formas estereoisómeras “A” y “B” pueden identificarse inequívocamente por características fisicoquímicas tales como su rotación óptica en el caso en que “A” y “B” tengan una relación enantiomérica. Una persona experta en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, difracción de rayos X. En el caso en que “A” y “B” son mezclas estereoisómeras, las mismas pueden separarse ulteriormente, en cuyo caso las primeras fracciones aisladas respectivas se designan “A1” y “B1” y las segundas como “A2” y “B2”, sin referencia ulterior a la configuración estereoquímica real.

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los presentes compuestos comprenden los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) en donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido.

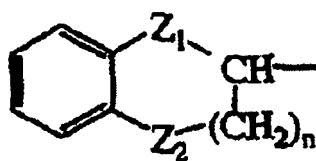
Algunos de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indica específicamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utiliza en lo sucesivo, el término “compuestos de fórmula (I-A) y (I-B)” debe entenderse que incluye también sus formas de *N*-óxido, sus sales, sus aminas cuaternarias y sus formas estereoquímicamente isómeras. De interés especial son aquellos compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) que son estereoquímicamente puros.

Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) en donde

X representa O; CH₂; o N-R⁷ siendo R⁷ amino o hidroxilo;

R¹ representa alquilo C₁₋₆; tienilo; quinolinilo; cicloalquilo C₃₋₁₂ o (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₆; en donde el resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede contener opcionalmente un enlace doble y en donde un átomo de carbono en el resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un resto NR⁸, siendo R⁸ bencilo o alquiloxycarbonilo C₁₋₆; en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C₁₋₆ o en un resto cicloalquilo C₃₋₁₂ pueden estar reemplazados opcionalmente por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxilo, alquiloxiC₁₋₆, arilalquiloxiC₁₋₆, halo, arilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiloxycarbonilamino C₁₋₆, halo, piperazinilo, piridinilo, morfolinilo, tienilo o un radical bivalente de fórmula -O- o -O-CH₂-CH₂-O-; o un radical de fórmula (a-1)



a-1

en donde

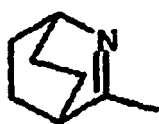
Z₁ es un enlace covalente simple, O o CH₂;

Z₂ es un radical covalente simple, O o CH₂;

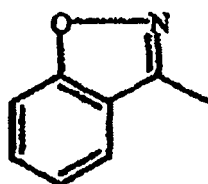
n es un número entero de 0, 1 ó 2;

y en donde cada átomo de hidrógeno en el anillo fenilo puede estar reemplazado opcionalmente de modo independiente por halo o hidroxilo;

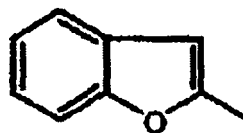
o bien X y R¹ pueden considerarse juntos con el átomo de carbono al cual están unidos X y R¹ para formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3);



b-1



b-2



b-3

R² representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo-xicarbonilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆) silanoalquinilo C₂₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxi C₁₋₆)alquil C₁₋₆amino; mono- o di(alquiltio C₁₋₆)alquil C₁₋₆amino; arilo; arilalquilo C₁₋₆; arilalquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquil-amino C₁₋₆alquilo C₁₋₆;

aminocarbonilo sustituido opcionalmente con alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆; un heterociclo seleccionado de tienilo, furanilo, tiazolilo y piperidinilo, opcionalmente sustituido en N con morfolinilo o tiomorfolinilo;

un radical -NH-C(=O)R⁹ en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₁₂, alquiloxiC₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, tienilo, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, benciltio, piridiniltio o pirimidiniltio; cicloalquilo C₃₋₁₂; ciclohexenilo; amino; arilcicloalquilamino C₃₋₁₂; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxicarbonil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquenil C₂₋₆)amino; mono- o di(arilalquil C₁₋₆)amino; mono- o diarilamino; arilalquenilo C₂₋₆; furanilalquenilo C₂₋₆; piperidinilo; piperazinilo; indolilo; furilo; benzofurilo; tetrahydrofurilo; indenilo; adamantilo; piridinilo; pirazinilo; arilo o un radical de fórmula (a-1);

una sulfonamida -NH-SO₂-R¹⁰ en donde R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; arilalquilo C₁₋₆ o arilo;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆ o

R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -Z₄-CH=CH-, -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂- o -Z₄-CH₂-CH₂-, siendo Z₄ O, S, SO₂ o NR¹¹, en donde R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo o alquiloxicarbonilo C₁₋₆; y en donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

ES 2 309 095 T3

R⁵ representa hidrógeno; piperidinilo; oxotienilo; tetrahidrotienilo, arilalquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un radical C(=O)NR_xR_y, en donde R_x y R_y son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₁₂, alquinilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con ciano, alquiloxiC₁₋₆ o alquiloxicarbonilo C₁₋₆;

Y representa O o S; o

Y y R⁵ pueden considerarse juntos para formar =Y-R⁵- que representa un radical de fórmula



arilo representa fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxiC₁₋₆, feniloxi, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino y ciano;

y la posición 7 u 8, entonces dicha posición 7 y 8 puede estar sustituida con R¹⁵ y R¹⁶, en donde uno de R¹⁵ y R¹⁶ o ambos representa(n) alquilo C₁₋₆ o R¹⁵ y R¹⁶ considerados juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-.

Un grupo adicional muy interesante de compuestos comprende aquellos compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) en donde X representa O;

R¹ representa alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₁₂ o (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₆, en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C₁₋₆ o en un resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede(n) estar reemplazados opcionalmente por alquiloxi C₁₋₆, arilo, halo o tienilo;

R² representa hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆ o amino;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂- o -Z₄-CH₂-CH₂-, siendo Z₄ O o NR¹¹ en donde R¹¹ es alquilo C₁₋₆; y en donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

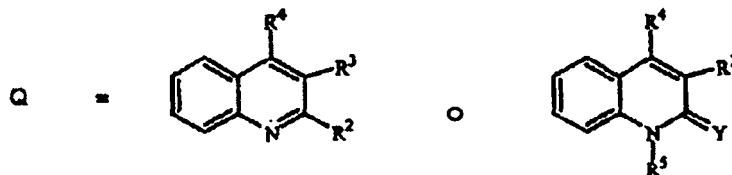
R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

R⁵ representa hidrógeno;

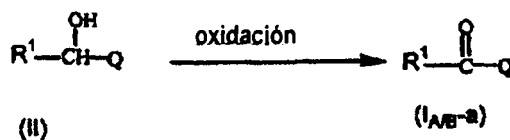
Y representa O; y

arilo representa fenilo sustituido opcionalmente con halo.

Con objeto de simplificar la representación estructural de algunos de los presentes compuestos y compuestos intermedios en los procedimientos de preparación siguientes, el resto quinolina o el resto quinolinona se representará en adelante por el símbolo Q.



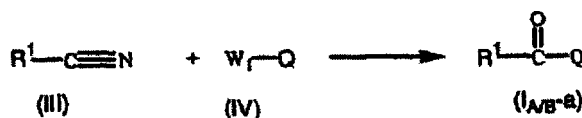
Los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B), en donde X representa O, representándose dichos compuestos por la fórmula (I_{A/B}-a), pueden prepararse por oxidación de un compuesto intermedio de fórmula (II) en presencia de un agente oxidante adecuado, tal como permanganato de potasio, y un catalizador adecuado de transferencia de fase, tal como tris(dioxa-3,6-heptil)amina, en un disolvente inerte en la reacción adecuado, tal como por ejemplo triclorometano.



5

Los compuestos de fórmula (I_{A/B}-a) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV), en donde W₁ representa un átomo de halógeno, v.g. bromo, en presencia de butil-litio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano

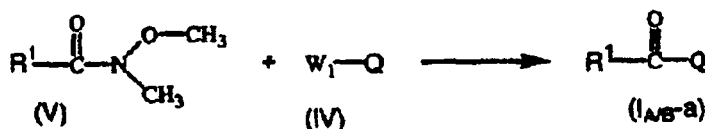
10



15

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I_{A/B}-a) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (V) con un compuesto intermedio de fórmula (IV) en presencia de butil-litio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

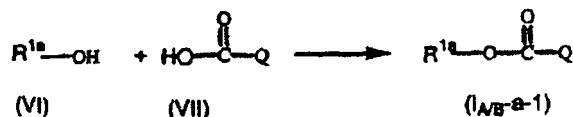
20



25

Los compuestos de fórmula (I_{A/B}-a), en donde el sustituyente R¹ está unido al resto carbonilo por un átomo de oxígeno, representándose dicho sustituyente R¹ por O-R^{1a} y dichos compuestos por la fórmula (I_{A/B}-a-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico.

30

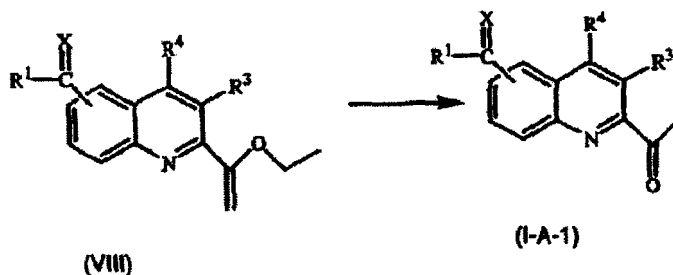


35

40

Los compuestos de fórmula (I-A), en donde R² representa metilcarbonilo, representándose dichos compuestos por la fórmula (I-A-1), se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

45



50

55

Los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir también unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica.

60

Los compuestos de fórmula (I-A) en donde R² es un átomo de halógeno, tal como cloro, se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-A), en donde R² es otro átomo de halógeno, tal como flúor o yodo, por reacción con un agente de halogenación adecuado, tal como por ejemplo fluoruro de potasio o yoduro de sodio, en presencia de un disolvente adecuado inerte a la reacción, v.g. dimetil-sulfóxido o acetonitrilo y opcionalmente en presencia de cloruro de acetilo.

65

ES 2 309 095 T3

Los compuestos de fórmula (I-A), en donde R^2 es un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno, v.g. cloro, yodo, representándose dicho grupo lábil por W^2 y dichos compuestos por (I-A-2), se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-A) en donde R^2 es ciano, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-3), por reacción con un agente adecuado introductor del grupo ciano, tal como por ejemplo trimetilsilanocarbonitrilo, en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-dietiletanamina y un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A-4) por reacción con alquil C₂₋₆tri(alquil C₁₋₆)silano en presencia de CuI, una base apropiada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un catalizador apropiado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los compuestos de fórmula (I-A-4) pueden convertirse a su vez en un compuesto de fórmula (I-A-5) por reacción con fluoruro de potasio en presencia de un ácido adecuado tal como ácido acético, o por reacción con una base adecuada, tal como hidróxido de potasio, en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, v.g. metanol y análogos.

Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A-6) por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (IX) en presencia de CuI, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto en donde R^2 es alquilo C₁₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-8) en presencia de un agente de alquilación adecuado, tal como por ejemplo Sn(alquil C₁₋₆)₄, o en un compuesto en donde R^2 es alqueno C₂₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-9) en presencia de un agente de alquencilación adecuado, tal como por ejemplo Sn(alqueno C₂₋₆)(alquilo C₁₋₆)₃, ambas reacciones en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio y un disolvente inerte en la reacción, tal como por ejemplo tolueno o dioxano.

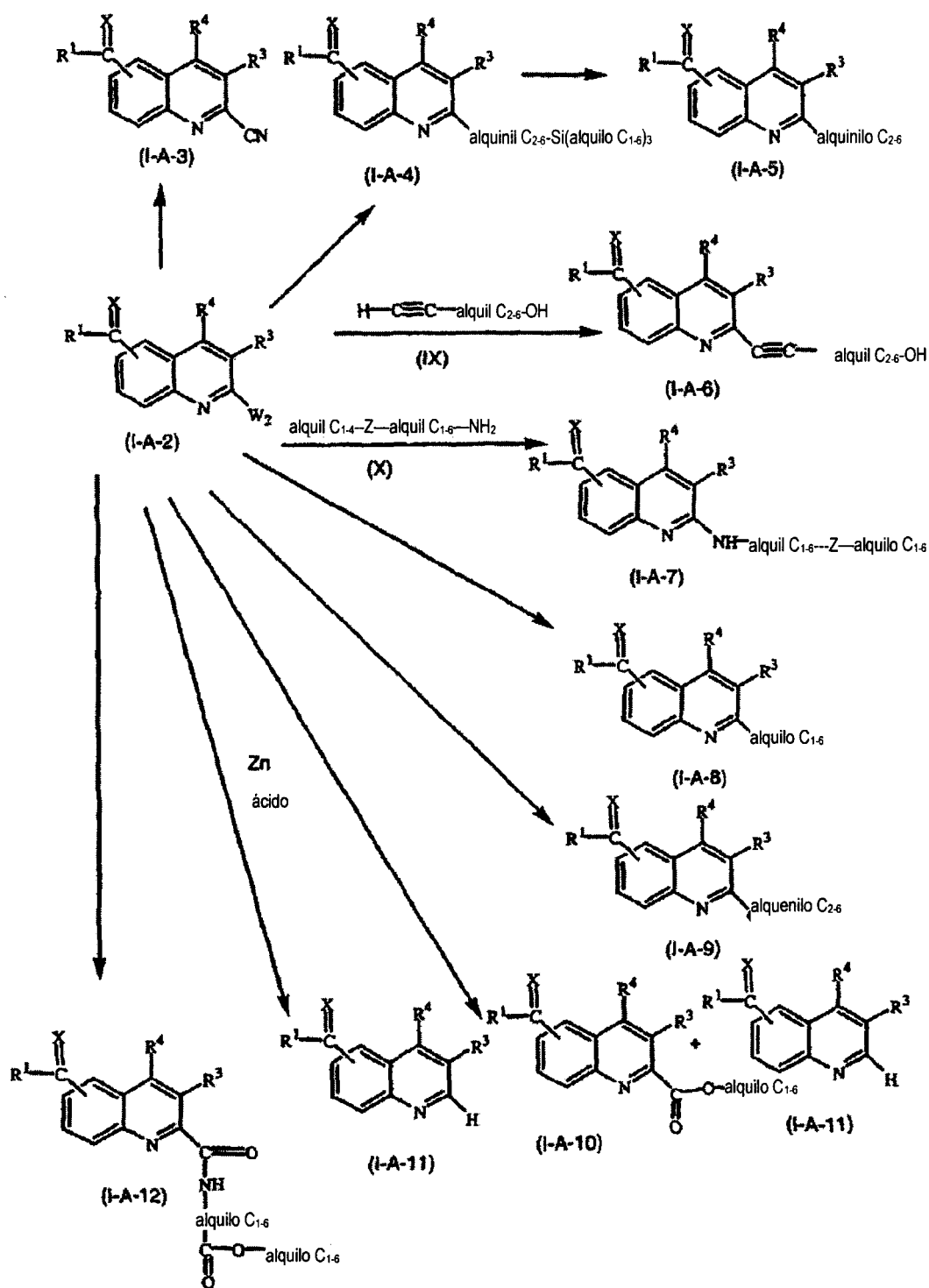
Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A-7) en donde Z representa O o S, por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (X) opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como carbonato dipotásico y un disolvente inerte en la reacción, tal como *N,N*-dimetil-formamida.

Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A), en donde R^2 es alquilo carbonilo C₁₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-10) y un compuesto de fórmula (I-A) en donde R^2 es hidrógeno, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-11), por reacción con un alcohol adecuado de fórmula alquil C₁₋₆OH y CO en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo acetato de paladio (II), trifenilfosfina, una base adecuada tal como carbonato dipotásico y un disolvente inerte en la reacción, tal como *N,N*-dimetilformamida.

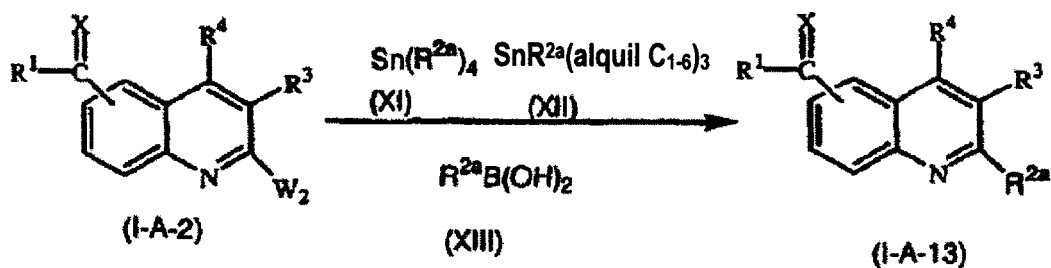
Los compuestos de fórmula (I-A-11) se pueden preparar también por reacción de un compuesto de fórmula (I-A-2) con Zn en presencia de un ácido adecuado tal como ácido acético.

Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A), en donde R^2 es aminocarbonilo sustituido con alquilo carbonilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-12), por reacción con un compuesto intermedio de fórmula H₂N-alquil C₁₋₆-C(=O)-O-alquilo C₁₋₆ en presencia de CO, un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tolueno.

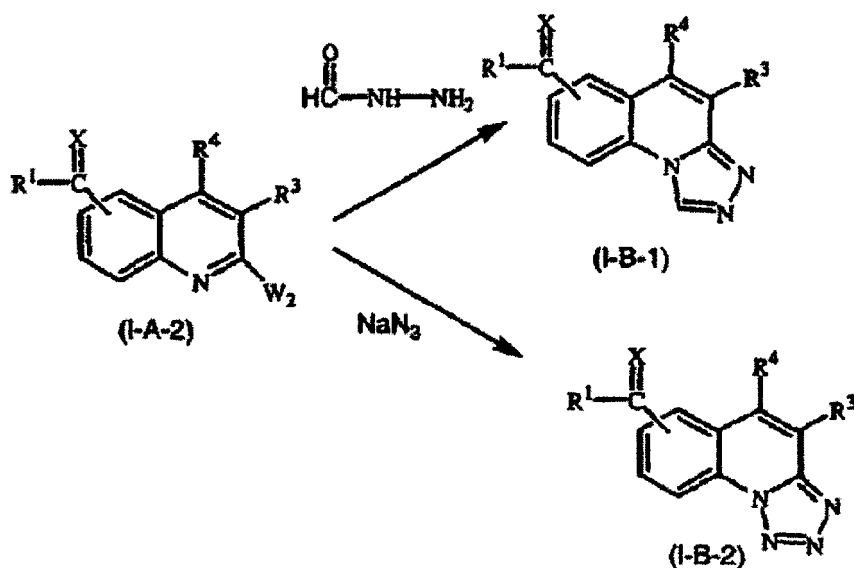
(Esquema pasa a página siguiente)



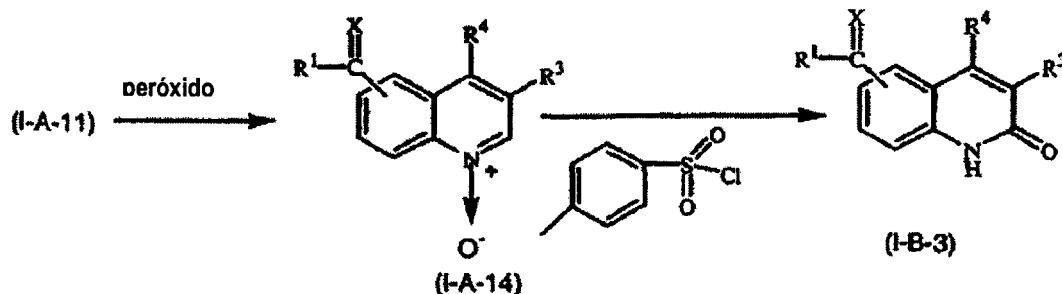
60 Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-A) en donde R^2 es arilo o un heterociclo seleccionado del grupo descrito en la definición de R^2 anteriormente en esta memoria, representándose dicho R^2 por R^{2a} y dicho compuesto por la fórmula (I-A-13) por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (XI), (XII) o (XIII) en presencia de un catalizador adecuado tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina) paladio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo dioxano.



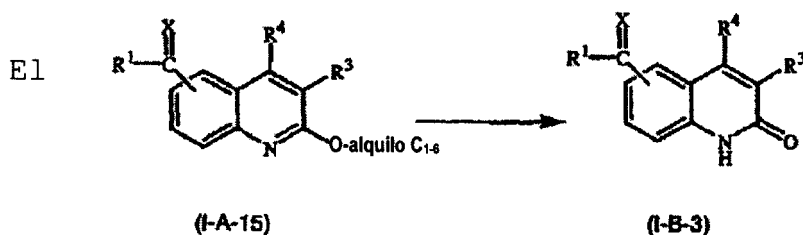
15 Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-B), en donde Y y R⁵ se consideran juntos para formar un radical de fórmula (b-1) o (b-2), representándose dicho compuesto por la fórmula (I-B-1) o (I-B-2), por reacción con hidrazincarboxaldehído o azida de sodio en un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, v.g. butanol, o *N,N*-dimetilformamida.



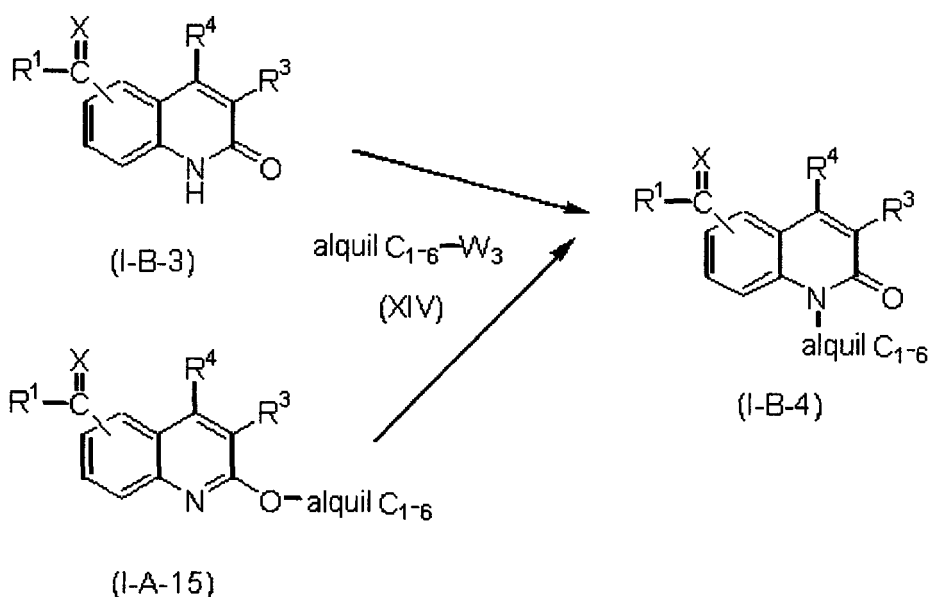
40 Los compuestos de fórmula (I-A-11) se pueden convertir en el N-óxido correspondiente, representado por la fórmula (I-A-14), por reacción con un peróxido adecuado, tal como ácido 3-cloro-bencenocarboperoxoico, en un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo cloruro de metileno. Dicho compuesto de fórmula (I-A-14) se puede convertir ulteriormente en un compuesto de fórmula (I-B), donde R⁵ es hidrógeno, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-B-3), por reacción con cloruro de 4-metil-benceno-sulfonilo en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato dipotásico y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo cloruro de metileno.



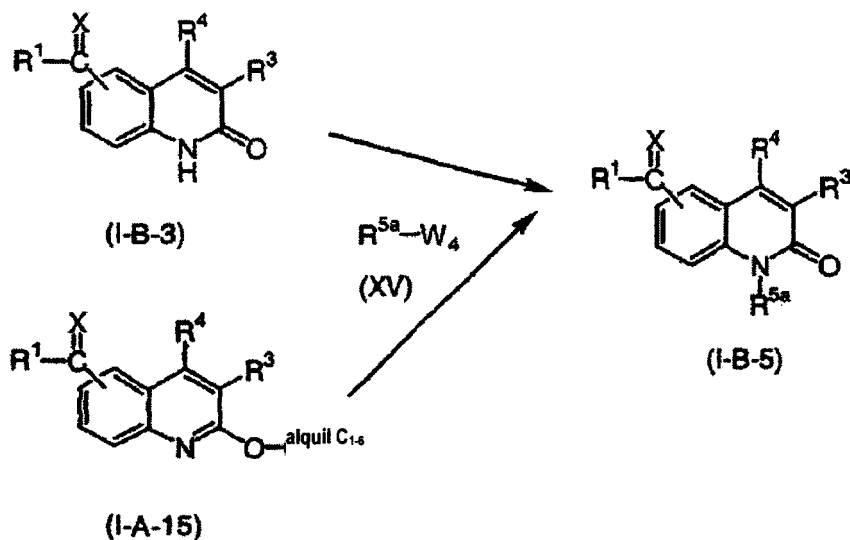
65 Los compuestos de fórmula (I-B-3) se pueden preparar también a partir de un compuesto de fórmula (I-A), en donde R² es alquiloxiC₁₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-15), por reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.



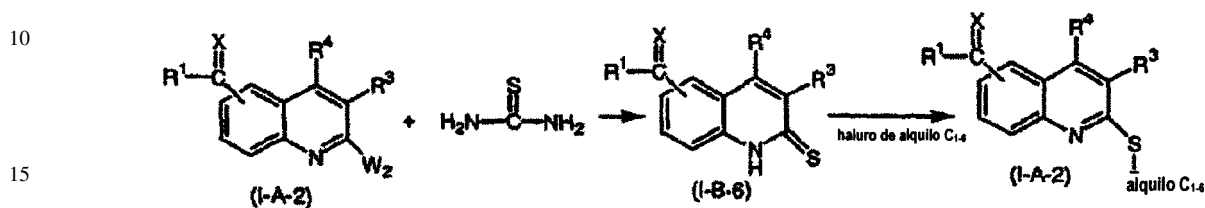
Los compuestos de fórmula (I-B-3) se pueden convertir en un compuesto de fórmula (I-B), en donde R^5 representa alquilo C_{1-3} , representándose dicho compuesto por la fórmula (I-B-4), por reacción con un agente de alquilación apropiado, tal como por ejemplo un compuesto intermedio de fórmula (XIV), en donde W_3 representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno, v.g. yodo, en presencia de terc-butóxido de potasio y en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano.



Los compuestos de fórmula (I-B-3) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-B), en donde R^5 es alquiloalcarbonil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o arilalquilo C_{1-6} , representándose dicho R^5 por R^{5a} y representándose dicho compuesto por la fórmula (I-B-5), por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (XV), en donde W_4 representa un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno, v.g., bromo, cloro y análogos, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo hidruro de sodio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida.

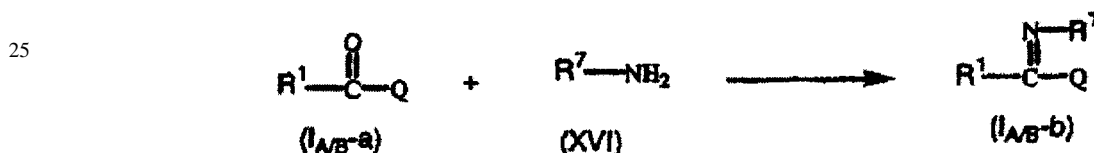


Los compuestos de fórmula (I-A-2) se pueden convertir también en un compuesto de fórmula (I-B), en donde R⁵ es hidrógeno e Y es S, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-B-6), por reacción con H₂N-C(=S)-NH₂ en presencia de una base adecuada, tal como hidróxido de potasio, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, por ejemplo etanol, o agua. Los compuestos de fórmula (I-B-6) se pueden convertir ulteriormente en un compuesto de fórmula (I-A) en donde R² es alquilitio C₁₋₆, representándose dicho compuesto por la fórmula (I-A-16), por reacción con un haluro de alquilo C₁₋₆ adecuado, tal como por ejemplo yoduro de alquilo C₁₋₆, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato dipotásico, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetona.



20

Los compuestos de fórmula (I_{A/B}-a) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-A) o (I-B), en donde X es N-R⁷, representándose dicho compuesto por la fórmula (I_{A/B}-b), por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (XVI), opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo N,N-dietiletanamina, y en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, v.g. etanol.



35

40

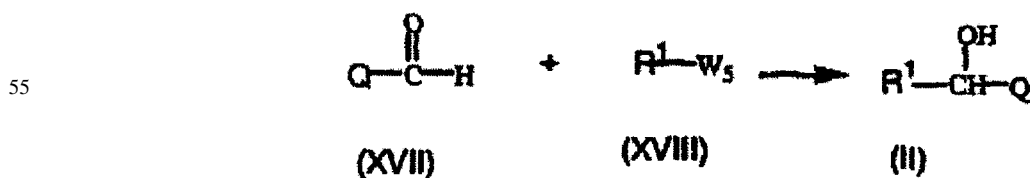
Como ya se ha indicado en el procedimiento de preparación de compuestos de fórmula (I-A-13) arriba descrito, los compuestos de fórmula (I) se pueden convertir también en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de oxidación en N puede llevarse a cabo generalmente por reacción del material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxico o ácido bencenocarboperoxico sustituido con halógeno, v.g. ácido 3-clorobencenocarboperoxico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *terc*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanos inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g., tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

45

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida utilizados en los procedimientos de reacción anteriores están disponibles comercialmente, o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos ya descritos en la bibliografía.

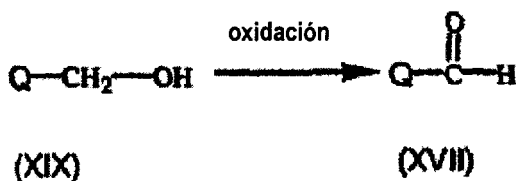
50

Los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XVII) con un compuesto intermedio de fórmula (XVIII), en donde W₅ representa un grupo lábil adecuado tal como un átomo de halógeno, v.g. cloro, bromo y análogos, en presencia de magnesio, dietiléter y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como dietiléter.



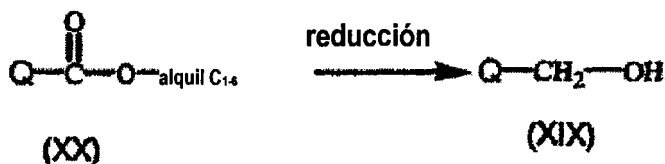
Los compuestos intermedios de fórmula (XVII) se pueden preparar por oxidación de un compuesto intermedio de fórmula (XIX) en presencia de un agente de oxidación adecuado, tal como MnO₂, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno.

65



5

Los compuestos intermedios de fórmula (XIX) se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XX) en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano.

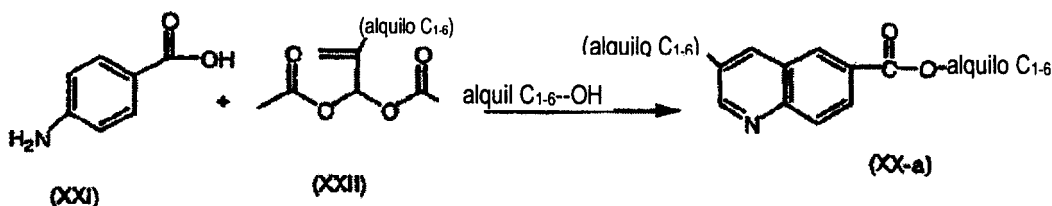


15

20

Los compuestos intermedios de fórmula (XX), en donde Q representa un resto quinolina sustituido opcionalmente en posición 3 con alquilo C₁₋₆ y en donde el resto carbonilo se encuentra en posición 6, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XX-a) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXI) con un compuesto intermedio de fórmula (XXII) en presencia de 3-nitrobenzeno-sulfonato de sodio, un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico, y un alcohol adecuado, v.g. metanol, etanol, propanol y análogos.

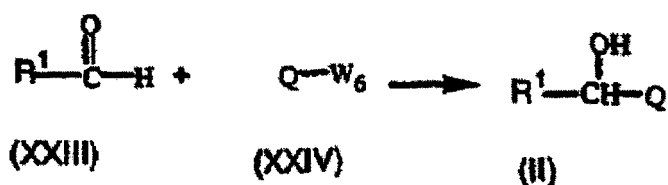
25



35

Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (II) se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXIII) con un compuesto intermedio de fórmula (XXIV) en donde W₆ es un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno, v.g. bromo, cloro y análogos, en presencia de un agente adecuado, tal como butil-litio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano.

40

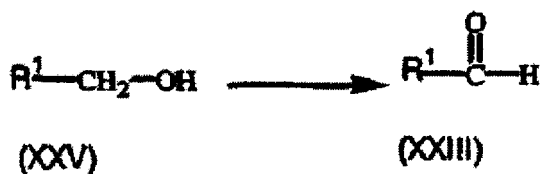


45

50

Los compuestos intermedios de fórmula (XXIII) se pueden preparar por oxidación de un compuesto intermedio de fórmula (XXV) utilizando la oxidación de Moffatt y Pfitzner o de Swern (aductos de dimetilsulfóxido con agentes deshidratantes, v.g. DCC, Ac₂O, SO₃, P₄O₁₀, COCl₂ o Cl-CO-COCl) en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno.

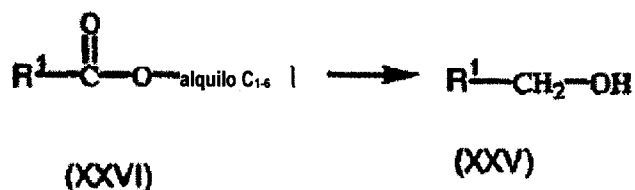
55



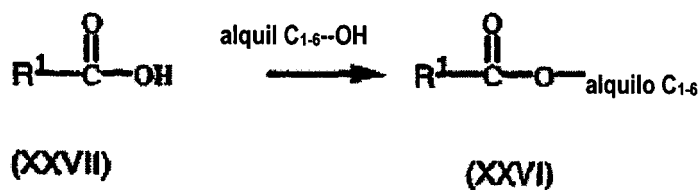
60

Los compuestos intermedios de fórmula (XXV) se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XXVI) en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo hidruro de litio y aluminio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como benceno.

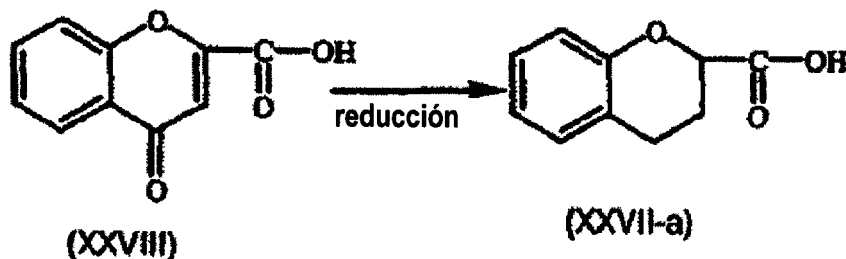
65



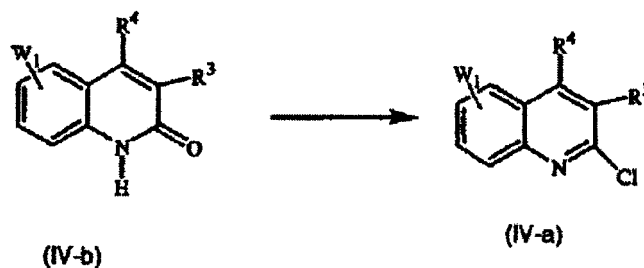
Los compuestos intermedios de fórmula (XXVI) se pueden preparar a partir de un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) por esterificación en presencia de un alcohol adecuado, tal como metanol, etanol, propanol, butanol y análogos, y un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico.



Los compuestos intermedios de fórmula (XXVII), en donde R¹ representa un radical de fórmula (a-1) siendo Z₁ O, siendo Z₂ CH₂ y siendo n 1, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (XXVII-a), se pueden preparar por reducción de un compuesto intermedio de fórmula (XXVIII) en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, y un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbón vegetal, y un ácido adecuado tal como ácido acético. Cuando R¹ del compuesto intermedio (XXVII) representa un resto fenilo opcionalmente sustituido, el mismo puede convertirse también en un resto ciclohexilo opcionalmente sustituido por reducción en presencia de un agente reductor adecuado tal como rodio sobre Al₂O₃, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como tetrahidrofurano.

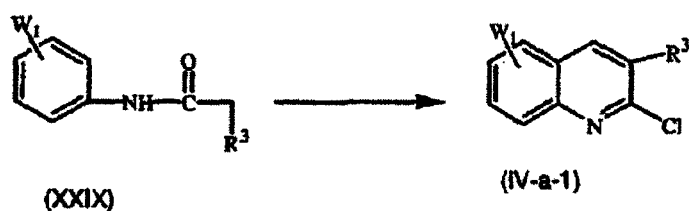


Los compuestos intermedios de fórmula (IV), en donde Q representa un resto quinolina sustituido en posición 2 con halo, v.g. cloro, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (IV-a), se pueden preparar por reacción del compuesto intermedio de fórmula (IV), en donde Q representa un resto quinolinona, siendo R³ hidrógeno, representándose dicho compuesto intermedio por la fórmula (IV-b), en presencia de POCl₃.



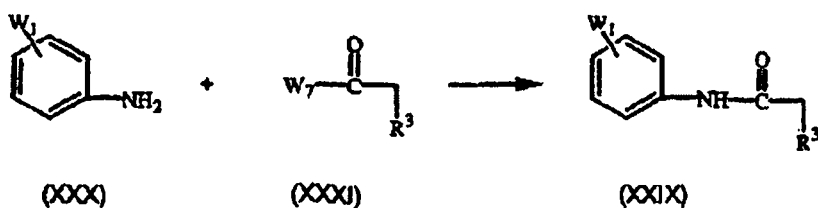
Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a), en donde R⁴ es hidrógeno, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (IV-a-1), se pueden preparar también por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXIX) con POCl₃ en presencia de N,N-dimetilformamida (formilación de Vilsmeier-Haack seguida por ciclación).

5



10 Los compuestos intermedios de fórmula (XXIX) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXX) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXI) en donde W_7 representa un grupo lábil adecuado, tal como un átomo de halógeno, v.g. cloro, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno.

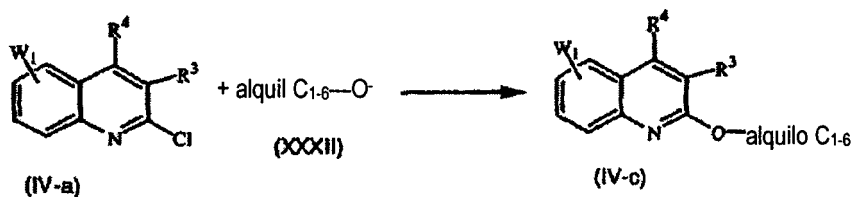
15



20

25 Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a) se pueden convertir en un compuesto intermedio de fórmula (IV-c) por reacción con un compuesto intermedio de fórmula (XXXII) en presencia de un disolvente adecuado inerte a la reacción, tal como un alcohol, v.g. metanol y análogos.

30

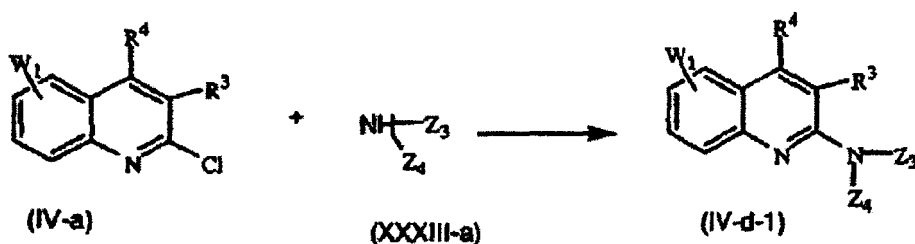


35

Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a) se pueden convertir también en un compuesto intermedio de fórmula (IV-d-1) por reacción con una amina adecuada de fórmula (XXXIII-a), en donde Z_3 y Z_4 pueden representar cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o en un compuesto intermedio de fórmula (IV-d-2) por reacción con una amina adecuada de fórmula (XXXIII-b) en donde Z_3 y Z_4 se consideran juntos para formar un heterociclo como se define anteriormente en esta memoria en la definición de R^2 , con la condición de que el heterociclo comprende al menos un átomo de nitrógeno, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo carbonato dipotásico, y un disolvente inerte en la reacción, tal como *N,N*-dimetilformamida.

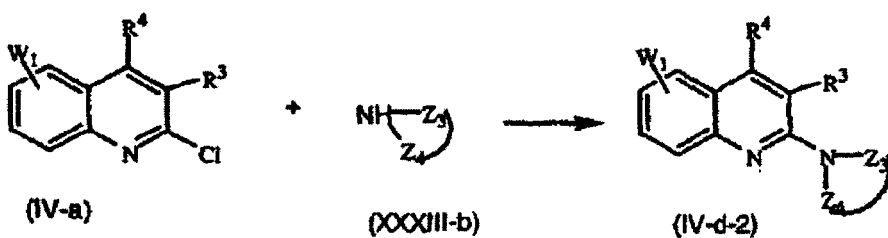
40

45



50

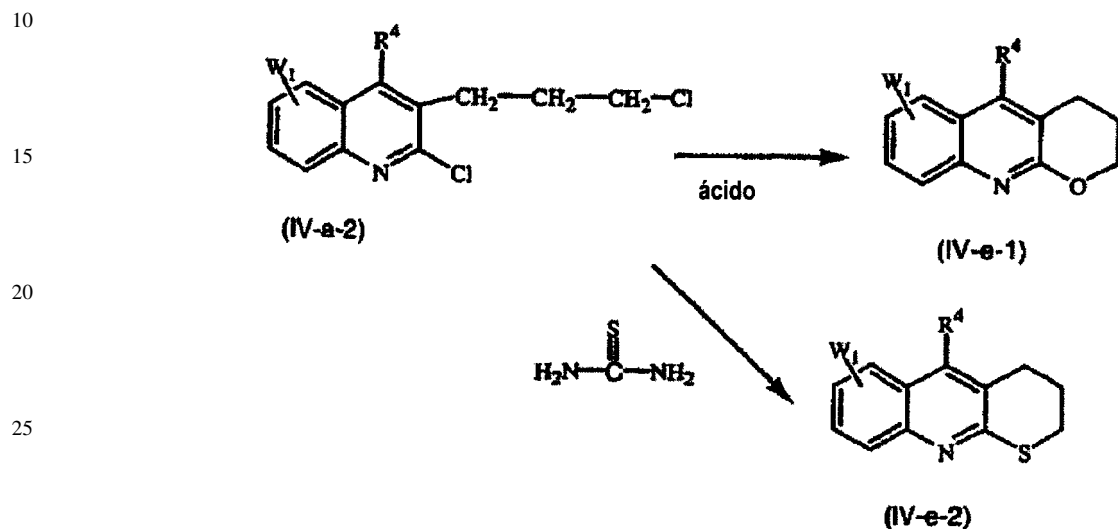
55



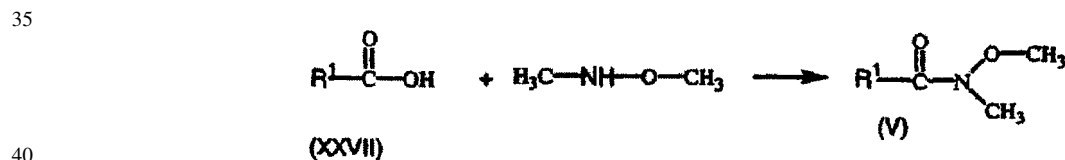
60

65

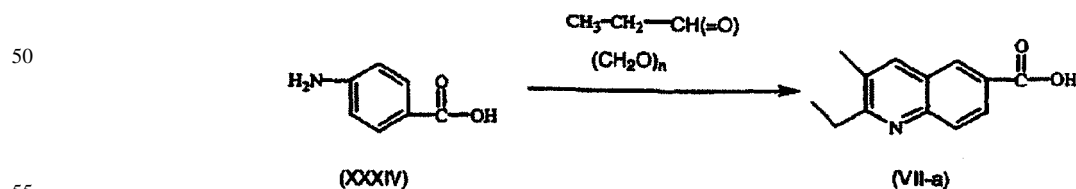
Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a), en donde R^3 representa $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$, representándose dichos compuestos intermedios por la fórmula (IV-a-2), se pueden convertir también en un compuesto intermedio de fórmula (IV), en donde R^2 y R^3 se consideran juntos para formar un radical bivalente de la fórmula $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, representándose dicho compuesto intermedio por la fórmula (IV-e-1), por reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico y análogos. Los compuestos intermedios de fórmula (IV-a-2) se pueden convertir también en un compuesto intermedio de fórmula (IV) en donde R^2 y R^3 se consideran juntos para formar un radical bivalente de fórmula $-\text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, representándose dicho compuesto intermedio por la fórmula (IV-e-2), por reacción con $\text{H}_2\text{N-C(=S)-NH}_2$ en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, v.g. etanol.



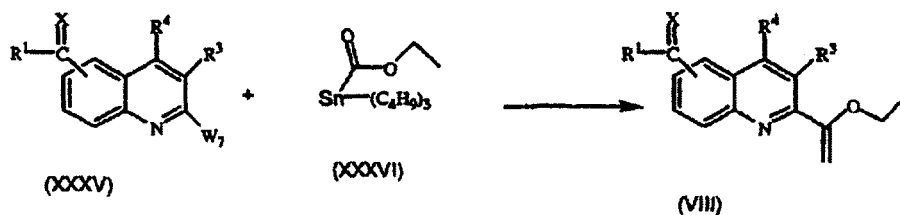
Los compuestos intermedios de fórmula (V) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXVII) con un compuesto intermedio de fórmula $\text{CH}_3\text{-NH-O-CH}_3$ en presencia de 1,1'-carbodiimidazol y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como cloruro de metileno.



Los compuestos intermedios de fórmula (VII), en donde Q representa un resto quinolina, en particular un resto quinolina en el que R^2 es etilo, R^3 es metilo y R^4 es hidrógeno, y el resto carboxilo está situado en la posición 6, compuestos intermedios que se representan por la fórmula (VII-A), se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XXXIV) en presencia de un aldehído adecuado, tal como $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH(=O)}$, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, ZnCl_2 , FeCl_3 y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como un alcohol, por ejemplo etanol.



Los compuestos intermedios de fórmula (VIII) se pueden preparar por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (XXXV) con un compuesto intermedio de fórmula (XXXVI) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio y un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo dioxano.



Pueden idearse todavía algunas otras preparaciones, algunas de las cuales se describen más adelante en esta solicitud con los Ejemplos.

Formas estereoisómeras puras de los compuestos y los compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar por métodos físicos de separación tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, v.g. cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros se pueden separar unos de otros por la cristalización selectiva de sus sales diastereoisómeras con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoisómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción ocurra estereoselectivamente o estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoselectivos o estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida quiralmente puros. Formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I) deben considerarse evidentemente incluidas dentro del alcance de la invención.

Un estereoisómero de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) tal como una forma *cis*, puede convertirse en otro estereoisómero tal como la forma *trans* correspondiente por reacción del compuesto con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente adecuado inerte en la reacción, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B), los *N*-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables, las aminas cuaternarias y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos muestran actividad antagonista de mGluR, de modo más particular actividad antagonista de mGluR del Grupo I. El mGluR del Grupo I antagonizado específicamente por los presentes compuestos es el mGluR1.

La actividad antagonista de mGluR1 de los presentes compuestos puede demostrarse en el test de transducción de señales sobre mGluR1 clonado de rata en células CHO y el test de alodinia en frío en ratas con una ligación Bennett, como se describe más adelante en esta memoria.

Debido a su actividad antagonista de mGluR, de modo más particular su actividad antagonista de mGluR del Grupo I y de modo aún más particular, su actividad antagonista de mGluR1, los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B), sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central inducidas por glutamato. Enfermedades en las cuales se ha demostrado un papel del glutamato incluyen adicción o abstinencia de drogas (dependencia, tolerancia a opioides, retirada de opioides), lesiones hipóxicas, anóxicas o isquémicas (ataque isquémico, parada cardíaca), dolor (dolor neuropático, dolor inflamatorio, hiperalgesia), hipoglucemia, enfermedades relacionadas con deterioro neuronal, traumatismo cerebral, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, mielopatía, demencia, ansiedad, esquizofrenia, depresión, cognición deteriorada, amnesia, trastornos bipolares, trastornos de la conducta, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta (de Alzheimer y vascular), enfermedad de Cuerpos de Lewy, delirio o confusión, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, síndrome de Down, epilepsia, envejecimiento, Esclerosis Lateral Amiotrófica, esclerosis múltiple, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y complejo afín al SIDA (ARC).

Teniendo en cuenta la utilidad de los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, con inclusión de humanos, que padecen enfermedades del sistema nervioso central inducidas por glutamato. Dicho método comprende la administración, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B), una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o una forma estereoisómera posible de la misma, a animales de sangre caliente, con inclusión de humanos.

Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas arriba descritas, los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) o cualquier subgrupo de los mismos, sus *N*-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras, pueden utilizarse como medicamento. En particular, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I-A) y (I-B) en la fabricación de un medicamento para tratamiento o prevención de enfermedades del sistema nervioso central inducidas por glutamato. De modo más particular, los presente compuestos pueden utilizarse como neuroprotectores, analgésicos o anticonvulsivos.

La presente invención proporciona también composiciones para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central inducidas por glutamato que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto particular, en forma de base o de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración por vía oral, rectal, tópica, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, emulsiones, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Por ejemplo, pueden prepararse soluciones inyectables, en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones en forma líquida. Como composiciones apropiadas para aplicación tópica se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración tópica de fármacos, v.g. cremas, geles, apósitos, champúes, tinturas, pastas, ungüentos, pomadas, polvos y análogos. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no causen un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g. como un parche transdérmico, como una aplicación local por toque, o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogos, y múltiples segregados de los mismos.

La dosis o frecuencia de administración terapéuticamente eficaz depende del compuesto particular de fórmula (I-A) o (I-B) utilizado, la condición particular que se esté tratando, la gravedad de la condición de que se trate, la edad, el peso, el sexo, el estado alimentado o de ayunas, y la condición física general del paciente particular, así como de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, es evidente que dicha dosis terapéuticamente eficaz o la dosis diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de 2, 3, 4 o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria.

Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar la presente invención.

Parte Experimental

En lo sucesivo, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como diisopropiléter, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "BHT" se define como 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol, y "THF" se define como tetrahidrofurano.

Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

5

Preparación de  (co. interm. 1)

10

Una mezcla de ácido 4-(1-metiletoxi)benzoico (0,083 mol) y Rh/Al₂O₃ 5% (10 g) en THF (220 ml) se hidrogenó a 50°C (bajo presión de 3 bar de H₂) durante una noche. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con THF y se evaporó. Rendimiento: 16 g de compuesto intermedio 1 (100%).

15

Ejemplo A2

20 Preparación de ácido 2-etil-3-metil-6-quinolina-carboxílico (compuesto intermedio 2)

Una mezcla de ácido 4-aminobenzoico (0,299 mol) en etanol (250 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Se añadieron ZnCl₂ (0,0367 mol) y (CH₂O)_n (10 g). Se añadió poco a poco FeCl₃·6H₂O (0,5 mol) y la temperatura se elevó hasta 60-65°C. Se añadió gota a gota propanal (30 ml) durante un periodo de 2 horas. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se mantuvo a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió la mezcla en agua y se filtró a través de celita. El filtrado se acidificó hasta pH = 7 con HCl 6N y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se utilizó sin purificación ulterior. Rendimiento: 56,1 g de ácido 2-etil-3-metil-6-quinolinacarboxílico (compuesto intermedio 2).

25

30

Ejemplo A3

35 Preparación de  (co. interm. 3)

Se añadió cloruro de pentanoilo (0,2784 mol) a 5°C a una mezcla de 4-bromobenzenamina (0,232 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,2784 mol) en CH₂Cl₂ (400 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó con una solución concentrada de NH₄OH y agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (60 g) se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (35 g, 63%) se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de K₂CO₃ al 10%, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 30 g de compuesto intermedio (3) (54%).

40

45

Ejemplo A4

50

Preparación de  (co. interm. 4)

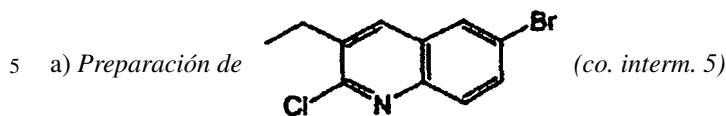
Una mezcla de 6-bromo-2(1*H*)-quinolinona (0,089 mol) en POCl₃ (55 ml) se agitó a 60°C durante una noche, luego a 100°C durante 3 horas y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en CH₂Cl₂, se vertió en agua con hielo, se basificó con NH₄OH conc., se filtró sobre celita y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 14,5 g de compuesto intermedio (4) (67%).

55

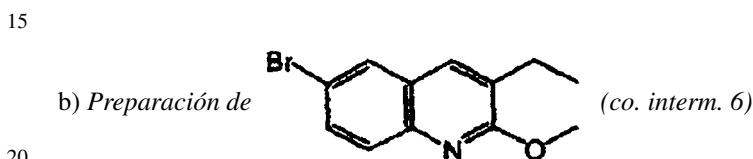
60

65

Ejemplo A5

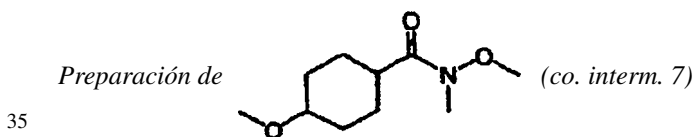


10 Se añadió gota a gota DMF (37 ml) a 10°C en corriente de N₂ a POCl₃ (108 ml). Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente. Se añadió poco a poco *N*-(4-bromofenil)butanamida (0,33 mol). La mezcla se agitó a 85°C durante una noche, se dejó enfriar luego a la temperatura ambiente y se vertió en hielo (reacción exotérmica). El precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se secó (vacío). El residuo se lavó con EtOAc/dietil-éter y se secó. Rendimiento: 44,2 g de compuesto intermedio (5) (50%).



20 Una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,162 mol) en metanol (600 ml), y una solución de sal de sodio de metanol en metanol al 35% (154 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se vertió en hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua y se recogió en CH₂Cl₂, se añadió K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 31,9 g de compuesto intermedio (6) (74%).

Ejemplo A6



35 Se añadió poco a poco 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,074 mol) a una mezcla de ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico (0,063 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió luego *N*-metoximetanamina (0,074 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó varias veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 12,6 g de compuesto intermedio 7.

Ejemplo A7

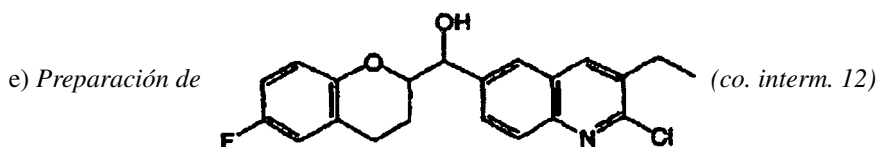
45 a) Una mezcla de ácido 6-fluoro-4-oxo-4*H*-1-benzopirán-2-carboxílico (0,30 mol) en ácido acético (400 ml) se hidrogenó con Pd/C (3 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración. El filtrado se evaporó. El residuo se agitó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío; 70°C). Después de recristalización en CHCl₃/CH₃OH, se separó el precipitado por filtración y se secó (vacío; 80°C y alto vacío, 85°C). Rendimiento: 8,8 g de ácido 6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-carboxílico (compuesto intermedio 8) (15,0%).

50 b) Una mezcla de compuesto intermedio (8) (0,255 mol) en etanol (400 ml) y H₂SO₄ (5 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 45 g de 6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-carboxilato de etilo (compuesto intermedio 9) (79%).

60 c) Reacción bajo N₂. Una mezcla de bis(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio y sodio, solución al 70% en peso en metilbenceno 3,4M (0,44 mol) en benceno (150 ml) (reflujo) se añadió gota a gota durante 1 hora a una mezcla mantenida a reflujo de compuesto intermedio 9 (0,22 mol) y benceno (600 ml). Después de agitar durante 2,5 horas a la temperatura de reflujo, la mezcla se enfrió a ±15°C. La mezcla se descompuso por adición gota a gota de etanol (30 ml) y agua (10 ml). Esta mezcla se vertió en hielo/agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Esta mezcla se extrajo con dietil-éter (500 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CHCl₃). La fracción deseada se recogió y el eluyente se evaporó. Rendimiento: 34 g de 6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirán-2-metanol (compuesto intermedio 10) (85%).

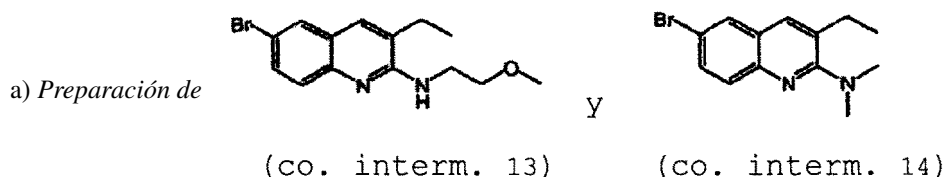
ES 2 309 095 T3

d) Reacción bajo N_2 . A una mezcla agitada y enfriada ($-60^\circ C$; baño de 2-propanona/ CO_2) de dicloruro de etanodioflo (0,1 mol) en CH_2Cl_2 (350 ml) se añadió sulfinilbis[metano] (30 ml) durante 10 minutos. Después de agitar 10 minutos más, se añadió una mezcla de compuesto intermedio 10 en CH_2Cl_2 (90 ml) durante 5 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió *N,N*-dietiletanamina (125 ml). Cuando se calentó la mezcla a la temperatura ambiente, se vertió en agua. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua, HCl (1M), agua, $NaHCO_3$ (10%) y agua, se secó y se evaporó. El residuo se disolvió en dietil-éter, se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CHCl_3$). La fracción deseada se recogió y el eluyente se evaporó. Rendimiento: 21,6 g de 6-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-1-benzopirano-2-carboxaldehído (compuesto intermedio 11).

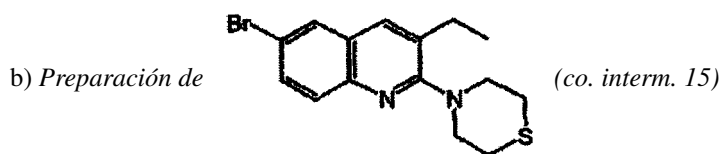


Se añadió lentamente *n*-butil-litio 1,6M (0,056 mol) a $-70^\circ C$ a una solución de compuesto intermedio (5) (0,046 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a $-70^\circ C$ durante 30 minutos. Se añadió lentamente una suspensión de compuesto intermedio 11 (0,056 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a $-70^\circ C$ durante 1 hora, se llevó luego a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (21 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/10; 15-35 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,5 g de compuesto intermedio 12 (55%).

Ejemplo A8



Una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,1127 mol), 2-metoxietanamina (0,2254 mol) y K_2CO_3 (0,2254 mol) en DMF (500 ml) se agitó a $120^\circ C$ durante 15 horas y se enfrió luego. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y agua. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (33,53 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH 99,5/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 5,7 g de compuesto intermedio 14 (38%) y compuesto intermedio 13 (34%).



Una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,0751 mol), tiomorfolina (0,0891 mol) y K_2CO_3 (0,15 mol) en DMF (200 ml) se agitó a $120^\circ C$ durante 12 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y agua. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (26 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron sus disolventes. Se combinaron las dos fracciones. Rendimiento: 9,4 g de compuesto intermedio 15 (37%); p.f. $82^\circ C$.

Ejemplo A9

a) Se añadió ácido 4-aminobenzoico (0,219 mol) a una solución de 3-nitrobenenosulfonato de sodio (0,118 mol) en H_2SO_4 al 70% (230 ml), y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo. Se añadió gota a gota 2-metil-diacetato de 2-propeno-1,1-diol (0,216 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió etanol (200 ml) y la mezcla se agitó a $80^\circ C$ durante 48 horas. Se evaporó la mezcla, se vertió el residuo en agua con hielo/ NH_4OH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la capa orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/2$ -propanol 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 21 g de 3-metil-6-quinolinacarboxilato de etilo (compuesto intermedio 16) (45%).

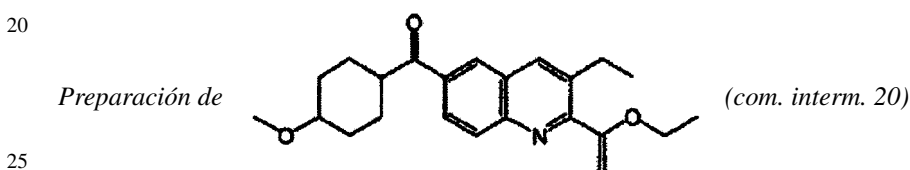
ES 2 309 095 T3

b) Se añadió compuesto intermedio 16 (0,098 mol) en THF (270 ml) a 0°C a una solución de LiAlH₄ (0,098 mol) en THF bajo N₂. Una vez completada la adición, se añadió agua (10 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El producto se utilizó sin purificación ulterior. Rendimiento: 16,71 g de 3-metil-6-quinolinametanol (compuesto intermedio 17).

5 c) Se añadió MnO₂ (0,237 mol) a una solución de compuesto intermedio 17 (0,096 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtró la mezcla a través de celita y el filtrado se agitó nuevamente con MnO₂ (20 g) durante 12 horas. Se añadió de nuevo MnO₂ (10 g). La mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de celita y se evaporó. El producto se utilizó sin purificación ulterior. Rendimiento: 11,71 g de 3-metil-6-quinolinacarboxaldehído (71%) (compuesto intermedio 18).

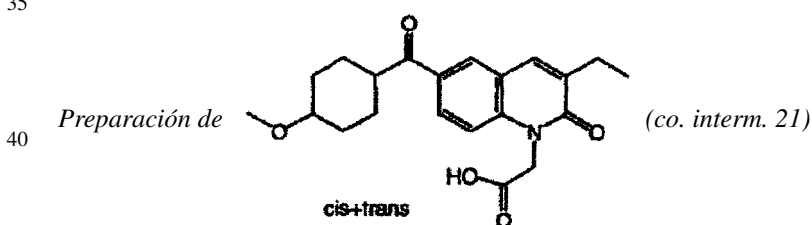
15 d) Se añadió una solución de bromociclohexilo (0,14 mol) en 1,1'-oxibisetano (50 ml) y virutas de Mg (50 ml) a 100°C a una mezcla de THF (0,14 mol) en 1,1'-oxibisetano (10 ml). Se añadió cuidadosamente una solución de compuesto intermedio 18 (0,07 mol) en virutas de Mg (100 ml) a 5°C, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc. Rendimiento: 11,34 g de (±)-α-ciclohexil-3-metil-6-quinolinametanol (63%) (compuesto intermedio 19).

Ejemplo A10



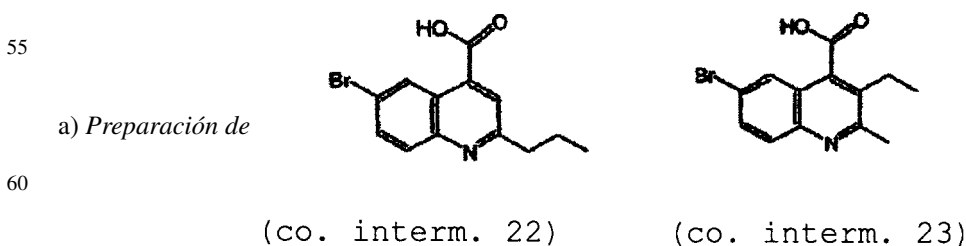
25 Una mezcla de compuesto (5) (0,001507 mol), tributil(1-etoxietenil)estannano (0,00226 mol) y Pd(PPh₃)₄ (0,000151 mol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Este producto se utilizó sin purificación ulterior. Rendimiento: 1,4 g de compuesto intermedio 20.

Ejemplo A11



40 Una mezcla de compuesto (45) (preparado de acuerdo con B6) (0,00125 mol) en NaOH 3N (5 ml) e iPrOH (1,7 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió luego en agua, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,26 g de compuesto intermedio 23 (56%). (p.f.: 232°C)

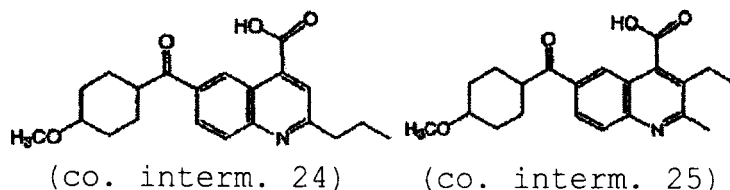
Ejemplo A12



60 Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-2,3-diona (0,221 mol) en NaOH 3N (500 ml) se agitó a 80°C durante 30 minutos, se llevó a la temperatura ambiente y se añadió 2-pentanona (0,221 mol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos, y se acidificó con AcOH hasta pH = 5. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 52,3 g de compuesto intermedio 24 y compuesto intermedio 25. (Rendimiento total: 80%).

ES 2 309 095 T3

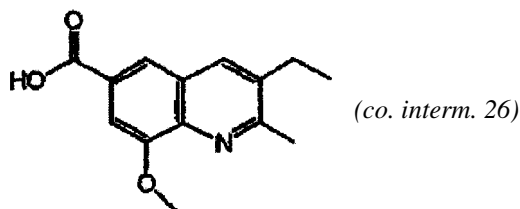
b) Preparación de



Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6M (0,0816 mol) gota a gota a -78°C a una suspensión de compuesto intermedio 25 (0,034 mol) y compuesto intermedio 26 (0,034 mol) en THF (300 ml en corriente de N_2). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6M (0,0816 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente una mezcla de compuesto intermedio 9 (0,102 mol) en THF (250 ml). La mezcla se agitó entre -78°C y -20°C , se vertió en agua/HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente a sequedad. Rendimiento: 20,89 g de compuesto intermedio 26 y compuesto intermedio 27 (86%).

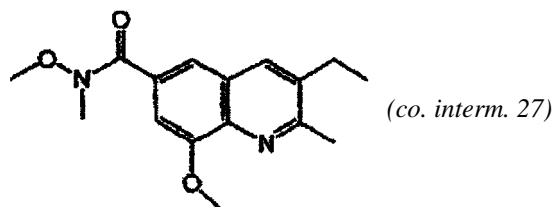
Ejemplo A13

a) Preparación de



Se añadió poco a poco ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (0,054 mol) a la temperatura ambiente a una solución de 3-cloro-2-etil-2-butenal (0,065 mol) en AcOH (100 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas, después de lo cual se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 , se añadió agua y la solución se basificó con Et_3N . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,5 g de compuesto intermedio 26 (18%).

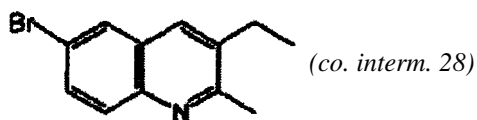
b) Preparación de



Se añadió CDI (0,012 mol) a la temperatura ambiente a una solución de compuesto intermedio 26 (0,011 mol) en CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió metoxiaminometilo (0,012 mol) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua. Se separó por filtración un precipitado. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,95 g de compuesto intermedio 27 (31%) (p.f.: 148°C).

Ejemplo A14

Preparación de

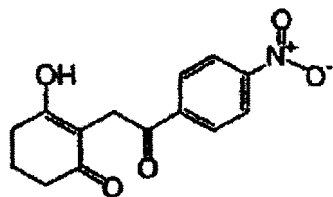


Se añadió 4-bromobencenamina (0,034 mol) a la temperatura ambiente a una solución de 3-cloruro-2-etil-2-butenal (0,041 mol) en AcOH (60 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas, se llevó a la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El producto se cristalizó en EtOAc. El precipitado se separó por filtración, se lavó con K_2CO_3 al 10% y se recogió en CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,6 g de compuesto intermedio 28 (54%).

Ejemplo A15

5

a) Preparación de



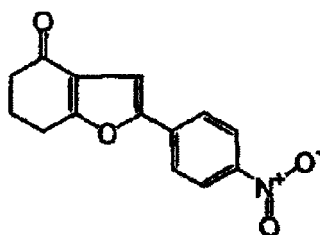
(co. interm. 29)

10

Se añadió lentamente una solución de KOH (0,326 mol) en agua (150 ml) a 5°C a una solución de 1,3-ciclohexanodiona (0,268 mol) en agua (150 ml). La temperatura no debe alcanzar 12°C. Se añadieron luego KI (2 g) y a continuación 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (0,294 mol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 48 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y luego con dietil-éter, y se secó. Rendimiento: 63 g (85%). Una parte de esta fracción (1 g) se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,5 g de compuesto intermedio 29 (42%) (p.f.: 100°C).

20

b) Preparación de



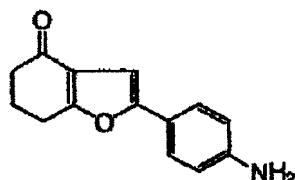
(co. interm. 30)

25

Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 29 (0,145 mol) en H₂SO₄ (40 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo, se basificó con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 31 g (58%). Una parte de esta fracción (1 g) se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,7 g de compuesto intermedio 30 (58%) (p.f.: 200°C).

35

c) Preparación de



(co. interm. 31)

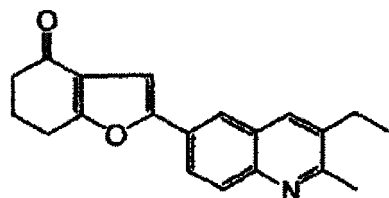
40

Una mezcla de compuesto intermedio 30 (0,039 mol), Ni Raney (10 g) en EtOH (100 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente bajo una presión de 3 bar durante 1 hora. La mezcla se filtró sobre celita y se lavó con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (9,5 g) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 4,6 g (52%). Se evaporó el filtrado. El residuo (2,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH; 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,6 g de F1 y 1,2 g de F2. F2 se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,24 g de compuesto intermedio 31 (2%) (p.f.: 202°C).

50

55

d) Preparación de



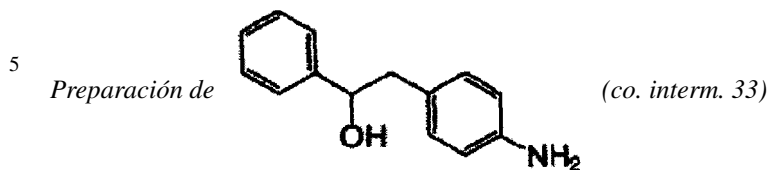
(co. interm. 32)

60

Se añadió compuesto intermedio 30 (0,02 mol) a la temperatura ambiente a una solución de 3-cloro-2-etil-2-butenal (0,04 mol) en AcOH (50 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó en EtOAc. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂. La mezcla se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,5 g de compuesto intermedio 32 (40%).

65

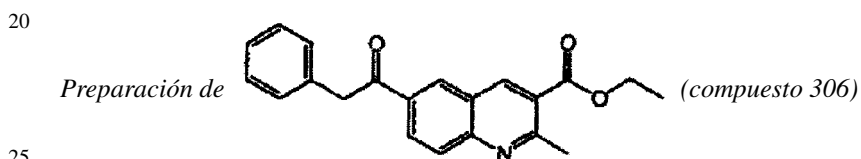
Ejemplo A16



10 Una mezcla de 2-(4-nitrofenil)-1-feniletanona (0,083 mol) y Ni Raney (20 g) en EtOH (200 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego bajo una presión de 3 bar, después de lo cual se filtró sobre celita, se lavó con CH₂Cl₂/CH₃OH y se secó. Rendimiento: 17,5 g de compuesto intermedio 33 (97%).

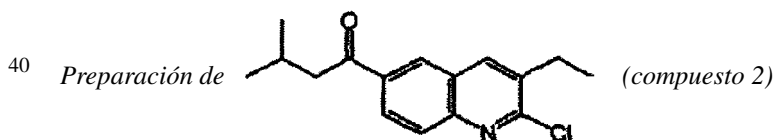
B. Preparación de los compuestos finales

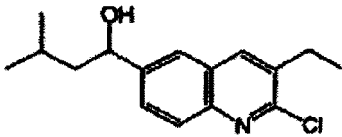
Ejemplo B1



25 Se añadió lentamente POCl₃ (0,024 mol) lentamente a 5°C a DMF (0,024 mol). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 30 minutos, y se enfrió luego a 5°C. Se añadió lentamente éster etílico del ácido 3-oxo-butanoico (0,024 mol). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió poco a poco 1-(4-aminofenil)-2-feniletanona (0,024 mol). La mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas y se disolvió en CH₂Cl₂. Se añadió agua con hielo. La mezcla se basificó con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,9 g de compuesto 306 (11%) (p.f.: 136°C).

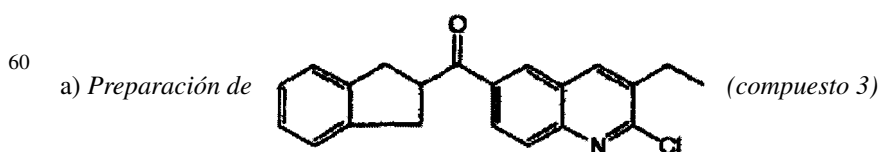
Ejemplo B2



45 Se añadió poco a poco KMnO₄ (10 g) a la temperatura ambiente a una solución de 

50 (preparado de acuerdo con el Ejemplo A7.e) (0,022 mol) en tris(dioxa-3,6-heptil)amina (1 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas, se filtró sobre celita, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó. El residuo (6 g, 100%) se cristalizó en dietil-éter/éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2 g de compuesto (2) (33%); p.f. 82°C.

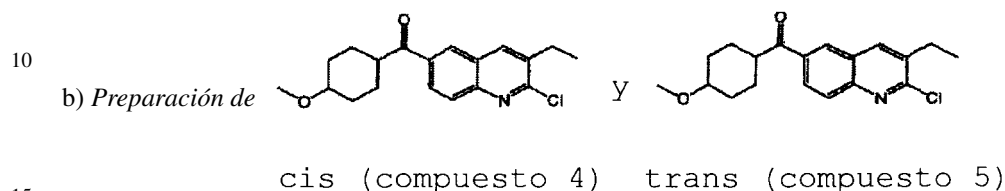
Ejemplo B3



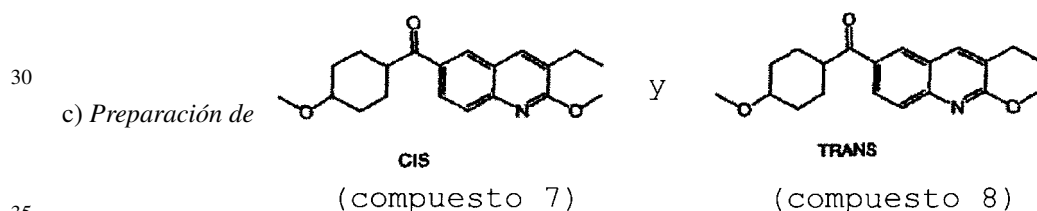
65 Se añadió lentamente n-BuLi 1,6 M (0,07 mol) a -70°C a una solución de compuesto intermedio (5) (0,058 mol) en THF (150 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se añadió lentamente una solución de 2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonitrilo (0,07 mol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó lenta-

ES 2 309 095 T3

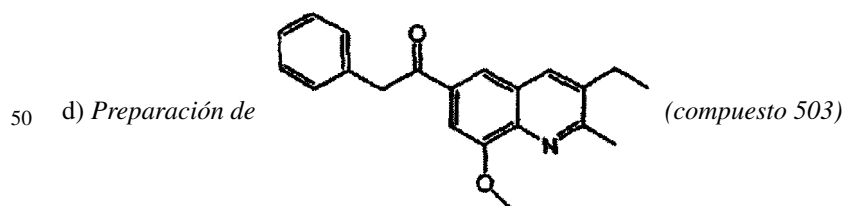
mente a la temperatura ambiente, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (22 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/ciclohexano 80/20 a 100; 15-35 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. La segunda fracción se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó.
 5 Rendimiento: 0,11 g de compuesto (3). El filtrado se concentró. Rendimiento: 0,55 g de compuesto (3); p.f. 145°C.



Se añadió lentamente n-BuLi 1,6M (0,022 mol) a -70°C a una solución de compuesto intermedio (5) (0,018 mol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó a -40°C, y se enfrió luego a -70°C. Se añadió lentamente una solución de compuesto intermedio 7 (0,018 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora, se llevó luego a -20°C, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/EtOAc 90/10; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1 y F2) y se evaporó el disolvente. Se cristalizó F1 (2,4 g) a partir de dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,8 g de compuesto (4) (29%); p.f. 123°C. Se cristalizó F2 (0,9 g) en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,2 g de compuesto (5) (3%); p.f. 120°C.



Se añadió gota a gota n-BuLi 1,6M en hexano (0,107 mol) a -78°C en corriente de N₂ a una mezcla de compuesto intermedio (6) (0,089 mol) en THF. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Se añadió una mezcla de compuesto intermedio 7 (150 ml) a -78°C en corriente de N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas, se llevó a 0°C, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (31 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15; 20-45 μm). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 11 g de compuesto (7) (38%) y 8,2 g de compuesto (8) (28%).



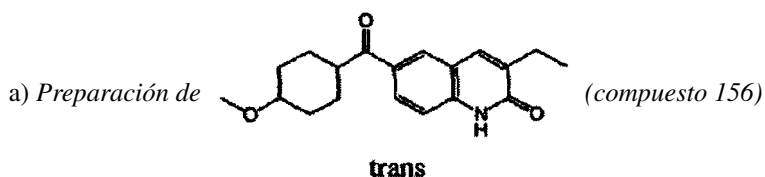
55 Se añadió lentamente una solución de clorometilbenceno (0,0069 mol) en dietil-éter (8 ml) a una suspensión de Mg (0,0069 mol) en una pequeña cantidad de dietil-éter. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos (desaparición de Mg), y se enfrió luego a 5°C. Se añadió lentamente una solución de compuesto intermedio 27 (0,0027 mol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a 5°C durante 15 minutos, y luego a la temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua y se filtró sobre celita. El precipitado se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,5 g, 56%) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,14 g de compuesto intermedio 503 (15%).

65

Ejemplo B4

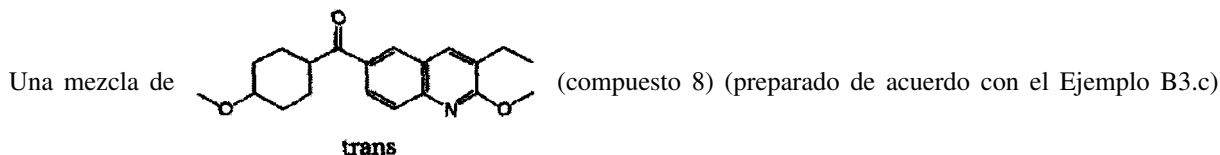
Ejemplos de modificaciones de los grupos finales

5



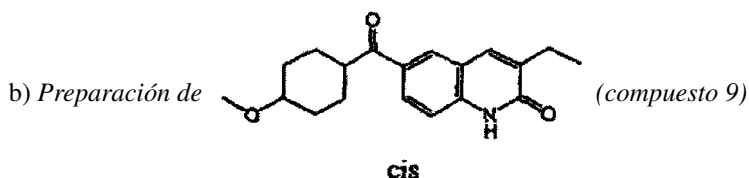
10

15



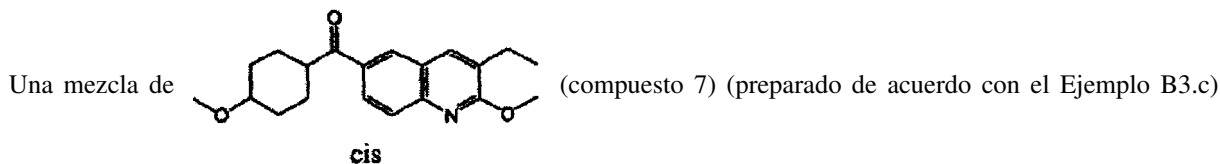
(0,018 mol) en HCl 3N (60 ml) y THF (60 ml) se agitó a 60°C durante una noche. La mezcla se basificó con una solución de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,6 g de compuesto (156) (82%).

25



30

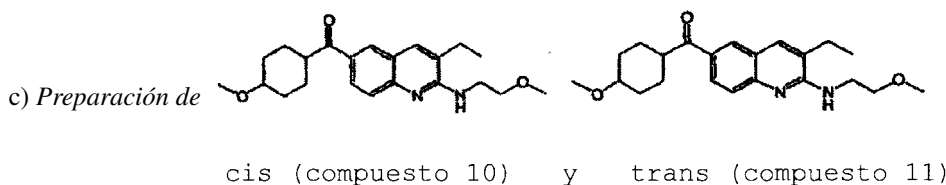
35



(0,0122 mol) en HCl 3N (40 ml) y THF (40 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 40/60; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de compuesto (9) (52%); p.f. 226°C.

45

50



55

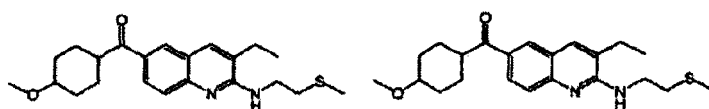
60

Una mezcla de compuesto (4) (0,0015 mol), 2-metoxietanamina (0,003 mol) y K₂CO₃ (0,003 mol) en DMF (5 ml) se agitó a 140°C durante 48 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Ambas fracciones se cristalizaron por separado en pentano. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,05 g de compuesto (10) (9%; p.f. 115°C) y 0,057 g de compuesto (11) (10%; p.f. 107°C).

65

ES 2 309 095 T3

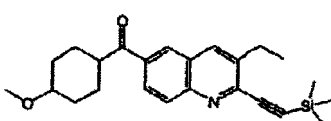
d) Preparación de



cis (compuesto 12) y trans (compuesto 13)

Una mezcla de compuesto (4) (0,0015 mol) en 2-metiltoetanamina (2 ml) se agitó a 120°C durante 8 horas. Se añadió K₂CO₃ al 10%. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. La primera fracción se cristalizó en dietil-éter/éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,08 g de compuesto (12) (14%); p.f. 120°C. La segunda fracción se cristalizó en dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,18 g de compuesto (13) (31%); p.f. 125°C.

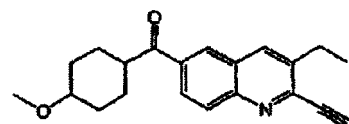
e) Preparación de



cis (compuesto 14)

Una mezcla de compuesto (4) (0,001507 mol), etiniltrimetilsilano (0,003013 mol), CuI (0,000151 mol) y Pd(PPh₃)₄ (0,000151 mol) en *N,N*-dimetiletanamina (5 ml) se agitó a 100°C durante 24 horas. Se añadió agua. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOAc y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,3 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15, 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,3 g) se cristalizó en pentano. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,11 g de compuesto (14) (18%); p.f. 114°C.

f) Preparación de

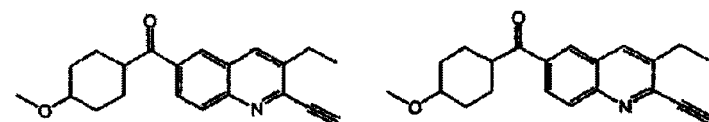


(compuesto 15)

cis

Una mezcla de compuesto 14 (0,013 mol) en KF (0,038 mol) en ácido acético (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con dietil-éter. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Se recogió una fracción y se evaporó el disolvente. Esta fracción (3 g, 73%) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,45 g de compuesto (15) (60%); p.f. 132°C.

g) Preparación de



cis (compuesto 15) y trans (compuesto 17)

Una mezcla de



cis (compuesto 14) y trans (compuesto 16)

preparada de acuerdo con

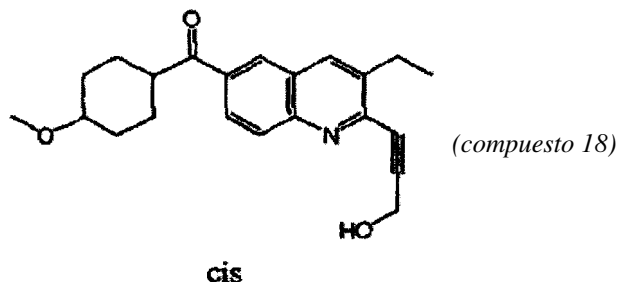
el Ejemplo B.7.a) (0,0056 mol) en KOH [1M, H₂O] (10 ml) y metanol (30 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y

ES 2 309 095 T3

se evaporó el disolvente. El residuo (2,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15 a 70/30; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. La primera fracción se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,2 g de compuesto (15) (11%); p.f. 133°C.

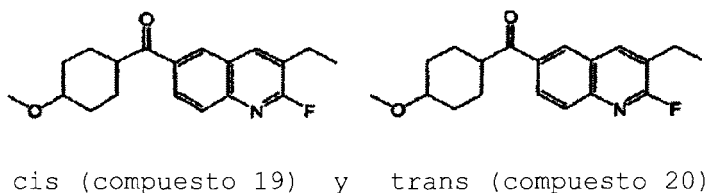
La segunda fracción se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,3 g de compuesto (17) (16%); p.f. 128°C.

h) Preparación de



Una mezcla de compuesto (4) (0,001205 mol), 2-propin-1-ol (0,002411 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,000121 mol) y CuI (0,000121 mol) en *N,N*-dietiletanamina (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua. Se filtró la mezcla sobre celita, se lavó con EtOAc y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter de petróleo y dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,1 g de compuesto (18) (23%); p.f. 113°C.

i) Preparación de

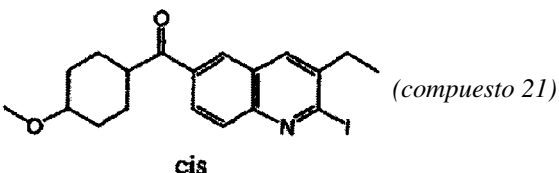


Una mezcla de compuesto (4) (0,006027 mol) y KF (0,024108 mol) en DMSO (20 ml) se agitó a 140°C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se solidificó en agua y dietil-éter. La mezcla se extrajo con dietil-éter. Se separó la capa orgánica, se lavó con dietil-éter, se lavó con una solución saturada de NaCl , se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15; 15-40 μm). Se recogieron tres fracciones y se evaporaron sus disolventes.

La primera fracción se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,21 g de compuesto (19) (11%); p.f. 92°C.

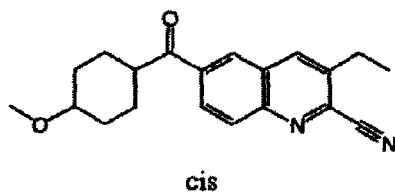
La segunda fracción se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,33 g de compuesto (20) (17%); p.f. 114°C.

j) Preparación de



Una mezcla de compuesto (4) (0,003013 mol), cloruro de acetilo (0,003315 mol) y yoduro de sodio (0,006027 mol) en CH_3CN (10 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió K_2CO_3 al 10%. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporaron sus disolventes. La primera fracción se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,12 g de compuesto (21); p.f. 110°C.

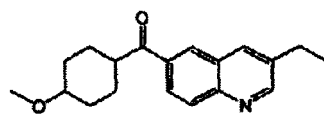
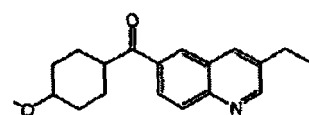
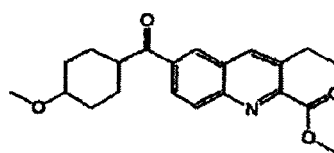
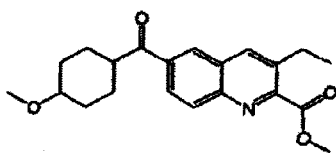
k) Preparación de



(compuesto 22)

Una mezcla de compuesto (21) (0,000898 mol), trimetilsilanocarbonitrilo (0,001347 mol) y Pd(PPh₃)₄ (0,00009 mol) en *N,N*-dietiletanamina (5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,18 g, 62%) se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,13 g de compuesto (22) (45%); p.f. 138°C.

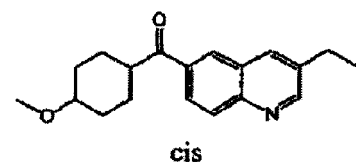
l) Preparación de



Una mezcla de (compuesto 4) (0,00603 mol), Pd(OAc)₂ (0,000603 mol), PPh₃ (0,00904 mol) y K₂CO₃ (0,012054 mol) en CO (gaseoso) y metanol (40 ml) se agitó a 90°C durante 8 horas bajo una presión de 5 bar de CO. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0 a 98/2; 15-35 μm). Se recogieron 4 fracciones (F1-F4) y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,13 g (cis) F1; 0,02 g F2 (cis, compuesto 25); 0,055 g F3 (trans, 3%) y 0,11 g F4 (trans; compuesto 26). Se cristalizó F1 en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,03 g de compuesto (23) (1%); p.f. 91°C.

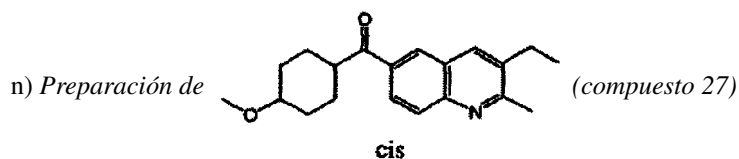
Se cristalizó F3 en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,035 g del compuesto (24) (1%); p.f. 99°C.

m) Preparación de



(compuesto 25)

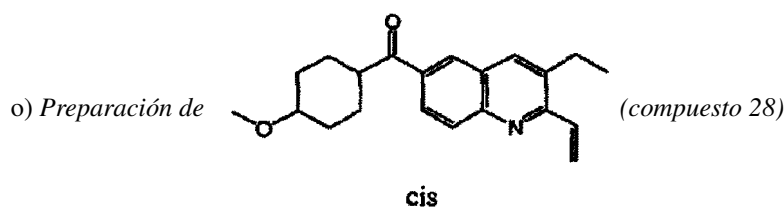
Una mezcla de compuesto (4) (0,009 mol) y Zn (0,027 mol) en ácido acético (30 ml) se agitó a 60°C durante 4 horas, se filtró sobre celita, se lavó con CH₂Cl₂, se evaporó hasta sequedad, se solubilizó en CH₂Cl₂ y se lavó con K₂CO₃ al 10%. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 75/25; 15-40 μm). Se recogió una fracción y se evaporó el disolvente. Esta fracción (1 g, 37%) se cristalizó con éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto (25); p.f. 88°C.



5

Una mezcla de compuesto (4) (0,001502 mol), $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ (0,003004 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00015 mol) en metilbenceno (5 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió K_2CO_3 al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1 y F2) y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 0,27 g (F1, material de partida) y 0,14 g (F2). Se cristalizó F2 en pentano y éter de petróleo. El precipitado se recogió por filtración y se secó. Rendimiento: 0,08 g de compuesto (27) (17%); p.f. 110°C.

15

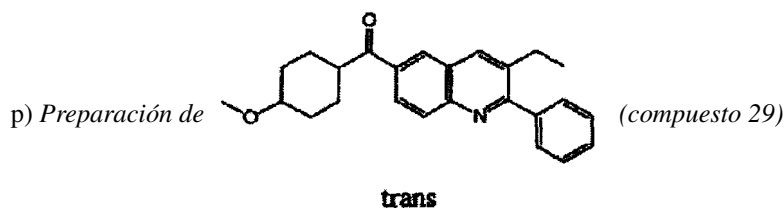


20

Una mezcla de compuesto (4) (0,001507 mol), tributilenilestannano (0,002260 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,000151 mol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. Se añadió agua. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOAc y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,65 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,07 g de compuesto (28) (14%); p.f. 108°C.

25

30



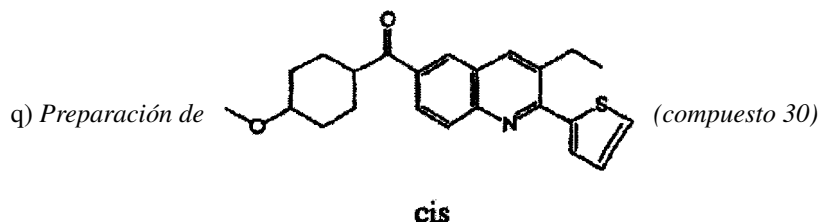
35

40

Una mezcla de compuesto (5) (0,001507 mol), trifenil(fenilmetil)estannano (0,002260 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,000151 mol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,4 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /EtOAc 96/4; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,38 g) se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,16 g del compuesto (29) (28%); p.f. 112°C.

45

50

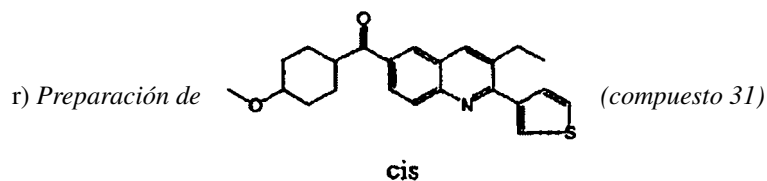


55

60

Una mezcla de compuesto (4) (0,001507 mol), tributil-2-tienilestannano (0,00226 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0001507 mol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 8 horas. Se añadió K_2CO_3 al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,7 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,65 g) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,35 g de compuesto (30) (61%); p.f. 142°C.

65

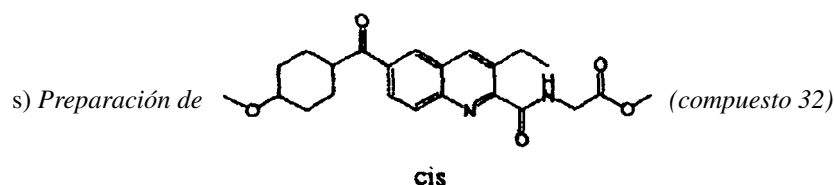


5

10

15

Una mezcla de compuesto (4) (0,0015 mol), ácido 3-tienil-borónico (0,00226 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,00015 mol) y dioxano se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadió K₂CO₃ al 10%. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,8 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,4 g, 70%) se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,39 g de compuesto (31) (68%); p.f. 113°C.

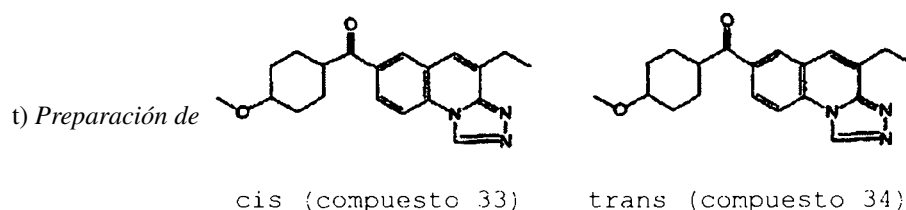


20

25

30

Una mezcla de compuesto (4) (0,003 mol), monohidrocloreto del éster metílico de glicina (0,0066 mol), y Pd(PPh)₄ (0,0003 mol) en Et₃N (2 ml) y tolueno (10 ml) se agitó a 100°C bajo una presión de 5 bar de CO durante 8 horas, se filtró sobre celita, se lavó con CH₂Cl₂ y se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 75-35 μm). Se recogió una fracción y se evaporó el disolvente. Esta fracción (1 g, 80%) se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,46 g de compuesto (32) (37%).



35

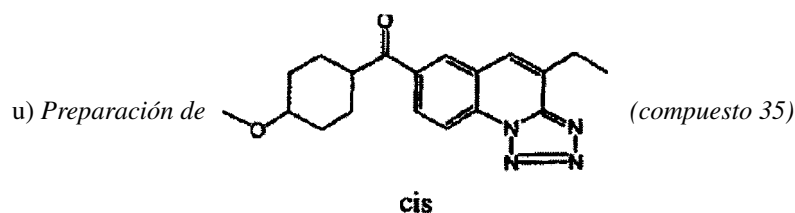
40

45

Una mezcla de compuesto (4) (0,003 mol) e hidrazinacarboxaldehído (0,0045 mol) en 1-butanol (15 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1 y F2) y se evaporaron sus disolventes. Rendimiento: 0,3 g de F1 y 0,3 g de F2. Se cristalizó F1 en CH₃CN y dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,102 g de compuesto (33); p.f. 224°C.

50

Se cristalizó F2 en CH₃CN y dietiléter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,2 g de compuesto (34); p.f. 185°C.



55

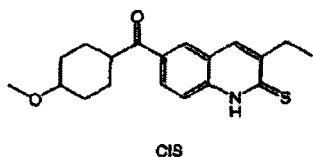
60

65

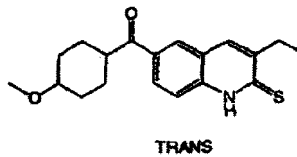
Una mezcla de compuesto (4) (0,015 mol) y NaN₃ (0,045 mol) en DMF (50 ml) se agitó a 140°C durante 2 horas. Se añadió K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40 μm). La primera fracción se recogió y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,26 g de compuesto (35) (24%); p.f. 160°C.

ES 2 309 095 T3

v) Preparación de



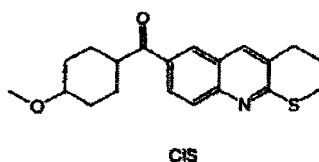
(compuesto 36)



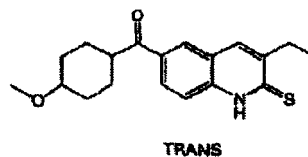
(compuesto 37)

Una mezcla de compuesto (4) (0,009 mol) y tiourea (0,0099 mol) en alcohol etílico (30 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 12 horas y se añadió lentamente una solución de KOH (0,0149 mol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante una hora, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,1 g de F1 (37%) y 0,4 g de F2 (13%). F1 se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Producción: compuesto (36). F2 se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Producción: compuesto (37).

w) Preparación de



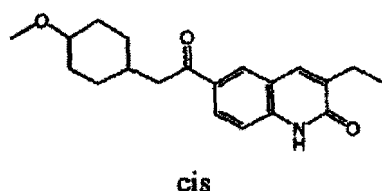
(compuesto 38)



(compuesto 39)

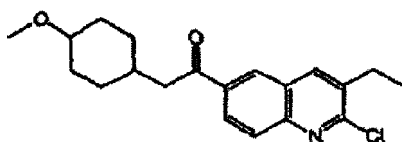
Se añadió lentamente CH₃I (0,0034 mol) a la temperatura ambiente a una solución de compuesto (36) (0,0015 mol), compuesto (37) (0,0015 mol) y K₂CO₃ (0,0034 mol) en acetona (15 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,6 g F1 (57%), y 0,18 g F2 (17%). F1 se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,28 g de compuesto (38) (27%). F2 se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,065 g de compuesto (39) (6%).

x) Preparación de



(compuesto 40)

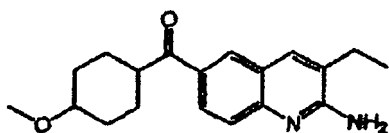
Una mezcla de



compuesto (41) preparado de acuerdo con el Ejemplo B3b

(0,0014 mol) en HCl 3N (5 ml) y THF (5 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante un fin de semana, se vertió luego en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g de F. Esta fracción F se cristalizó en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,35 g de compuesto (40) (74%).

y) Preparación de



(compuesto 188)

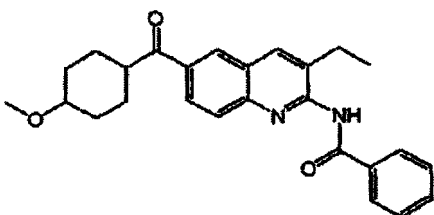
5

Una mezcla de compuesto (5) (0,045 mol), acetamida (0,90013 mol) y K_2CO_3 (0,225 mol) se agitó y se calentó a reflujo a $200^\circ C$ durante 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en H_2O/CH_2Cl_2 , y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (14,4 g) se cristalizó en CH_3OH . El precipitado se separó por filtración y se secó. El filtrado se evaporó. El residuo (11,27 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0,1; 15-35 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 4,2 g de compuesto (188) (65%).

10

15

z) Preparación de



(compuesto 248)

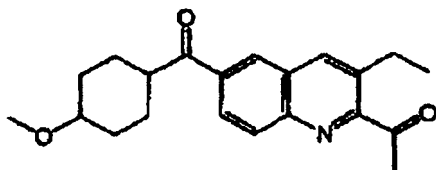
20

Una mezcla de compuesto (188) (0,00032 mol), ácido benzoico (1,5 equiv., 0,00048 mol), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida.HCl (1:1) (1,5 equiv., 0,00048 mol), N-hidroxibenzotriazol (1,5 equiv., 0,00048 mol) y Et_3N (1 equiv., 0,00032 mol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC y las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,066 g de compuesto (205) (49,50%).

25

30

aa) Preparación de



(compuesto 6)

35

trans

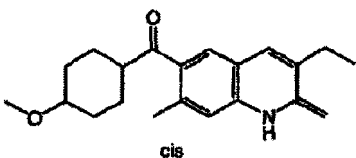
40

Una mezcla de compuesto intermedio 20 (0,001507 mol) en HCl 3N (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas, se basificó con K_2CO_3 al 10% y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ $EtOAc$ 85/15; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo (0,4 g) se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,3 g de compuesto (6) (58%); p.f. $108^\circ C$.

45

50

ab) Preparación de



(compuesto 419)

55

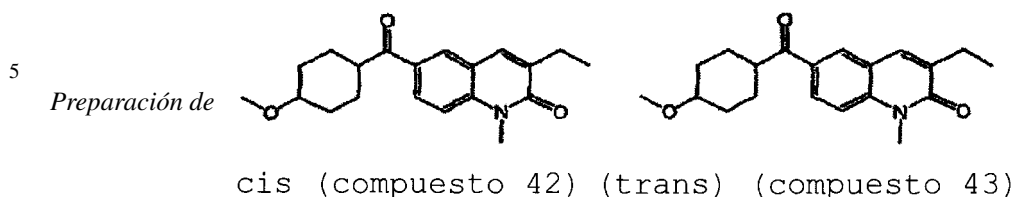
cis

Una mezcla de compuesto (213) (preparado de acuerdo con B4) (0,00305 mol) y CH_3ONa (30% en CH_3OH) (0,00916 mol) en CH_3OH (25 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas después de lo cual se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con $EtOAc$. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo (1,1 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ $EtOAc$; 40/60; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,3 g F1 y 0,5 g F2 (50%). F2 se cristalizó en dietil-éter/éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,26 g. F1 se cristalizó en pentano. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,19 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2/CH_3OH ; 98/2; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,11 g. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: CH_3OH/H_2O ; 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,09 g (9%). Esta fracción se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,08 g de compuesto 419 (8%).

60

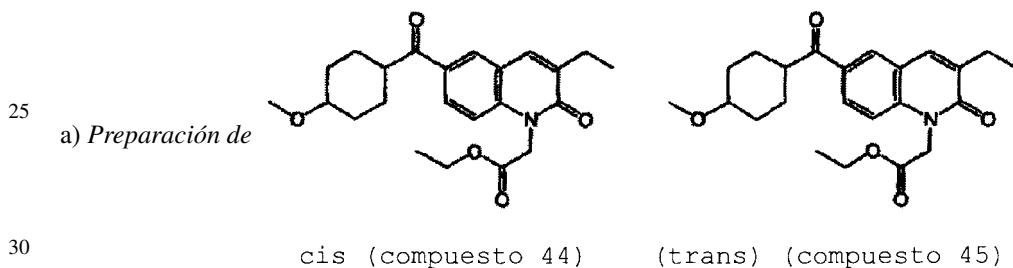
65

Ejemplo B5



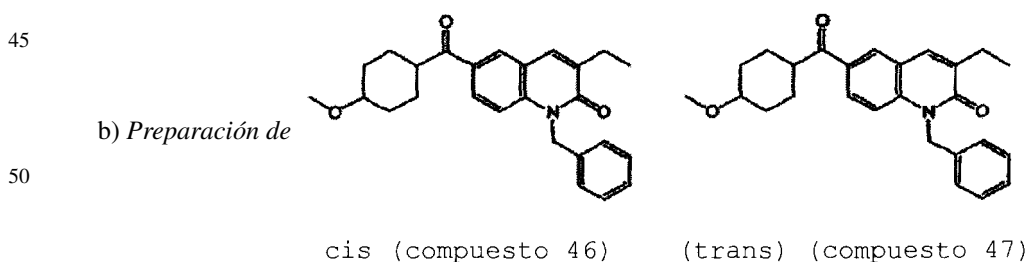
15 Se añadió yodometano (0,00456 mol) a 5°C a una mezcla de compuesto (9) (0,0019 mol), compuesto (8) (0,0019 mol) y tBuOK (0,00456 mol) en THF (30 ml) en corriente de N₂. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 65/35; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,35 g de compuesto (42) (30%; p.f. 125°C) y 0,35 g de compuesto (43) (30%; p.f. 116°C).

Ejemplo B6



35 Se añadió NaH 60% (0,01068 mol) a 0°C en corriente de N₂ a una mezcla de compuesto (8) y compuesto (9) (0,0089 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (0,01068 mol) a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40; 15-40 μm). Las fracciones deseadas (F1-F4) se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,11 g F1; 0,13 g F2; 0,75 g F3 y 0,8 g F4. F3 se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto (44); p.f. 152°C.

40 F4 se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto (45); p.f. 147°C.



55 Se añadió bromometilbenceno (0,007 mol) gota a gota a 0°C en corriente de N₂ a una solución de compuesto (8) y compuesto (9) (0,0064 mol) y NaH al 60% (0,007 mol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora, se hidrolizó con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 μm). Las fracciones deseadas (F1-F4) se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,15 g F1, 0,1 F2, 0,6 g F3 (23%) y 0,8 g F4.

60 Se cristalizó F3 en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,13 g del compuesto (46); p.f. 137°C.

65 F4 se cristalizó en DIPE y éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: compuesto (47); p.f. 130°C.

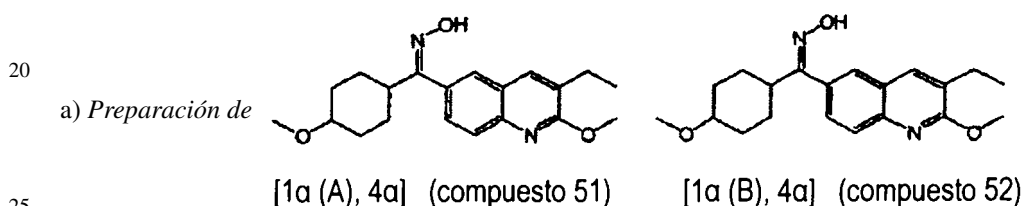
ES 2 309 095 T3

Ejemplo B7

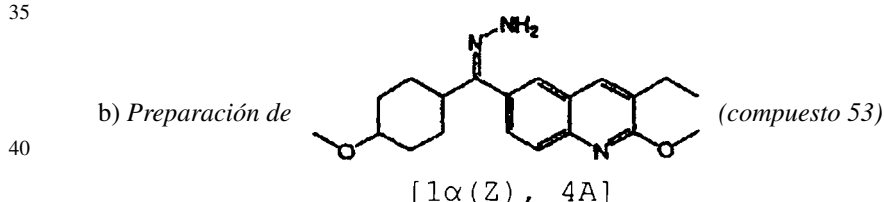
a) Se añadió ácido 3-clorobencenocarboxiperoxiico (0,088 mol) a 0°C a una solución de compuesto (48) (preparada de acuerdo con el Ejemplo B2) (0,044 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se lavó la mezcla con K₂CO₃ al 10%. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se recristalizó en (C₂H₅)₂O. Rendimiento: 8,2 g de 1-óxido de ciclohexil(3-metil-6-quinolinil)-metadona (compuesto 49) (69%).

b) Se añadió cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (0,043 mol) a una solución de compuesto (49) (0,028 mol) en K₂CO₃ (400 ml) y CH₂Cl₂ (400 ml), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se separó por filtración y se evaporó. El residuo se recristalizó en (C₂H₅)₂O. Rendimiento: 6,64 g de 6-(ciclohexilcarbonil)-3-metil-2(1H)-quinolinona (compuesto 50) (85%); p.f. 256,1°C.

15 Ejemplo B8

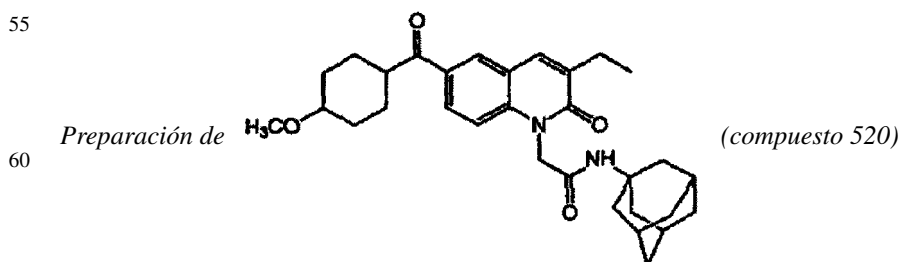


Una mezcla de compuesto (7) (0,0229 mol), hidroxilamina (0,0252 mol) y *N,N*-dietiletanamina (0,0252 mol) en etanol (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 80/20; 15-40 μm). Se recogieron 2 fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,8 g de compuesto (44) (36%; p.f. 133°C) y 3 g de compuesto (45) (38%; p.f. 142°C).



Se añadió hidrazina (0,41 mol) a la temperatura ambiente a una solución de compuesto (7) (0,015 mol) en etanol (75 ml). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,8 g de compuesto (53) (15%); p.f. 110°C.

Ejemplo B9

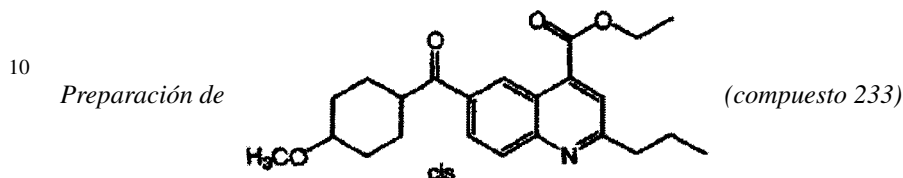


65 Procedimiento para los compuestos 400, 401, 402, 403, 404 y 405. Una mezcla de compuesto intermedio 21 (preparado de acuerdo con A11) (0,000269 mol), hidrocloreto de amantadina (0,000404 mol; 1,5 eq.), hidrocloreto de *N'*-(etilcarbonimidioil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, (0,000404 mol, 1,5 equiv.), 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol

ES 2 309 095 T3

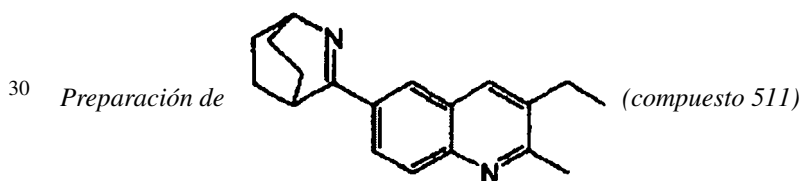
(0,000404 mol; 1,5 equiv.) y Et_3N (0,000269 mol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,063 g de compuesto 520 (46,37%).

5 Ejemplo B10



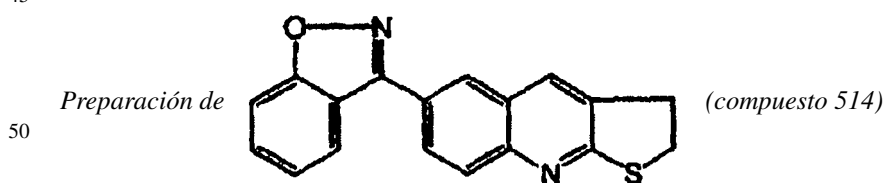
15 Una mezcla de compuesto intermedio 27 (0,0026 mol) y compuesto intermedio 26 (0,0026 mol) en EtOH (380 ml) y H_2SO_4 conc. (19 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se vertió después en agua con hielo, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (17,9 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc; 80/20; 15-35 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,85 g de F1, 1,1 g de F2 y 11,5 g de F3. F1 y F2 se cristalizaron por separado en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,34 g de compuesto 233.

25 Ejemplo B11



35 Una mezcla de compuesto 22 (preparada de acuerdo con B4) (0,004 mol) en HCl (3N) (20 ml) y THF (20 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas, se vertió en hielo, se basificó con NH_4OH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 93/7/0,5; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g F1 (41%) y 0,4 g de F2. Se recrystalizó F1 en éter de petróleo. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,17 g de compuesto 511 (14%).

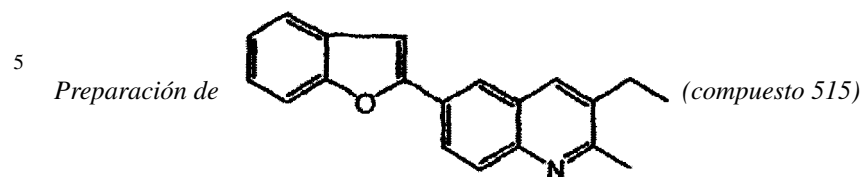
45 Ejemplo B12



55 Una mezcla de compuesto 524 (preparado de acuerdo con B9a) (0,0018 mol) y KOH al 85% (0,0094 mol) en EtOH (15 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas, se vertió luego en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ciclohexano}$ 80/20; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones, y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,35 g de F1 (64%) y 0,17 g (SM) de F1, que se cristalizó en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,33 g de compuesto 514 (60%) (p.f.: 185°C).

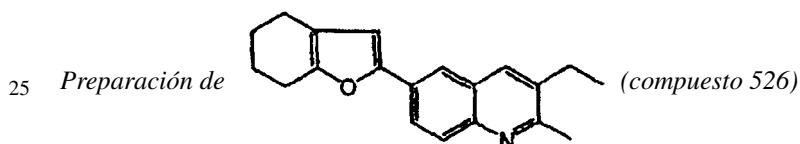
65

Ejemplo B13



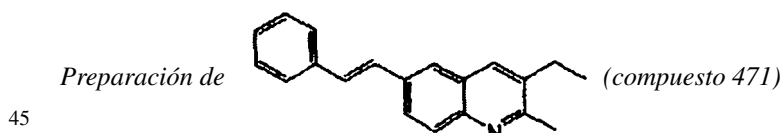
10 Una mezcla de compuesto intermedio 28 (0,019 mol), ácido 2-benzofuranilborónico (0,028 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,001 mol) y BHT (una pequeña cantidad) en dioxano (25 ml) y Na₂CO₃ [2] (25 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se basificó con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (3,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,8 g (33%). Esta fracción se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,39 g de compuesto 515 (7%) (pf.: 134°C).

20 Ejemplo B14



30 Se añadió lentamente trietilsilano (0,0012 mol) a la temperatura ambiente a una solución de compuesto intermedio 32 (0,004 mol) en CF₃COOH (5 ml) y AcOH (10 ml). Se añadió poco a poco NaBH₄ (0,0012 mol) en corriente de N₂. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 8 horas, se vertió en hielo, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,5 g F1 (43%) y 0,4 g F2. Se disolvió F1 en iPrOH. Se añadió HCl/iPrOH (1 eq). El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,32 g del compuesto 526 (pf.: 248°C).

40 Ejemplo B15



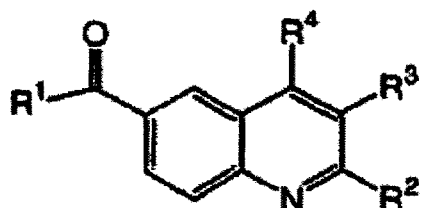
50 Una mezcla de compuesto intermedio 33 (0,082 mol) y 3-cloro-2-etil-2-butenal (0,098 mol) en AcOH (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 8 horas. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con K₂CO₃ al 10%. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (27 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5 a 92/8; 15-35 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,7 g de F1 y 5,3 g de F2. F1 se cristalizó en 2-propanona/dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,25 g del compuesto 471 (2%) (pf.: 140°C).

55 Las Tablas 1 a 8 enumeran los compuestos de fórmula (I-A) y (I-B) que se prepararon de acuerdo con uno de los ejemplos anteriores.

60

65

TABLA 1



15

20

25

30

35

40

45

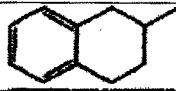
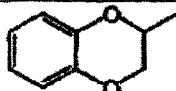
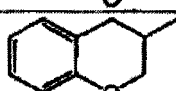
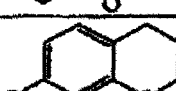
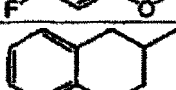


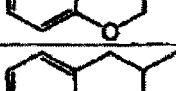
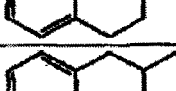
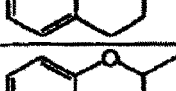
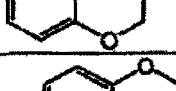
50

55


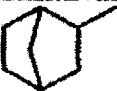
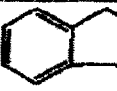
60

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
54	B2	Cl	Etilo	H		-
3	B3a	Cl	Etilo	H		pf. 145°C
55	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 131°C
56	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 104°C
57	B3b	Cl	Etilo	H	feniletilo	pf. 100°C
58	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 126°C
59	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 150°C
60	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 138°C
61	B3b	OCH ₃	Etilo	H		-
62	B3b	OCH ₃	Etilo	H		pf. 130°C
63	B3b	OCH ₃	Etilo	H		pf. 116°C
64	B3b	Cl	Etilo	H	-(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	pf. 82°C
65	B3b	OCH ₃	Etilo	H	1-metilciclohexilo	pf. 82°C
66	B3b	OCH ₃	Etilo	H	3-metoxiciclohexilo	trans; pf. 94°C
67	B3b	OCH ₃	Etilo	H	3-metoxiciclohexilo	cis; pf. 108°C



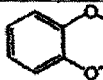

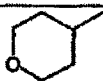
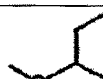

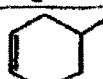

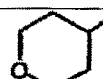
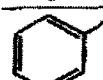
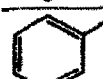
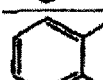
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
68	B3b	OCH ₃	Etilo	H	4-(metiletoxi)-ciclohexilo	(A), pf. 82°C
69	B3b	OCH ₃	Etilo	H	4-[C(CH ₃) ₃]ciclohexilo	cis; pf. 92°C
70	B3b	OCH ₃	Etilo	H	4-[C(CH ₃) ₃]ciclohexilo	trans; pf. 108°C
71	B3b	OCH ₃	Etilo	H	4-metilciclohexilo	(B), pf. 92°C
72	B3b	OCH ₃	Etilo	H	4-metilciclohexilo	(A), pf. 80°C
2	B2	Cl	Etilo	H	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	pf. 82°C
73	B3b	Cl	Etilo	H	-CH ₂ -O-C ₂ H ₅	pf. 82°C
48	B2	H	Metilo	H	ciclohexilo	-
74	B4	I	Etilo	H		-
75	B4	I	Etilo	H		pf. 124°C
76	B4	I	Etilo	H		pf. 138°C
77	B4	I	Etilo	H		pf. 120°C
78	B4	CN	Etilo	H		pf. 128°C
79	B4	CN	Etilo	H		pf. 136°C
80	B4	CN	Etilo	H		pf. 120°C
81	B4	CN	Etilo	H		pf. 139°C
82	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 106°C
83	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 149°C
84	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 118°C


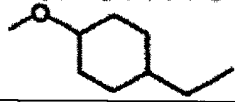
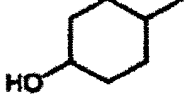
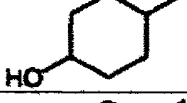
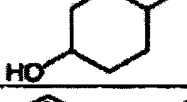
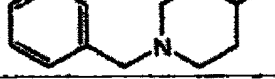
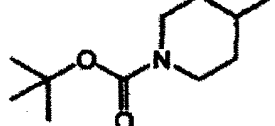
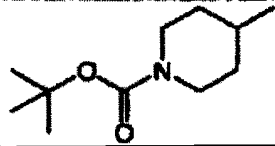

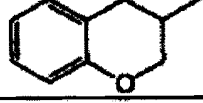

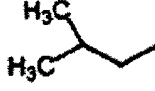
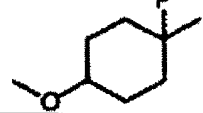
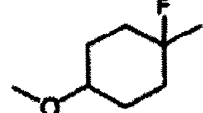

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
85	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 180°C
86	B4	Metilo	Etilo	H	feniletilo	pf. 53°C
87	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 87°C
88	B4	Metilo	Etilo	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	pf. 68°C
89	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 120°C
31	B4	3-tiazolilo	Etilo	H	4-metoxiciclohexilo	cis; 113°C
90	B3b	OCH ₃	H	H	4-metoxiciclohexilo	trans; pf. 126°C
91	B3b	OCH ₃	H	H	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 100°C
92	B3b	OCH ₃	H	CH ₃	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 120°C
93	B3b	OCH ₃	H	CH ₃	4-metoxiciclohexilo	trans; pf. 111°C
94	B3b	OCH ₃	Metilo	H	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 96°C
95	B3b	OCH ₃	Fenilo	H	4-metoxiciclohexilo	cis; HCl (1:1), pf. 138°C
96	B3b	OCH ₃	Propilo	H	4-metoxiciclohexilo	trans; pf. 118°C
97	B3b	OCH ₃	Propilo	H	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 108°C
98	B3b	OCH ₃	Metilo	H	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 104°C
99	B4	N(CH ₃) ₂	Etilo	H		(B); pf. 102°C
100	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 114°C
101	B4	Metilo	Etilo	H	4-butoxiciclohexilo	cis; pf. 86°C
102	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 78°C

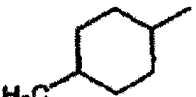
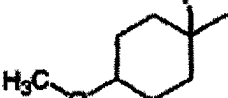
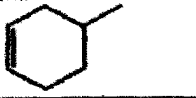
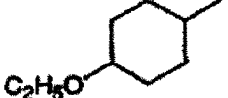
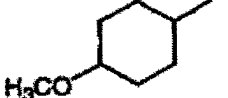
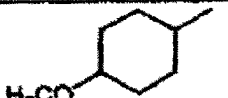
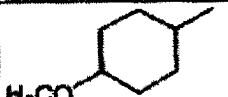
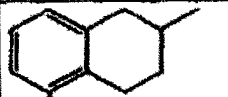
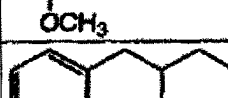


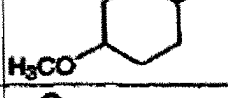

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
103	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 91°C
104	B4	N(CH ₃) ₂	Etilo	H		pf. 103°C
105	B4	N(CH ₃) ₂	Etilo	H		pf. 170°C
106	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 137°C
107	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 137°C
108	B4	Metilo	Etilo	Etilo	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 91°C
109	B4	Metilo	Etilo	H	4-etoxiciclohexilo	trans; pf. 150°C
110	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 90°C
111	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 94°C
112	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 176°C
113	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 106°C
114	B4	Propilo	H	H	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 74°C
115	B4	Metilo	Etilo	H	4-etoxiciclohexilo	cis; pf. 108°C
116	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 110°C
117	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 124°C
118	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 107°C
119	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 129°C

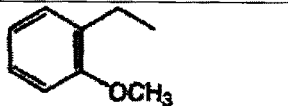

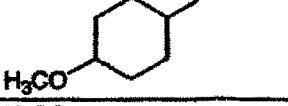
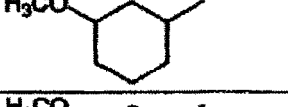
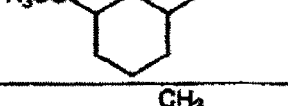
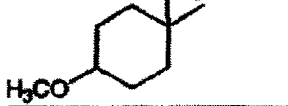
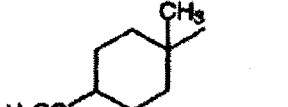
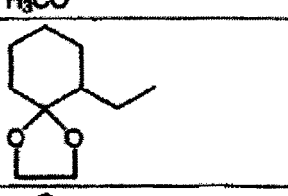

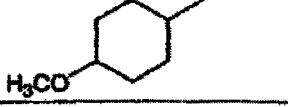
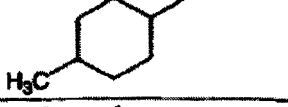

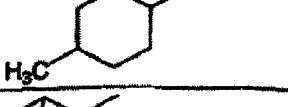

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
120	B4	Metilo	Etilo	H		pf. 106°C
41	B3b	Cl	Etilo	H		trans; pf. 157°C
182	B3b	Metilo	Etilo	H		cis; pf. 170°C
183	B3b	Metilo	Etilo	H		trans; pf. 144°C
184	B3b	Metilo	Etilo	H		pf. 138°C
185	B3b	Cl	Etilo	H		pf. 120°C
186	B3b	Cl	Etilo	H		
187	B3b	Metilo	Etilo	H		pf. 162°C
216	B4	C≡N	Etilo	H		pf. 160°C
217	B4	Metilo	Etilo	H		.etanodioato(1:1); pf. 143°C
218	B4	I	Etilo	H		pf. 102°C
219	B4	C≡N	Etilo	H		pf. 115°C
220	B4	Cl	Etilo	H		(A); pf. 107°C
221	B4	Cl	Etilo	H		(B); pf. 113°C
222	B4	I	Etilo	H		pf. 206°C

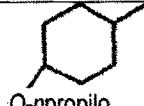
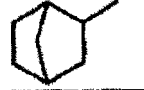
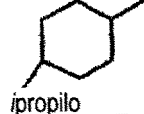
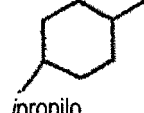
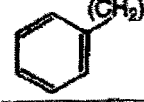
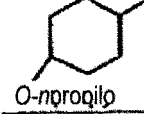
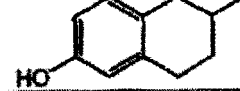
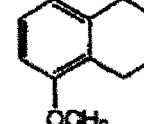
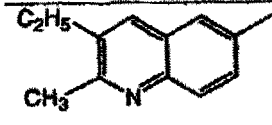
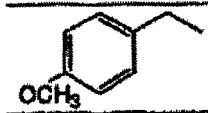
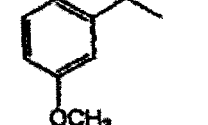
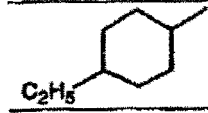
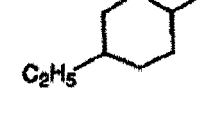
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
223	B4	Cl	Etilo	H		trans; pf.: 117°C
224	B4	Metilo	Etilo	H		(A); pf.: 103°C
225	B2	Cl	Etilo	H		pf.: 94°C
226	B3b	Cl	Etilo	H		(trans); pf.: 157°C
227	B3c	Metoxi		H		pf.: 204°C
228	B4	Cl	Etilo	H		(A); pf.: 136°C
229	B3b	n-propilo	H	H		(trans); .HCl (1:1); pf.: 150°C
230	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 116°C
231	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 120°C
232	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 112°C
233	B10	i-propilo	H	C(=O)O-C ₂ H ₅		(cis); pf.: 91°C
234	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 122°C
235	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 106°C

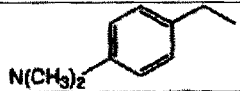

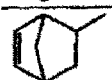
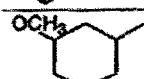
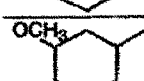

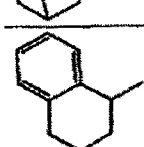
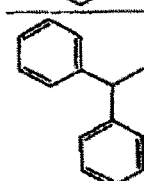
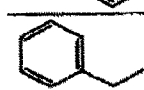
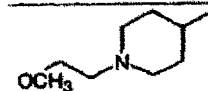

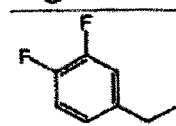
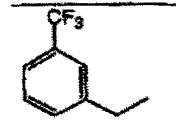
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
236	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 104°C
237	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 90°C
238	B4	Metilo	H	H		(cis); pf.: 80°C
239	B3b	Cl	Etilo	H		(trans); pf.: 126°C
240	B3b	Cl	Etilo	H		(cis); pf.: 128°C
241	B4	Metilo	Etilo	H		(A); pf.: 90°C
242	B4	Metilo	Etilo	H		(B); pf.: 110°C
243	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 134°C
244	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 127°C
245	B4	NHC(=O)NH ₂	Etilo	H		(cis); pf.: 176°C
246	B4	Metilo	Etilo	H		(B)
247	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 92°C
248	B4	Metilo	Etilo	H		(A); pf.: 80°C
249	B3b	Cl	Etilo	H		(B); pf.: 138°C

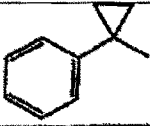
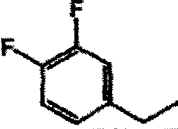
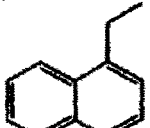
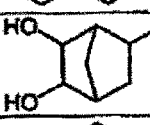
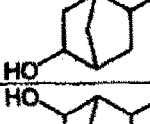
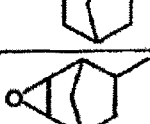
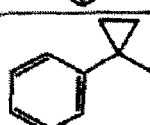
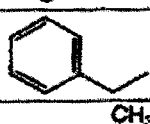
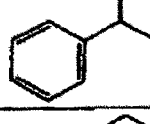
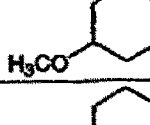
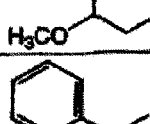


ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos físicos
250	B4	Metilo	Etilo	H		(trans); pf.: 118°C
251	B4	Metilo	Etilo	H		(B); HCl (1:1)
252	B3b	Cl	Etilo	H		(A)
253	B3b	Cl	Etilo	H		(B)
254	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 74°C
255	B4	Metilo	Etilo	H		(cis); pf.: 68°C
256	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 210°C
257	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 113°C
258	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 92°C
259	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 115°C
260	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 60°C
261	B3b	Cl	Etilo	H		(A); pf.: 86°C
262	B3b	Cl	Etilo	H		(B); pf.: 101°C

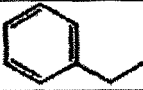
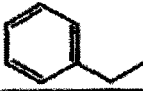
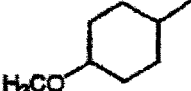
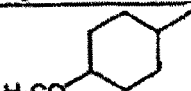
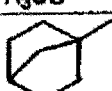
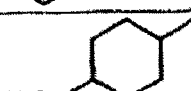






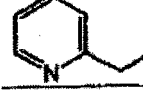



ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos Físicos
263	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 130°C
264	B3b	Cl	Etilo	H		(A); pf.: 124°C
265	B3b	Cl	Etilo	H		(B); pf.: 126°C
266	B4	N(CH ₃) ₂	Etilo	H		(trans); pf.: 102°C
267	B4	N(CH ₃) ₂	Etilo	H		(cis); .HCl (1:1); pf.: 170°C
268	B4	Metilo	Etilo	H		(A); .HCl (1:1); pf.: 206°C
269	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 104°C
270	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 117°C
271	B4	NHC ₂ H ₅ OC H ₃	Etilo	H		-
272	B4	Metilo	Etilo	H		-
273	B4	NH ₂	Etilo	H		-
274	B3b	Cl	Etilo	H		-
275	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 99°C


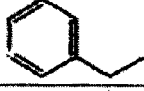


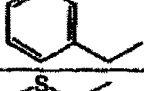
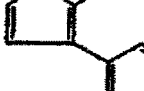





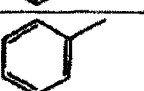



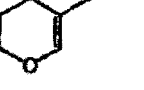
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos Físicos
276	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 95°C
277	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 105°C
278	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 141°C
279	B4	Cl	Etilo	H		pf.: 168°C
280	B4	Cl	Etilo	H		-
281	B4	Cl	Etilo	H		pf.: 140°C
282	B4	Cl	Etilo	H		pf.: 169°C
283	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 96°C
284	B3b	Cl	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		pf.: 115°C
285	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 133°C
286	B4	Metilo	CH ₂ OCH ₃	H		(trans); pf.: 106°C
287	B4	Metilo	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		(cis); pf.: 110°C
288	B3b	Cl	n-propilo	H		pf.: 110°C

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos Físicos
289	B4	NH ₂	Etilo	H		pf.: 218°C
290	B4	Metilo	<i>n</i> -propilo	H		pf.: 90°C
291	B3b	Cl	<i>n</i> -propilo	H		(cis); pf.: 128°C
292	B3b	Cl	<i>n</i> -propilo	H		(trans); pf.: 104°C
293	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 106°C
294	B4	Metilo	<i>n</i> -propilo	H		(cis); pf.: 94°C
295	B4	Metilo	CH ₂ N(CH ₃) ₂	H		pf.: 83°C
296	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 99°C
297	B3b	Cl	Etilo	H		pf.: 110°C
298	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 93°C
299	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 105°C
300	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 114°C
301	B3b	Metilo	Etilo	H		pf.: 143°C
302	B4	Metoxi	Etilo	H		pf.: 93°C
303	B4	Metilo	Etilo	H		pf.: 82°C
304	B4	<i>n</i> -butilo	Etilo	H		-

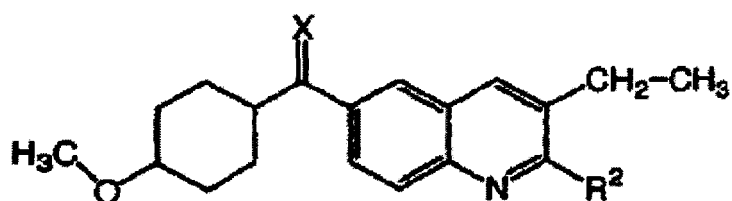
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos Físicos
305	B3b	Cl	<i>n</i> -propilo	H		pf.: 125°C
306	B1	Metilo	C(=O)OC ₂ H ₅	H		pf.: 136°C
307	B4	Metilo	<i>n</i> -propilo	H		pf.: 81°C
308	B4	Metoxi	<i>n</i> -propilo	H		pf.: 80°C
309	B4		<i>n</i> -propilo	H		pf.: 120°C
310	B3d	Metilo	Etilo	H		.HCl (1:1); pf.: 129°C
311	B3b	Cl	H	H		pf.: 160°C
312	B3b	Cl	H	H		(trans); pf.: 145°C
313	B3b	Cl	H	H		pf.: 103°C
314	B4	<i>n</i> -propilo	<i>n</i> -propilo	H		.HCl (1:1); pf.: 150°C
315	B4	<i>n</i> -propilo	Etilo	H		.HCl (1:1)
316	B4	<i>n</i> -propilo	H	H		.HCl (1:1); pf.: 140°C
317	B3b	Cl	H	H		pf.: 168°C
318	B4	Metilo	<i>n</i> -propilo	H		.HCl (1:1); pf.: 200°C
509	B3b	Cl	Etilo	H		-
510	B4	Metilo	Etilo	H		.H ₂ O (1:1)

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	R ³	R ⁴	R ¹	Datos Físicos
513	B4	Metilo	Etilo	H		-
516	B4	Cl	Etilo	H		pf.: 120°C
517	B4	I	Etilo	H		-
518	B4	Cl	Etilo	H		-
519	B4	Cl	Etilo	H		(A+B)
521	B4	I	Etilo	H		-
522	B4	Metilo	Etilo	H		(A)
1	B4	Metilo	Etilo	H		(A)
525	B4	Cl	Etilo	H		-
527	B4	F	Etilo	H		pf.: 116°C

TABLA 2

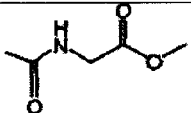
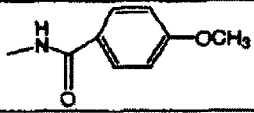
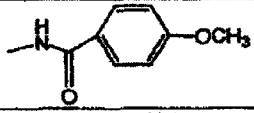
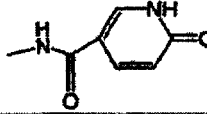
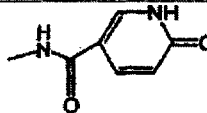
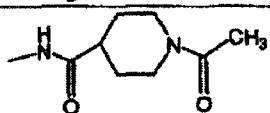
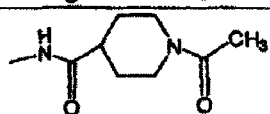
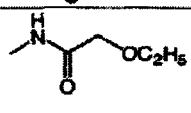


Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos físicos
5	B3b	Cl	O	trans; pf.: 120°C
121	B3b	1-piperidinilo	O	cis; HCl (1:1)
122	B3b	1-piperidinilo	O	trans; HCl (1:1); pf.: 128°C
123	B3b	4-tiomorfolinilo	O	cis; pf.: 105°C
124	B3b	4-tiomorfolinilo	O	trans; pf. 115°C

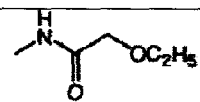
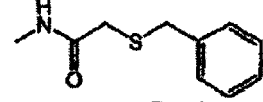
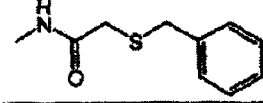
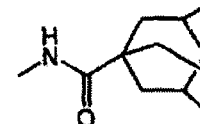
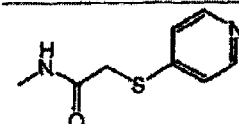
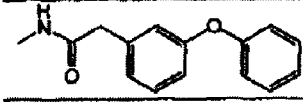
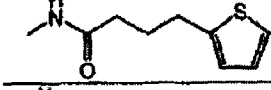

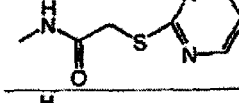
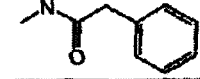

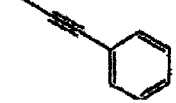
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos fisicos
125	B3b	4-morfolinilo	O	trans; pf.: 118°C
126	B3b	4-morfolinilo	O	cis; pf.: 118°C
127	B3b	-N(CH ₃) ₂	O	trans; pf. 96°C
128	B3b	-N(CH ₃) ₂	O	cis; pf.: 114°C
4	B3b	Cl	O	cis; pf. 123°C
8	B3c	OCH ₃	O	trans; pf. 68°C
7	B3c	OCH ₃	O	cis; pf. 116°C
6	B4	Acetilo	O	trans; pf. 108°C
129	B4	Acetilo	O	cis; pf. 106°C
11	B4	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	O	trans; pf. 107°C
10	B4	NH-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	O	cis; pf. 115°C
12	B4	NH-(CH ₂) ₂ -SCH ₃	O	cis; pf. 120°C
13	B4	NH-(CH ₂) ₂ -SCH ₃	O	trans; pf. 125°C
14	B4	-C≡C-Si(CH ₃) ₃	O	cis; pf. 114°C
16	B4	-C≡C-Si(CH ₃) ₃	O	trans; pf. 108°C
15	B4	-C≡CH	O	cis; pf. 132-133°C
17	B4	-C≡CH	O	trans; pf. 128°C
18	B4	-C≡C-CH ₂ OH	O	cis; pf. 113°C
130	B4	-C≡C-CH ₂ OH	O	trans; pf. 108°C
19	B4	F	O	cis; pf. 92-99°C
20	B4	F	O	trans; pf. 114°C
21	B4	I	O	cis; pf. 110°C
22	B4	CN	O	cis; pf. 137-138°C
26	B4	H	O	trans
23	B4	-C(=O)-OCH ₃	O	cis; pf. 91°C
24	B4	-C(=O)-OCH ₃	O	trans; pf. 99°C
25	B4	H	O	cis; pf. 88°C
27	B4	Metilo	O	cis; pf. 110-112°C
131	B4	Metilo	O	trans; pf. 25°C
28	B4	Etenilo	O	cis; pf. 108°C
132	B4	Etenilo	O	trans; pf. 103°C
29	B4	Fenilo	O	trans; pf. 112°C
30	B4	2-tienilo	O	cis; 142°C
133	B4	2-tiazolilo	O	cis; 108°C

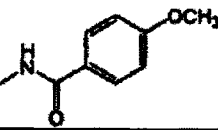
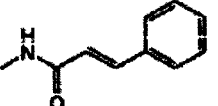
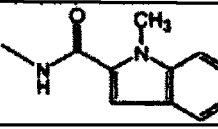
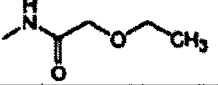
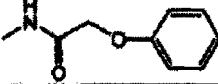
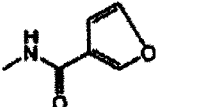
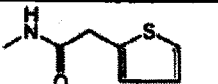

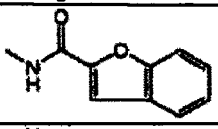
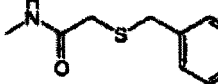
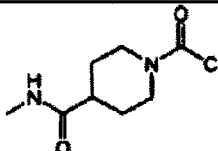
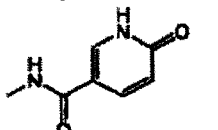
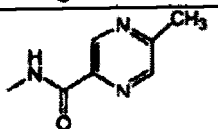
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos fisicos
134	B4	2-furanilo	O	cis; pf. 105°C
51	B8a	OCH ₃	N-OH	[1a(A), 4a]; pf. 133°C
52	B8a	OCH ₃	N-OH	[1a(B); 4a]; pf. 142°C
53	B8b	OCH ₃	NNH ₂	[1a(Z), 4a]; pf. 110°C
135	B4	NH ₂	O	cis; pf. 203°C
136	B4	NH ₂	O	trans; pf. 202°C
137	B4	-C(=O)-OCH(CH ₃) ₂	O	cis; pf. 105°C
138	B4	-C(=O)-OCH(CH ₃) ₂	O	trans; pf. 88°C
38	B4	SCH ₃	O	cis; pf. 124°C
39	B4	SCH ₃	O	trans; pf. 116°C
32	B4		O	cis; pf. 130°C
139	B4	ethyl	O	cis; pf. 180°C
188	B4	NH ₂	O	cis + trans
189	B4		O	cis; pf. 154°C
190	B4		O	trans; pf. 156°C
191	B4		O	cis; pf. > 260°C
192	B4		O	.H ₂ O (1:1); trans; pf. 248°C
193	B4		O	cis; pf. 224°C
194	B4		O	trans; pf. 234°C
195	B4		O	cis; pf. 108°C

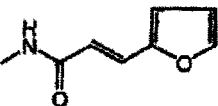
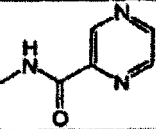
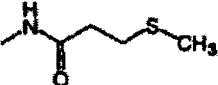
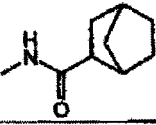
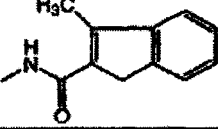
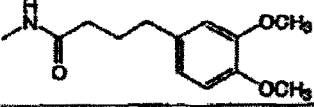
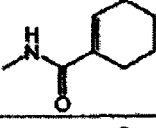
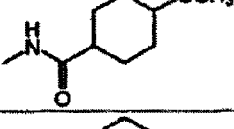
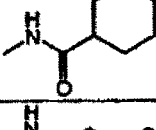


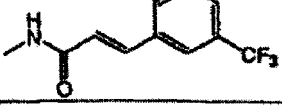
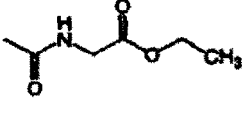
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos físicos
196	B4		O	trans; pf. 127°C
197	B4		O	cis; pf. 150°C
198	B4		O	trans; pf. 90°C
199	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 475,4
200	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 464,3
201	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 523,3
202	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 465,3
203	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 475,4
204	B4		O	LC/MS [M+H] ⁺ ; 465,3
205	B4		O	-
319	B4		O	(cis); .etanodioato (1:1); pf. 160°C
320	B4		O	(cis); pf. 150°C
321	B4	Metoxi	CH ₂	(cis); .HCl (1:1); pf. 118°C
322	B4	n-butilo	O	(cis); .HCl (1:1); pf. 158°C

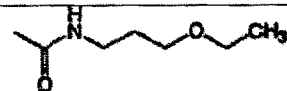
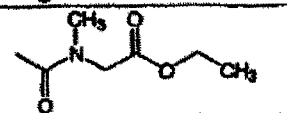
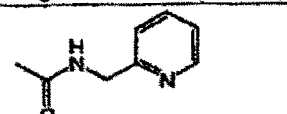
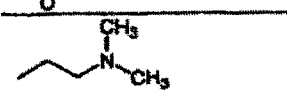
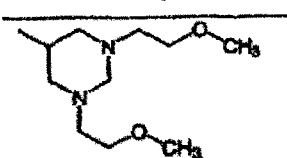
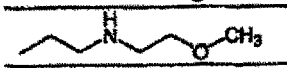
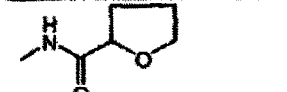
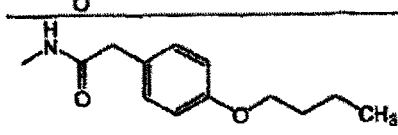
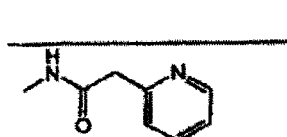
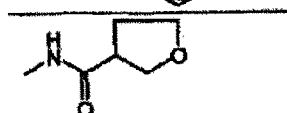
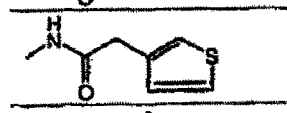
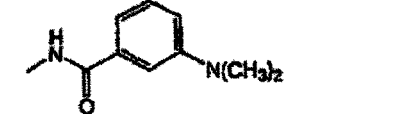
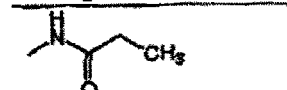
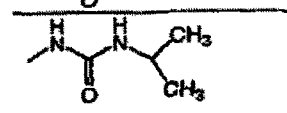
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos fisicos
323	B4		0	-
324	B4		0	-
325	B4		0	-
326	B4		0	-
327	B4		0	-
328	B4		0	-
329	B4		0	-
330	B4		0	-
331	B4		0	-
332	B4		0	-
333	B4		0	-
334	B4		0	-
335	B4		0	-

ES 2 309 095 T3

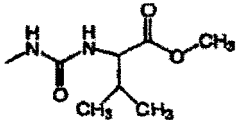
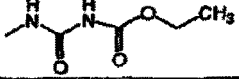

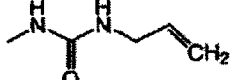
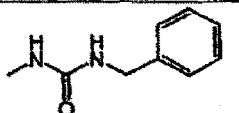
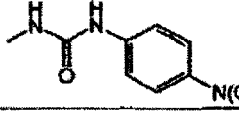
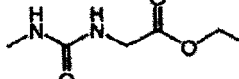
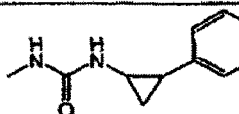
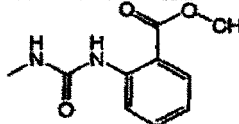
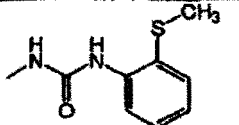
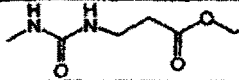
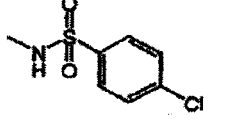
Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos físicos
336	B4		0	-
337	B4		0	-
338	B4		0	-
339	B4		0	-
340	B4		0	-
341	B4		0	-
342	B4		0	-
343	B4		0	-
344	B4		0	-
345	B4		0	-
346	B4		0	-
347	B4		0	-
348	B4	$\text{CH}_2\text{OC(=O)CH}_3$	0	(cis); pf. 74°C
349	B4		0	-

ES 2 309 095 T3

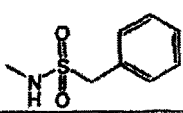
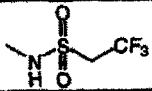
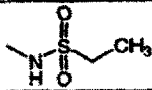
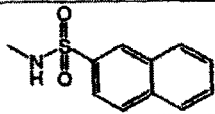
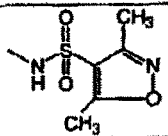
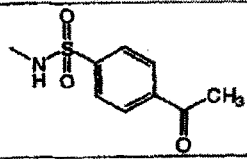
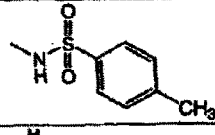
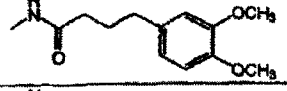
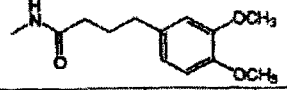

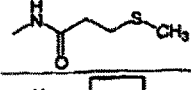
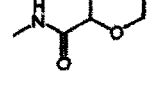
Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos físicos
350	B4		0	-
351	B4		0	-
352	B4		0	-
353	B4		0	(A); .HCl (1:2).H ₂ O (1:1); pf. 166°C
354	B4		0	(cis)
355	B4		0	-
356	B4		0	-
357	B4		0	-
358	B4		0	-
359	B4		0	-
360	B4		0	-
361	B4		0	-
362	B4		0	-
363	B4		0	-

65

ES 2 309 095 T3

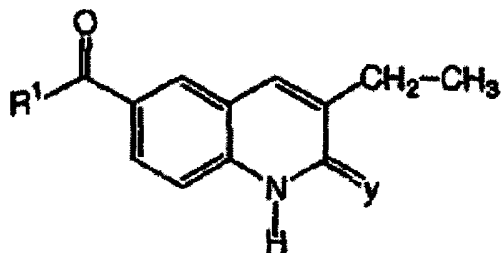
Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos fisicos
364	B4		O	-
365	B4		O	-
366	B4		O	-
367	B4		O	-
368	B4		O	-
369	B4		O	-
370	B4		O	-
371	B4		O	-
372	B4		O	-
373	B4		O	-
374	B4		O	-
375	B4		O	-

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ²	X	Datos físicos
376	B4		O	-
377	B4		O	-
378	B4		O	-
379	B4		O	-
380	B4		O	-
381	B4		O	-
382	B4		O	-
383	B4		O	(cis); pf: 148°C
384	B4		O	(trans); pf: 141°C
385	B4		O	Pf: 130°C
386	B4		O	(cis); pf: 140°C
387	B4		O	(trans); pf: 155°C

ES 2 309 095 T3

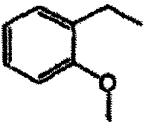
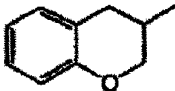
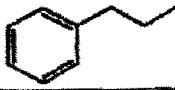
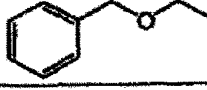
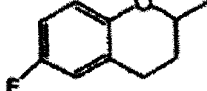
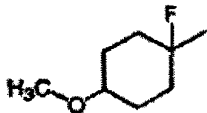
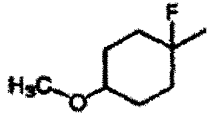
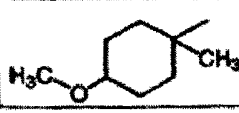



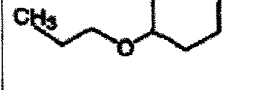
TABLA 3



15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Co. No.	Ej. No.	Y	R ¹	Datos fisicos
140	B4	O		pf. 220°C
141	B4	O		Pf: 213°C
142	B4	O		Pf: 148°C
143	B4	O	1-metilciclohexilo	Pf: 195-210°C
144	B4	O	3-metoxiciclohexilo	cis; pf. 156°C
145	B4	O	3-metoxiciclohexilo	trans; pf. 156-163°C
146	B4	O	4-(dimetiletil)ciclohexilo	pf. 230°C
147	B4	O	4-(metiletoxi)ciclohexilo	pf. 186°C
148	B4	O	4-metilciclohexilo	trans; pf. 214°C
36	B4	S	4-metoxiciclohexilo	cis; pf. 224°C
37	B4	S	4-metoxiciclohexilo	trans; pf. 220°C
149	B4	O		pf. 188°C
40	B4	O		pf. 192°C
150	B4	O		cis; pf. 226°C
151	B4	O		trans; pf. 226°C
152	B4	O		pf. 213°C
153	B4	O		pf. 200°C

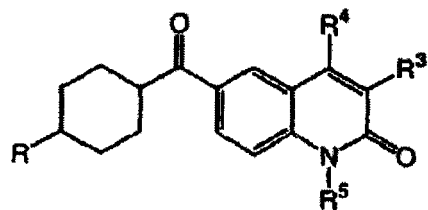
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	Y	R ¹	Datos fisicos
154	B4	O		pf. 210°C
155	B4	O	4,4-dimetilciclohexilo	pf. 242°C
388	B4	O	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	pf. 189°C
389	B4	O		pf. 228°C
390	B4	O		pf. 197°C
391	B4	O		pf. 145°C
392	B4	O		pf. 192°C
393	B4	O		(B); pf. 224°C
394	B4	O		(A); pf. 201°C
395	B4	O		(A); pf. 207°C
396	B4	O		Pf. 212°C
397	B4	O		(B); pf. 238°C
398	B4	O		Pf. 234°C
399	B4	O		(cis); pf. 192°C

65

ES 2 309 095 T3

TABLA 4



Co. No.	Ej. No.	R ³	R ⁴	R ⁵	R	Datos físicos
156	B4	Etilo	H	H	OCH ₃	trans; pf.: 252°C
157	B4	H	H	H	OCH ₃	(cis + trans); pf.: 244°C
158	B4	H	Metilo	H	OCH ₃	cis; pf. >260°C
159	B4	Metilo	H	H	OCH ₃	cis; pf. 254°C
160	B4	Metilo	H	H	OCH ₃	trans; pf. >260°C
161	B4	Propilo	H	H	OCH ₃	pf. 208°C
162	B4	Propilo	H	H	OCH ₃	trans; pf. 232°C
9	B4	Etilo	H	H	OCH ₃	cis; pf. 224-226°C
43	B5	Etilo	H	CH ₃	OCH ₃	trans; pf. 116°C
42	B5	Etilo	H	CH ₃	OCH ₃	cis; pf. 125°C
44	B6	Etilo	H	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	OCH ₃	cis; pf. 152°C
45	B4	Etilo	H	CH ₂ -COOC ₂ H ₅	OCH ₃	trans; pf. 147°C
46	B4	Etilo	H	Bencilo	OCH ₃	cis; pf. 137°C
47	B4	Etilo	H	Bencilo	OCH ₃	trans; pf. 130°C
50	B7	Etilo	H	H	H	pf. 256,1°C
163	B4	Etilo	Etilo	H	OCH ₃	cis; pf. 221°C
164	B4	Etilo	Etilo	H	OCH ₃	cis; pf. 221°C
165	B4	Etilo	Etilo	H	OCH ₃	trans; pf. 215°C
166	B4	Etilo	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 429,4
167	B4	Etilo	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 451,3
168	B4	H	H	H	OCH ₃	cis; pf. 106°C
169	B4	Etilo	H		OCH ₃	LC/MS [M+H] ⁺ ; 409,3

ES 2 309 095 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

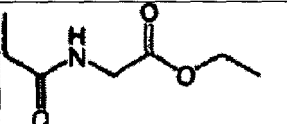
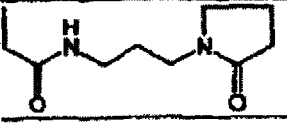
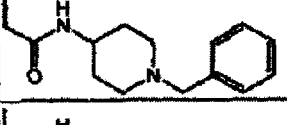
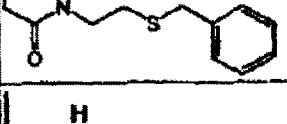
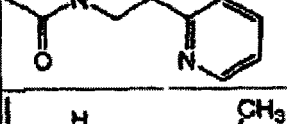
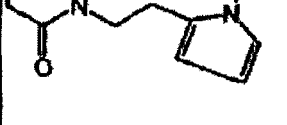
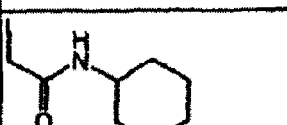

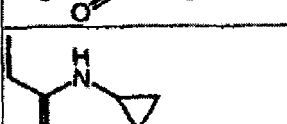
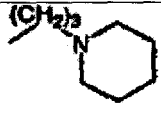
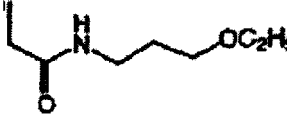

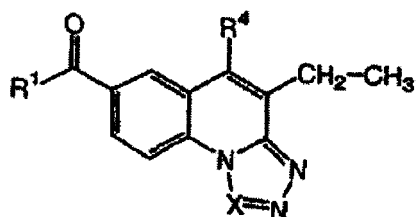
Co. No.	Ej. No.	R ³	R ⁴	R ⁵	R	Datos físicos
400	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
401	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
402	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
403	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
404	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
405	B9	Etilo	H		OCH ₃	-
406	B4	Etilo	H		OCH ₃	-
407	B4	Etilo	H		OCH ₃	-
408	B4	Etilo	H		OCH ₃	-
409	B3b		H	H	OCH ₃	pf.: 168°C
410	B4	CH ₂ OCH ₃	H	H	OCH ₃	Pf: 194°C
508	B4	Etilo	H		OCH ₃	-
520	B9	Etilo	H		OCH ₃	-

TABLA 5



15

20

25


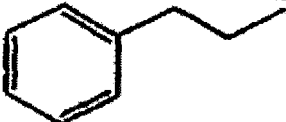
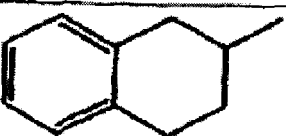
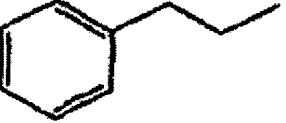
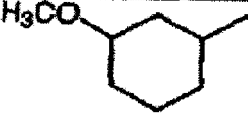
30

35

40

45

50

Co. No.	Ej. No.	R ⁴	R ¹	X	Datos físicos
33	B4	H	Metoxiciclohexilo	CH	cis; pf: 224°C
34	B4	H	Metoxiciclohexilo	CH	trans; pf: 185°C
35	B4	H	Metoxiciclohexilo	N	cis; pf: 160-172°C
170	B4	H	Metoxiciclohexilo	N	trans; pf: 146°C
171	B4	H		N	(B); pf: 165°C
172	B4	H	Metilciclohexilo	N	cis+trans; pf: 143°C
173	B4	Etilo	Metoxiciclohexilo	N	cis; pf: 126°C
411	B4	H		N	Pf: 109°C
412	B4	H		N	Pf: 180°C
413	B4	H		N	(A)
414	B4	H		N	Pf: 156°C

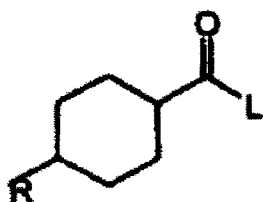
55

60

65

ES 2 309 095 T3

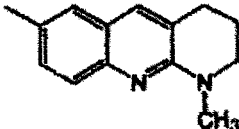
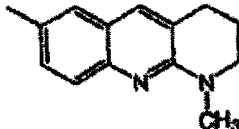
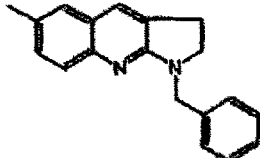
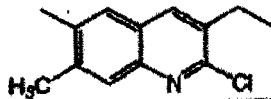
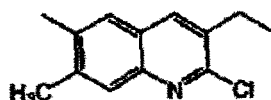
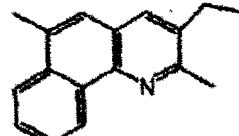
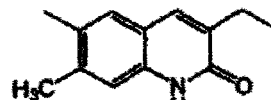
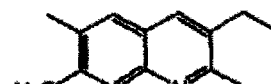
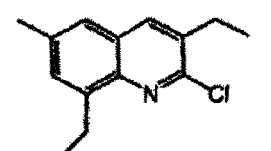
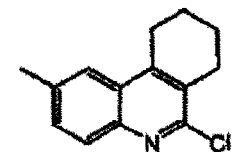
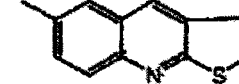
TABLA 6



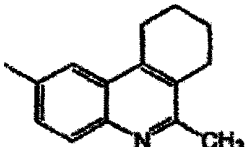
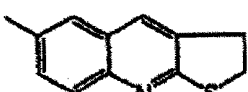
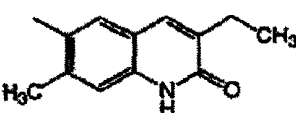
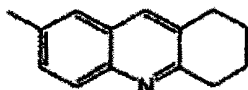
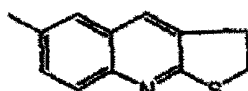
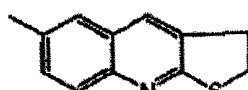
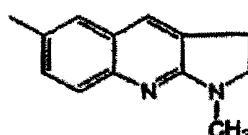
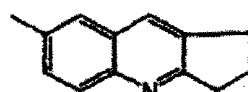
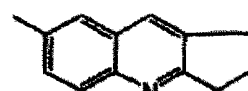
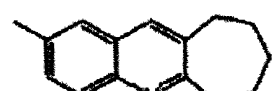
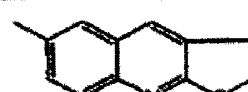
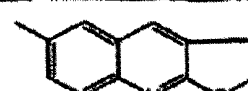
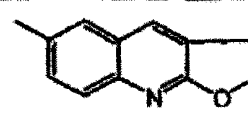
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Co. No.	Ej. No.	R	L	Datos físicos
49	B7	H		-
174	B3b	OCH ₃		cis; pf: 115°C
175	B3b	OCH ₃		trans; pf: 141°C
176	B3b	OCH ₃		cis; pf: 149°C
177	B3b	OCH ₃		Pf: 126°C
178	B3b	OCH ₃		trans; pf: 160°C
179	B3b	OCH ₃		cis; pf: 119°C
180	B3b	OCH ₃		trans; pf: 124°C
181	B3b	OCH ₃		trans; pf: 92°C
206	B3b	OCH ₃		cis; pf: 144°C

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R	L	Datos fisicos
207	B3b	OCH ₃		trans; pf: 125°C
208	B3b	OCH ₃		cis; pf: 127°C
209	B3b	OCH ₃		cis; pf: 101°C
210	B3b	OCH ₃		cis; pf: 104°C
211	B3b	OCH ₃		trans; pf: 134°C
212	B4	OCH ₃		cis; pf: 141°C
213	B4	OCH ₃		trans; pf: 215°C
214	B4	OCH ₃		cis; pf: 139°C
215	B3b	OCH ₃		trans
415	B3b	OCH ₃		(cis); pf: 136°C
416	B3b	OCH ₃		(cis)

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R	L	Datos fisicos
417	B4	OCH ₃		(cis); pf: 149°C
418	B3b	OCH ₃		(trans); pf: 132°C
419	B4	OCH ₃		(cis); pf: 217°C
420	B3b	OCH ₃		(cis); .HCl (1:1); pf: 200°C
421	B4	OH		(cis); pf: 215°C
422	B4	OH		(trans); pf: 178°C
423	B3b	OCH ₃		Pf: 160°C
424	B3b	OCH ₃		(cis); pf: 106°C
425	B3b	OCH ₃		(trans); pf: 120°C
426	B3b	OCH ₃		(cis); pf: 121°C
427	B3b	H		Pf: 156°C
428	B3b	OCH ₃		(cis); pf: 156°C
429	B3b	OCH ₃		(trans); pf: 197°C

ES 2 309 095 T3

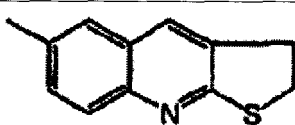
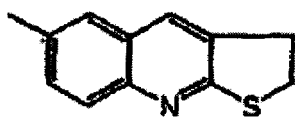
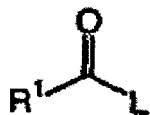
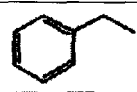
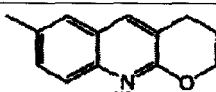

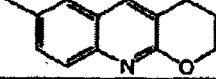
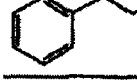
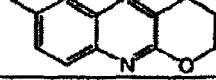
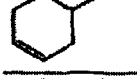
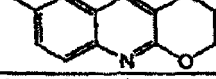
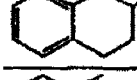
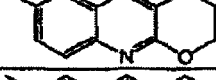
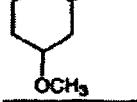
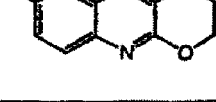
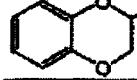
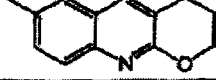
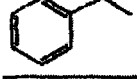
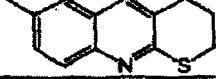
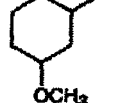
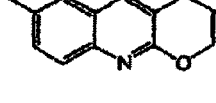
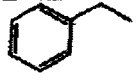
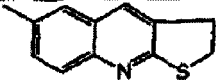
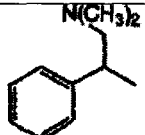
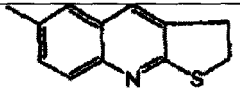
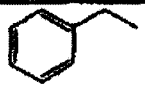
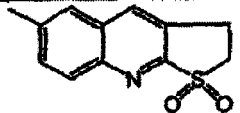
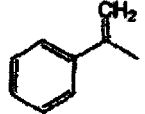
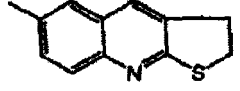

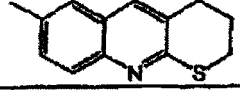

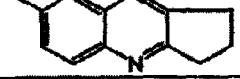

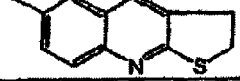
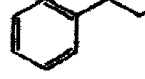
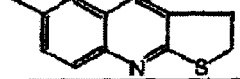

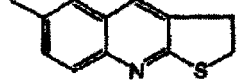
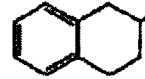
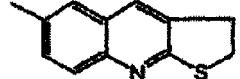
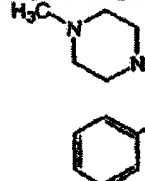
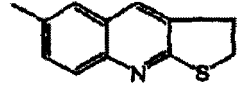
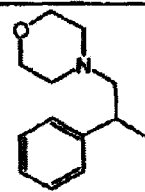
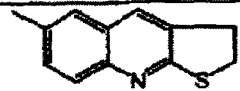
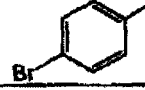
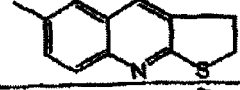

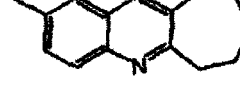
Co. No.	Ej. No.	R	L	Datos fisicos
430	B3b	CH ₃		(B)
431	B3b	CH ₃		(A)

TABLA 7




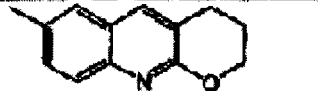

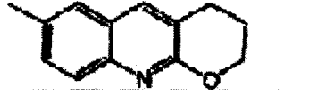


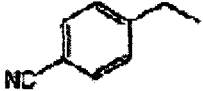


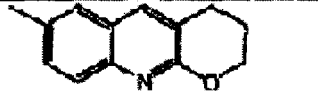


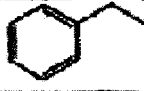
















Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos fisicos
432	B4			Pf: 128°C
433	B4			Pf: 175°C
434	B4			Pf: 170°C
435	B4			Pf: 103°C
436	B4			Pf: 151°C
437	B4			(trans); pf: 110°C
438	B4			Pf: 150°C
439	B4			Pf: 150°C
440	B4			(cis)
441	B4			Pf: 166°C

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos fisicos
442	B4			Pf: 173°C
443	B4			Pf: 208°C
444	B4			Pf: 149°C
445	B4			Pf: 133°C
446	B3b			Pf: 150°C
447	B3b			Pf: 165°C
448	B3b			Pf: 147°C
449	B3b			Pf: 154°C
450	B3b			Pf: 157°C
451	B4			Pf: 190°C
452	B4			Pf: 187°C
453	B3b			Pf: 200°C
454	B3b			Pf: 160°C

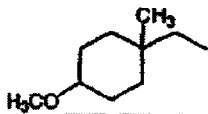
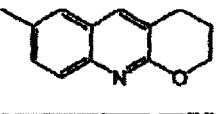
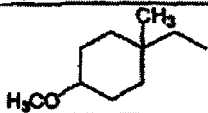
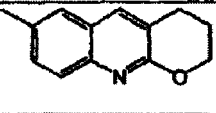
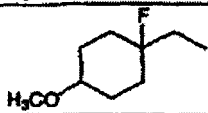
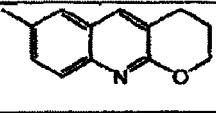

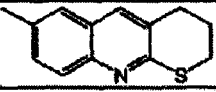
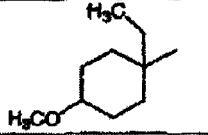
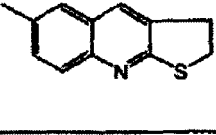
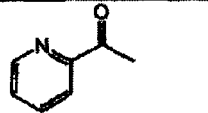
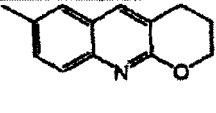
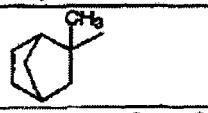
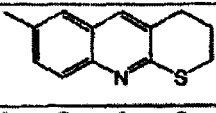

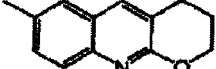
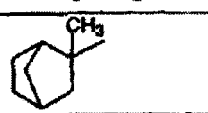
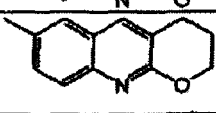
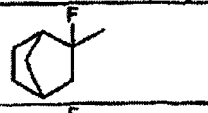
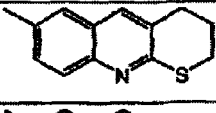
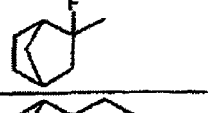
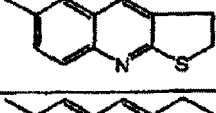

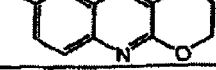
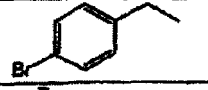
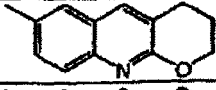
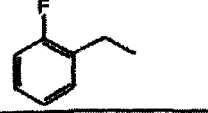
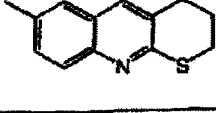
ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos fisicos
455	B3b			Pf: 139°C
456	B3b			(A); pf: 174°C
457	B3b			(B); pf: 160°C
458	B3b			Pf: 184°C
459	B4			-
460	B4			Pf: 134°C
461	B4			(B); pf: 156°C
462	B4			Pf: 153°C
463	B3b			Pf: 161°C
464	B4			Pf: 135°C
465	B4			Pf: 131°C
466	B3b			.HCl (1:1); pf: 206°C
467	B3d			Pf: 142°C
468	B4			Pf: 104°C.hidrato (1:1);
469	B3b	dimetiletilo		pf: 104°C

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos fisicos
470	B3b			Pf: 161°C
472	B3b			Pf: 144°C
473	B4			Pf: 143°C
474	B4			Pf: 196°C
475	B4			Pf: 162°C
476	B4			Pf: 171°C
477	B4			Pf: 155°C
478	B2	trimetilmetilo		Pf: 124°C
479	B4			(A); pf: 146°C
480	B4			(B); pf: 162°C
481	B4			(A); pf: 129°C
482	B4			Pf: 115°C
483	B2			Pf: 187°C
484	B2			Pf: 162°C
485	B4			(A); pf: 130°C

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos fisicos
486	B4			(A); pf: 124°C
487	B4			(B); pf: 128°C
488	B4			Pf: 85°C
489	B2			Pf: 150°C
490	B4			(A); pf: 117°C
491	B2			Pf: 220°C
492	B4			Pf: 136°C
493	B2			Pf: 131°C
494	B4			(A); pf: 125°C
495	B4			Pf: 135°C
496	B4			Pf: 139°C
497	B4			Pf: 127°C
498	B4			Pf: 195°C
499	B2			Pf: 201°C

ES 2 309 095 T3

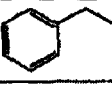
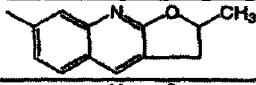
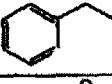
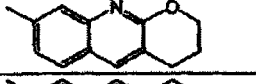
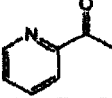
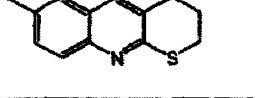
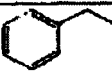
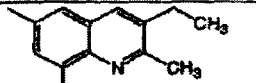

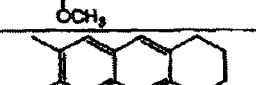
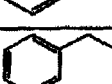
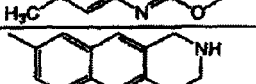
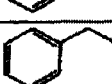
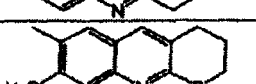
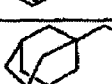
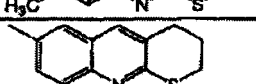


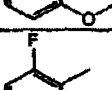

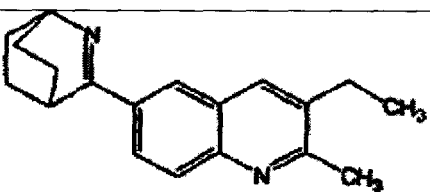
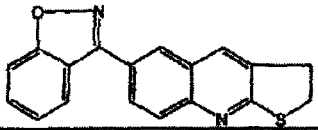
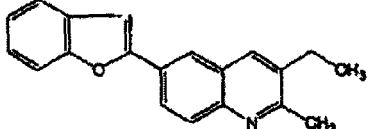
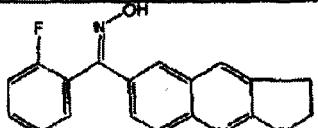
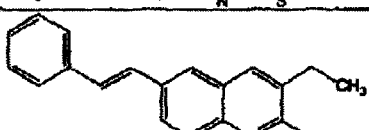
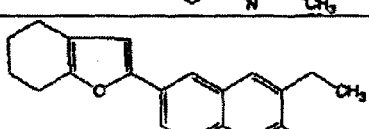
Co. No.	Ej. No.	R ¹	L	Datos físicos
500	B3b			Pf: 143°C
501	B3b			Pf: 137°C
502	B2			Pf: 210°C
503	B3d			Pf: 134°C
504	B2			Pf: 163°C
505	B4			Pf: 142°C
506	B2			Pf: 139°C
507	B4			Pf: 171°C
512	B3b			-
523	B3b			-

TABLA 8

Co. No.	Ej. No.	Estructura	Datos físicos
511	B11		-

Co. No.	Ej. No.	Estructura	Datos físicos
514	B12		-
515	B13		-
524	B9a		Pf: 185°C
471	B15		(E)
526	B14		HCl (1:1)

35 C. Ejemplos farmacológicos

Transducción de señales en el receptor clonado mGluR1 de rata en células CHO

35 Células CHO que expresaban el receptor mGluR1 se extendieron en placas negras de 96 pocillos con prerrecu-
 40 brimiento. Al día siguiente, se evaluó el efecto de los presentes compuestos sobre el aumento de Ca^{2+} intracelular
 activado por glutamato en un ensayo basado en fluorescencia. Las células se cargaron con Fluo-3 AM, se incubaron
 las placas durante una hora a la temperatura ambiente en la oscuridad, se lavaron las células y se añadieron los pre-
 sentes compuestos a las células durante 20 minutos. Después de este tiempo de incubación, se registró el aumento
 45 de Ca^{2+} inducido por glutamato para cada pocillo en función del tiempo utilizando el Lector de Placas de Imagen
 Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices Inc.). Se registraron las unidades relativas de fluorescencia y se obtuvieron
 gráficos de datos medios de pocillos cuadruplicados. Se construyeron curvas concentración-respuesta basadas en la
 fluorescencia pico (señal máxima entre 1 y 90 segundos) para cada concentración de compuesto testado. Los valores
 50 pCI_{50} son los valores de logaritmo negativo de la concentración de los compuestos testados que daban como resultado
 50% de inhibición del aumento de Ca^{2+} intracelular inducido por glutamato.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención exhibían un valor pCI_{50} de al menos 5. Los compuestos que
 se incluyen en las Tablas 1-8 exhibían un valor pCI_{50} de al menos 6.

55 Un grupo particular de compuestos exhibían un valor pCI_{50} comprendido entre 7 y 8. Este valor concierne a los
 compuestos enumerados en la Tabla 9.

60

65

ES 2 309 095 T3

TABLA 9

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Co.No.	pClso.
463	7.98
441	7.95
334	7.95
22	7.94
421	7.94
15	7.93
440	7.93
139	7.93
178	7.92
338	7.91
87	7.90
462	7.90
394	7.90
423	7.89
21	7.87
220	7.87
479	7.86
483	7.86
485	7.84
9	7.84
110	7.84
248	7.84
341	7.83
163	7.81
433	7.79
238	7.79
224	7.78
437	7.78
498	7.78
449	7.77
242	7.76
346	7.74
182	7.73
486	7.73
447	7.72
7	7.72
175	7.71
475	7.71

Co.No.	pClso.
281	7.63
487	7.63
299	7.63
431	7.61
98	7.57
464	7.57
446	7.56
251	7.55
484	7.54
494	7.53
128	7.52
344	7.52
161	7.49
298	7.48
454	7.45
456	7.45
277	7.44
91	7.43
356	7.42
229	7.41
333	7.41
326	7.41
369	7.40
430	7.39
435	7.38
35	7.36
228	7.36
429	7.36
117	7.35
291	7.35
313	7.35
280	7.34
460	7.34
482	7.34
343	7.33
425	7.32
473	7.32
287	7.31

Co.No.	pClso.
89	7.25
108	7.25
373	7.25
255	7.23
527	7.23
303	7.22
296	7.22
221	7.21
193	7.21
14	7.20
131	7.19
438	7.19
148	7.18
496	7.18
236	7.17
332	7.17
481	7.16
191	7.16
457	7.14
20	7.14
145	7.13
268	7.13
512	7.13
474	7.13
10	7.11
307	7.11
426	7.11
466	7.10
97	7.08
83	7.08
434	7.08
300	7.08
199	7.07
290	7.06
112	7.05
348	7.05
286	7.03
442	7.03

ES 2 309 095 T3

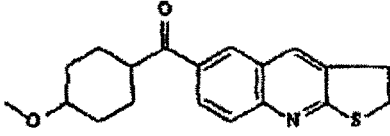
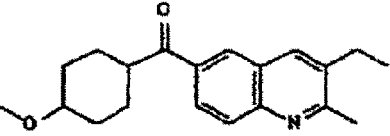
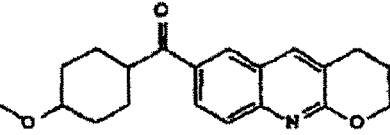
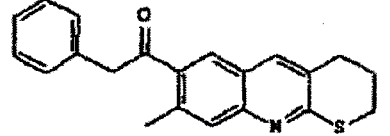
Co. No.	pCI ₅₀
480	7.71
213	7.70
239	7.70
241	7.67
461	7.65
115	7.64
445	7.63

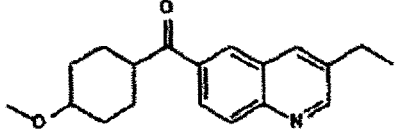
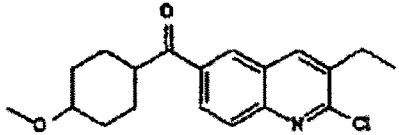
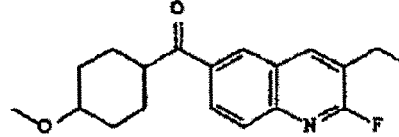
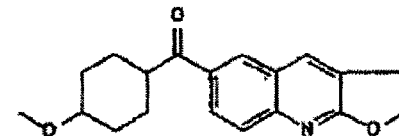
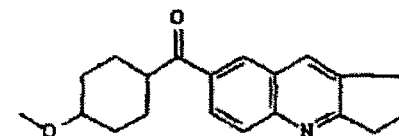
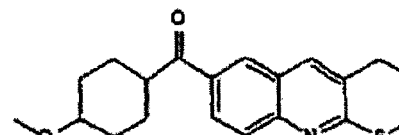
Co. No.	pCI ₅₀
448	7.31
243	7.29
323	7.28
159	7.28
289	7.27
194	7.26
436	7.26

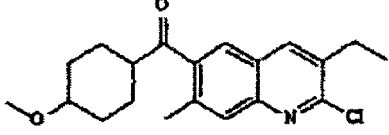
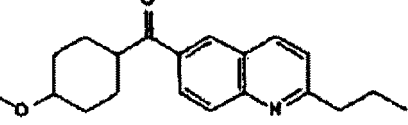
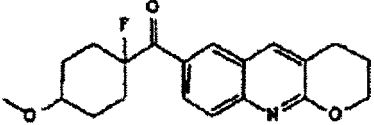
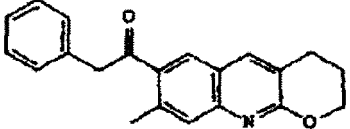
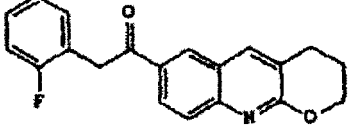
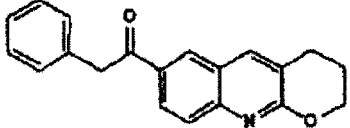
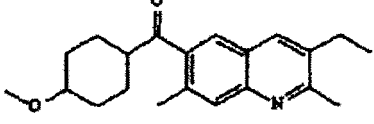
Co. No.	pCI ₅₀
422	7.02
283	7.02
318	7.02
36	7.00
396	7.00

Un grupo particular de compuestos exhibían un valor pCI₅₀ de al menos 8. Este se refiere a los compuestos enumerados en la Tabla 10.

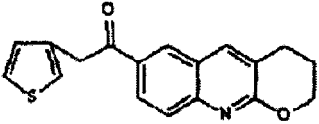
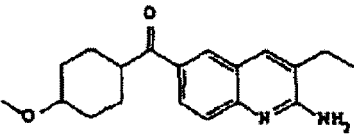
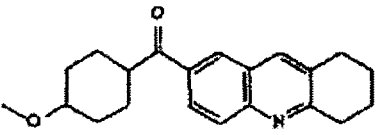
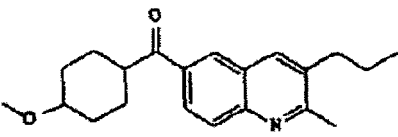
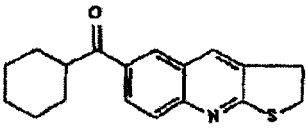
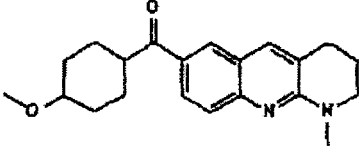
TABLA 10

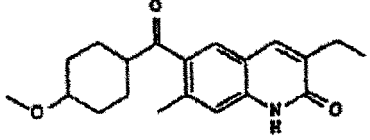
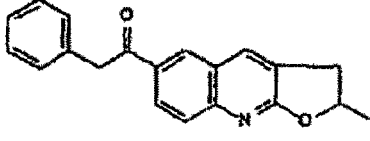
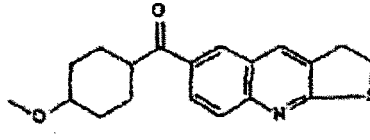
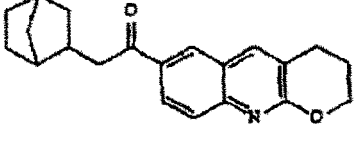
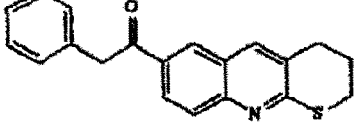
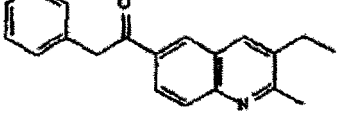
Co. No.	Estructura	pCI ₅₀
416	 (CIS)	8.587
27	 (CIS)	8.527
174	 (CIS)	8.49
506		8.48

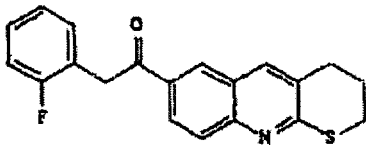
Co. No.	Estructura	pCI50
5 25	 (CIS)	8.45
15 4	 (CIS)	8.4
25 19	 (CIS)	8.38
35 429	 (CIS)	8.38
45 424	 (CIS)	8.355
55 176	 (CIS)	8.33

Co. No.	Estructura	pCI50
210	 <p>(CIS)</p>	8.315
114	 <p>(CIS)</p>	8.28
488	 <p>(CIS)</p>	8.27
504		8.27
477		8.25
432		8.237
214	 <p>(CIS)</p>	8.233

ES 2 309 095 T3

Co. No.	Estructura	pCI50
465		8.145
135	 <p>(CIS)</p>	8.14
420	 <p>(CIS) Hidrocloruro (1:1)</p>	8.135
292	 <p>(CIS)</p>	8.13
427		8.115
208	 <p>(CIS)</p>	8.095

Co. No.	Estructura	pCI50
5 10 15 419	 <p>(CIS)</p>	8.065
20 455		8.055
25 30 418	 <p>(TRANS)</p>	8.045
35 40 497		8.025
45 50 439		8.023
55 60 65 237		8.01

Co. No.	Estructura	pCI50
499		8

Test de alodinia en frío en ratas con una ligación Bennett

Cirugía

Se utilizaron ratas macho SD, que pesaban 240-280 g en el momento de la cirugía.

Para la cirugía, los animales se anestesiaron con Thalamonal (1 ml; subcutáneo) y pentobarbital-sodio (40 mg/kg); intraperitoneal (IP)). El nervio ciático común de la pata trasera izquierda se dejó al descubierto al nivel de la parte media del muslo por disección directa a través del bíceps femoral. En posición proximal a la trifurcación del ciático, se liberaron aproximadamente 7 mm de nervio y se liberó y se realizaron 4 ligaduras flojas con cuerda de tripa crómica 4.0 alrededor del nervio ciático. Se puso gran cuidado en atar las ligaduras de tal manera que el diámetro del nervio estuviera apenas oprimido. Después de la cirugía, los animales recibieron 1,25 mg/kg de naloxona por vía intraperitoneal.

Test de la placa fría

Se realizó el test de la placa fría sobre una placa metálica de 30 x 30 cm con paredes acrílicas transparentes a su alrededor. La placa fría se enfrió a 0,0 (\pm 0,5) $^{\circ}$ C utilizando un enfriador Julabo F25. Para el test, el animal se colocó sobre la placa fría y se midió la duración del levantamiento de ambas patas posteriores izquierda y derecha durante 5 minutos. La diferencia en el tiempo de levantamiento entre la pata ligada y la no ligada se calculó.

Procedimiento de test

Al menos una semana después de la operación, se sometieron los animales al test de la placa fría y se realizó una medida pre-fármaco. Los animales que tenían una diferencia en el tiempo de levantamiento $>$ 25 segundos entre la pata ligada y la no ligada se seleccionaron para el test con el fármaco. Estos animales seleccionados se inyectaron por vía intraperitoneal con un compuesto de la presente invención y se testaron de nuevo después de 60 minutos (test post-fármaco). Los resultados obtenidos durante el test post-fármaco se expresaron como porcentaje de los correspondientes al test pre-fármaco.

Los datos se analizaron en términos del criterio de todo o nada (basado en los resultados de los animales de control), siendo los límites:

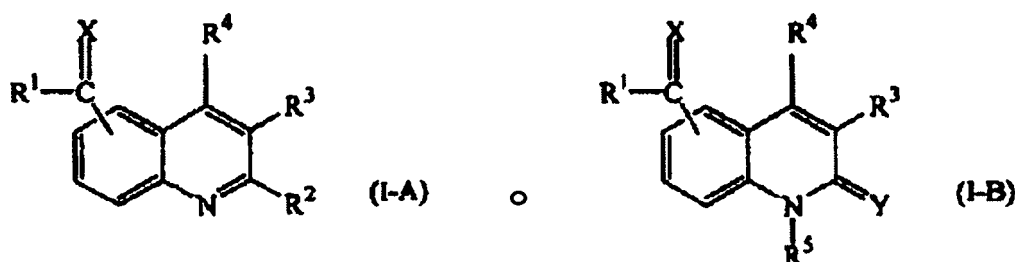
Inhibición: $(\text{post-fármaco/pre-fármaco}) * 100 < 40\%$

Antagonismo: $(\text{post-fármaco/pre-fármaco}) * 100 < 25\%$

El compuesto (27) exhibía antagonismo a una dosis de 2,5 mg/kg de peso corporal.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



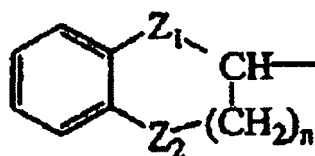
una forma de *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en donde

20 el resto $R^1-C(=X)$ está unido a la posición 6;

X representa O; CH_2 o $N-R^7$, siendo R^7 amino o hidroxilo;

25 R^1 representa alquilo C_{1-6} ; tienilo; quinolinilo; cicloalquilo C_{3-12} o (cicloalquil C_{3-12})alquilo C_{1-6} , en donde el resto cicloalquilo C_{3-12} puede contener opcionalmente un enlace doble y en donde un átomo de carbono en el resto cicloalquilo C_{3-12} puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un resto NR^8 , siendo R^8 hidrógeno, bencilo o alquiloicarbonilo C_{1-6} ; en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C_{1-6} o en un resto cicloalquilo C_{3-12} pueden estar reemplazados opcionalmente por alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , halo, alquiloicarbonilo C_{1-6} , arilo, amino, mono- o di-(alquil C_{1-6})amino, alquiloicarbonilamino C_{1-6} , halo, piperazinilo, piridinilo, morfolinilo, tienilo, o un radical bivalente de fórmula $-O-$, $-O-CH_2-O$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$;

o un radical de fórmula (a-1)



(a-1)

45 en donde

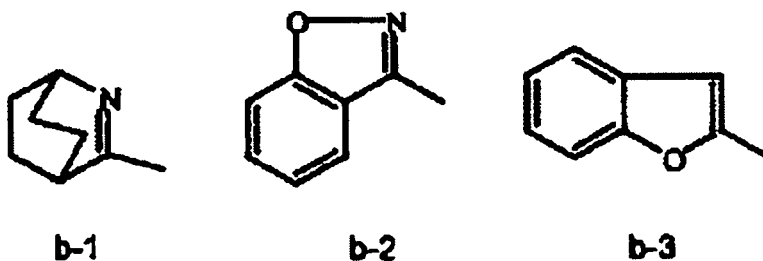
Z_1 es un enlace covalente simple, O, NH o CH_2 ;

Z_2 es un enlace covalente simple, O, NH o CH_2 ;

50 n es un número entero de 0, 1, 2 ó 3;

y en donde cada átomo de hidrógeno en el anillo fenilo puede estar reemplazado opcionalmente de manera independientemente por halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; o

55 X y R^1 pueden tomarse junto con el átomo de carbono al cual están unidos X y R^1 para formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3);



ES 2 309 095 T3

R² representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo-
 xicarbonilo C₁₋₆; alquilcarboniloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆;
 hidroxialquinilo C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)silanoalquinilo C₂₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o
 di(alquiloxi C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; arilo; arilalquilo C₁₋₆; aril-
 alquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilamino C₁₋₆alquilo C₁₋₆; aminocarbonilo sustituido opcionalmente con
 alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆carbonilalquilo C₁₋₆ o piridinilalquilo C₁₋₆;

un heterociclo seleccionado de tienilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, iso-
 xazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente
 sustituido en N con alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo o ditianilo;

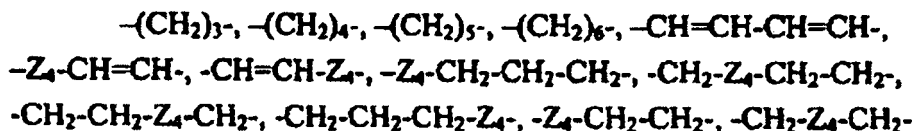
un radical -NH-C(=O)R⁹ en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo
 C₃₋₁₂, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, tienilo, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)ami-
 no, alquiltio C₁₋₆, benciltio, piridiniltio o pirimidiniltio; cicloalquilo C₃₋₁₂; ciclohexenilo; amino; aril-ci-
 cloalquilamino C₃₋₁₂; mono- o di(alquil C₁₋₆)-amino; mono- o di(alquiloxi C₁₋₆carbonilalquil C₁₋₆)amino;
 mono- o di(alquiloxi C₁₋₆-carbonil)amino; mono- o di(alquenil C₂₋₆)amino; mono- o di(arilalquil C₁₋₆)
 amino; mono- o diarilamino; arilalquenilo C₂₋₆; furanil-alquenilo C₂₋₆; piperidinilo; piperazinilo; indolilo,
 furilo, benzofurilo; tetrahidrofurilo; indenilo; adamantilo; piridinilo; pirazinilo; arilo; arilalquiltio C₁₋₆ o un
 radical de fórmula (a-1);

una sulfonamida-NH-SO₂-R¹⁰ en donde R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, mono- o polihaloalquilo C₁₋₆, arilal-
 quilo C₁₋₆, arilalquenilo C₂₋₆, arilo, quinolinilo, isoxazolilo o di(alquil C₁₋₆)amino;

R³ representa hidrógeno; halo, hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquil
 C₁₋₆carbonilo; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; hidroxialqui-
 nilo C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)silanoalquinilo C₂₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxi
 C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; arilo; morfolinilalquilo C₁₋₆ o piperidi-
 nilalquilo C₁₋₆;

R⁴ representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆ carbonilo; alquiloxi-
 carbonilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)
 silanoalquinilo C₂₋₆; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxi C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; mono- o
 di(alquiltio C₁₋₆alquil C₁₋₆)amino; morfolinilalquilo C₁₋₆ o piperidinilalquilo C₁₋₆; o

R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula



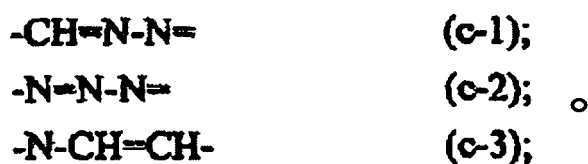
o -CH₂-CH₂-Z₄-, siendo Z₄ O, S, SO₂ o NR¹¹ donde R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo o alquiloxi-car-
 bonilo C₁₋₆; y donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- o -CH₂-CH₂-
 CH₂-CH₂-;

R⁵ representa hidrógeno; cicloalquilo C₃₋₁₂; piperidinilo; oxotienilo; tetrahidrotienilo; arilalquilo C₁₋₆; alqui-
 loxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆carbonilalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un
 radical C(=O)NR_xR_y, en donde R_x y R_y, cada uno de ellos independientemente, son hidrógeno, cicloalquilo
 C₃₋₁₂, alquinilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con ciano, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi-carbonilo
 C₁₋₆, furanilo, pirrolidinilo, benciltio, piridinilo, pirrolilo o tienilo;

Y representa O o S; o

Y y R⁵ pueden considerarse juntos para formar =Y-R⁵-, que representa un radical de fórmula



arilo representa fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, feniloxi, nitro, amino, tio, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, polihaloalquiloxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆, ciano, -CO-R¹², -CO-OR¹³, -NR¹³SO₂R¹², -SO₂-NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)R¹², -C(O)N-R¹³R¹⁴, -SOR¹², -SO₂R¹²; en donde cada R¹², R¹³ y R¹⁴ representan independientemente alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; fenilo, fenilo sustituido con halo, hidroxi, alquilo C₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo u oxazolilo;

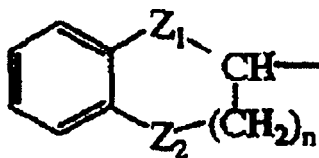
y la posición 7 y 8 puede estar sustituida con R¹⁵ y R¹⁶ en donde uno de R¹⁵ y R¹⁶ o ambos representa(n) alquilo C₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆ o R¹⁵ y R¹⁶ considerados juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,

el resto R¹-C(=X) está unido a la posición 6;

X representa O; CH₂; o N-R⁷ siendo R⁷ amino o hidroxi;

R¹ representa alquilo C₁₋₆; tienilo; quinolinilo; cicloalquilo C₃₋₁₂ o (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₆; en donde el resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede contener opcionalmente un enlace doble y en donde un átomo de carbono en el resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o un resto NR⁸, siendo R⁸ bencilo o alquiloxicarbonilo C₁₋₆; en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C₁₋₆ o en un resto cicloalquilo C₃₋₁₂ pueden estar reemplazados opcionalmente por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxi, alquiloxiC₁₋₆, arilalquiloxiC₁₋₆, halo, arilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiloxicarbonilamino C₁₋₆, halo, piperazinilo, piridinilo, morfolinilo, tienilo o un radical bivalente de fórmula -O- o -O-CH₂-CH₂-O-; o un radical de fórmula (a-1)



a-1

en donde

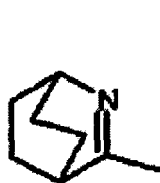
Z₁ es un enlace covalente simple, O o CH₂;

Z₂ es un radical covalente simple, O o CH₂;

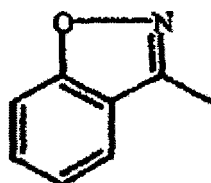
n es un número entero de 0, 1 ó 2;

y en donde cada átomo de hidrógeno en el anillo fenilo puede estar reemplazado opcionalmente de modo independiente por halo o hidroxi;

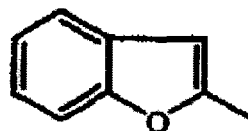
o bien X y R¹ pueden considerarse juntos con el átomo de carbono al cual están unidos X y R¹ para formar un radical de fórmula (b-1), (b-2) o (b-3);



b-1



b-2



b-3

R² representa hidrógeno; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquiltio C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquilo-xicarbonilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; hidroxialquinilo C₂₋₆; tri(alquil C₁₋₆)silanoalquinilo C₂₋₆; amino; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxi C₁₋₆)alquil C₁₋₆amino; mono- o di(alquiltio C₁₋₆)alquil C₁₋₆amino; arilo; arilalquilo C₁₋₆; arilalquinilo C₂₋₆; alquiloxi C₁₋₆alquil-amino C₁₋₆alquilo C₁₋₆;

ES 2 309 095 T3

aminocarbonilo sustituido opcionalmente con alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆; un heterociclo seleccionado de tienilo, furanilo, tiazolilo y piperidinilo, opcionalmente sustituido en N con morfolinilo o tiomorfolinilo;

5 un radical -NH-C(=O)R⁹ en donde R⁹ representa alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con cicloalquilo C₃₋₁₂, alquiloxiC₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, arilo, ariloxi, tienilo, piridinilo, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, alquiltio C₁₋₆, benciltio, piridiniltio o pirimidiniltio; cicloalquilo C₃₋₁₂; ciclohexenilo; amino; arilcicloalquilamino C₃₋₁₂; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆)amino; mono- o di(alquiloxicarbonil C₁₋₆)amino; mono- o di(alquenil C₂₋₆)amino; mono- o di(arilalquil C₁₋₆)amino; mono- o diarilamino; arilalquenilo C₂₋₆; furanilalquenilo C₂₋₆; piperidinilo; piperazinilo; indolilo; furilo; benzofurilo; tetrahidrofurilo; indenilo; adamantilo; piridinilo; pirazinilo; arilo o un radical de fórmula (a-1);

10 una sulfonamida -NH-SO₂-R¹⁰ en donde R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆, mono- o polihaloalquilo C₁₋₆; arilalquilo C₁₋₆ o arilo;

15 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆alquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; o

20 R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -Z₄-CH=CH-, -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂- o -Z₄-CH₂-CH₂-, siendo Z₄ O, S, SO₂ o NR¹¹, en donde R¹¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, bencilo o alquiloxicarbonilo C₁₋₆; y en donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

25 R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH- o -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

30 R⁵ representa hidrógeno; piperidinilo; oxotienilo; tetrahidrotienilo, arilalquilo C₁₋₆; alquiloxicarbonil C₁₋₆alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con un radical C(=O)NR_xR_y, en donde R_x y R_y son cada uno independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₁₂, alquinilo C₂₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con ciano, alquiloxiC₁₋₆ o alquiloxicarbonilo C₁₋₆;

Y representa O o S; o

35 Y y R⁵ pueden considerarse juntos para formar =Y-R⁵- que representa un radical de fórmula



40 arilo representa fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxiC₁₋₆, feniloxi, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino y ciano;

45 y la posición 7 u 8 puede estar sustituida con R¹⁵ y R¹⁶, en donde uno de R¹⁵ y R¹⁶ o ambos representa(n) alquilo C₁₋₆ o R¹⁵ y R¹⁶ considerados juntos pueden formar un radical bivalente de fórmula -CH=CH-CH=CH-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque,

50 X representa O;

R¹ representa alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₁₂ o (cicloalquil C₃₋₁₂)alquilo C₁₋₆, en donde uno o más átomos de hidrógeno en un resto alquilo C₁₋₆ o en un resto cicloalquilo C₃₋₁₂ puede(n) estar reemplazados opcionalmente por alquiloxi C₁₋₆, arilo, halo o tienilo;

55 R² representa hidrógeno; halo; alquilo C₁₋₆ o amino;

R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o

60 R² y R³ pueden considerarse juntos para formar -R²-R³-, que representa un radical bivalente de fórmula -Z₄-CH₂-CH₂-CH₂- o -Z₄-CH₂-CH₂-, siendo Z₄ O o NR¹¹ en donde R¹¹ es alquilo C₁₋₆; y en donde cada radical bivalente está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆; o

R³ y R⁴ pueden considerarse juntos para formar un radical bivalente de fórmula -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

65 R⁵ representa hidrógeno;

Y representa O; y

arilo representa fenilo sustituido opcionalmente con halo.

5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como medicamento.

5. Uso de un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central inducidas por glutamato.

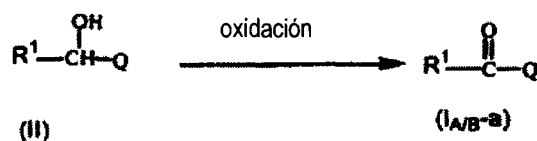
10 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque la enfermedad del sistema nervioso central inducida por glutamato es adicción o abstinencia de drogas (dependencia, tolerancia a opioides, retirada de opioides), lesiones hipóxicas, anóxicas o isquémicas (ataque isquémico, parada cardíaca), dolor (dolor neuropático, dolor inflamatorio, hiperalgesia), hipoglucemia, enfermedades relacionadas con deterioro neuronal, traumatismo cerebral, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, mielopatía, demencia, ansiedad, esquizofrenia, depresión, cognición deteriorada, amnesia, trastornos bipolares, trastornos de la conducta, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta (de Alzheimer y vascular), enfermedad de Cuerpos de Lewy, delirio o confusión, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, síndrome de Down, epilepsia, envejecimiento, Esclerosis Lateral Amiotrófica, esclerosis múltiple, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y complejo afín al SIDA (ARC)).

20 7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en las reivindicaciones 1 a 3.

25 8. Un proceso de preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en las reivindicaciones 1 a 3.

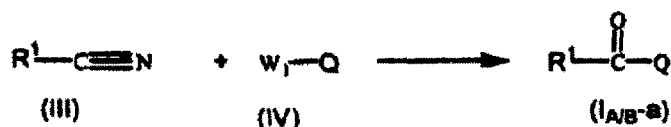
9. Un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (IA) o (IB) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por

30 a) oxidar un compuesto intermedio de fórmula (II) en presencia de un agente oxidante adecuado



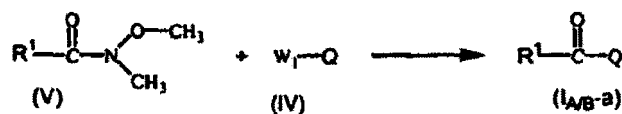
40 con R¹ como se define en la reivindicación 1 y representando Q el resto quinolina o quinolinona de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B); o

b) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (III) con un compuesto intermedio de fórmula (IV)



50 con R¹ como se define en la reivindicación 1, representando Q el resto quinolina o quinolinona de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B) y siendo W₁ un grupo lábil adecuado; o

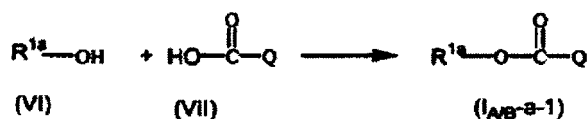
55 c) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (V) con un compuesto intermedio de fórmula (IV)



65 con R¹ como se define en la reivindicación 1, representando Q el resto quinolina o quinolinona de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B), siendo W₁ un grupo lábil adecuado; o

d) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VI) con un compuesto intermedio de fórmula (VII) en presencia de un ácido adecuado

5



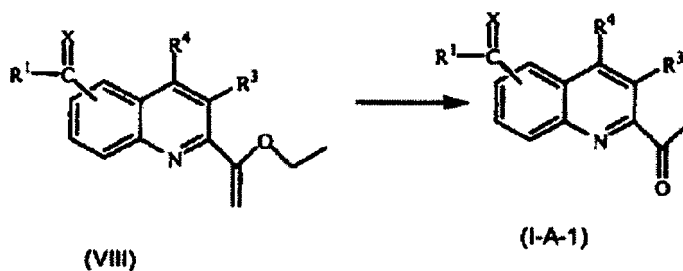
10

definiéndose R^{1a} como R¹ de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición de que R¹ está unido al resto carbonilo por la vía de un átomo de oxígeno y representado Q el resto quinolina o quinolinona de un compuesto de fórmula (I-A) o (I-B); o

15

e) hacer reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (VIII) en presencia de un ácido adecuado

20



25

30

definiéndose R¹, X, R³ y R⁴ como en la reivindicación 1;

35

y, si se desea, convertir compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) unos en otros siguiendo transformaciones conocidas en la técnica; y ulteriormente, si se desea, convertir los compuestos de fórmula (I-A) o (I-B) en una sal de adición de ácido terapéuticamente activa y no tóxica por tratamiento con un ácido, o inversamente, convertir la forma de sal de adición de ácido en la base libre por tratamiento con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isómeras, aminas cuaternarias o formas de N-óxido de los mismos.

40

45

50

55

60

65