

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 186**

(51) Int. Cl.:

C07D 285/10 (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/433** (2006.01)**A61K 31/4436** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03781311 .0**(96) Fecha de presentación : **07.10.2003**(97) Número de publicación de la solicitud: **1551818**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

(54) Título: **Dióxidos de tiadiazol y monóxidos de tiadiazol como ligandos de los receptores de quimioquinas CXC y CC.**

(30) Prioridad: **09.10.2002 US 417371 P**

(73) Titular/es: **Schering Corporation
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07083-0530, US
Pharmacopeia, Inc.**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2009

(72) Inventor/es: **Taveras, Arthur, G.;
Chao, Jianhua;
Biju, Purakkattle, J.;
Yu, Younong;
Fine, Jay, S.;
Hipkin, William;
Aki, Cynthia, J.;
Merritt, J., Robert;
Li, Ge;
Baldwin, John, J.;
Lai, Gaifa;
Wu, Minglang y
Hecker, Evan, A.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2009

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Dióxidos de tiadiazol y monóxidos de tiadiazol como ligandos de los receptores de quimioquinas CXC y CC.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de dióxido de tiadiazol y monóxido de tiadiazol sustituidos novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y el uso de los compuestos y formulaciones para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades mediadas por quimioquinas CXC y CC.

10 Antecedentes de la invención

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una gran variedad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, neutrófilos y células endoteliales a los sitios de inflamación y crecimiento tumoral. Existen dos clases principales de quimioquinas, las quimioquinas CXC y las quimioquinas CC. La clase depende de si las dos primeras cisteínas están separadas por un solo aminoácido (quimioquinas CXC) o son adyacentes (quimioquinas CC). Las quimioquinas CXC incluyen, pero no están limitadas a, interleuquina-8 (IL-8), proteína 1 activadora de neutrófilos (NAP-1), proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, GCP-2, IP-10, MIG y PF4. Las quimioquinas CC incluyen, pero no están limitadas a, RANTES, MIP-1 α , MIP-2 β , 20 proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), MCP-2, MCP-3, CCL19, CCL21 y eotaxina. Los miembros individuales de las familias de quimioquinas son conocidos por unirse al menos a un receptor de quimioquina, uniéndose las quimioquinas CXC generalmente a los miembros de la clase de receptores CXCR, y las quimioquinas CC a los miembros de la clase de receptores CCR. Por ejemplo, IL-8 se une a los receptores CXCR-1 y CXCR-2.

Puesto que las quimioquinas CXC promueven la acumulación y la activación de neutrófilos, estas quimioquinas han sido implicadas en una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos incluidos la psoriasis y la artritis reumatoide. Baggolini *et al.*, FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller *et al.*, Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992). Oppenheim *et al.* Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz *et al.*, J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly *et al.*, Lancet 341, 643 (1993).

30 Las quimioquinas ELRCXC incluidas IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, y ENA-78 (Strieter *et al.* 1995 JBC 270 pág. 27348-57) también han sido implicadas en la inducción de la angiogénesis tumoral (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos). Se cree que todas estas quimioquinas ejercen sus acciones uniéndose al receptor CXCR2 acoplado a la proteína G de 7 dominios transmembrana (también conocida como IL-8RB), mientras que IL-8 también se une a CXCR1 (también conocida como IL-8RA). De este modo, su actividad angiogénica es debida a su unión a, y a la activación de CXCR2, y posiblemente de CXCR1 para IL-8, expresada sobre la superficie de las células endoteliales vasculares (CE) en los vasos circundantes.

40 Se ha demostrado que muchos tipos de tumores diferentes producen quimioquinas ELRCXC y su producción ha sido correlacionada con un fenotipo más agresivo (Inoue *et al.* 2000 Clin Cancer Res 6 pág. 2104-2119) y una escasa prognosis (Yoneda *et. al.* 1998 J Nat Cancer Inst 90 p. 447-454). Las quimioquinas son factores quimiotácticos potentes y se ha demostrado que las quimioquinas ELRCXC inducen quimiotaxis de las CE. Así, estas quimioquinas inducen probablemente la quimiotaxis de las células endoteliales hacia su sitio de producción en el tumor. Ésta puede ser una etapa crítica en la inducción de la angiogénesis por el tumor. Los inhibidores de CXCR2 o los inhibidores duales 45 de CXCR2 y CXCR1 inhibirán la actividad angiogénica de las quimioquinas ELRCXC y por lo tanto bloquearán el crecimiento del tumor. Esta actividad antitumoral se ha demostrado para los anticuerpos contra IL-8 (Arenberg *et al.* 1996 J Clin Invest 97 pág. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg *et al.* 1998 J Clin Invest 102 pág. 465-72), y GRO α (Haghnegahdar *et al.* J. Leukoc Biology 2000 67 pág.. 53-62).

50 También se ha demostrado que muchas células tumorales expresan CXCR2 y de este modo las células tumorales pueden estimular también su propio crecimiento cuando secretan quimioquinas ELRCXC. Así, junto con el descenso de la angiogénesis, los inhibidores de CXCR2 pueden inhibir directamente el crecimiento de las células tumorales.

Por tanto, los receptores de quimioquina CXC representan dianas prometedoras para el desarrollo de agentes anti-inflamatorios y anti-tumorales novedosos.

60 Schostarez *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1996), 6 (18), 2187-2192 describen 1,2,5-tiadiazol-1-oxidos 3,4-disustituidos como abridores del canal de potasio.

Hoffman *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry (1983), 26 (2), 140-144 describen 1,2,5-tiadiazol-1-oxidos 3,4-disustituidos como inhibidores del receptor H₂ de histamina.

65 El documento DE-A 09 655 describe 1,2,5-tiadiazol-1-oxidos y 1,1-dioxidos 3,4-disustituidos como agentes vasodilatadores y antihipertensores.

El documento EP-A 099 121 describe 1,2,5-tiadiazol-1-oxidos y 1,1-dioxidos 3,4-disustituidos como inhibidores del receptor de histamina H₂.

ES 2 321 186 T3

Cardelús *et al.*, Journal Of Heterocyclic Chemistry (1998), 35 (2), 297-300 describen la síntesis de 1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxidos 3,4-disustituidos.

5 Karady *et al.*, Heterocycles (1981), 16 (9), 1561-1564 describen la síntesis de 1,2,5-tiadiazol-1-oxidos 3,4-disustituidos.

Wen *et al.*, Journal of Organic Chemistry (1975), 40 (19), 2743-2748 describen la química de derivados 3,4-disustituidos de 1,2,5-tiadiazol-1,1-dioxido.

10 El documento WO-A-03/057676 describe pirazinodionas 3,4-disustituidas como antagonistas del receptor de quimioquina CXC.

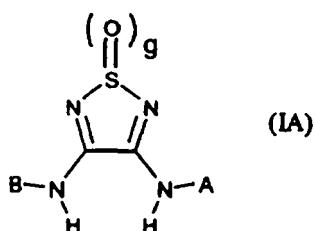
El documento WO-A-01164208 describe dianilino escuaratos como antagonistas del receptor de IL-8.

15 El documento WO-A-03/031440 describe compuestos de maleimida 3,4-disustituidos como antagonistas del receptor de quimioquina CXC.

20 Persiste la necesidad de compuestos que sean capaces de modular la actividad en los receptores de quimioquina CXC. Por ejemplo, las condiciones asociadas con un aumento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de los subgrupos de neutrófilos y células T en el sitio inflamatorio y del crecimiento de tumores) podrían ser beneficiadas por compuestos que son inhibidores de la unión al receptor de IL-8.

Compendio de la invención

25 Esta invención proporciona compuestos novedosos de fórmula IA:



40 y las sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., sodio o calcio) y sus solvatos, donde A y B se definen más abajo.

45 Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas en un paciente que necesite tal tratamiento.

Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por CXCR1 y/o CXCR2 en un paciente que necesite tal tratamiento.

50 Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por CCR7 en un paciente que necesite tal tratamiento.

55 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento.

60 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el sarcoma de Kaposi, el melanoma, el carcinoma gástrico, y el carcinoma de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento.

65 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el melanoma, el carcinoma gástrico, y el carcinoma de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento.

ES 2 321 186 T3

Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un agente anticanceroso seleccionado del grupo que consiste en: (a) agentes que afectan a los microtúbulos,

5 (b) agentes antineoplásicos, (c) agentes anti-angiogénesis, o (d) inhibidores del receptor quinasa de VEGF, (e) anticuerpos contra el receptor de VEGF, (f) interferón, y g) radiación. El compuesto de fórmula IA se puede administrar simultáneamente o sucesivamente al agente anticanceroso.

10 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un (usualmente 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: gencitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Citoxano®), temozolomida, y Vincristina.

15 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente al agente que afecta a los microtúbulos, p. ej., paclitaxel.

20 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente a al menos un (usualmente 1) agente seleccionado del grupo que consiste en: (1) agentes antineoplásicos, (2) agentes que afectan a los microtúbulos, y (3) agentes anti-angiogénesis.

25 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis en un paciente que necesite tal tratamiento.

30 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la enfermedad ocular angiogénica (p. ej., la inflamación ocular, la retinopatía de prematuros, la retinopatía diabética, la degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, y neovascularización corneal) en un paciente que necesite tal tratamiento.

35 Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar a una enfermedad o condición mediada por quimioquinas (p. ej., CXCR1 y/o CXCR2, o CCR7) seleccionada del grupo que consiste en: dolor agudo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, 40 enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, ictus, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto contra anfitrión (es decir, enfermedad de injerto contra anfitrión), rechazo de aloinjertos (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo, y rechazo de aloinjertos crónico), malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, torceduras, desgarros, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis 45 obliterante (es decir, síndrome de broquiolitis obliterante), bronquitis crónica, cor pulmonar, disnea, enfisema, hiper-capnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), erlicosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, desequilibrio en la ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados, gota, enfermedad hepática alcohólica, 50 lupus, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión por reperfusión en trasplantes, rechazo temprano de trasplantes (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo), hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, síndromes antifosfolípidos, anemia aplásica, sordera autoinmunitaria (incluida, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia ovárica autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, 55 trombocitopenia autoinmunitaria, penfigoide bulloso, vasculopatía crónica por aloinjerto, polineuropatía desmielinizante inflamatoria, cirrosis, cor pneumoniae, crioglobulinemia, dermatomiositis, diabetes, autoinmunidad inducida por fármacos, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibróticas, gastritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, enfermedad de Gullain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepati-

ES 2 321 186 T3

tis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, cistitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano, autoinmunidad inducida por metales, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, miocarditis (incluida miocarditis viral), miositis, Neuropatías (incluidos, por ejemplo, neuropatía por IgA, neuropatía membranosa e neuropatía idiopática), síndrome nefrítico, neuritis óptica, pancreatitis, hemoglobulinuria nocturna paroxística, pénfigo, polimialgia, autoinmunidad postinfecciosa, cirrosis biliar primaria, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, fenómeno de Rainaud, síndrome de Reiter, lesión por reperfusión, escleritis, esclerodermia, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias (tales como, por ejemplo, anemias), enfermedad autoinmunitaria asociada con el implante de silicona, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombocitopenia, mileitis transversa, nefritis tubulointersticial, uveitis, síndromes asociados a vasculitis (tales como, por ejemplo, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), y Vitílico en un paciente que necesite tal tratamiento.

Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por CXCR1 y/o CXCR2 seleccionada del grupo que consiste en: dolor agudo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, ictus, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto contra anfitrión (es decir, enfermedad de injerto contra anfitrión), rechazo de aloinjertos (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo, y rechazo de aloinjertos crónico), malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoarthritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, el sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, torceduras, desgarros, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, la enfermedad ocular angiogénica, la inflamación ocular, la retinopatía de prematuros, la retinopatía diabética, la degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, desequilibrio en la ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión por reperfusión en trasplantes, rechazo temprano de trasplantes (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo) en un paciente que necesite tal tratamiento.

Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por CCR7 o seleccionada del grupo que consiste en: inflamación aguda, inflamación crónica, dolor inflamatorio agudo, dolor agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, rechazo de aloinjertos agudo, síndrome de fatiga respiratoria aguda, enfermedad respiratoria de adultos, hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad ocular angiogénica, síndromes antifosfolípidos, anemia aplásica, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, sordera autoinmunitaria (incluida, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia ovárica autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, bronquiolitis, síndrome de broquiolitis obliterante, penfigoide bulloso, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), cáncer, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, rechazo de aloinjertos crónico, vasculopatía crónica por aloinjerto, bronquitis crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, sinusitis crónica, cirrosis, vasculitis del SNC, EPOC, Cor pneumoniae, enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, artritis inducida por cristales, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, dermatomiositis, diabetes, retinopatía diabética, autoinmunidad inducida por fármacos, disnea, enfisema, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibroticas, gastritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto vs anfitrión, enfermedad de Graves, enfermedad de Gullain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, inflamación inducida por hipoxia, hipercapnea, hiperinflación, hipofisitis, hipoxia, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis intersticial, neumonitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano, autoinmunidad inducida por metales, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, miocarditis incluidosmiocarditis viral, miositis, neuropatías (incluidas, por ejemplo, neuropatía por IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática), síndrome nefrítico, inflamación ocular, neuritis óptica, osteoartritis, pancreatitis, hemoglobulinuria nocturna paroxística, pénfigo, polimialgia, polimiositis, autoinmunidad postinfecciosa, fibrosis pulmonar, cirrosis biliar primaria, psoriasis, pruritis, artritis reumatoide, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, fenómeno de Rainaud, síndrome de Reiter, lesión por reperfusión, reestenosis, sarcoidosis, escleritis, esclerodermia, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias (tales como, por ejemplo, anemias), enfermedad autoinmunitaria asociada con el implante de silicona, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombo-

citopenia, trombosis, mileitis transversa, nefritis tubulointersticial, colitis ulcerativa, uveitis, vasculitis y síndromes asociados a vasculitis (tales como, por ejemplo, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), y vitíligo en un paciente que necesite tal tratamiento.

5 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas (p. ej. una quimioquina CXC, o CC) en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un (usualmente 1) medicamento distinto (p. ej., un fármaco, agente o sustancia terapéutica) útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por 10 quimioquinas.

Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar 15 dicho medicamento combinado con al menos un (usualmente 1) medicamento distinto (p. ej., un fármaco, agente o sustancia terapéutica) seleccionado del grupo que consiste en:

a) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad;

20 b) fármacos antiinflamatorios no esteroideos;

c) inhibidores selectivos de COX-2;

d) inhibidores de COX-1;

25 e) inmunosupresores;

f) esteroides;

30 g) modificadores de la respuesta biológica; y

h) otros agentes o sustancias terapéuticas antiinflamatorias útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimioquinas.

35 Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad pulmonar (p. ej., EPOC, asma o fibrosis quística) en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un (usualmente 1) compuesto seleccionado del 40 grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas del adrenoceptor β -2, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteínil leucotrieno, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, antagonistas A2 de adenosina, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de la adherencia celular, y hormonas de crecimiento.

50 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar esclerosis múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azotriprina, mitoxantrona, inhibidores de quimioquinas, e inhibidores selectivos de CB2,

55 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, lefunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etonercpt, e infliximab.

60 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento.

65 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores (p. ej., metotrexato, ciclosporina, lefunimida y sulfasalazina), esteroides (p. ej., betame-

tasona, cortisona y dexametasona), inhibidores de PDE IV, compuestos anti-TNF- α , inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimioquinas, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

5 Esta invención también proporciona el uso de al menos un compuesto (usualmente 1) de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el ictus y la lesión por reperfusión cardíaca en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en agentes trombolíticos (p. ej., tenecteplasa, TPA, alteplasa), agentes antiplaquetarios (p. ej., gpIIb/IIIa), antagonistas (p. ej., 10 abciximab y eftiifbatida), anticoagulantes (p. ej., heparina), y otros compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el ictus y la lesión por reperfusión cardíaca en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tenecteplasa, 15 TPA, alteplasa, abciximab, eftiifbatida, y heparina.

20 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la psoriasis en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inmunosupresores (p. ej., metotrexato, ciclosporina, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (p. ej., β -metasona) y compuestos anti-TNF- α (p. ej., etoncept e infliximab).

25 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la EPOC en un paciente que necesite tal tratamiento.

30 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar dolor agudo en un paciente que necesite tal tratamiento.

35 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio agudo en un paciente que necesite tal tratamiento.

40 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio crónico en un paciente que necesite tal tratamiento.

45 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el dolor neuropático en un paciente que necesite tal tratamiento.

50 Esta invención también proporciona el uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar la artritis en un paciente que necesite tal tratamiento.

55 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable.

60 Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) agente, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor diferente descrito anteriormente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

65 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier radical, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Asimismo, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo son permisibles si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

ES 2 321 186 T3

A no ser que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la presente memoria y reivindicaciones. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término se aplica por sí mismo o combinado con otros términos. Por ejemplo, la definición de "alquilo" también se aplica a la porción "alquílica" de "alcoxi".

5 "Una cantidad eficaz" significa una cantidad terapéuticamente aceptable (es decir, la cantidad que proporciona el efecto terapéutico deseado).

10 "Al menos uno" significa uno o más (p. ej., 1-3, 1-2, o 1).

15 "Bu" representa butilo.

20 "Bn" representa bencilo.

25 "Composición" incluye un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

30 "Et" representa etilo.

35 "Combinado con" según se utiliza para describir la administración de un compuesto de fórmula IA con otros medicamentos en el uso de acuerdo con esta invención, significa que los compuestos de fórmula IA y los otros medicamentos se administran sucesivamente o simultáneamente en formas de dosificación separadas, o se administran simultáneamente en la misma forma de dosificación.

40 "Mamífero" incluye un ser humano, y preferiblemente significa un ser humano.

45 "Paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos, preferiblemente seres humanos.

50 "Ph", según se utiliza en las estructuras de la presente memoria, representa fenilo.

55 "Pr" representa propilo.

60 "Profármaco" representa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto de origen de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. T. Higuchi y V. Stella, proporcionan un estudio completo en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., en Bio-reversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, incorporándose ambas en la presente memoria como referencia.

65 "Alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

70 "Alcoxi" significa un grupo alquil-O- donde alquilo se define como antes. Los ejemplos no limitantes de los grupos alcoxi incluyen: metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi y n-butoxi. El enlace con el radical de origen es a través del oxígeno etérico.

75 "Alquenilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: etenilo, propenilo, n-buteno, 50 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

80 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y de 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, y decinilo.

85 "Arilo" significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático, donde al menos un anillo es aromático, que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, y preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo adecuados incluyen: fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antracenilo, y fluorenilo.

90 "Arilalquilo" significa un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, donde el grupo alquilo está unido al radical de origen. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, fenetilo y naftilenilmétilo.

95 "Bn" representa bencilo.

ES 2 321 186 T3

“Cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 10 (p. ej., de 3 a 7) átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono, y que tienen de uno a tres anillos. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalquilo incluyen: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, y adamantilo.

5

“Cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquilo unido al radical de origen a través de un grupo alquilo. Los ejemplos no limitantes incluyen: ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

10 “Cicloalquenilo” significa un sistema anular mono- o multicíclico no aromático que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los anillos cicloalquenílicos preferidos tienen de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalquilo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y norbornenilo.

15 “Et” representa etilo.

15 “Halo” significa grupos flúor, cloro, bromo, o yodo. Son preferidos flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro.

20 “Halógeno” significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Son preferidos flúor, cloro o bromo, y son más preferidos flúor y cloro.

“Haloalquilo” significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se remplaza por un grupo halo definido anteriormente.

25 “Heterociclico” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico saturado no aromático (es decir, un anillo o sistema anular carbocíclico saturado) que comprende de 3 a 10 átomos anulares (p. ej., de 3 a 7 átomos anulares), preferiblemente de 5 a 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o combinado. No existen átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema anular. Los heterociclos preferidos tienen de 5 a 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclico significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente en forma de átomo anular. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclico se puede oxidar opcionalmente al N-oxido, S-oxido o S,S-dioxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de los anillos heterocíclicos monocíclicos incluyen: piperidilo, piroolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, y tetrahidrotiopiranilo.

35 Se pretende que el término grupo con funcionalidad ácida heterocíclico incluya grupos tales como, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, y similares.

40 “Heteroarilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente de 5 a 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o combinado. Los heteroarilos preferidos contienen de 5 a 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como átomo anular. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo se puede oxidar opcionalmente al correspondiente N-oxido. Los ejemplos no limitantes de los heteroarilos incluyen: piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, y benzotiazolilo.

45 “Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, donde el enlace al radical principal es a través del grupo alquilo.

50 Los N-óxidos se pueden formar sobre un nitrógeno terciario presente en un sustituyente R, o sobre =N- en un sustituyente anular heteroaráslico y están incluidos en los compuestos de fórmula IA.

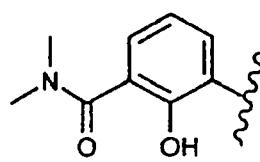
55 Como es bien conocido en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo concreto donde no se representa ningún radical en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de este enlace al átomo. Por ejemplo:

60

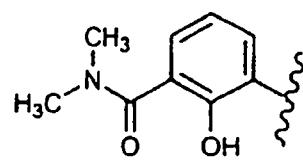
65

ES 2 321 186 T3

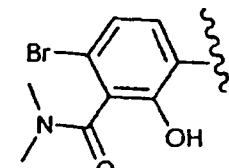
5



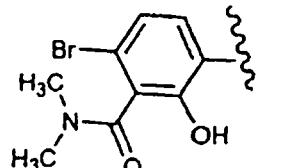
representa



10

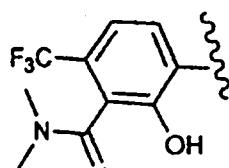


representa

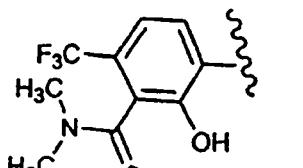


15

20

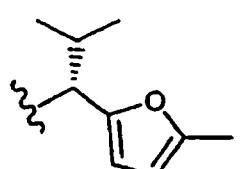


representa

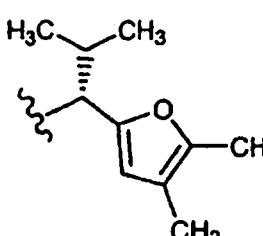


25

30

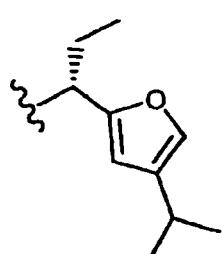


representa

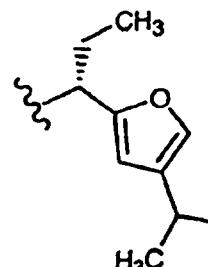


35

40

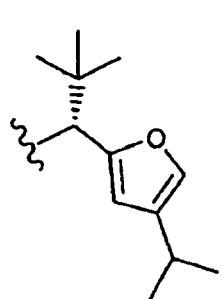


representa

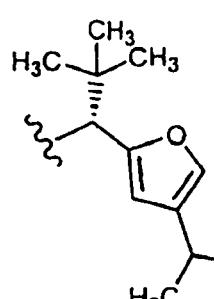


45

50



representa

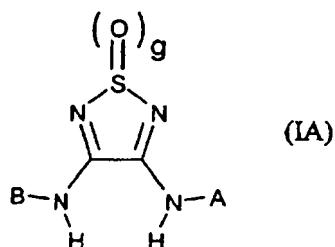


55

60

ES 2 321 186 T3

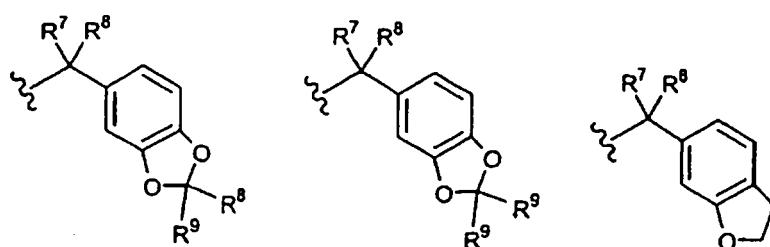
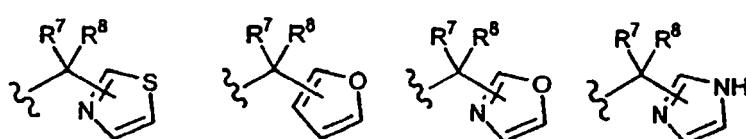
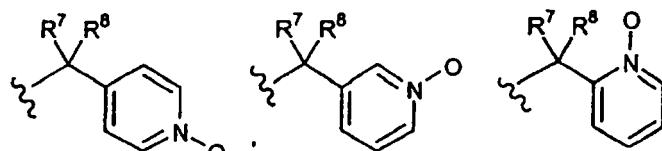
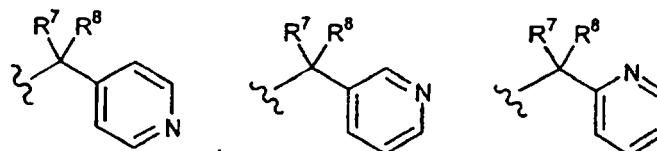
Los compuestos de esta invención están representados mediante la fórmula IA:



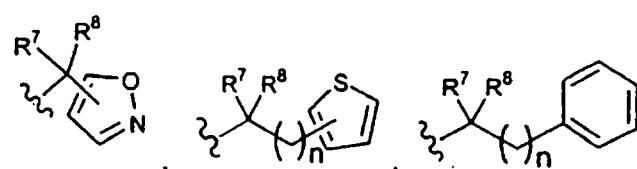
15 y las sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., sal de sodio o calcio) y sus solvatos, donde:

A se selecciona del grupo que consiste en:

20 (1)



ES 2 321 186 T3



10

15

20

25

30

35

40

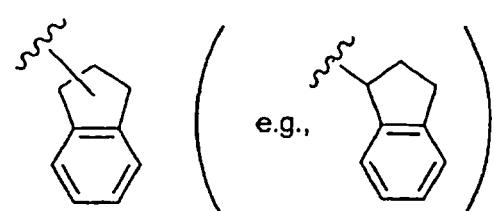
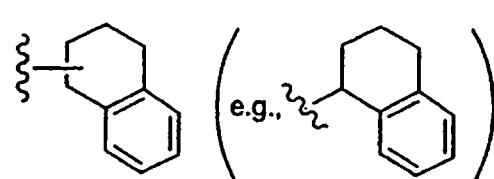
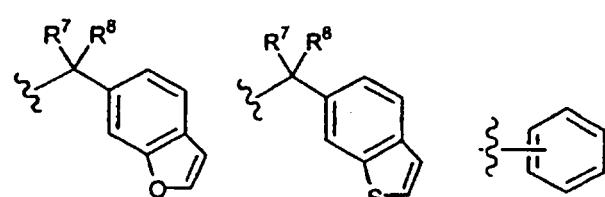
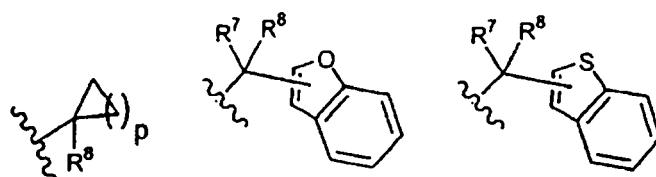
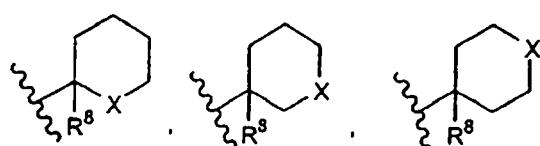
45

50

55

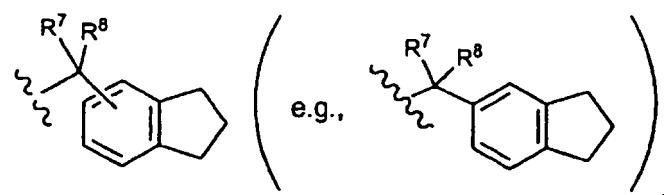
60

65



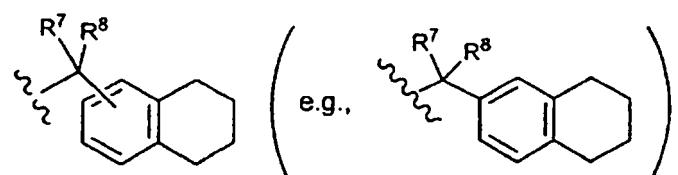
ES 2 321 186 T3

5



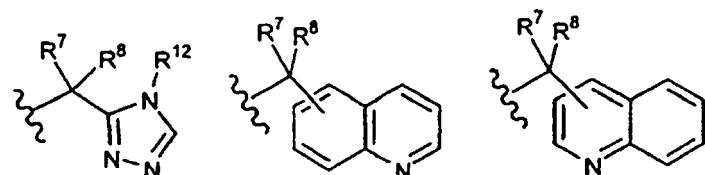
10

15



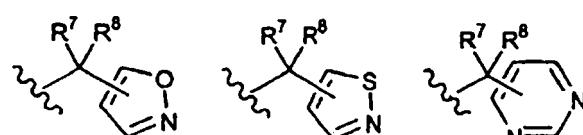
20

25



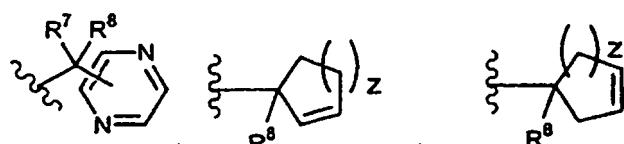
30

35



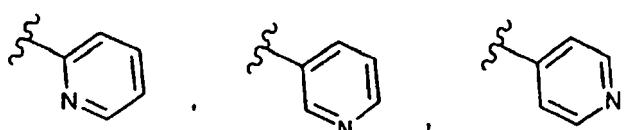
40

45



50

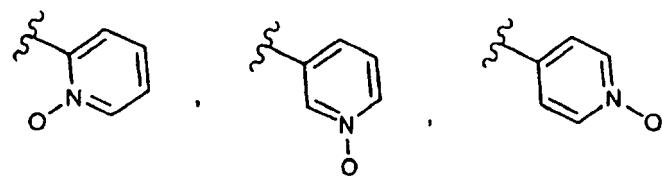
55



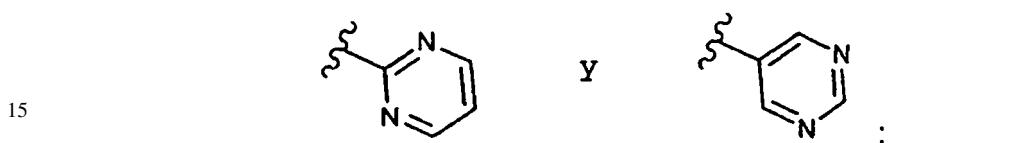
60

65

ES 2 321 186 T3

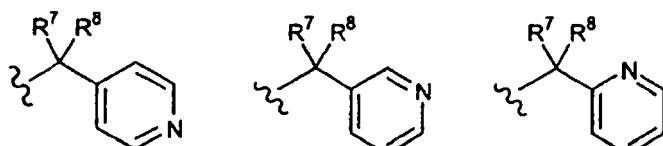


10

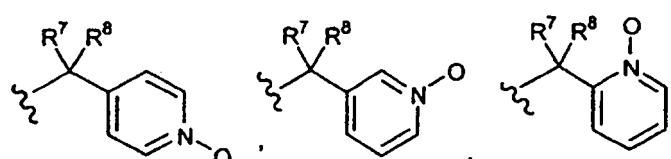


20

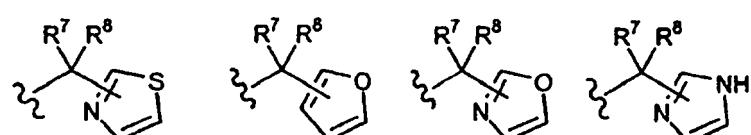
(2)



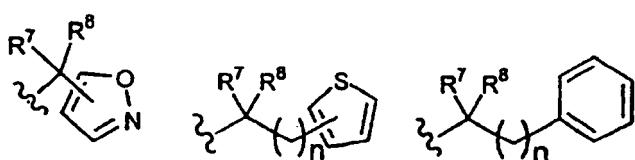
30



40

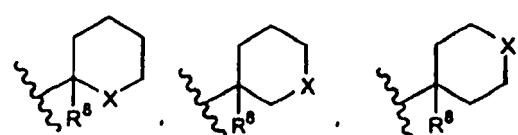


50



55

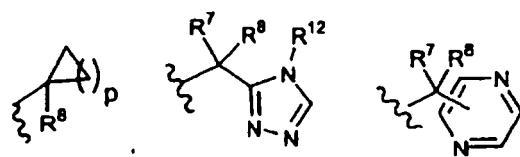
60



65

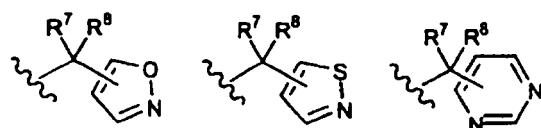
ES 2 321 186 T3

5



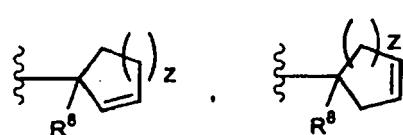
10

15

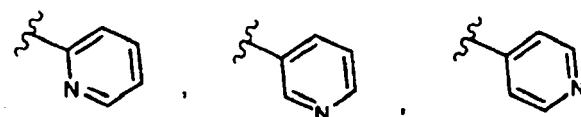


20

25

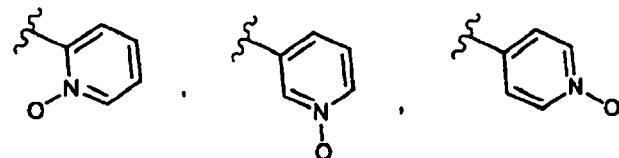


30



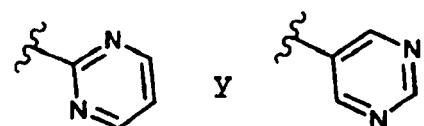
35

40



45

50



55 donde los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^o;

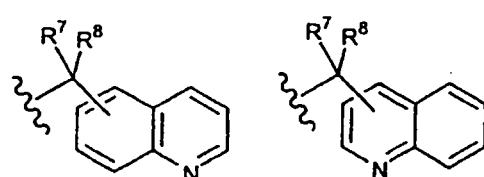
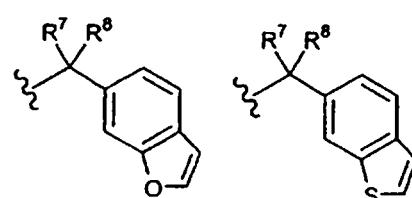
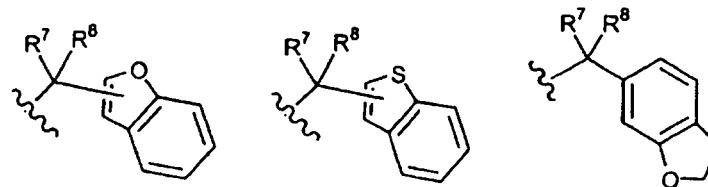
60

65

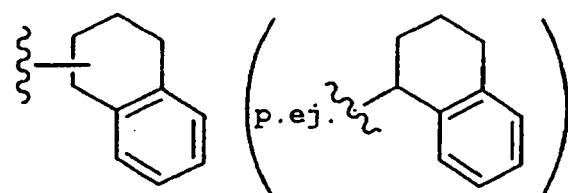
ES 2 321 186 T3

(3)

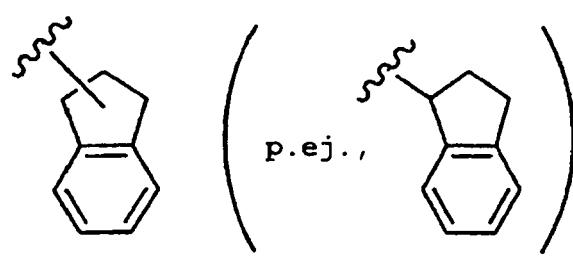
5



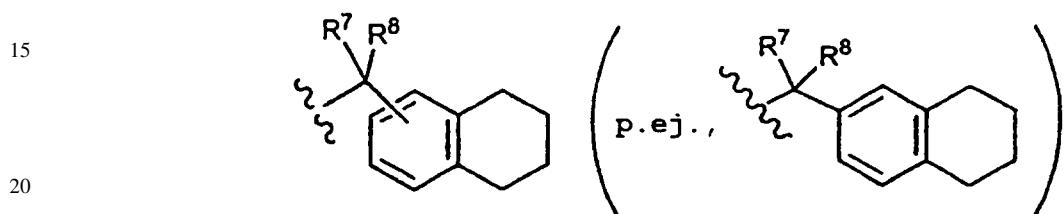
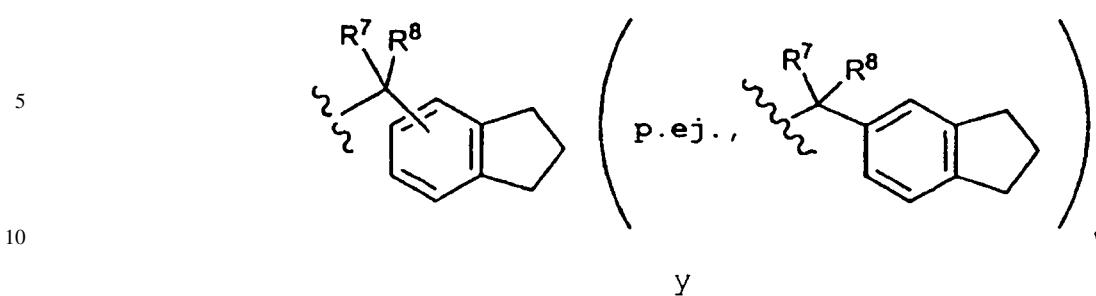
40



50

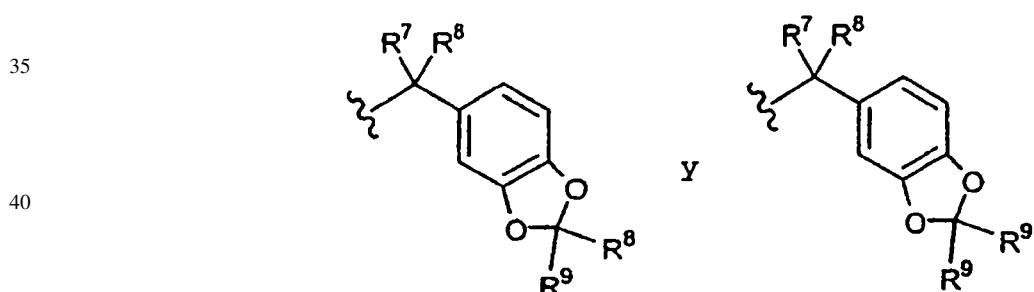


65



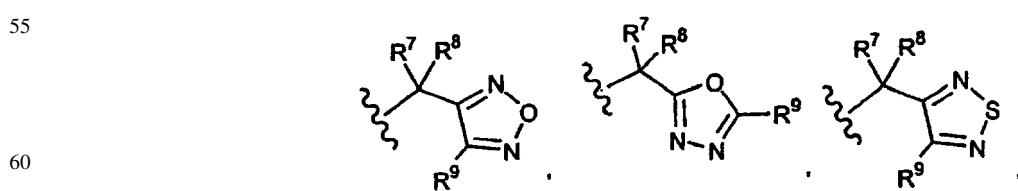
25 donde uno o ambos de los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

30 (4)



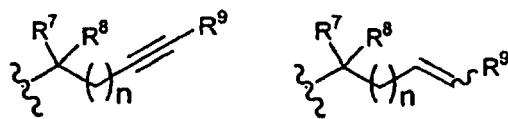
donde los anillos fenílicos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y

50 (5)

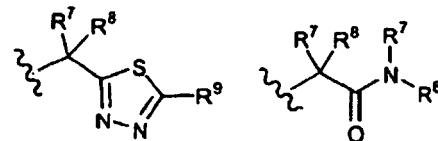


ES 2 321 186 T3

5



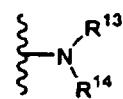
10



15

Y

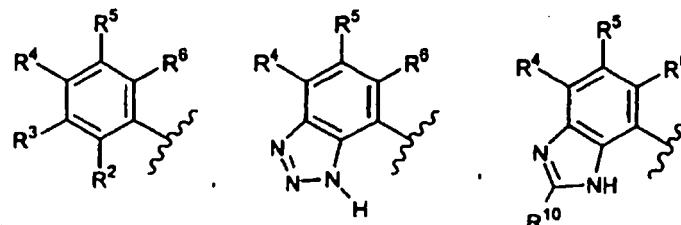
20



25

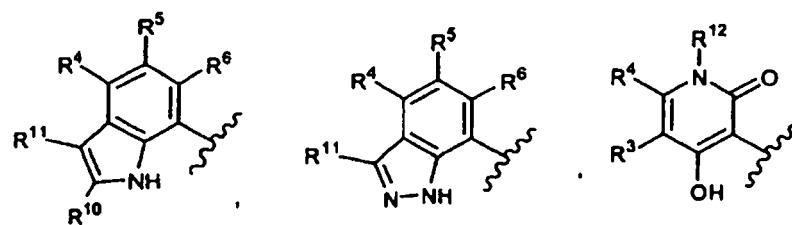
B se selecciona del grupo que consiste en

30



35

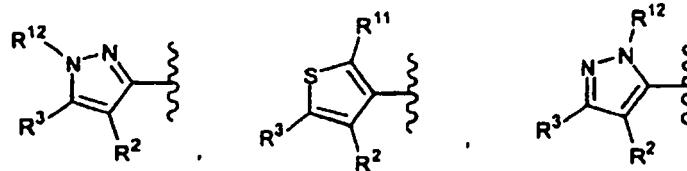
40



45

50

55

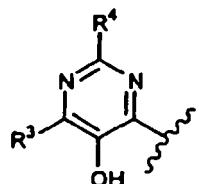
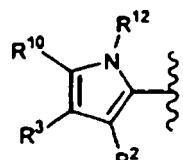
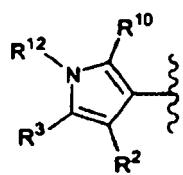


60

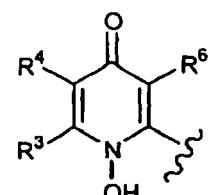
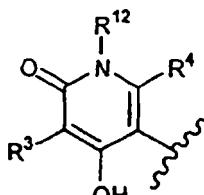
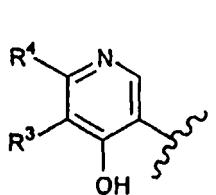
65

ES 2 321 186 T3

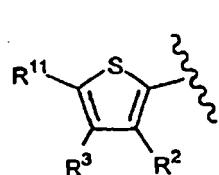
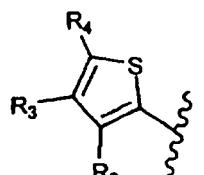
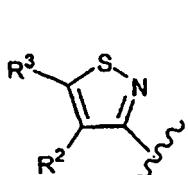
5



10



15



20

n es de 0 a 6;

35 p es de 1 a 5;

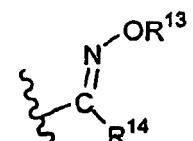
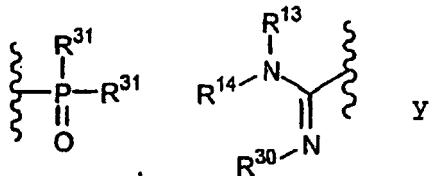
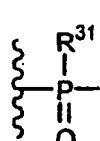
X es O, NR¹⁸, o S;

40 Z es de 1 a 3;

R² se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, -C(O)OH, -SH, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, d-C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NHOR¹³, -C(O)NR¹³OH, -S(O)₂OH, -OC(O)R¹³, un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida no sustituido, y un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heterocíclico con funcionalidad ácida sustituido estando seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

45 cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo sustituido con 1 a 4 grupos alquilo (preferiblemente grupos alquilo C₁ a C₆) donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente entre, cicloalquilo no sustituido, alcoxi, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₁₎NR¹³R¹⁴, -SO₍₁₎R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido,

55



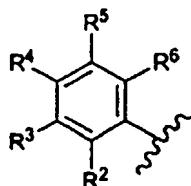
60

65 donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; o

ES 2 321 186 T3

R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos en el sustituyente fenílico B

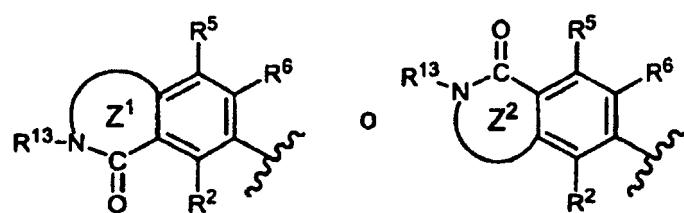
5



10

forman un anillo fusionado de fórmula:

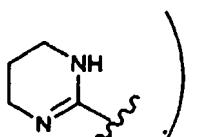
15



20

25 (preferiblemente Z¹) donde Z¹ o Z² es un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros), conteniendo opcionalmente Z¹ o Z² un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR¹⁸; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en dicho anillo Z¹ o Z², y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO_(t)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)OR¹⁵, halógeno, y 30 un grupo heterocicloalquenilo (es decir, un grupo heterocíclico que tiene al menos un, y preferiblemente uno, enlace doble en un anillo, p. ej.,

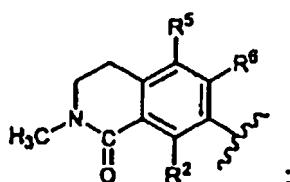
35



40

los ejemplos del radical anular fusionado incluyen, pero no están limitados a:

45



50

55 cada R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, ciano, arilo no sustituido o sustituido, y un grupo heteroarilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

60

cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, alquinilo, alquenilo, y cicloalquenilo; y donde hay uno o más (p. ej., 1 a 6) el sustituyentes en dichos grupos R⁷ y R⁸ sustituidos, donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

65

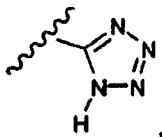
a) halógeno,

b) -CF₃,

ES 2 321 186 T3

- c) -COR¹³,
- d) -OR¹³,
- 5 e) -NR¹³R¹⁴,
- f) -NO₂,
- 10 g) -CN,
- h) -SO₂OR¹³,
- i) -Si(alquilo)₃, donde cada alquilo se selecciona independientemente,
- 15 j) -Si(arilo)₃, donde cada arilo se selecciona independientemente,
- k) -(R¹³)₂R¹⁴Si, donde cada R¹³ se selecciona independientemente,
- 20 l) -CO₂R¹³,
- m) -C(O)NR¹³R¹⁴,
- n) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- 25 o) -SO₂R¹³,
- p) -OC(O)R¹³,
- q) -OC(O)NR¹³R¹⁴,
- 30 r) -NR¹³C(O)R¹⁴, y
- s) -NR¹³CO₂R¹⁴;
- 35 (fluoroalquilo es un ejemplo no limitante de un grupo alquilo que está sustituido con halógeno);
cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:
- a) -R¹³,
- 40 b) halógeno,
- c) -CF₃,
- d) -COR¹³,
- 45 e) -OR¹³,
- f) -NR¹³R¹⁴,
- 50 g) -NO₂,
- h) -CN,
- i) -SO₂R¹³,
- j) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- 55 k) -NR¹³COR¹⁴,
- l) -CONR¹³R¹⁴,
- 60 m) -NR¹³CO₂R¹⁴,
- n) -CO₂R¹³,

o)



10 p) alquilo sustituido con uno o más (p. ej., uno) grupos -OH (p. ej., -(CH₂)_qOH, donde q es 1-6, usualmente de 1 a 2, y preferiblemente 1),

15 q) alquilo sustituido con uno o más (p. ej., uno) grupos -NR¹³R¹⁴ (p. ej., -(CH₂)_qNR¹³R¹⁴, donde q es 1-6, usualmente de 1 a 2, y preferiblemente 1), y

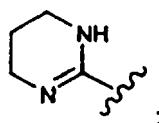
15 r) -N(R¹³)SO₂R¹⁴ (p. ej., R¹³ es H y R¹⁴ es alquilo, tal como metilo);

20 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en R¹³, (p. ej., hidrógeno y alquilo (p. ej., alquilo C₁ a C₆, tal como metilo)), halógeno, -CF₃, -OCF₃, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -OH, -C(O)OR¹³, -SH, -SO₍₁₎NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, -OC(O)R¹³ y ciano;

25 R¹² se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, -C(O)OR¹³, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, y un grupo heteroarilalquilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en los grupos R¹² sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

30 cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, heterocíclico no sustituido o sustituido, fluoroalquilo no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilalquilo no sustituido o sustituido (donde "heterocicloalquilo" significa heterocíclico); donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dichos grupos R¹³ y R¹⁴ sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, -CF₃, -OH, alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -N(R⁴⁰)₂, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)₁NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, halógeno, y -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶; o

35 R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos -C(O)NR¹³R¹⁴ y -SO₂NR¹³R¹⁴ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros), contenido opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR¹⁸; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R¹³ y R¹⁴ ciclados (es decir, hay de 1 a 3 sustituyentes en el anillo formado cuando los grupos R¹³ y R¹⁴ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos) y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO₍₁₎NR¹⁵SR¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)OR¹⁵, halógeno, y un grupo heterocicloalquenilo (es decir, un grupo heterocíclico que tiene al menos un, y preferiblemente uno, enlace doble en un anillo, p. ej.,



55 cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo;

55 R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂cicloalquilo, y -SO₂heteroarilo;

55 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ y -C(O)NR¹⁹R²⁰;

60 cada R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo;

60 R³⁰ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, -CN, -NO₂, o -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H;

65 cada R³¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo no sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido y cicloalquilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dichos grupos R³¹ sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y -CF₃;

ES 2 321 186 T3

cada R⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y cicloalquilo;

g es 1 o 2 (preferiblemente 1); y

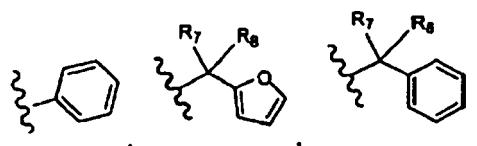
5 t es 0, 1 o 2.

10 Para los compuestos de fórmula IA, cuando R³ es -SO₍₀₎NR¹³R¹⁴ (p. ej., -SO₂NR¹³R¹⁴), preferiblemente R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a (1) -SO₂NH₂ y (2) -SO₂NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ son iguales o diferentes grupos alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo -SO₂N(CH₃)₂.

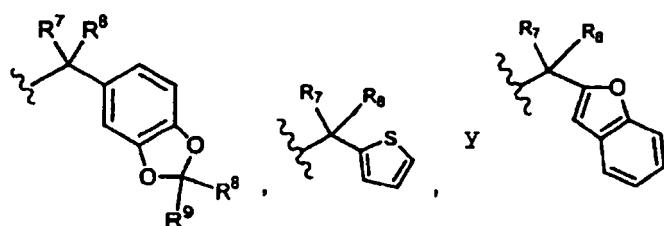
15 Para los compuestos de fórmula IA, cuando R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, preferiblemente R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo). Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a -C(O)NR¹³R¹⁴ donde cada R¹³ y R¹⁴ son iguales o diferentes grupo alquilo, p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo -C(O)N(CH₃)₂.

20 Para los compuestos de fórmula IA el sustituyente A se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:

25



30



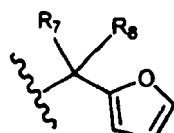
35

sustituido o no sustituido:

40 donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

Para los compuestos de fórmula IA el sustituyente A es muy preferiblemente:

45



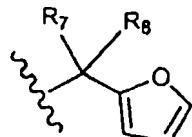
50

donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (p. ej., grupos alquilo C₁ a C₃) donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: -CF₃, alquilo (p. ej., C₁ a C₄ alquilo) y cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), y R⁸ es H. Más preferiblemente el anillo de furano está sustituido.

55

Para los compuestos de fórmula IA el sustituyente A es incluso más preferiblemente:

60



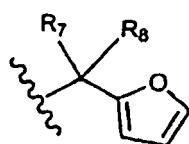
65

donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: -CF₃, etilo, isopropilo, t-butilo y ciclopropilo, y R⁸ es H. Aún más preferiblemente el anillo de furano está sustituido.

ES 2 321 186 T3

Para los compuestos de fórmula IA sustituyente A es incluso aún más preferiblemente:

5



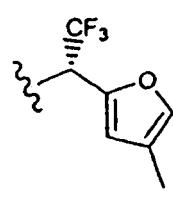
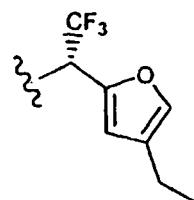
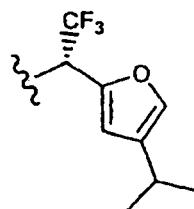
10

donde el anillo de furano está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: etilo, isopropilo y t-butilo, y R⁸ es H.

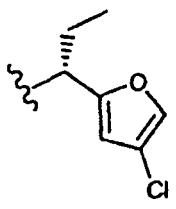
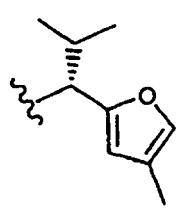
15

Los ejemplos del sustituyente A en la fórmula IA incluyen, pero no están limitados a:

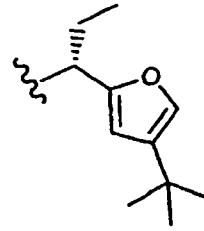
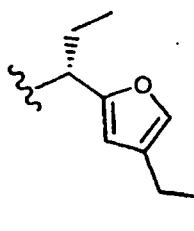
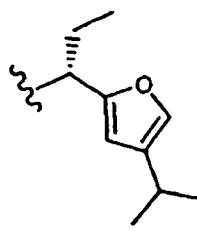
20



25

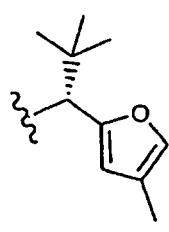
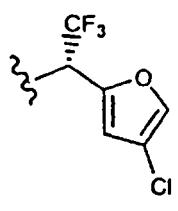
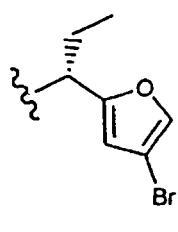


30



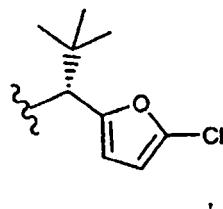
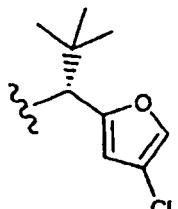
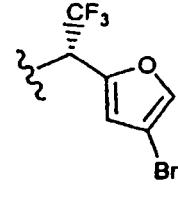
35

40



45

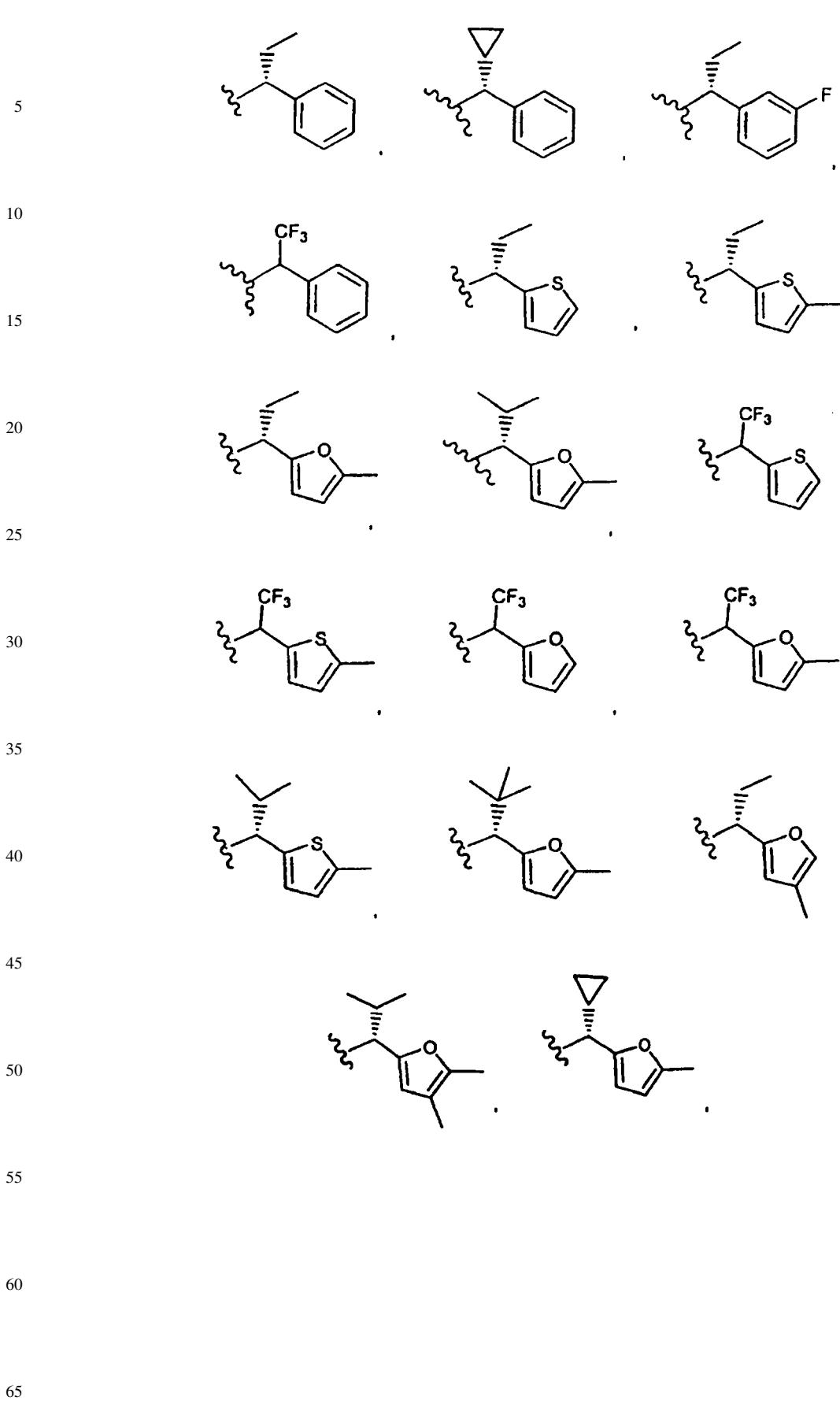
50



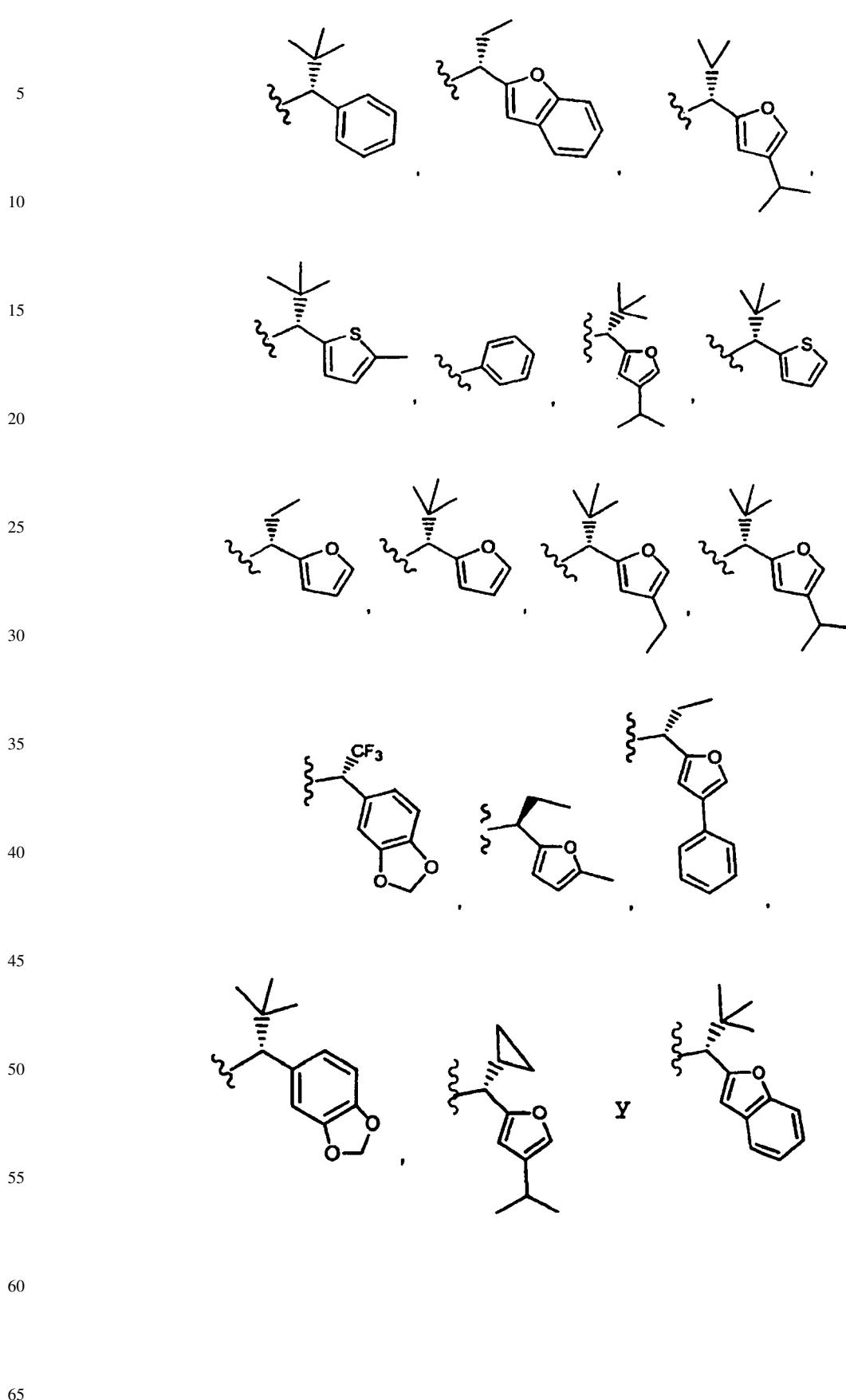
55

60

ES 2 321 186 T3

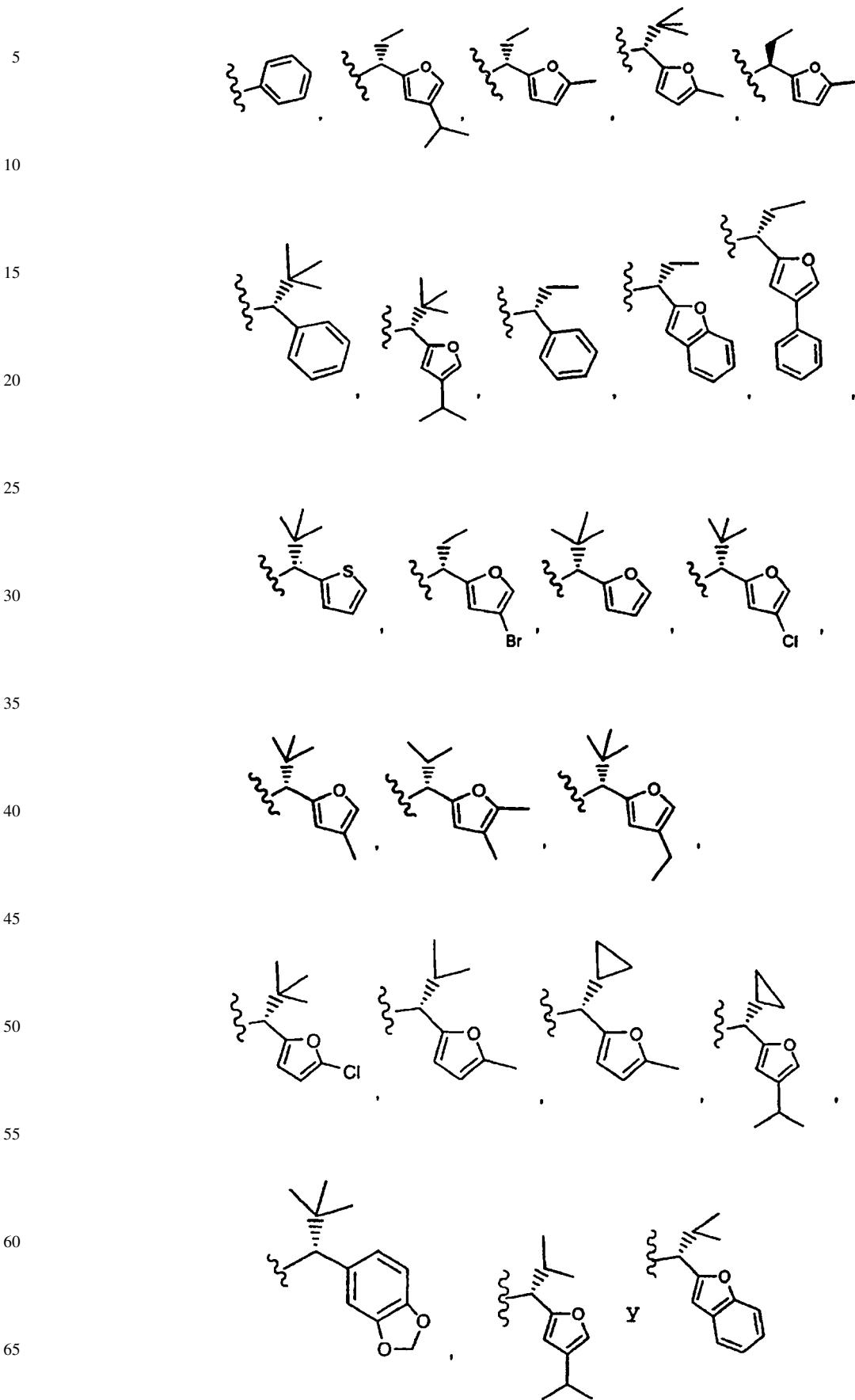


ES 2 321 186 T3



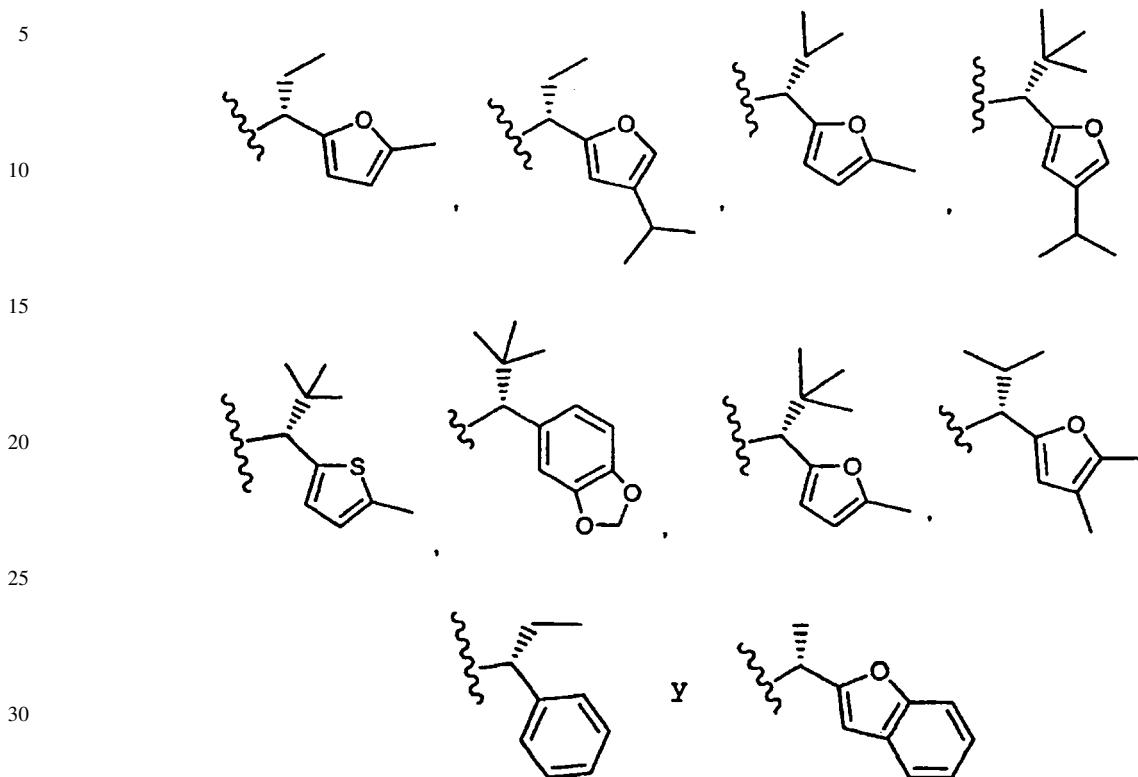
ES 2 321 186 T3

El sustituyente A en la fórmula IA se selecciona muy preferiblemente del grupo que consiste en:

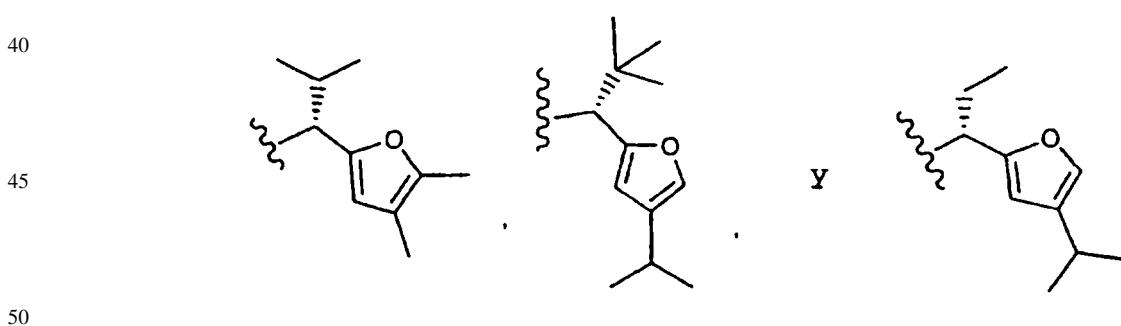


ES 2 321 186 T3

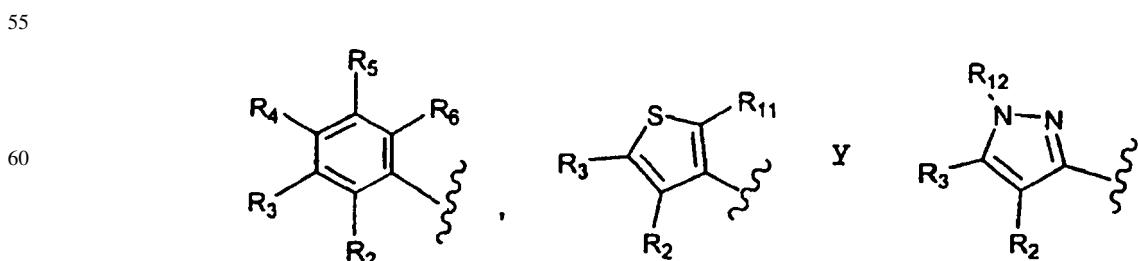
El sustituyente A en la fórmula IA se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en:



El sustituyente A en la fórmula IA se selecciona incluso más preferiblemente del grupo que consiste en:



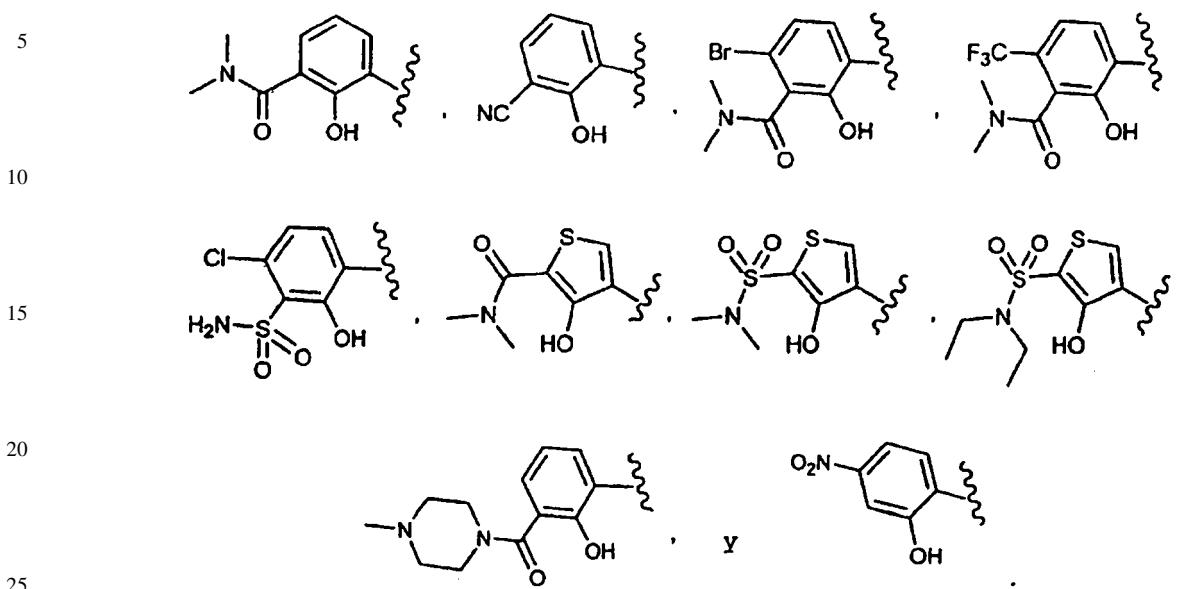
El sustituyente B en la fórmula IA se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:



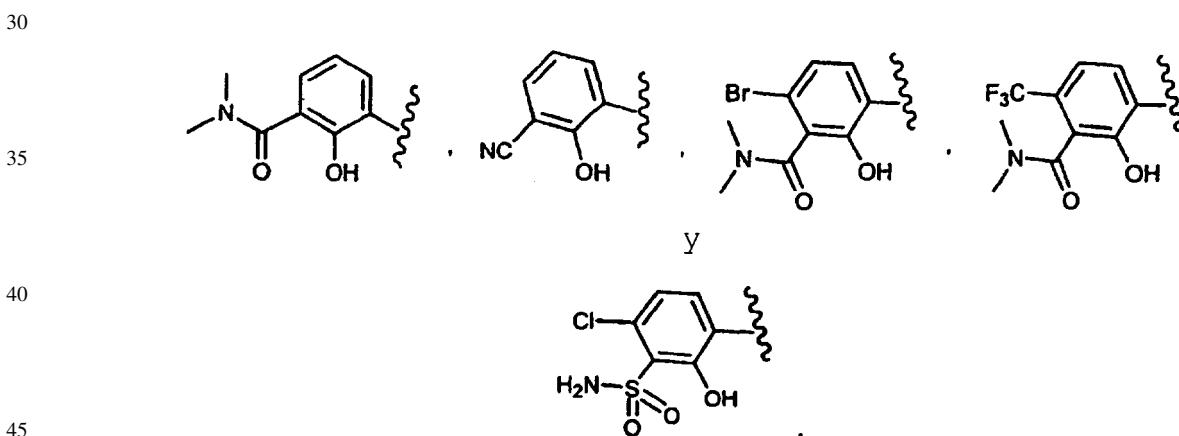
donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

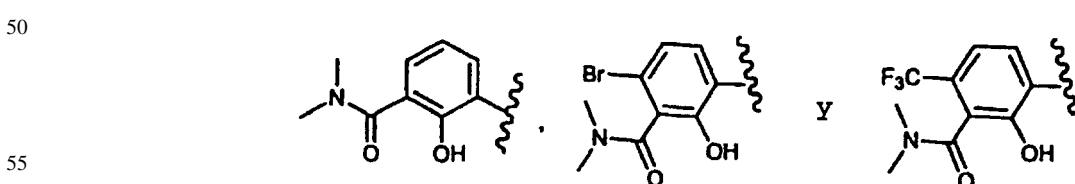
El sustituyente B en la fórmula IA se selecciona muy preferiblemente del grupo que consiste en:



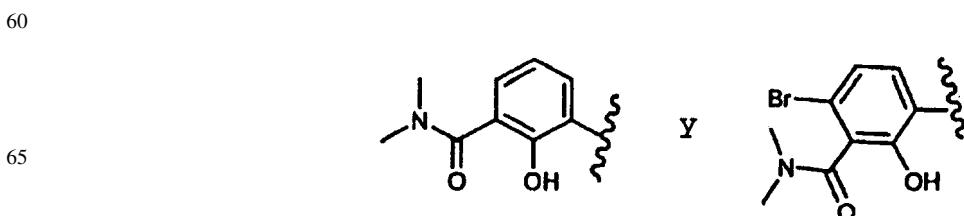
El sustituyente B en la Fórmula IA se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en:



El sustituyente B en la Fórmula IA se selecciona incluso más preferiblemente del grupo que consiste en:



El sustituyente B en la Fórmula IA se selecciona incluso aún más preferiblemente del grupo que consiste en:



ES 2 321 186 T3

Una realización de la presente invención está dirigida al uso de al menos un (p. ej., 1-3, y usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas en un paciente que necesite tal tratamiento (p. ej., un mamífero, preferiblemente un ser humano).

5 Los ejemplos de las enfermedades o condiciones mediadas por quimioquinas (p. ej., CXCR1 y/o CXCR2, o CCR7) incluyen pero no están limitadas a: dolor agudo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, 10 choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, ictus, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto contra anfitrión (es decir, enfermedad de injerto contra anfitrión), rechazo de aloinjertos (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo, y rechazo de aloinjertos crónico), malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, 15 angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, el sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, torceduras, desgarros, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica 20 aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, la enfermedad ocular angiogénica, la inflamación ocular la retinopatía de prematuros, la retinopatía diabética, la degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, disnea, 25 enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, desequilibrio en la ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión 30 por reperfusión en trasplantes, rechazo temprano de trasplantes (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo), hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, síndromes antifosfolípidos, anemia aplásica, sordera autoinmunitaria (incluida, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia ovárica autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, penfigoide bulloso, vasculopatía crónica por aloinjerto, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, cirrosis, cor pneumoniae, crioglobulinemia, dermatomiositis, diabetes, autoinmunidad inducida por fármacos, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibróticas, gastritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, enfermedad de Gullain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, 35 hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, cistitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano, autoinmunidad inducida por metales, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, miocarditis (incluida viral miocarditis), miositis, Neuropatías (incluidas, por ejemplo, neuropatía por IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática), síndrome nefrítico, neuritis óptica, pancreatitis, nocturna paroxística, hemoglobulinuria, pénfigo, polimialgia, autoinmunidad postinfecciosa, cirrosis biliar primaria, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, fenómeno de Raynaud, síndrome de Reiter, lesión por reperfusión, escleritis, esclerodermia, manifestación hematológica 40 secundaria de enfermedades autoinmunitarias (tales como, por ejemplo, anemias), enfermedad autoinmunitaria asociada con el implante de silicona, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombocitopenia, mileitis transversa, nefritis tubulointersticial, uveitis, síndromes asociados a vasculitis (tales como, por ejemplo, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), y Vitiligo.

50 Los ejemplos de las enfermedades o condiciones mediadas por CXCR1 y/o CXCR2 incluyen pero no están limitadas a: dolor agudo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, ictus, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto contra anfitrión (es decir, enfermedad de injerto contra anfitrión), rechazo de aloinjertos (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo, y rechazo de aloinjertos crónico), malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi (es decir, el sarcoma de Kaposi), meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, torceduras, desgarros, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, la enfermedad ocular angiogénica, la inflamación ocular, la retinopatía de prematuros, 55 la retinopatía diabética, la degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias (es decir, hiperreactividad de las vías respiratorias), bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, disnea, enfisema, hipercap-

ES 2 321 186 T3

nea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, desequilibrio en la ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados, gota, enfermedad hepática alcohólica, 5 lupus, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), periodontitis, cáncer, lesión por reperfusión en trasplantes, rechazo temprano de trasplantes (p. ej., rechazo de aloinjertos agudo).

Los ejemplos de las enfermedades o condiciones mediadas por CCR7 incluyen, pero no están limitadas a: inflamación aguda, inflamación crónica, dolor inflamatorio agudo, dolor agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, 10 rechazo de aloinjertos agudo, síndrome de fatiga respiratoria aguda, enfermedad respiratoria de adultos, hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad ocular angiogénica, síndromes antifosfolípidos, anemia aplásica, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, 15 sordera autoinmunitaria (incluida, por ejemplo, la enfermedad de Meniere), síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia ovárica autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, bronquiolitis, síndrome de broquiolitis obliterante, penfigoide bulloso, terapia de quemaduras (es decir, el tratamiento de quemaduras), cáncer, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, rechazo de aloinjertos crónico, vasculopatía crónica por aloinjerto, bronquitis crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, sinusitis crónica, cirrosis, vasculitis del SNC, EPOC, Cor pneumoniae, enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, artritis inducida por cristales, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, dermatomiositis, diabetes, 20 la retinopatía diabética, autoinmunidad inducida por fármacos, disnea, enfisema, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibróticas, gastritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto vs anfitrión, enfermedad de Graves, enfermedad de Gullain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, inflamación inducida por hiperoxia, hipercapnea, hiperinflación, hipofisirosis, hipoxia, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis intersticial, neumonitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano, autoinmunidad inducida por metales, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, 25 miocarditis incluidos miocarditis viral, miositis, neuropatías (incluidas, por ejemplo, neuropatía por IgA, neuropatía membranosa y neuropatía idiopática), síndrome nefrítico, la inflamación ocular, neuritis óptica, osteoartritis, pancreatitis, hemoglobulinuria nocturna paroxística, pénfigo, polimialgia, polimiositis, autoinmunidad postinfecciosa, fibrosis 30 pulmonar, cirrosis biliar primaria, psoriasis, pruritis, artritis reumatoide, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, fenómeno de Rainaud, síndrome de Reiter, lesión por reperfusión, reestenosis, sarcoidosis, escleritis, esclerodermia, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias (tales como, por ejemplo, anemias), enfermedad autoinmunitaria asociada al implante de silicona, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombocitopenia, trombosis, mileitis transversa, nefritis tubulointersticial, colitis ulcerativa, uveitis, vasculitis 35 y síndromes asociados a vasculitis (tales como, por ejemplo, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behcet y granulomatosis de Wegener), y vitíligo.

Otra realización de esta invención está dirigida al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los Ejemplos 56, 201.1, 201.9, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la 40 preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por CXCR1 y/o CXCR2, como se ha descrito anteriormente, en un paciente que necesite tal tratamiento.

Otra realización de esta invención está dirigida al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos finales de los Ejemplos 2065, 2066, 2105, 2106, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para la 45 preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por CCR7, como se ha descrito anteriormente, en un paciente que necesite tal tratamiento.

Otra realización de esta invención está dirigida al uso de al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para 50 tratar el sarcoma de Kaposi, el melanoma, el carcinoma gástrico, y el carcinoma de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento.

Otra realización de esta invención está dirigida al uso de al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para 55 tratar el melanoma, el carcinoma gástrico, y el carcinoma de células no pequeñas en un paciente que necesite tal tratamiento.

Otra realización de la presente invención está dirigida al uso de al menos un (p. ej., 1-3, y usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente (p. ej., a mamífero, tal como un ser humano) que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente a al menos un (p. ej., 1, 2 o 3) agente anticanceroso seleccionado del grupo que consiste en: (1) agentes que afectan a los microtúbulos, (2) agentes antineoplásicos, (3) agentes anti-angiogénesis, (4) inhibidores del receptor quinasa de VEGF, (5) anticuerpos contra el receptor de VEGF, (6) interferón, y (7) radiación.

65 Las realizaciones adicionales de esta invención están dirigidas al uso de al menos un (p. ej., 1-3, y usualmente uno) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con

ES 2 321 186 T3

al menos un (p. ej., 1 o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Citoxano®), temozolomida, taxótero y Vincristina.

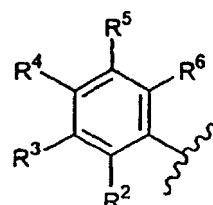
En otra realización la presente invención proporciona el uso de al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente (p. ej., a mamífero, tal como un ser humano) que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente a al menos un (p. ej., 1-3, usualmente 1) agente que afecta a los microtúbulos (p. ej., paclitaxel).

En el uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de fórmula IA, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad pulmonar (p. ej., EPOC, asma, o fibrosis quística), dicho tratamiento comprende administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas del adrenoceptor β -2, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteinil leucotrieno, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas A2 de adenosina, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de la adherencia celular, y hormonas de crecimiento. Los agentes que pertenecen a estas clases incluyen, pero no están limitados a, beclometasona, mometasona, ciclesonida, budesonida, fluticasona, albuterol, salmeterol, formoterol, loratadina, desloratadina, bromuro de tiotropio, bromuro de MSI-ipratropio, montelukast, teofilina, cilomilast, roflumilast, cromolina, ZD-4407, talnetant, LTB-019, revatropato, pumafentrina, CP-955, AR-C-89855, BAY-19-8004, GW-328267, QAB-149, DNK-333, YM-40461 y TH-9506 o sus formulaciones farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones representativas de los compuestos novedosos de esta invención se describen más abajo. Las realizaciones han sido numeradas con fines referenciales.

La realización Núm. 1 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

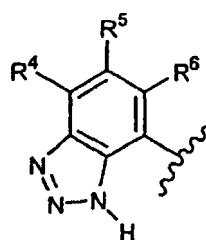
30



40 y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

La realización Núm. 2 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

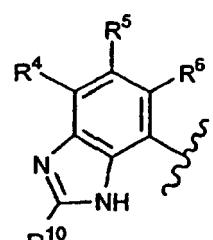
45



y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

55 La realización Núm. 3 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

60



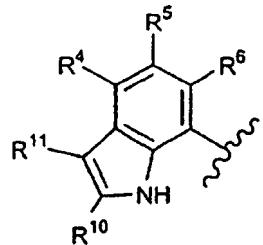
65

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 4 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

5



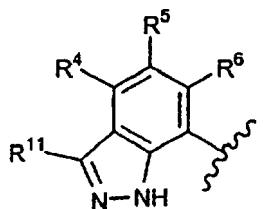
10

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

15

La realización Núm. 5 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

20



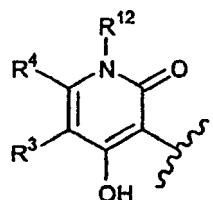
25

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

30

La realización Núm. 6 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

35



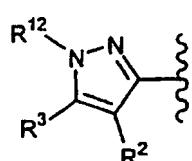
40

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

45

La realización Núm. 7 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

50

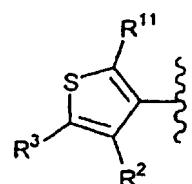


y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

55

La realización Núm. 8 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

60



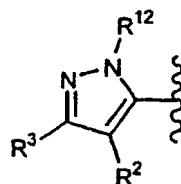
65

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 9 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

5

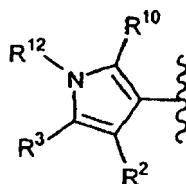


10

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

15 La realización Núm. 10 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

20



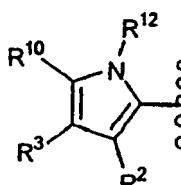
25

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

La realización Núm. 11 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

30

35



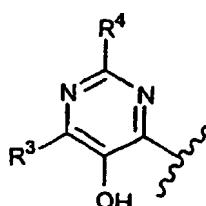
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

40

La realización Núm. 12 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

45

50

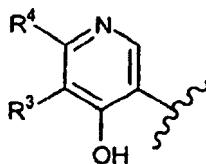


y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

55

La realización Núm. 13 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

60



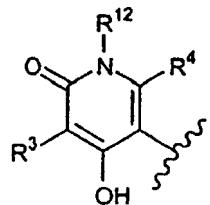
65

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 14 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

5



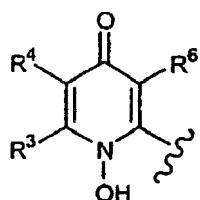
10

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

15

La realización Núm. 15 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

20



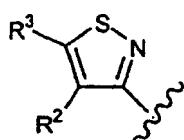
25

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

30

La realización Núm. 16 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

35

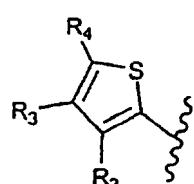


y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

40

La realización Núm. 17 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

45



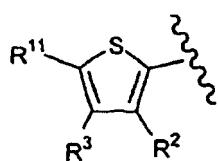
50

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

55

La realización Núm. 18 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

60



65

y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

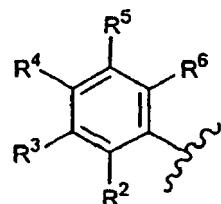
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 19 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B se selecciona del grupo que consiste en:

(1)

5

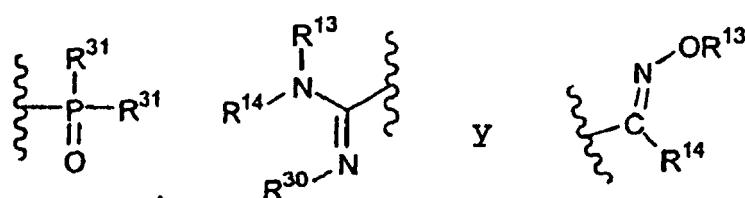
10



y R³ para este grupo B se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)NR¹³R¹⁴,

15

20



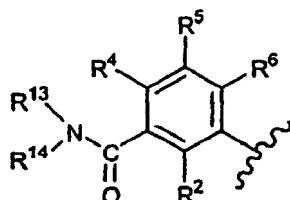
y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

25

La realización Núm. 20 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

30

35



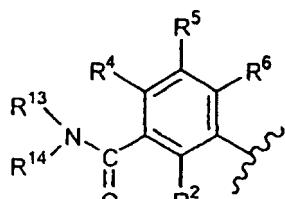
y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

40

La realización Núm. 21 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es

45

50



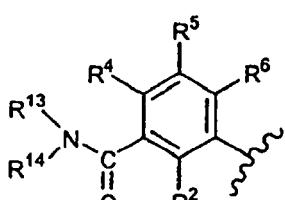
R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

55

La realización Núm. 22 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es

60

65



donde:

(1) R² es -OH y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA, o

ES 2 321 186 T3

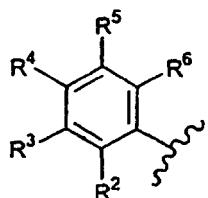
(2) R² es -OH, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo, que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), o

5 (3) R² es -OH, y R¹³ y R¹⁴ son grupos alquilo iguales o diferentes (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), por ejemplo el mismo grupo alquilo, por ejemplo metilo, y

(4) y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

10 La realización Núm. 23 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es

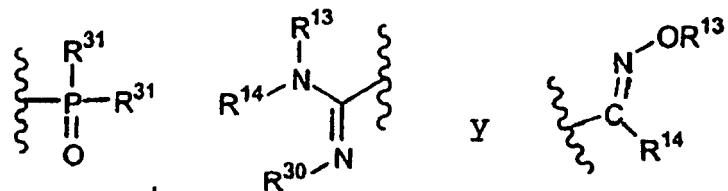
15



20

R³ se selecciona del grupo que consiste en:

25



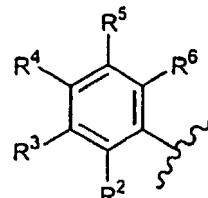
35

y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

40

La realización Núm. 24 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es

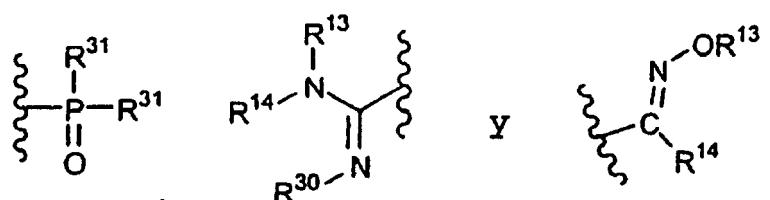
45



50

R³ se selecciona del grupo que consiste en:

55



60

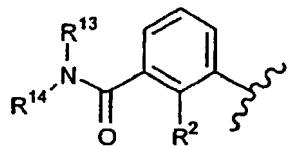
R² es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

65

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 25 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

5

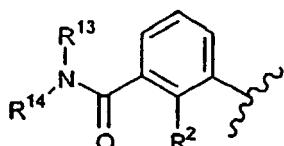


10 y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

La realización Núm. 26 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

15

20

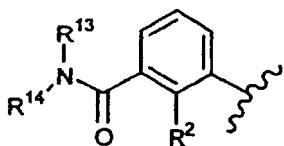


R² es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

25

La realización Núm. 27 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

30



35

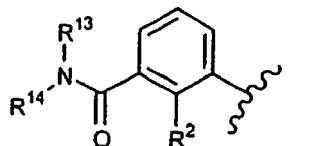
R² se define como para los compuestos de fórmula IA, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA. Por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son grupos alquilo iguales o diferentes. Asimismo, por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son el mismo grupo alquilo. Asimismo, por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son metilo.

40

La realización Núm. 28 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:

45

50



R² es -OH, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA. Por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son grupos alquilo iguales o diferentes. Asimismo, por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son el mismo grupo alquilo. Asimismo, por ejemplo, R¹³ y R¹⁴ son metilo.

55

La realización Núm. 29 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B se describe como en la realización Núm. 23, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H, y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA.

60

La realización Núm. 30 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B se describe como en la realización Núm. 24, R⁴ es H, R⁵ es H, R⁶ es H, y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA.

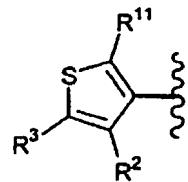
65

La realización Núm. 31 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B se describe como en las realizaciones Núms. 21, 22, 25 y 26, excepto que R¹³ y R¹⁴ son cada uno metilo, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 32 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

5



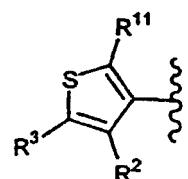
10

R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

15

La realización Núm. 33 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

20



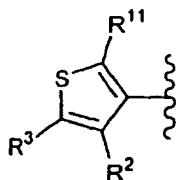
25

R² es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

30

La realización Núm. 34 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

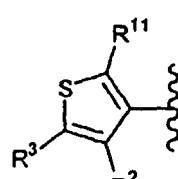
35



40

La realización Núm. 35 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

45



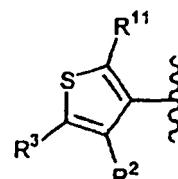
50

R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

55

La realización Núm. 36 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

60



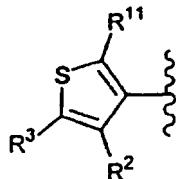
65

R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 37 de esta invención está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

5



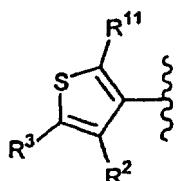
10

R² es -OH, y R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

15

La realización Núm. 38 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

20



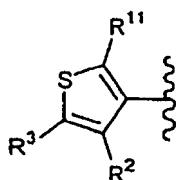
25

R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

30

La realización Núm. 39 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

35



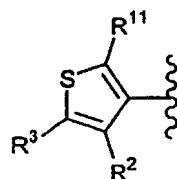
40

R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

45

La realización Núm. 40 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

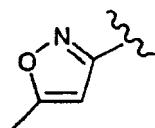
50



55

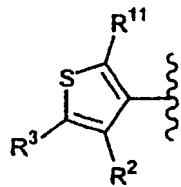
R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), cicloalquilo no sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido y heteroarilo sustituido, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo, uno de R¹³ o R¹⁴ es alquilo (p. ej., metilo). Un ejemplo de un grupo heteroarilo es

65



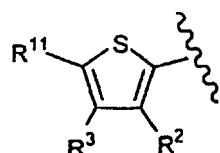
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 41 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



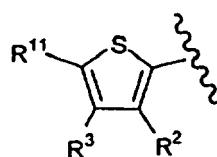
- 10 R^2 es $-OH$, R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), R^{11} es H o metilo (preferiblemente H), y R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, y t-butilo), cicloalquilo no sustituido, y cicloalquilo sustituido, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo R^3 es (1)- SO_2NH_2 o (2)- $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ donde R^{13} y R^{14} son grupos alquilo iguales o diferentes (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
- 15

La realización Núm. 42 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



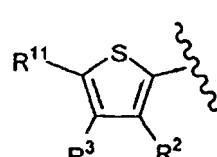
R^{11} es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

- 30 La realización Núm. 43 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



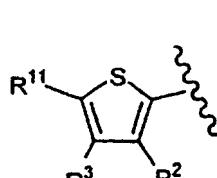
- 40 R^2 es $-OH$, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

La realización Núm. 44 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

- 55 La realización Núm. 45 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

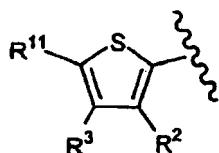


R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 46 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

5

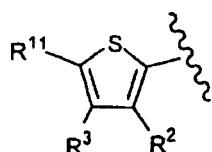


10

R^2 es -OH, R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

15 La realización Núm. 47 de esta invención está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

20

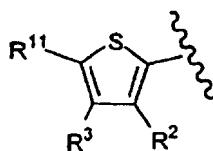


25

R^2 es -OH, y R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

30

35

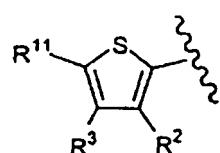


R^2 es -OH, R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

40

La realización Núm. 49 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

45



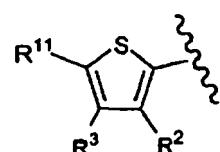
50

R^2 es -OH, R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), R^{11} es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

55

La realización Núm. 50 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

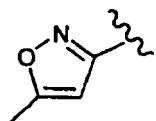
60



65

R^2 es -OH, R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} es H, y R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: alquilo, heteroarilo no sustituido y heteroarilo sustituido, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo, uno de R^{13} o R^{14} es alquilo (p. ej., metilo). Un ejemplo de un grupo heteroarilo sustituido es

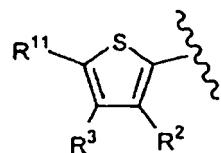
ES 2 321 186 T3



5

La realización Núm. 51 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

10



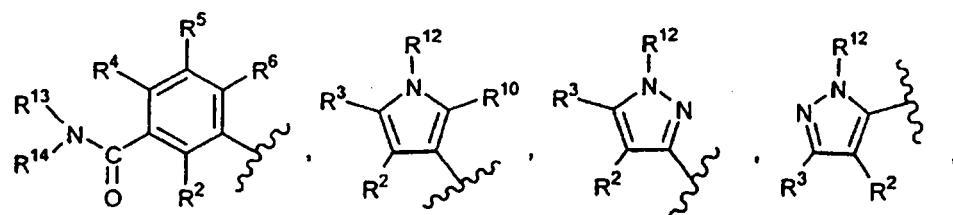
15

R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), R¹¹ es H, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo R³ es (1)-SO₂NH₂ y (2)-SO₂NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ son grupos alquilo iguales o diferentes (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo -SO₂N(CH₃)₂.

20

La realización Núm. 52 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

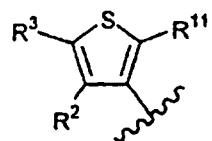
30



35

y

40



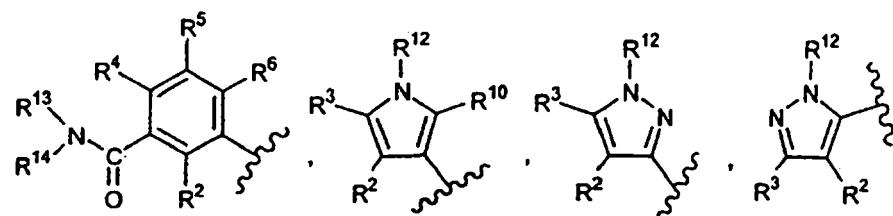
45

donde R² a R⁶ y R¹⁰ a R¹⁴ se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula IA.

50

La realización Núm. 53 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B en la fórmula se selecciona del grupo que consiste en:

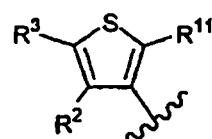
55



60

y

65



ES 2 321 186 T3

donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ o y -NHSO₂R¹³;

5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, ciano, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³; y -C(O)OR¹³;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, -CH₃, halógeno, y -CF₃;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -CF₃;

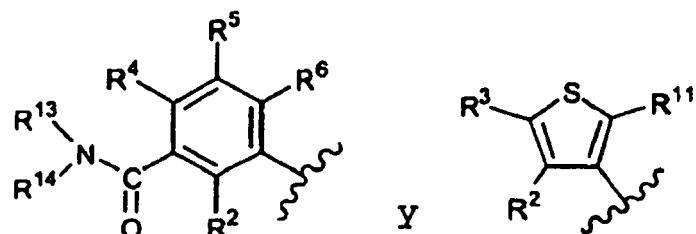
15 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: R¹³, hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹³, -SH, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, -OC(O)R¹³, -COR¹³, -OR¹³, y ciano;

20 cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

25 R^{13} y R^{14} cuando tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_tNR¹³R¹⁴, -NHSO₂NR¹³R¹⁴ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo de 3 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S o NR¹⁸; donde R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ y -C(O)NR¹⁹R²⁰; donde cada R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R^{13} y R^{14} ciclados sustituidos (es decir, los sustituyentes en el anillo formado cuando R^{13} y R^{14} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos) y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO_tNR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R^{15} no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶ y halógeno; y donde cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste: en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo.

30 La realización Núm. 54 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B en la fórmula seleccionado del grupo que consiste en:

35



donde:

50 R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ y -NHSO₂R¹³;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, ciano, -SO₂R¹³; y -C(O)OR¹³;

55 R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, -CH₃ o -CF₃;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano; y

60 R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -CF₃;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

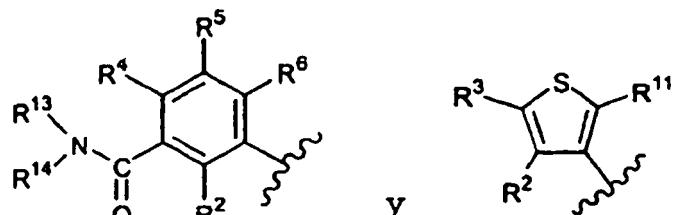
cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

65 R^{13} y R^{14} cuando tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_tNR¹³R¹⁴, -NHSO₂NR¹³R¹⁴ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo de 3 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR¹⁸ donde R^{18} se selecciona entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ y -C(O)NR¹⁹R²⁰, donde cada R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre alquilo, arilo y he-

ES 2 321 186 T3

teroarilo, donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R¹³ y R¹⁴ ciclados sustituidos (es decir, en el anillo formado cuando R¹³ y R¹⁴ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos) y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶ y halógeno; y donde cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo.

La realización Núm. 55 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ y -NHSO₂R¹³;

25 R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, ciano, y $-SO_2R^{13}$.

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, -CH₃ o -CF₃;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano; y

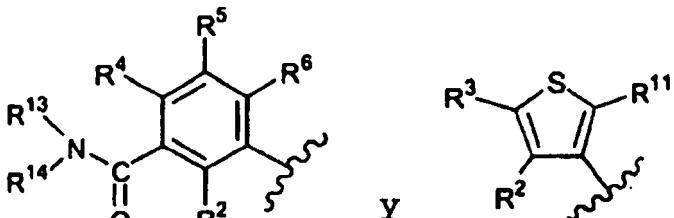
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-CF_3$;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

55 cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo y etilo.

La realización Núm. 56 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

R² es -OH:

55 R³ se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂NR¹³R¹⁴ y -CONR¹³R¹⁴;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y -CF₃;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y ciano:

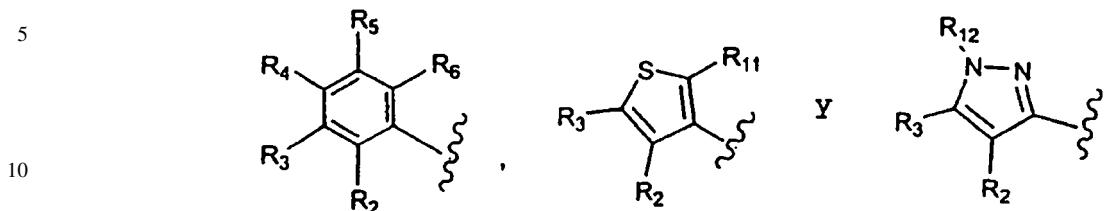
60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₂, y -CF₃:

R¹¹ es H: v

65 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo (p. ej., para -SO₂NR¹³R¹⁴ R¹³ y R¹⁴ son H, o R¹³ y R¹⁴ son metilo, asimismo, por ejemplo, para -CONR¹³R¹⁴ R¹³ y R¹⁴ son metilo).

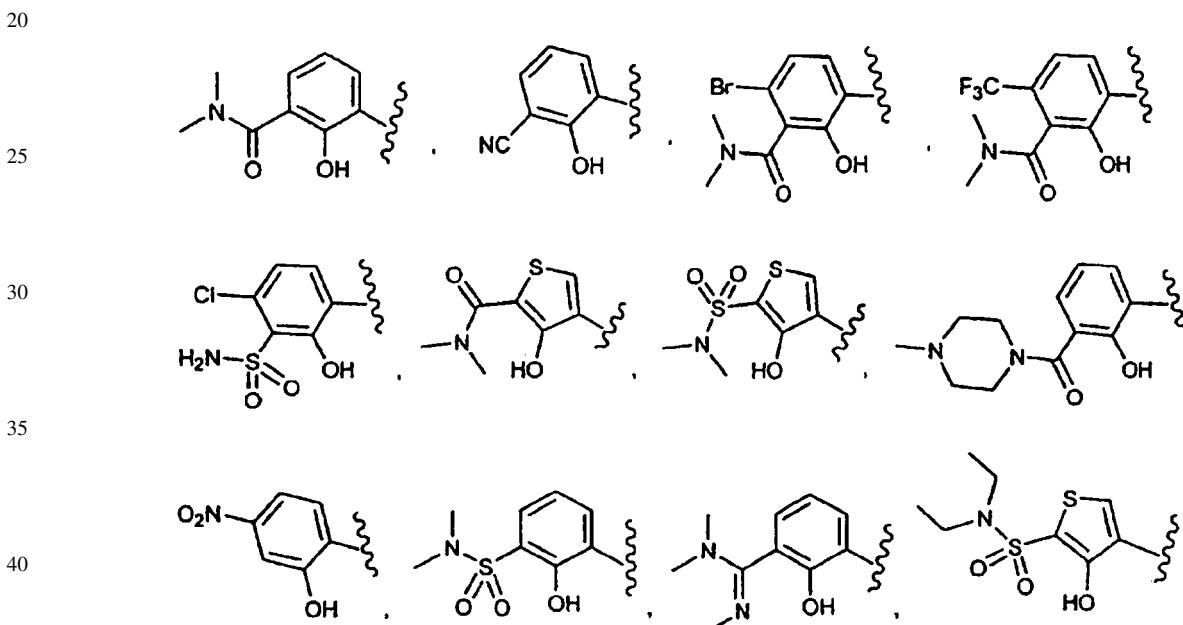
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 57 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

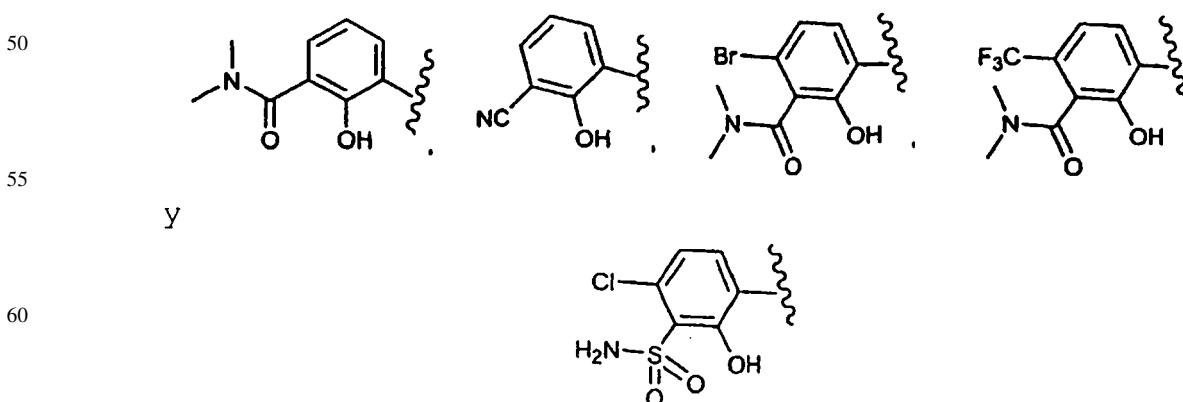


¹⁵ donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

La realización Núm. 58 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

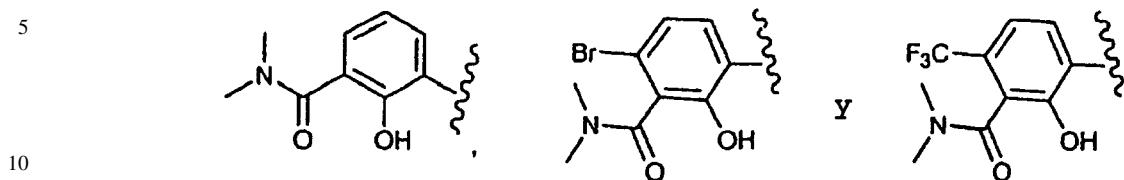


45 La realización Núm. 59 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

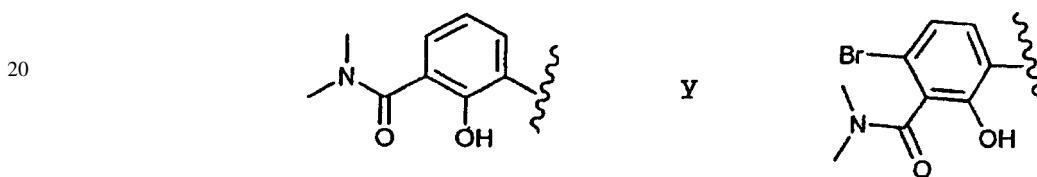


ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 60 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

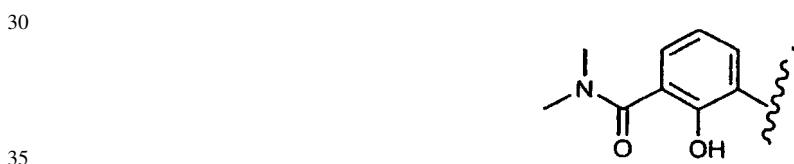


La realización Núm. 61 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



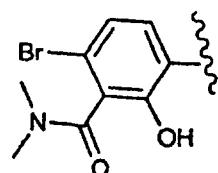
25

La realización Núm. 62 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B es:



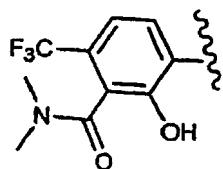
La realización Núm. 63 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B es:

40



50

La realización Núm. 64 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B es:



65

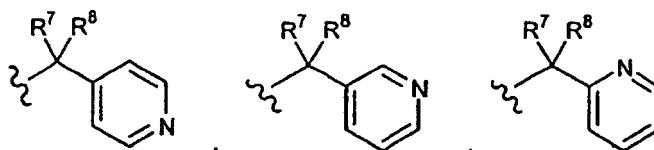
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 65 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

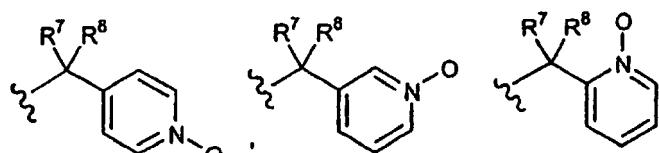
el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

5

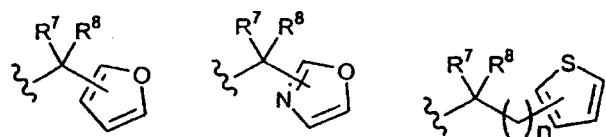
(a)



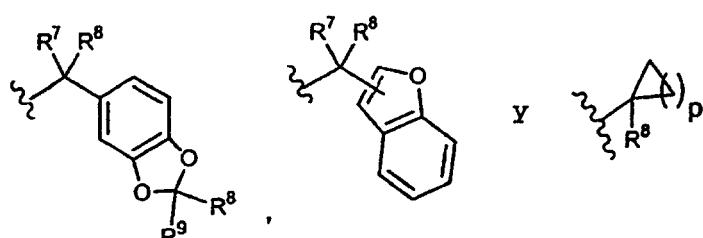
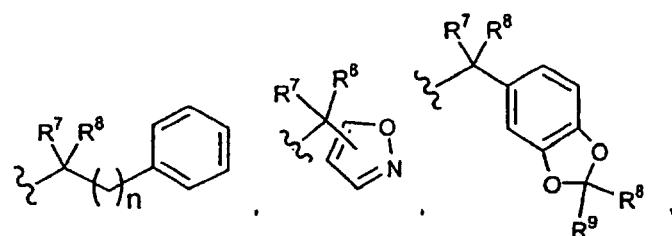
15



25



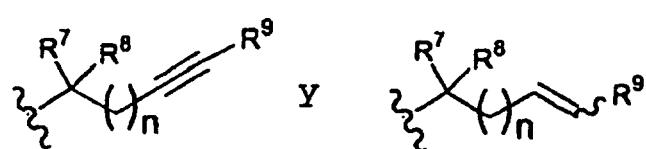
30



donde los anillos anteriores no están sustituidos o están sustituidos, como se ha descrito para la fórmula IA: y

60

(b)

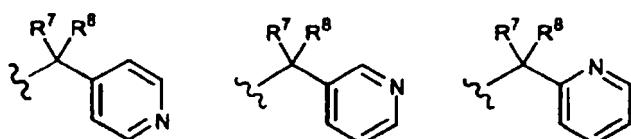


ES 2 321 186 T3

- donde en (a) y (b): cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, fluoroalquilo, alquinilo, alquenilo, y cicloalquenilo, donde dichos sustituyentes en dichos grupos R⁷ y R⁸ sustituidos se seleccionan del grupo que consiste en: a) ciano, b)-CO₂R¹³, c) -C(O)NR¹³R¹⁴, d)-SO₂NR¹³R¹⁴, e)-NO₂, f)-CF₃, g)-OR¹³, h)-NR¹³R¹⁴, i>-OC(O)R¹³, j>-OC(O)NR¹³R¹⁴, y k) halógeno; y R⁹ se define como en la fórmula IA.
- 5 La realización Núm. 66 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

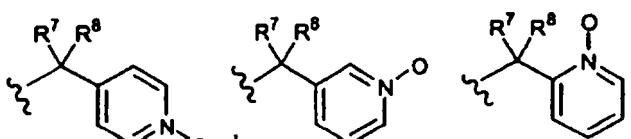
10 (a)

20



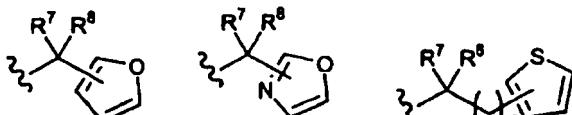
25

30



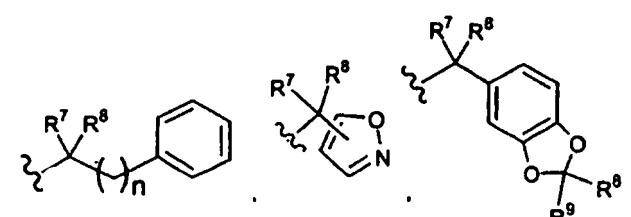
35

40



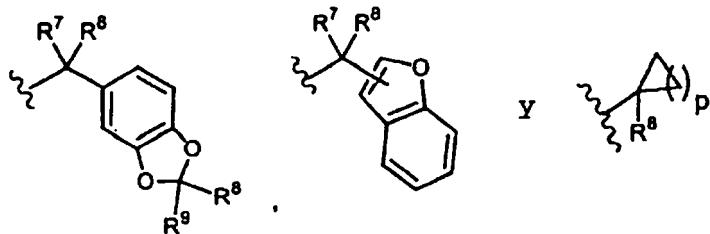
45

50



55

60



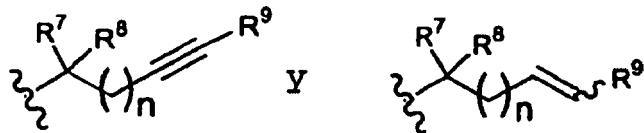
- 65 donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CF₃, ciano, -OCH₃, y -NO₂; cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo,

ES 2 321 186 T3

t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tales como, $-CF_3$ y $-CF_2CH_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); y R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-CF_3$, ciano, $-OCH_3$, y $-NO_2$; y

5

(b)



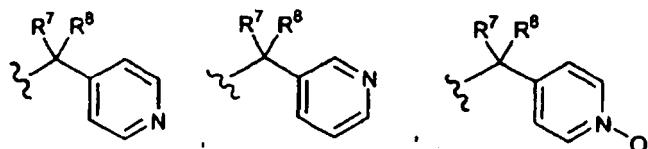
15

donde cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tal como, $-CF_3$ y $-CF_2CH_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); donde R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-CF_3$, ciano, $-OCH_3$, y $-NO_2$; cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tales como, $-CF_3$ y $-CF_2CH_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo).

20

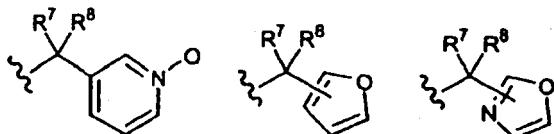
La realización Núm. 67 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

30



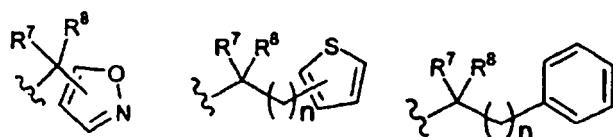
35

40



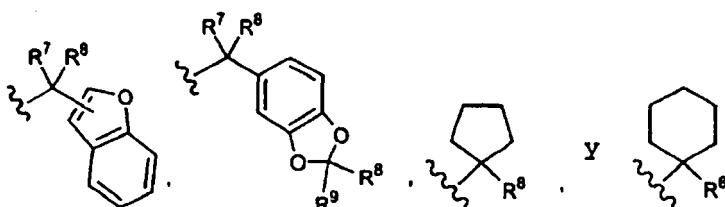
45

50



55

60

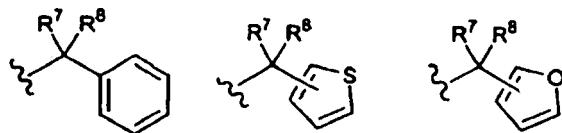


donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-CF_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, fluoroalquilo, alquilo y cicloalquilo; R^8 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, $-CF_2CH_3$ y $-CF_3$; y R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo o $-CF_3$.

ES 2 321 186 T3

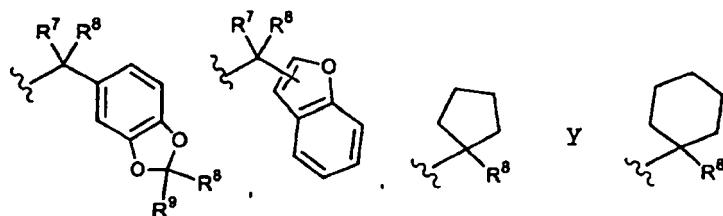
La realización Núm. 68 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

5



10

15



20

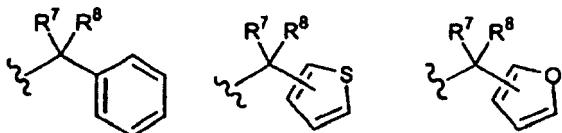
25

30

donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-CF_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H.

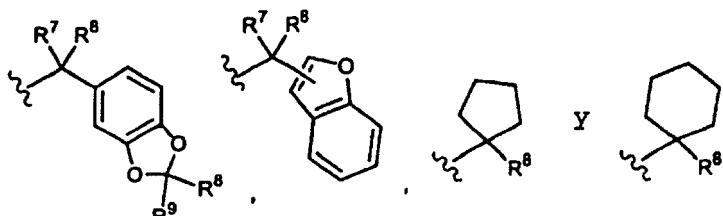
La realización Núm. 69 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

35



40

45



50

55

donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-CF_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H.

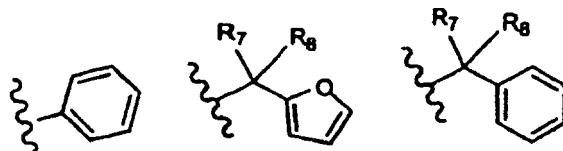
60

65

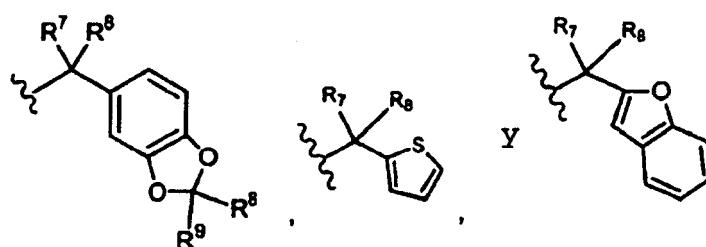
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 70 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

5



10



15

20

25

no sustituidos o sustituidos:

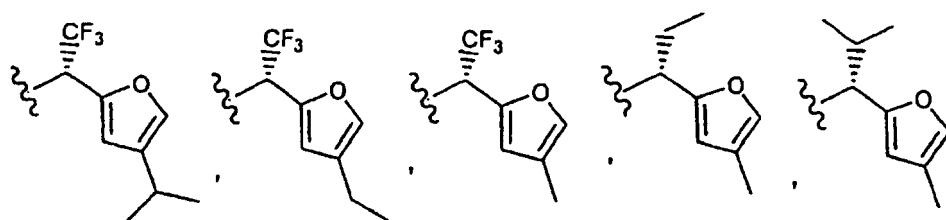
donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

30

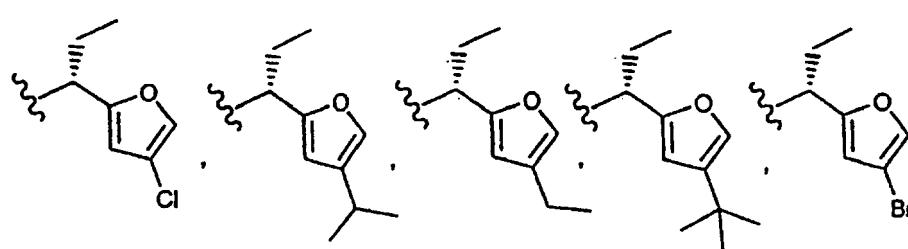
La realización Núm. 71 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente

A se selecciona del grupo que consiste en:

35



45

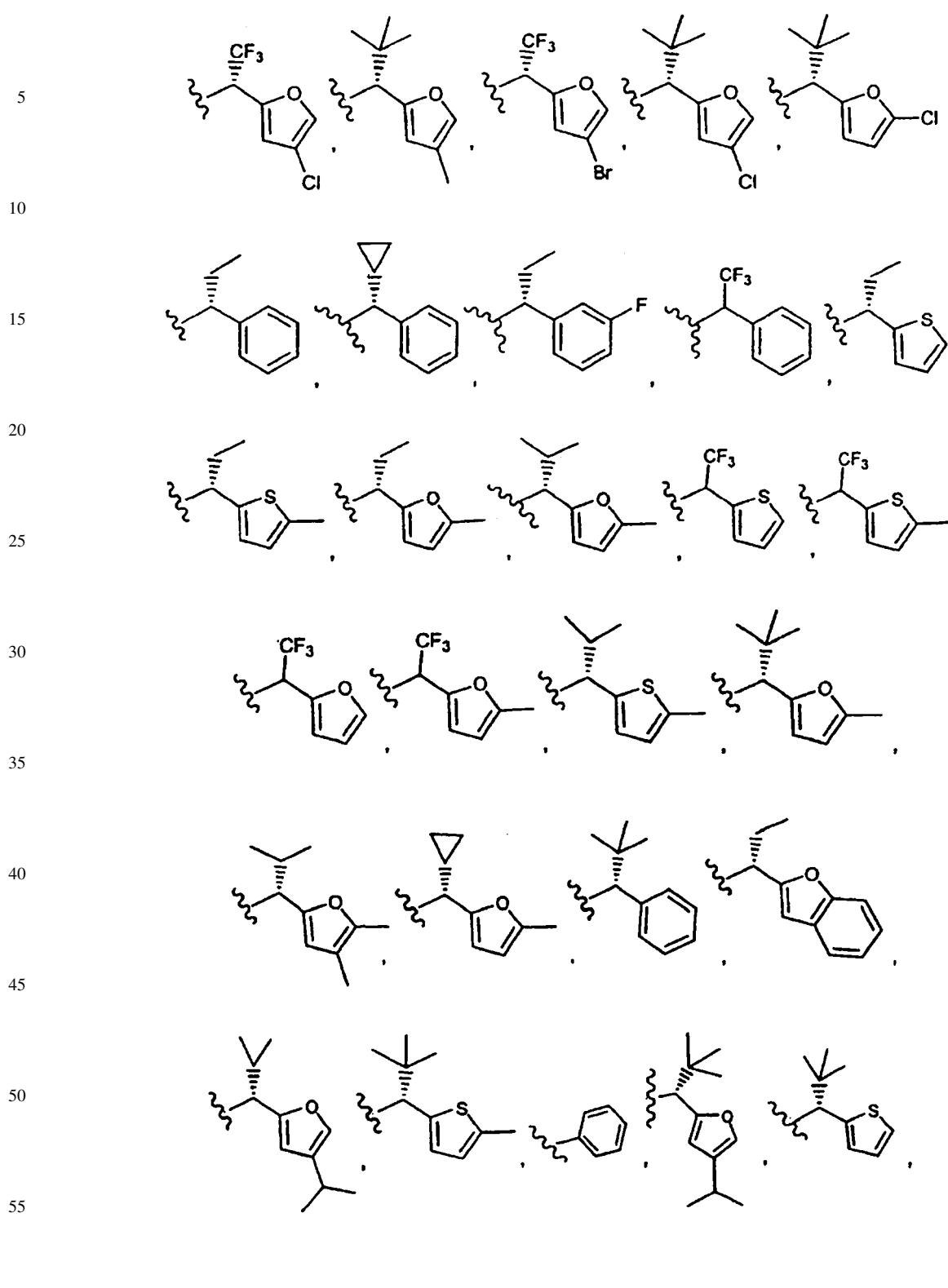


55

60

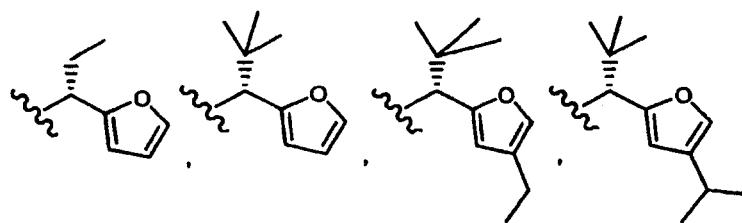
65

ES 2 321 186 T3



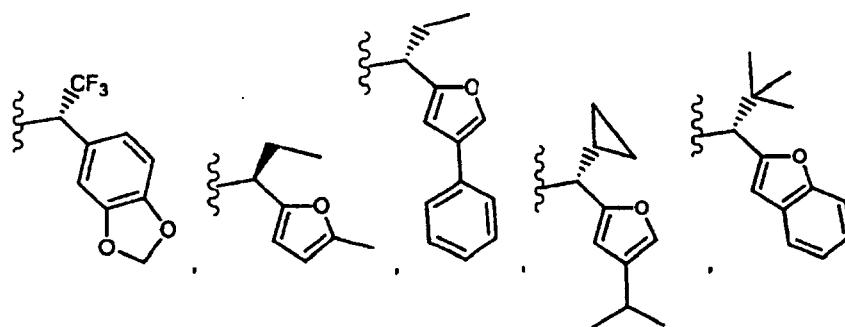
ES 2 321 186 T3

5



10

15

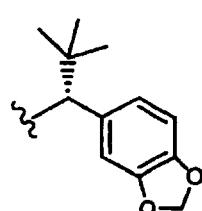


20

25

30

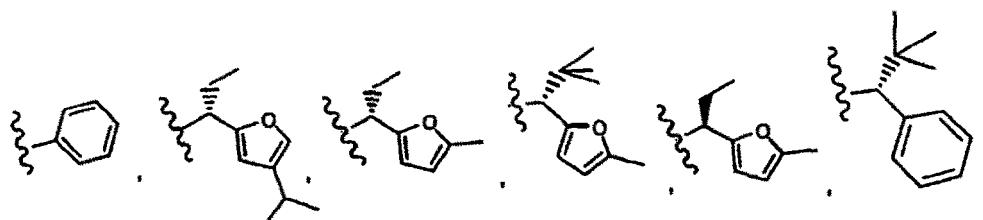
Y



35

La realización Núm. 72 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

40

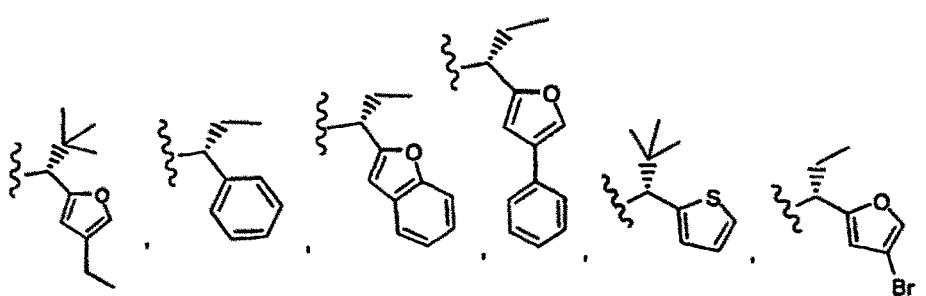


45

50

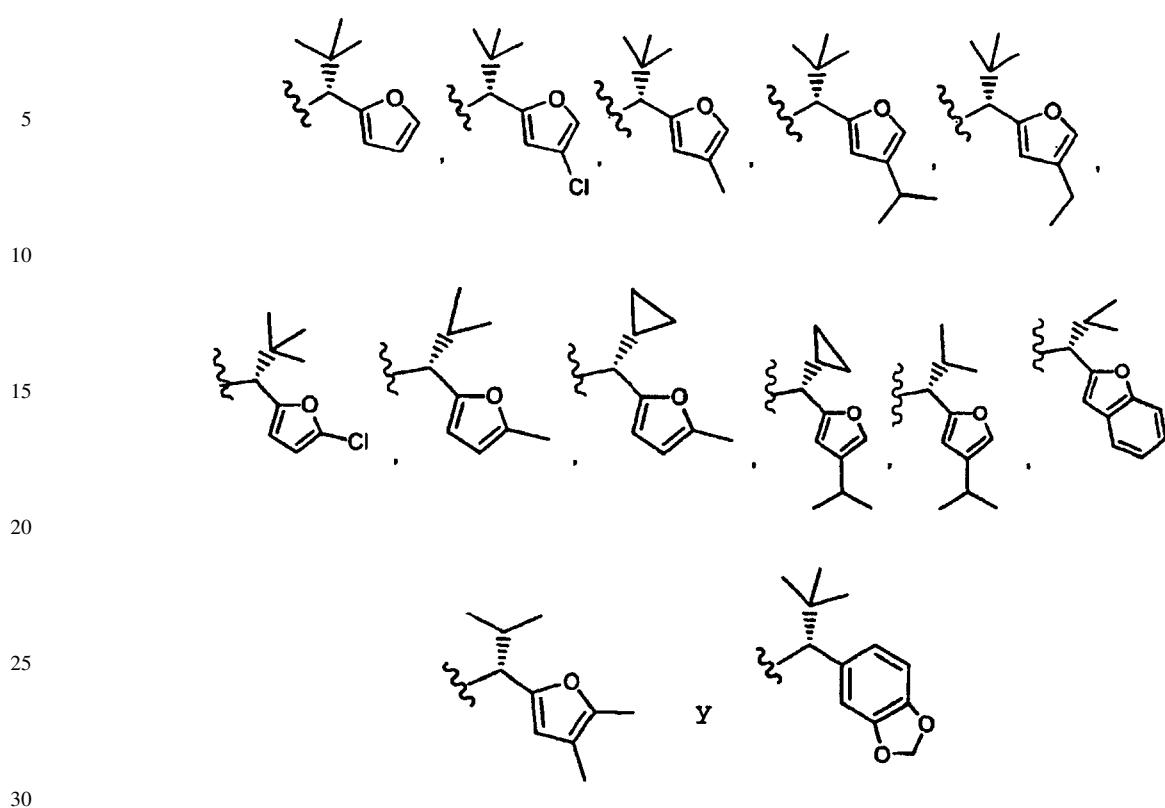
55

60

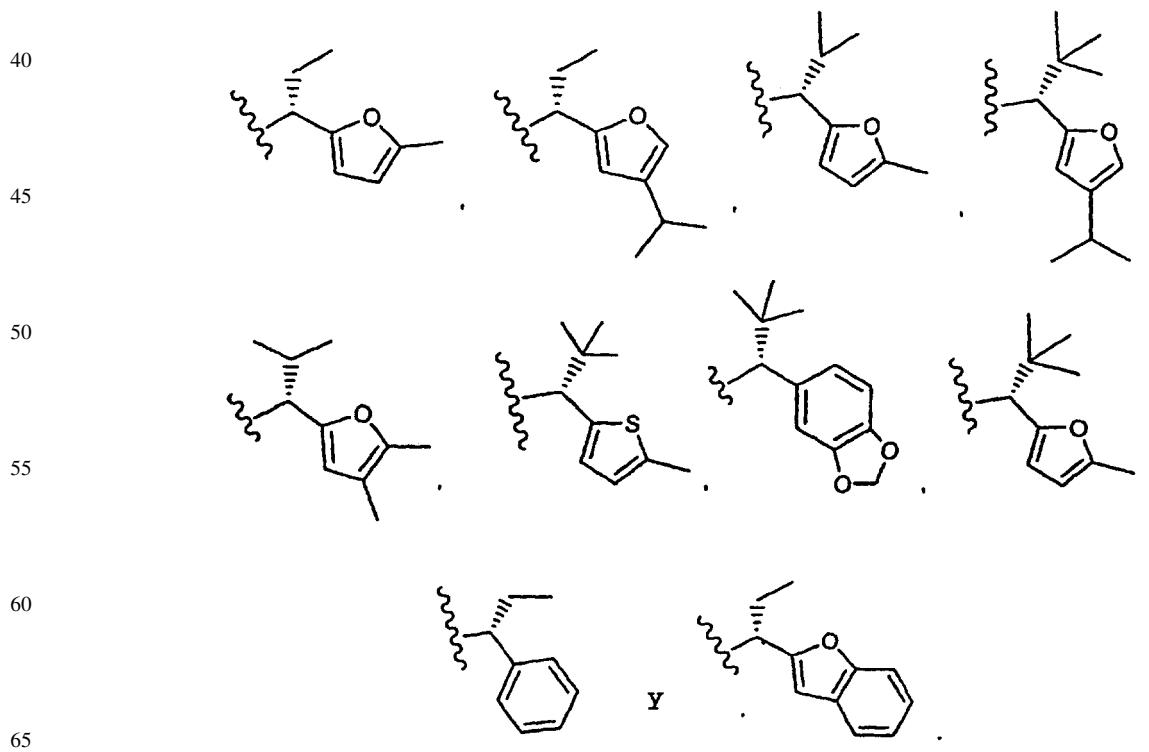


65

ES 2 321 186 T3

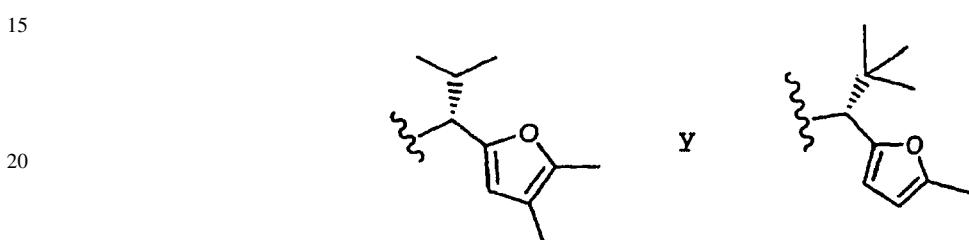
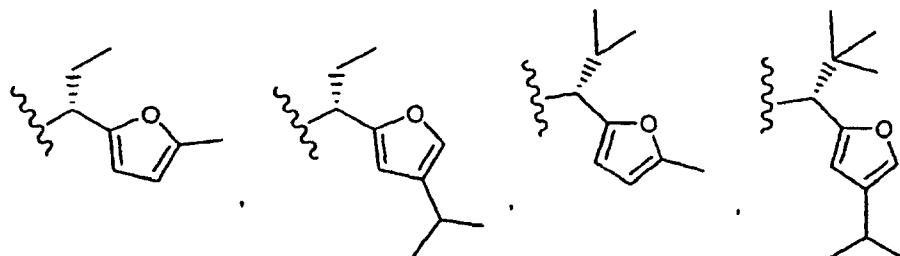


La realización Núm. 73 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

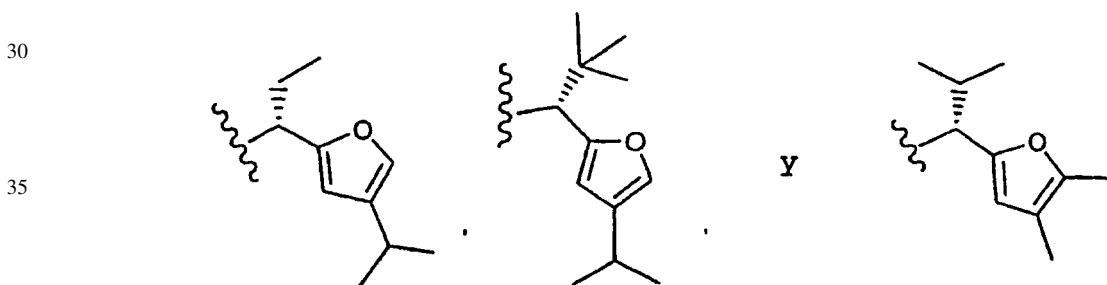


ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 74 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



25 La realización Núm. 75 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



La realización Núm. 76 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A es:



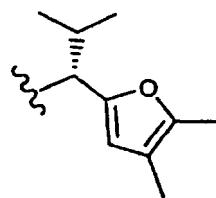
55 La realización Núm. 77 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A es:



ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 78 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A es:

5

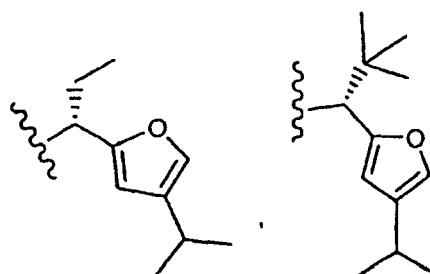


10

La realización Núm. 79 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

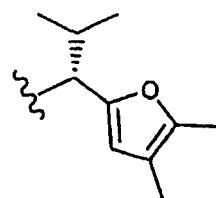
15

20



25

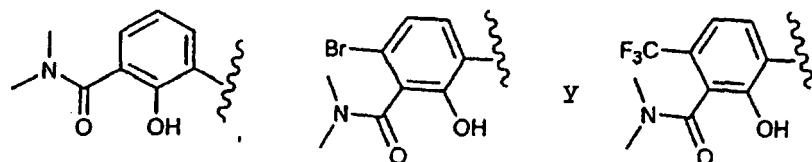
y



30

y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

35

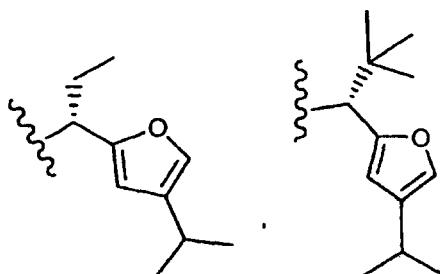


40

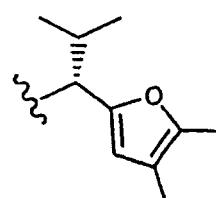
La realización Núm. 80 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

45

50



y

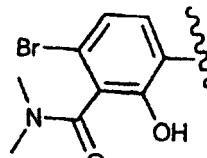
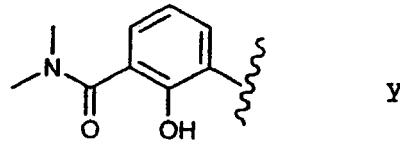


55

y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

60

65



ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 81 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde g es 1.

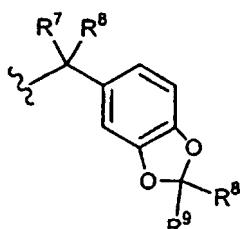
La realización Núm. 82 está dirigida a compuestos novedosos como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1-80 donde g es 1.

5 La realización Núm. 83 está dirigida a compuestos novedosos está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde g es 2.

10 La realización Núm. 84 está dirigida a compuestos novedosos como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1-80 donde g es 2.

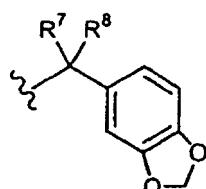
15 La realización Núm. 85 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A se define como en una cualquiera de las realizaciones Núms. 65 a 78.

20 La realización Núm. 86 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es:



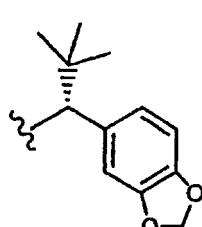
25 30 y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

35 La realización Núm. 87 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es:



40 45 donde R⁷ es H, y R⁸ es alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

50 La realización Núm. 88 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es:

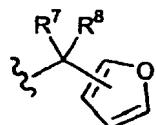


55 60 65 y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 89 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es:

5



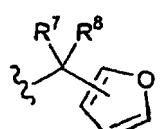
10

donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido como se ha descrito en la definición de A para la fórmula IA, y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

15

La realización Núm. 90 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B se describe en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es

20

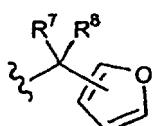


25

donde el anillo de furano está sustituido y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

La realización Núm. 91 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es

30



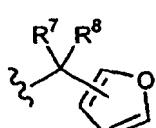
35

donde el anillo de furano está sustituido con al menos un (p. ej., 1 a 3, o 1 a 2) grupo alquilo y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

40

La realización Núm. 92 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, A es

45



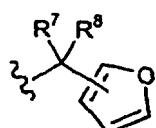
50

donde el anillo de furano está sustituido con un grupo alquilo y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

55

La realización Núm. 93 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es

60



65

donde el anillo de furano está sustituido con un grupo alquilo C₁ a C₃ (p. ej., metilo o isopropilo), y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 94 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A se define como en una cualquiera de las realizaciones Núms. 89 a 93, excepto que R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y cada se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo.

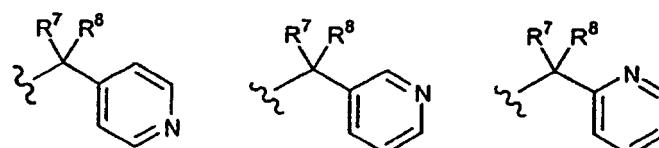
5 La realización Núm. 95 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A se define como en una cualquiera de las realizaciones Núms. 89 a 93, excepto que R⁷ es H, y R⁸ es alquilo (p. ej., etilo o t-butilo).

10 La realización Núm. 96 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

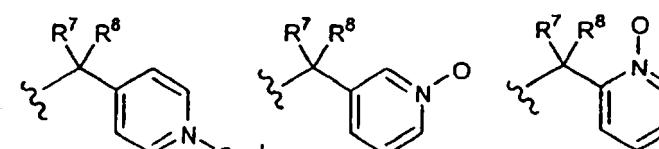
(1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

15 (a)

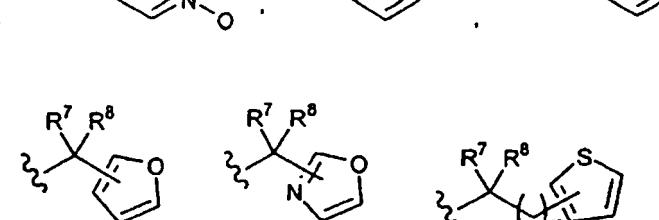
20



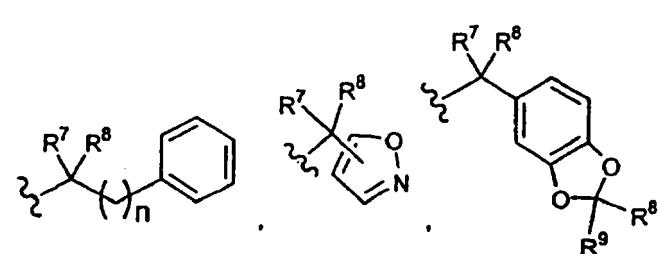
25



30

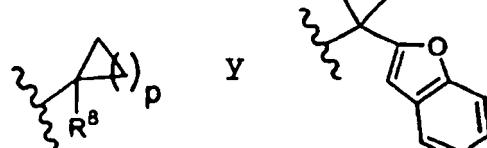


40



50

55

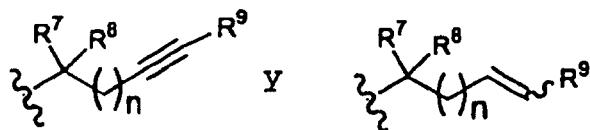


60

donde los anillos anteriores no están sustituidos o están sustituidos, como se ha descrito para fórmula IA: y

65

(b)

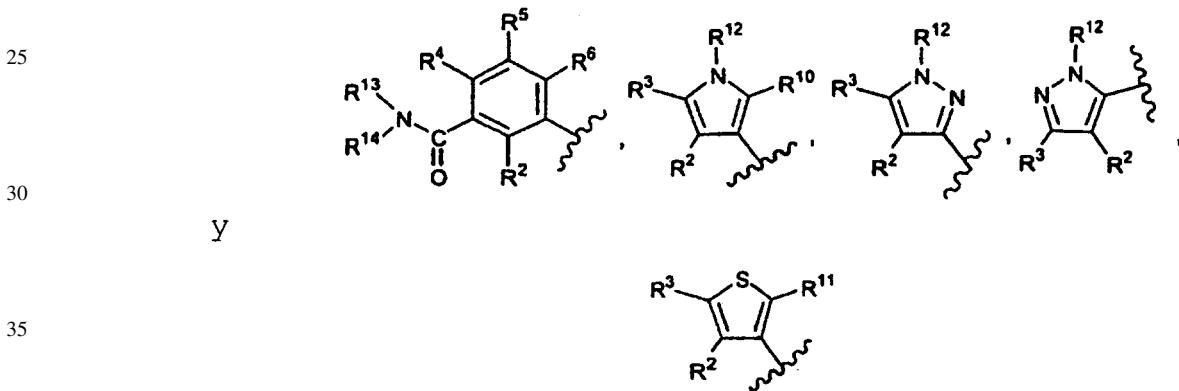


10

donde en (a) y (b) anteriormente: cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, - CO_2R^{13} , - $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoroalquilo, alquinilo, alquenilo, y cicloalquenilo, donde dichos sustituyentes en dichos grupos sustituidos R^7 y R^8 se seleccionan del grupo que consiste en: a) ciano, b)- CO_2R^{13} , c)-C(O)NR¹³R¹⁴, d)-SO₂NR¹³R¹⁴, e)-NO₂, f)-CF₃, g)-OR¹³, h>-NR¹³R¹⁴, i)-OC(O)R¹³, j)-OC(O)NR¹³R¹⁴, y k) halógeno; y R⁹ se define como en la fórmula IA; y

20

(2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

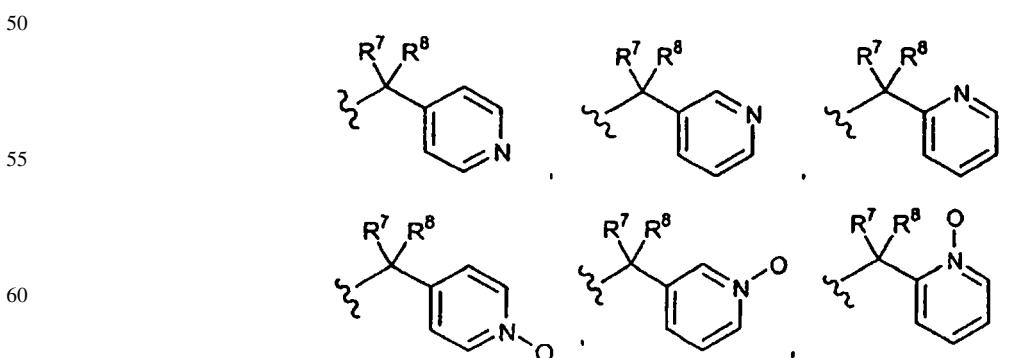


40 donde R^2 a R^6 y R^{10} a R^{14} se definen como anteriormente para los compuestos novedosos de fórmula IA.

La realización Núm. 97 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

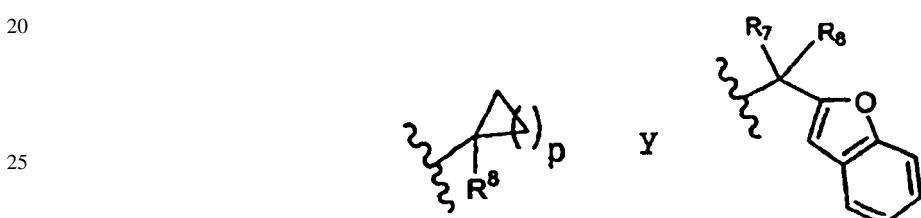
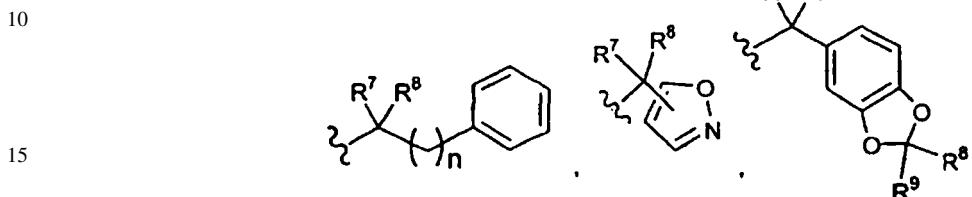
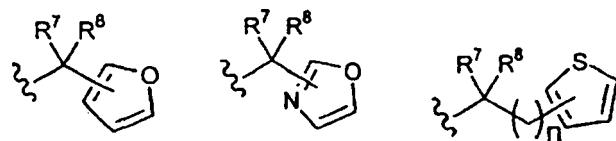
45 (1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



65

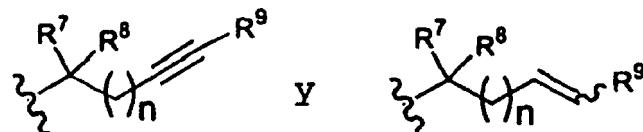
ES 2 321 186 T3



donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CF₃, ciano, -OCH₃,
y -NO₂; cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo,
t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tal como, -CF₃ y -CF₂CH₃), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo),
y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo,
cicloalquilo, -CF₃, ciano, -OCH₃, y -NO₂; y

35

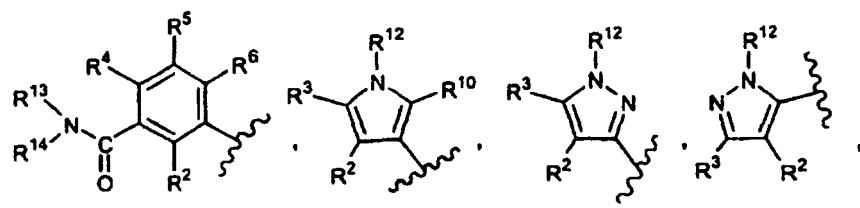
(b)



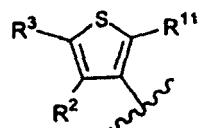
donde cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tales como, -CF₃ y -CF₂CH₃), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); donde R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, -CF₃, ciano, -OCH₃, y -NO₂; cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tales como, -CF₃ y -CF₂CH₃), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); y

50

(2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



Y



ES 2 321 186 T3

donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ o y -NSO₂R¹³;

5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, ciano, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³; y -C(O)OR¹³;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, -CH₃, halógeno, y -CF₃;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -CF₃;

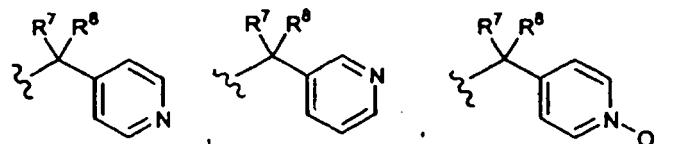
15 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: R¹³, hidrógeno, halógeno, -CF₃, -NR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)OR¹³, -SH, -SO₍₁₎NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -NHC(O)R¹³, -NSO₂NR¹³R¹⁴, -NSO₂R¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, -OC(O)R¹³, -COR¹³, -OR¹³, y ciano;

cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

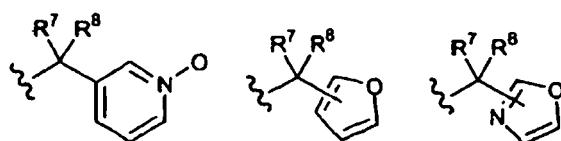
20 R^{13} y R^{14} cuando tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -OC(O)NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NSO₂NR¹³R¹⁴ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo de 3 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S o NR¹⁸; donde R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ y -C(O)NR¹⁹R²⁰; donde cada R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los 25 grupos R^{13} y R^{14} ciclados sustituidos (es decir, los sustituyentes en el anillo formado cuando R^{13} y R^{14} se toman junto con el nitrógeno al que están unidos) y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶ y halógeno; y donde cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste: 30 en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo.

La realización Núm. 98 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona incluso más preferiblemente del grupo que consiste en:

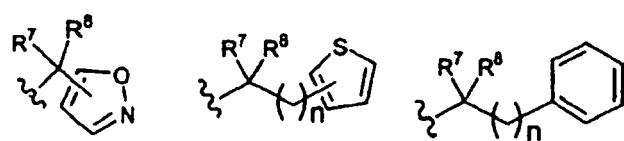
35



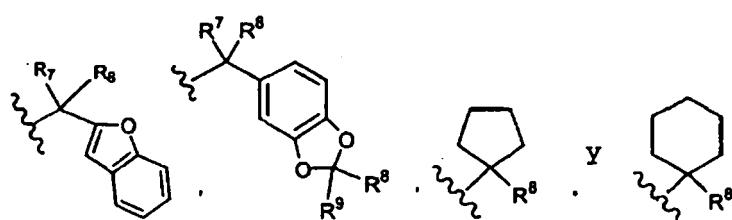
40



50



55



ES 2 321 186 T3

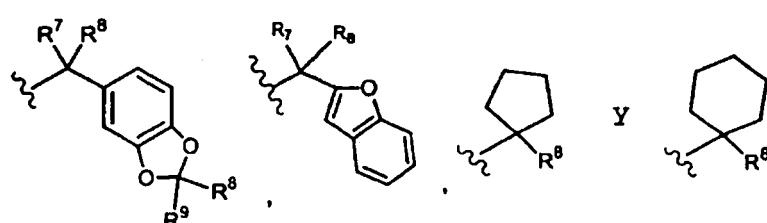
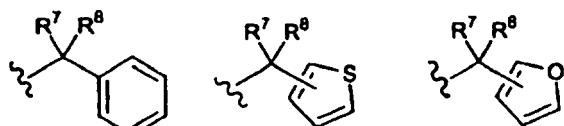
donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-CF_3$; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, fluoroalquilo, alquilo y cicloalquilo; R⁸ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, $-CF_2CH_3$ y $-CF_3$; y R⁹ se selecciona del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo o $-CF_3$.

5

La realización Núm. 99 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

(1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

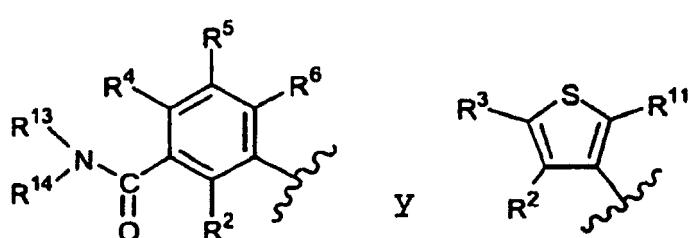
10



30 donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-CF_3$; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R⁸ es H;

(2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

35



donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ y $-NHSO_2R^{13}$;

50

R³ se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NO_2$, ciano, $-SO_2R^{13}$; y $-C(O)OR^{13}$;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, $-NO_2$, ciano, alquilo (p. ej., $-CH_3$ y etilo), $-CF_3$, y halógeno;

55

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-CF_3$;

60

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

65

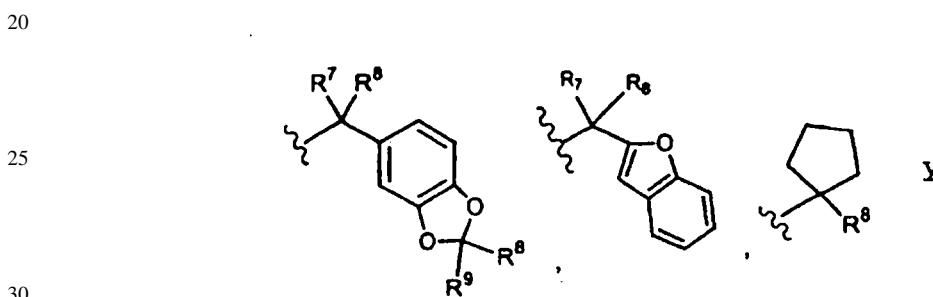
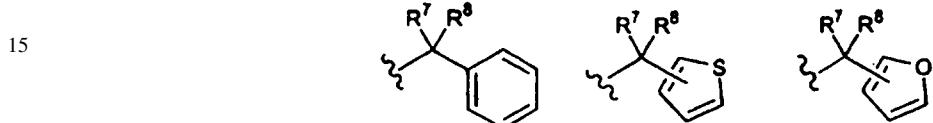
R¹³ y R¹⁴ cuando tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo de 3 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o NR¹⁸ donde R¹⁸ se selecciona entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$, donde cada R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente entre alquilo, arilo y heteroarilo, donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R¹³ y R¹⁴ ciclados sustituidos (es decir, en el anillo formado

ES 2 321 186 T3

cuando R¹³ y R¹⁴ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos) y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluorosalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶ y halógeno; y donde cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo.

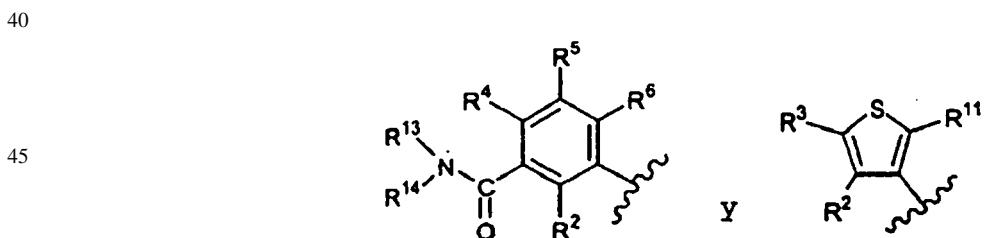
La realización Núm. 100 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

- 10 (1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y -CF₃; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -CF₂CH₃, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R⁸ es H;

- 35 (2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ y -NHSO₂R¹³;

55 R³ se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)NR¹³R¹⁴ -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, ciano, y -SO₂R¹³;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, alquilo (p. ej., -CH₃ y etilo), -CF₃ y halógeno;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano; y

60 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -CF₃;

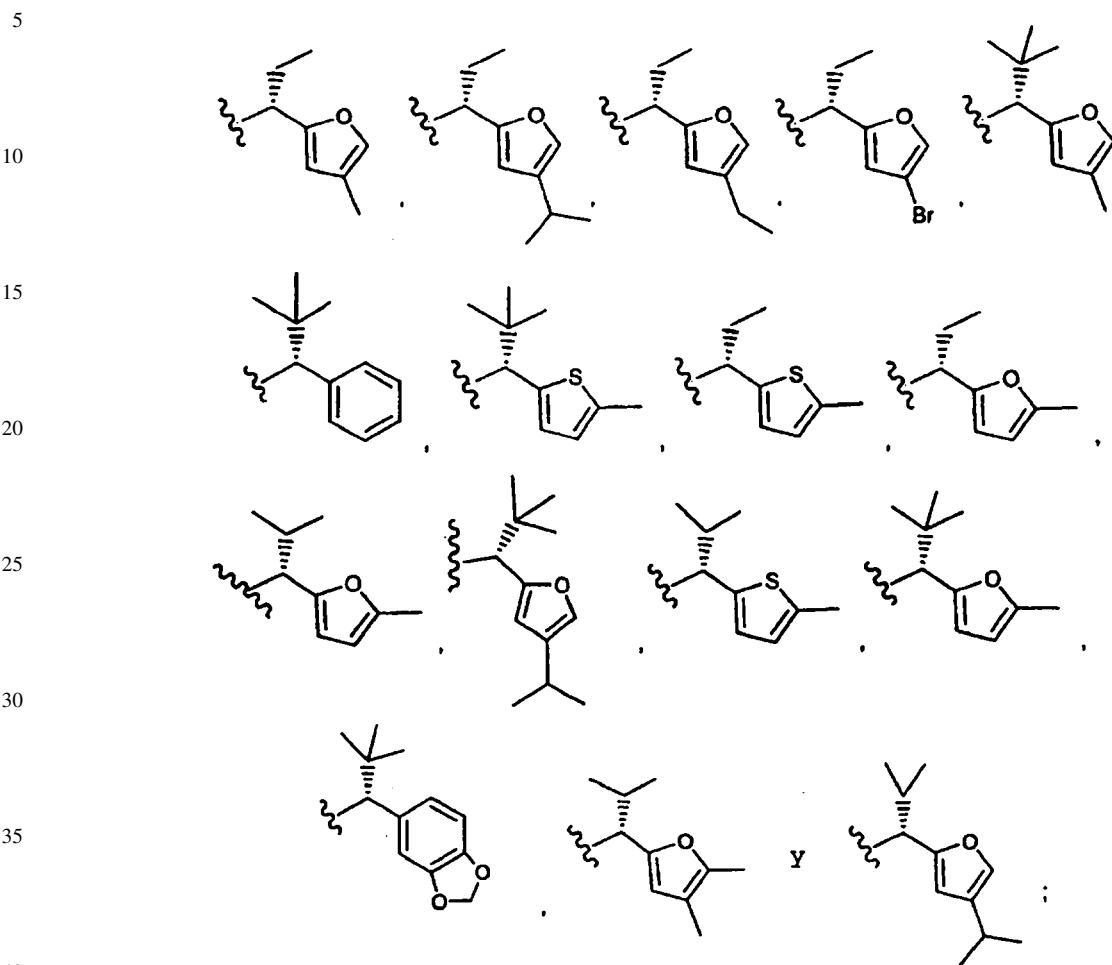
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

65 cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo no sustituido (p. ej., metilo y etilo).

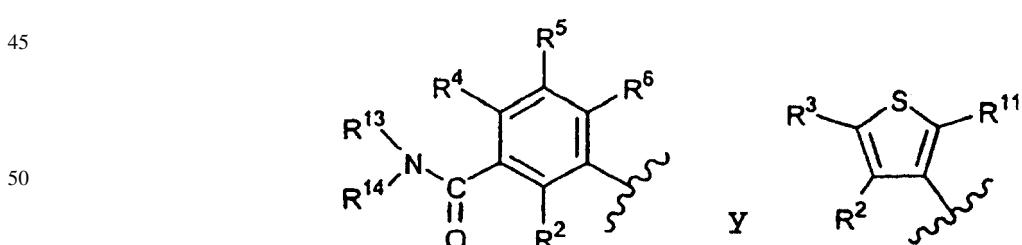
ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 101 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

(1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



(2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



55 donde:

R² es -OH;

60 R³ se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂NR¹³R¹⁴ y -CONR¹³R¹⁴;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, Br, -CH₃, etilo y -CF₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H y ciano;

65 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y -CF₃;

R¹¹ es H; y

ES 2 321 186 T3

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo (p. ej., para $-SO_2NR^{13}R^{14}$ R^{13} y R^{14} son H, o R^{13} y R^{14} son metilo, asimismo, por ejemplo, para $-CONR^{13}R^{14}$ R^{13} y R^{14} son metilo).

5 La realización Núm. 102 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 70 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 57.

La realización Núm. 103 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 70 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 58.

10 La realización Núm. 104 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 70 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 59.

15 La realización Núm. 105 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 71 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 57.

La realización Núm. 106 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 71 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 58.

20 La realización Núm. 107 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 71 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 59.

La realización Núm. 108 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 72 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 57.

25 La realización Núm. 109 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 72 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 58.

30 La realización Núm. 110 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 72 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 59.

La realización Núm. 111 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 73 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 57.

35 La realización Núm. 112 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 73 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 58.

La realización Núm. 113 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se define como en la realización Núm. 73 y sustituyente B se define como en la realización Núm. 59.

40 La realización Núm. 114 está dirigida una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 113 donde el compuesto de fórmula IA es una sal farmacéuticamente aceptable.

45 La realización Núm. 115 está dirigida una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 113 donde el compuesto de fórmula IA es una sal de sodio.

La realización Núm. 116 está dirigida una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 113 donde el compuesto de fórmula IA es una sal de calcio.

50 La realización Núm. 117 está dirigida a una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos representativos de esta invención que se describen más abajo.

La realización Núm. 118 está dirigida a una sal de sodio de uno cualquiera de los compuestos representativos descritos a continuación.

55 La realización Núm. 119 está dirigida a una sal de calcio de uno cualquiera de los compuestos representativos descritos a continuación.

La realización Núm. 120 está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un (p. ej., 1 a 3, 60 usualmente 1) compuesto de fórmula IA como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 combinado con un portador farmacéuticamente aceptable (o diluyente). Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

65 La realización Núm. 121 está dirigida al uso de una cantidad eficaz (p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz) de un compuesto de fórmula IA como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar una cualquiera de las enfermedades descritas en la presente memoria (es decir, las enfermedades mediadas por quimoquininas).

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 122 está dirigida al uso de una cantidad eficaz (p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz) de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar una cualquiera de las enfermedades descritas en la presente memoria (es decir, las enfermedades mediadas por quimoquinas).

5 La realización Núm. 123 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

10 La realización Núm. 124 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento.

15 La realización Núm. 125 está dirigida al uso de al menos un (usualmente 1) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores (p. ej., metotrexato, ciclosporina, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (p. ej., betametasona, cortisona y dexametasona), inhibidores de PDE IV, anti-TNF- α compuestos, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimoquininas, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide. Cuando se utiliza más de un compuesto de las realizaciones Núms. 1 a 119, cada compuesto se selecciona independientemente de dichos Números de realización.

20 La realización Núm. 126 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización 120 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide en un paciente que necesite tal tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores (p. ej., metotrexato, ciclosporina, leflunimida y sulfasalazina), esteroides (p. ej., betametasona, cortisona y dexametasona), inhibidores de PDE IV, anti-TNF- α compuestos, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimoquininas, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

25 La realización Núm. 127 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la EPOC en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

30 La realización Núm. 128 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización 120 para la preparación de un medicamento para tratar la EPOC en un paciente que necesite tal tratamiento.

35 La realización Núm. 129 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor agudo en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

40 La realización Núm. 130 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor agudo en un paciente que necesite tal tratamiento.

45 La realización Núm. 131 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio agudo en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

50 La realización Núm. 132 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio agudo en un paciente que necesite tal tratamiento.

55 La realización Núm. 133 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio crónico en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

60 La realización Núm. 134 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio crónico en un paciente que necesite tal tratamiento.

65 La realización Núm. 135 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor neuropático en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

ES 2 321 186 T3

La realización Núm. 136 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar el dolor neuropático en un paciente que necesite tal tratamiento.

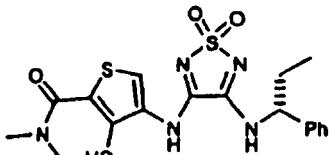
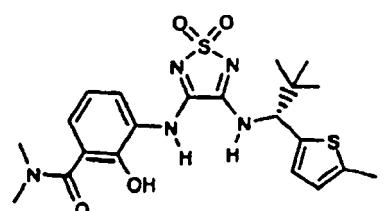
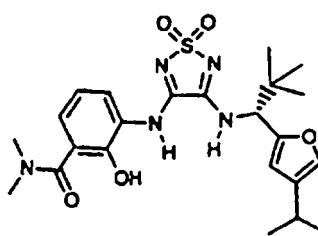
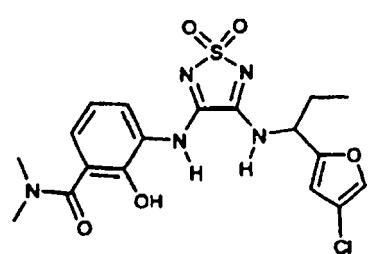
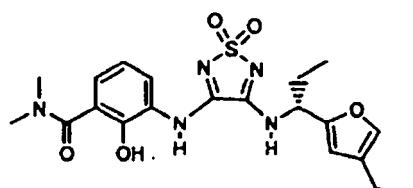
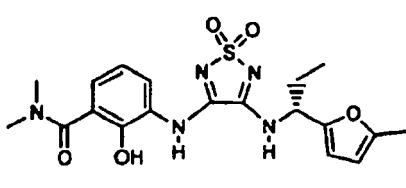
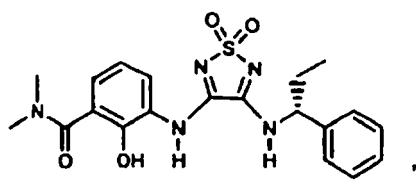
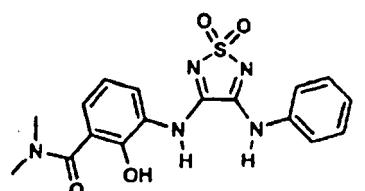
5 La realización Núm. 137 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

10 La realización Núm. 138 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis en un paciente que necesite tal tratamiento.

15 La realización Núm. 139 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la osteoartritis en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en las realizaciones Núms. 1 a 119.

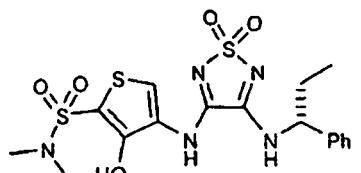
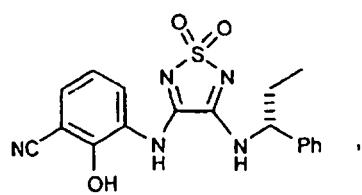
20 La realización Núm. 140 está dirigida al uso de la composición farmacéutica descrita en la realización Núm. 120 para la preparación de un medicamento para tratar la osteoartritis en un paciente que necesite tal tratamiento.

Los compuestos representativos de la invención incluyen pero no están limitados a:

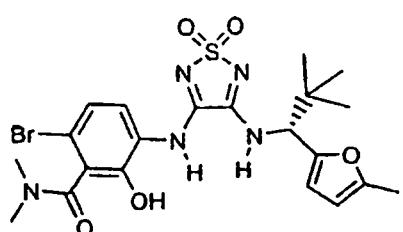
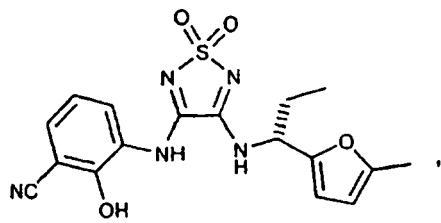


ES 2 321 186 T3

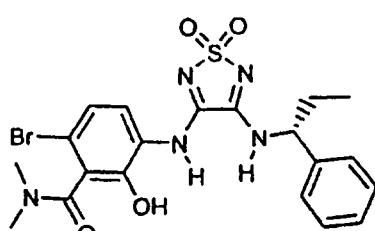
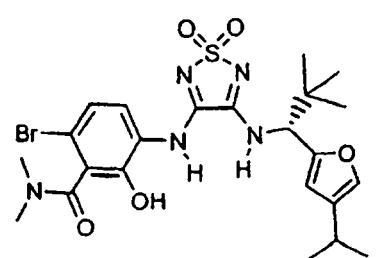
5



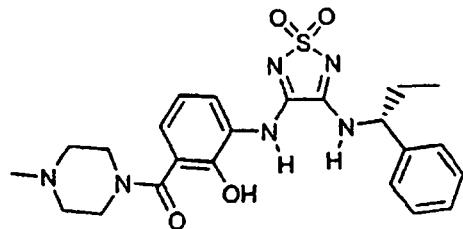
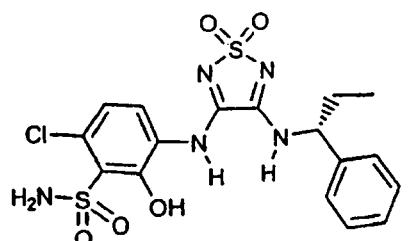
10



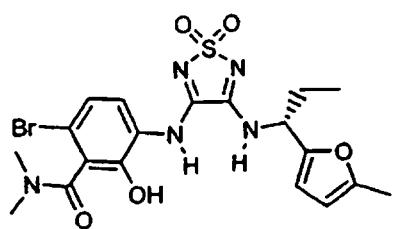
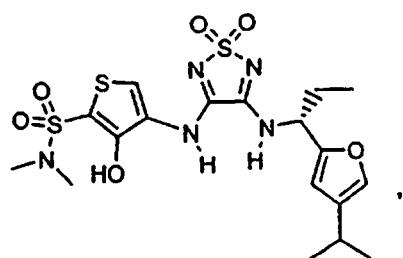
20



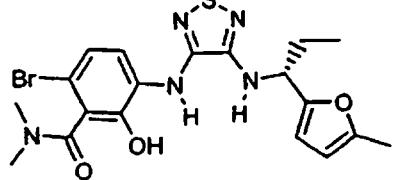
30



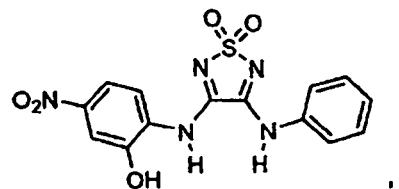
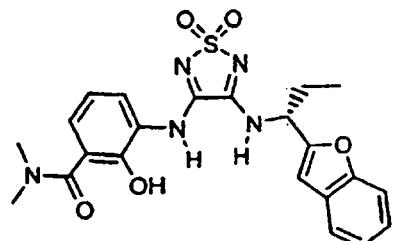
40



45

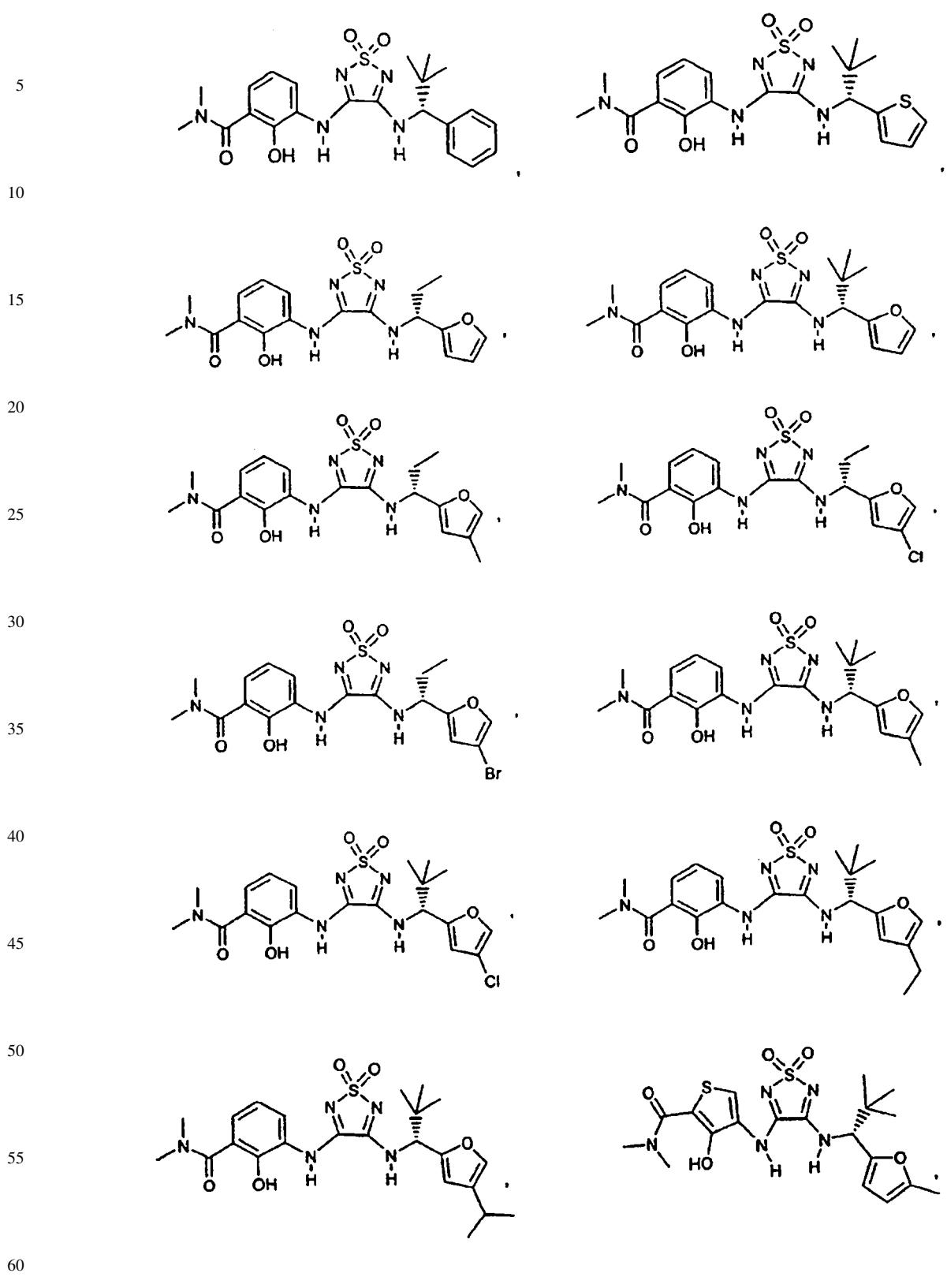


55

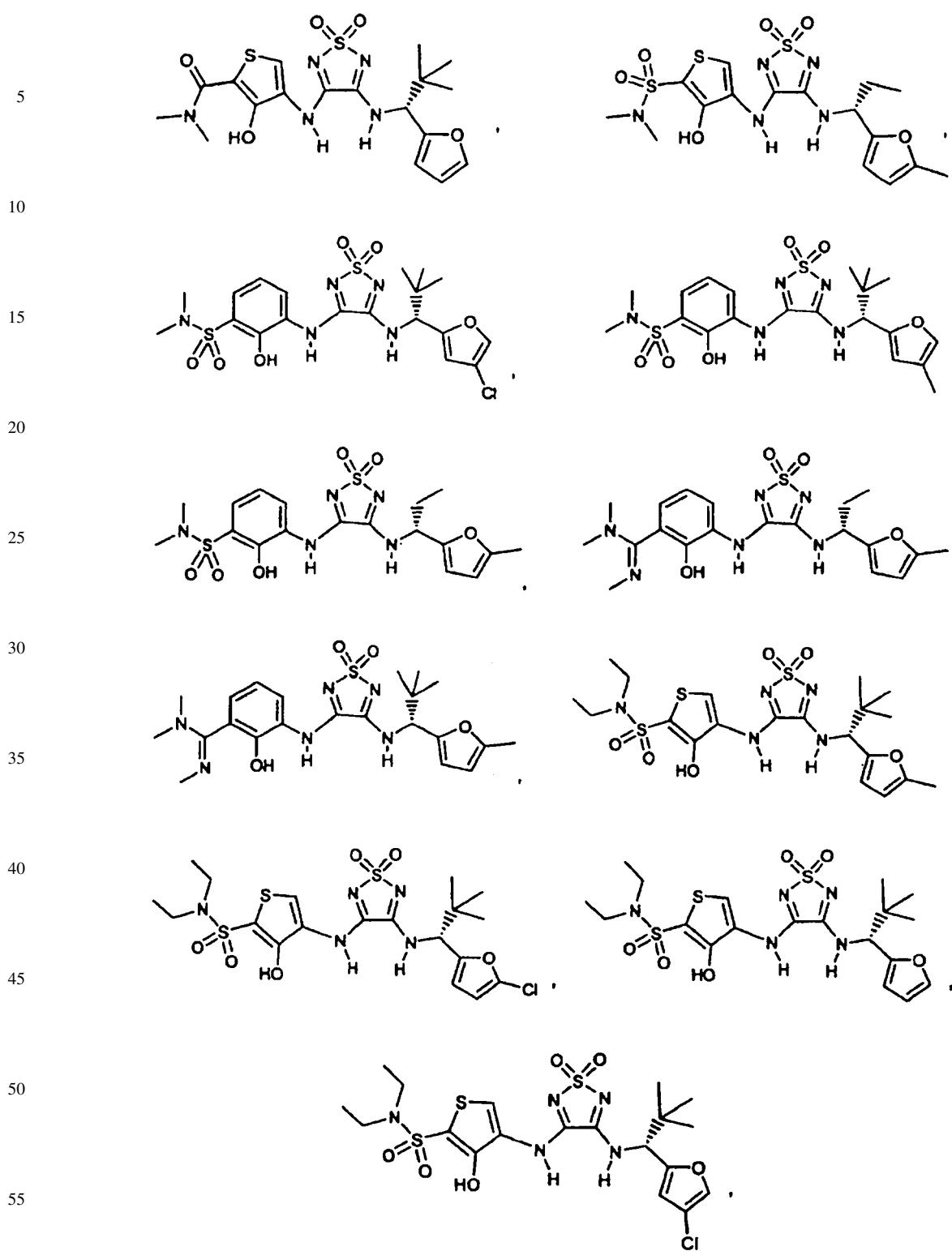


60

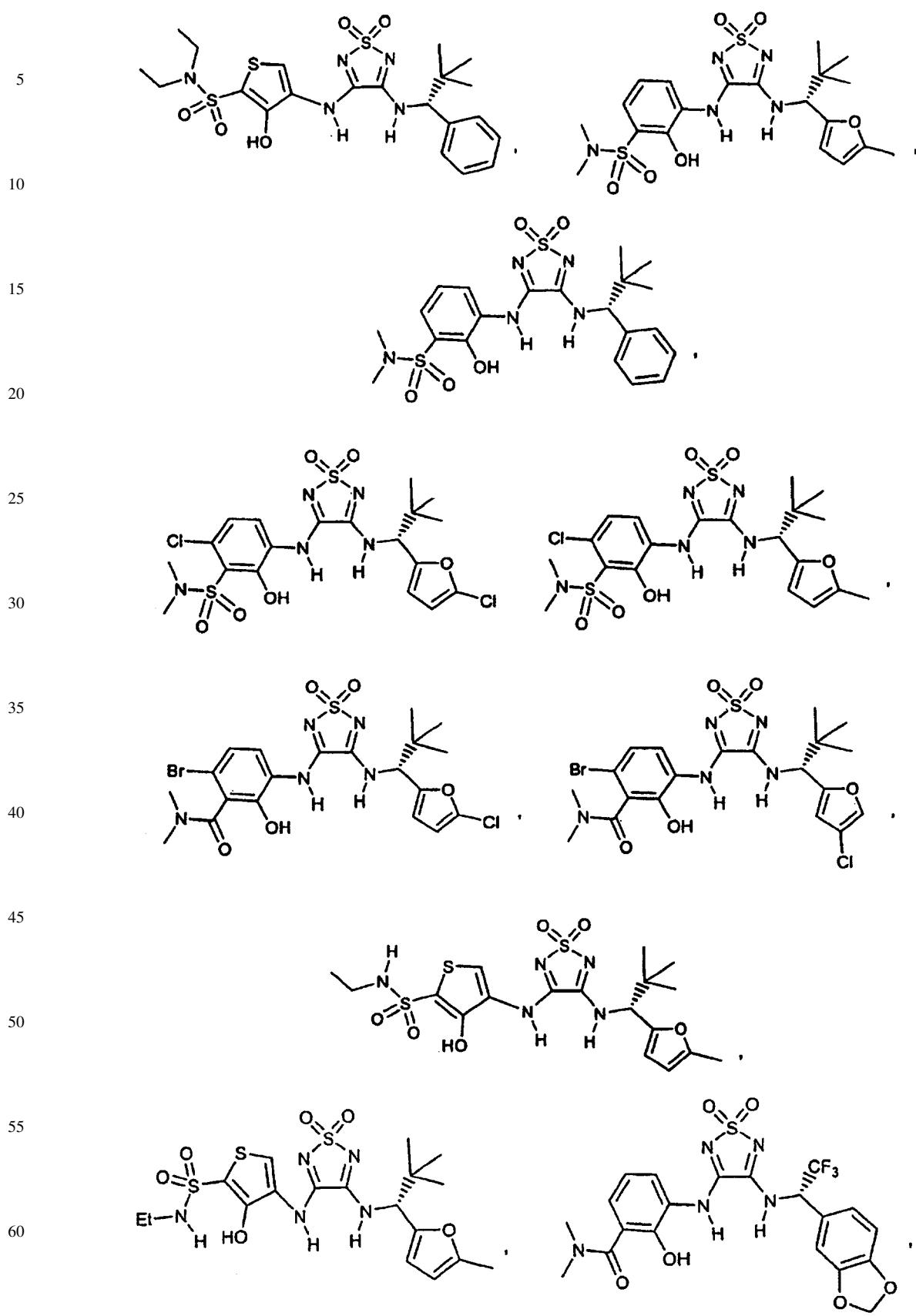
ES 2 321 186 T3



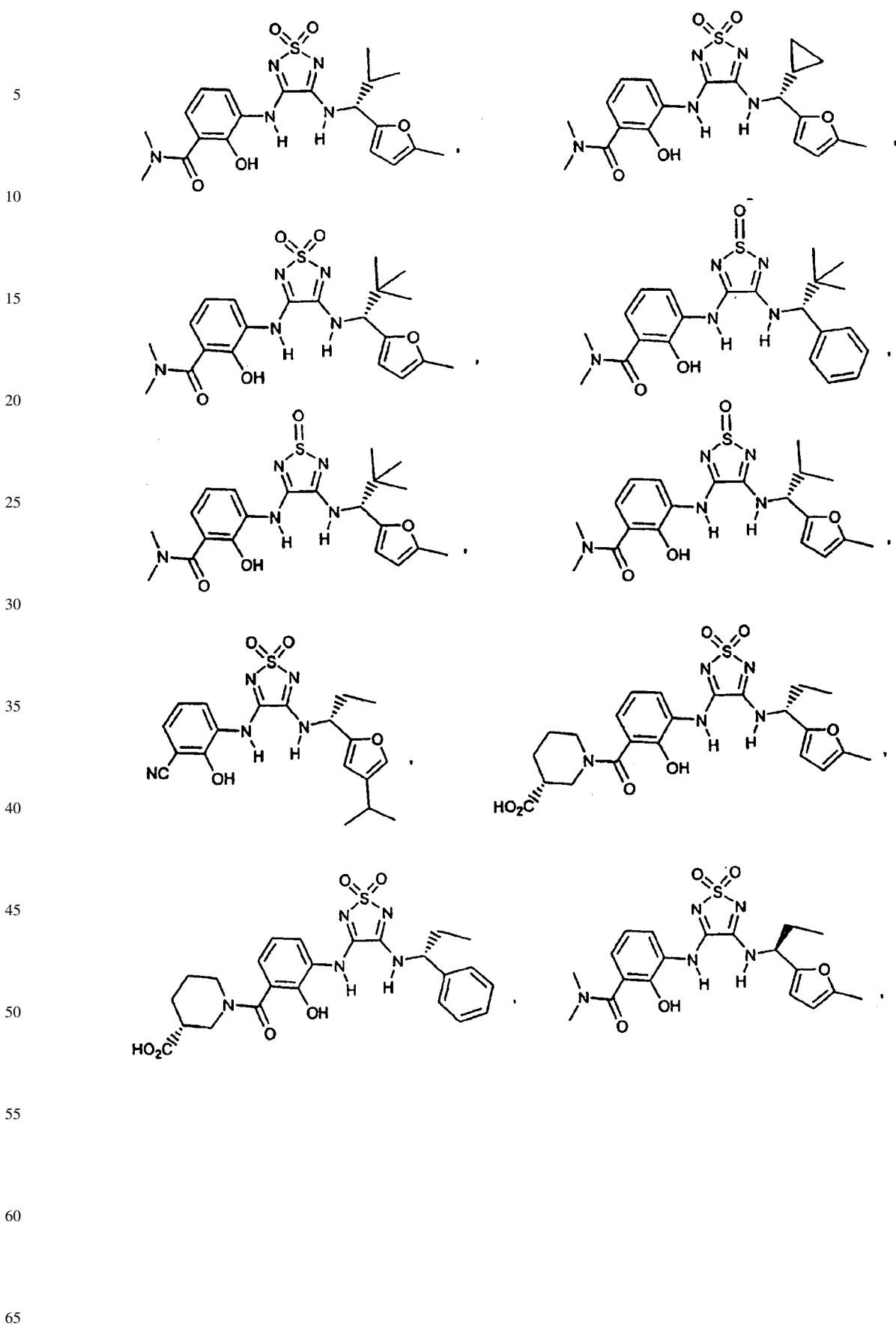
ES 2 321 186 T3



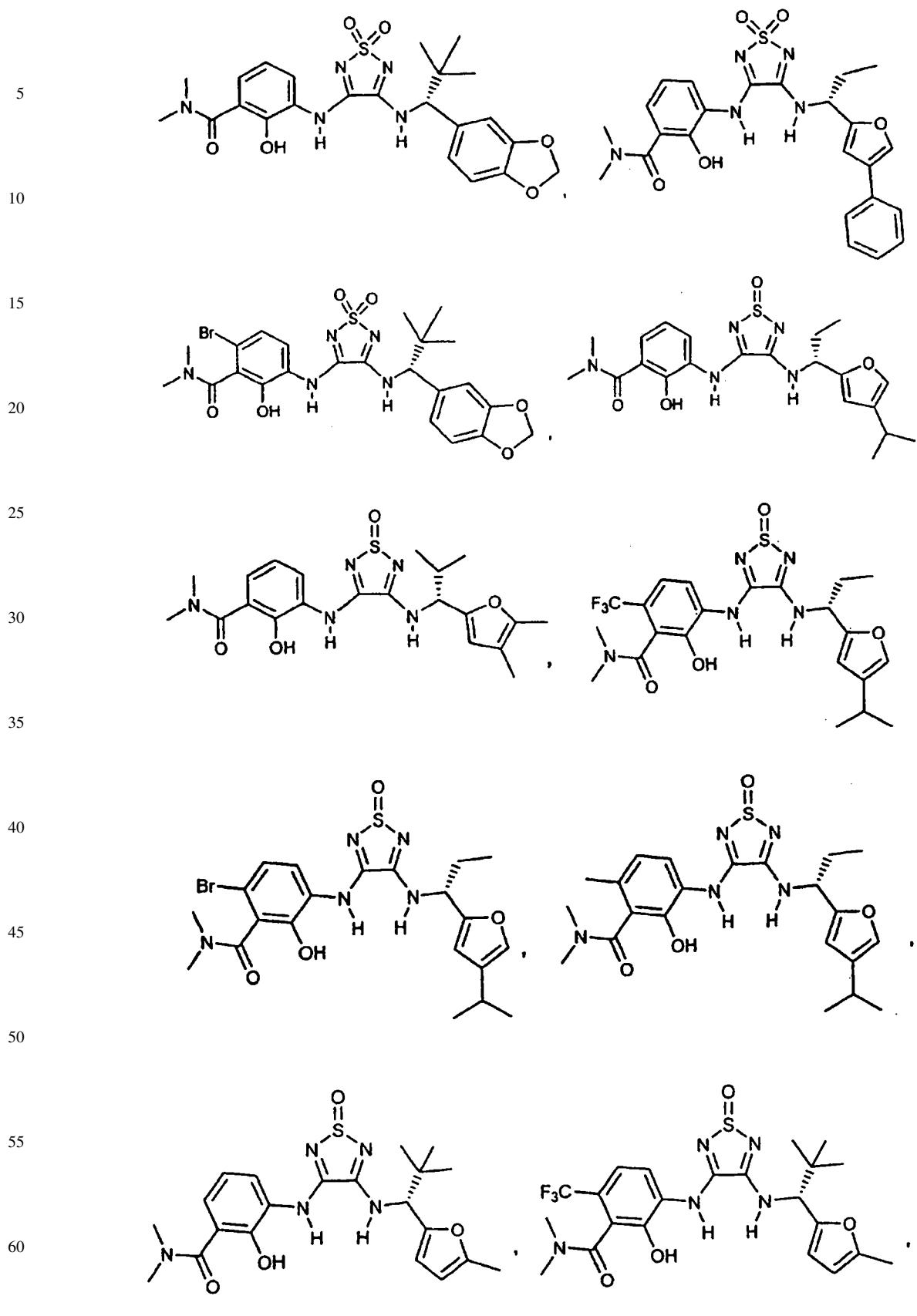
ES 2 321 186 T3



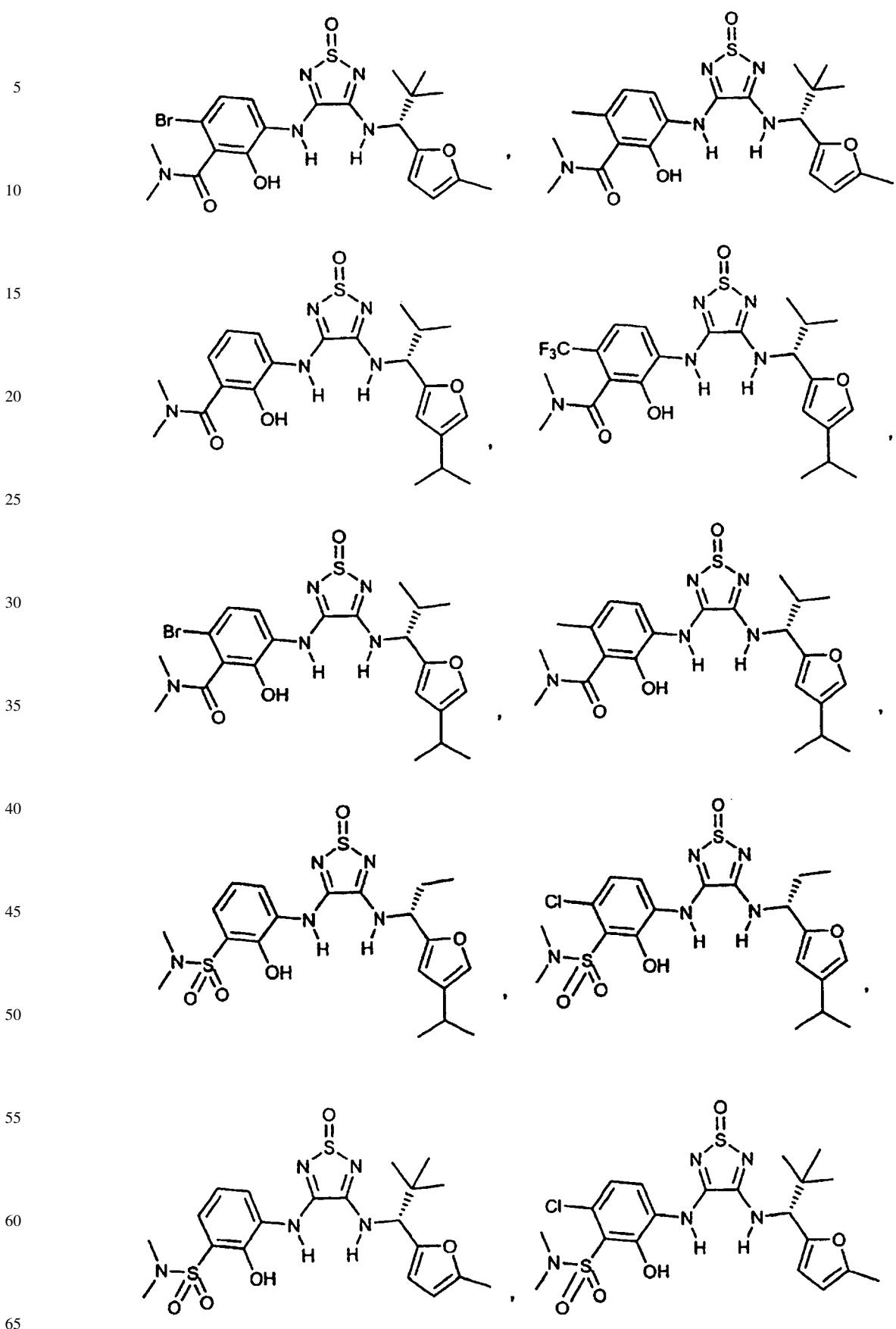
ES 2 321 186 T3



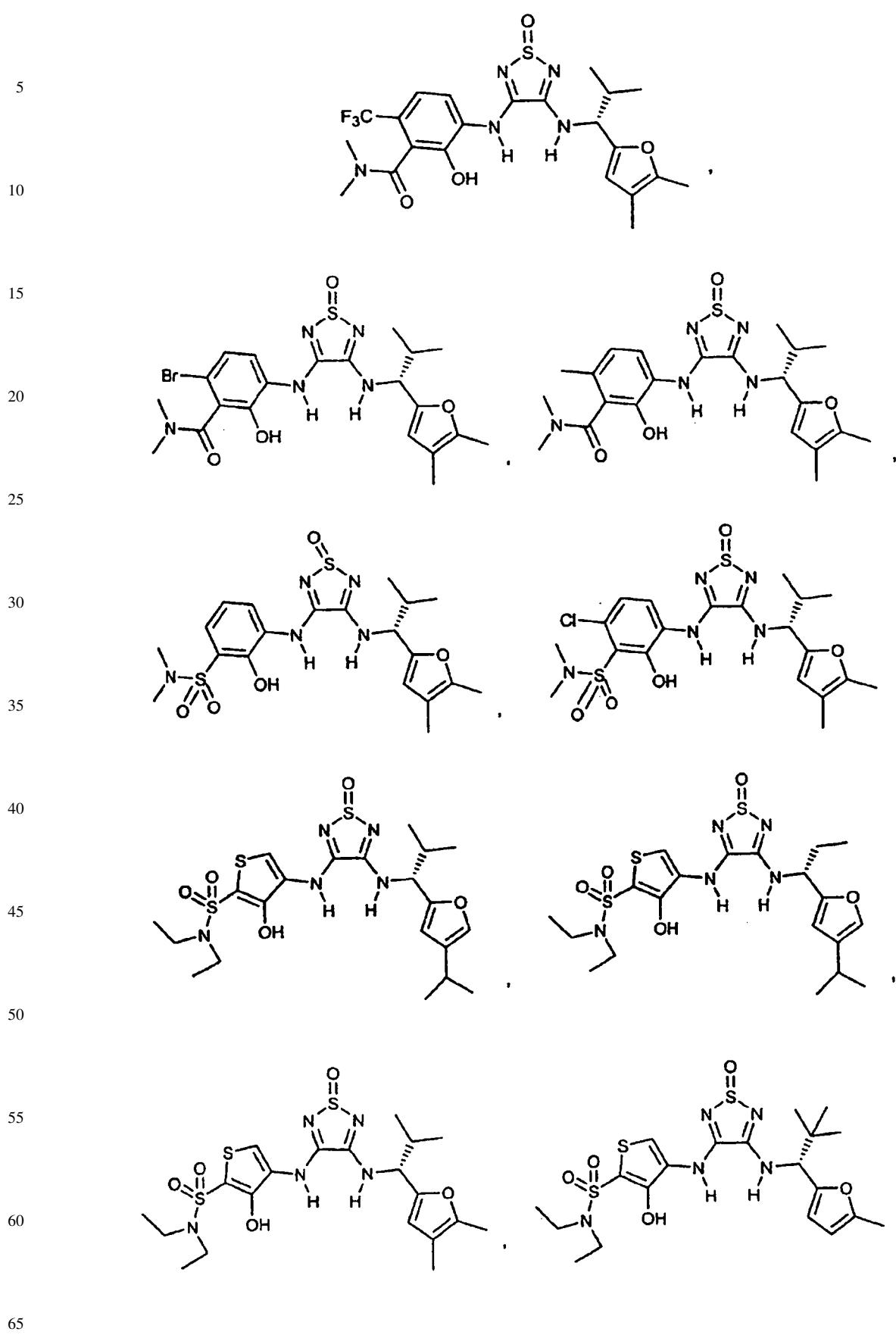
ES 2 321 186 T3



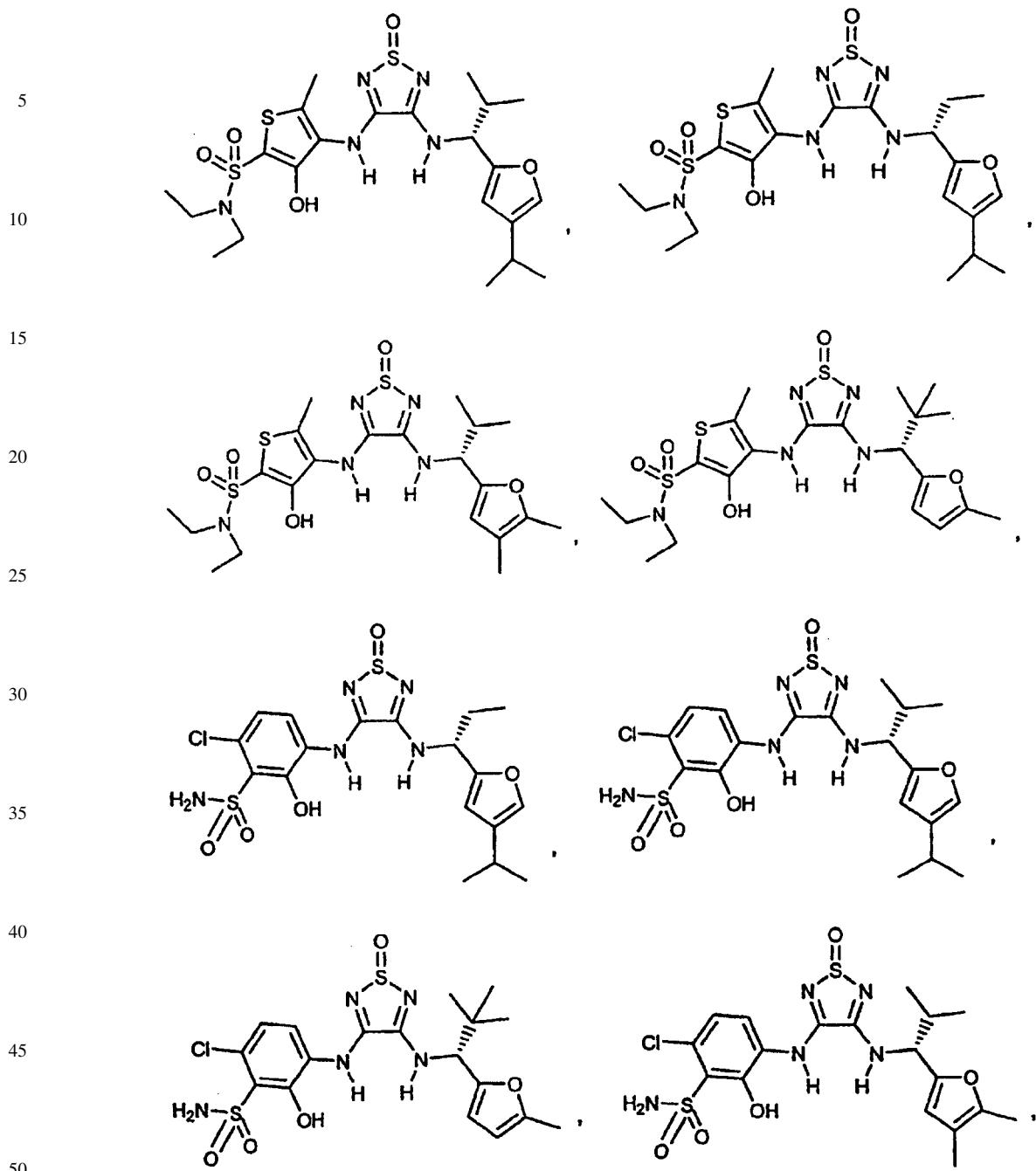
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3



sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

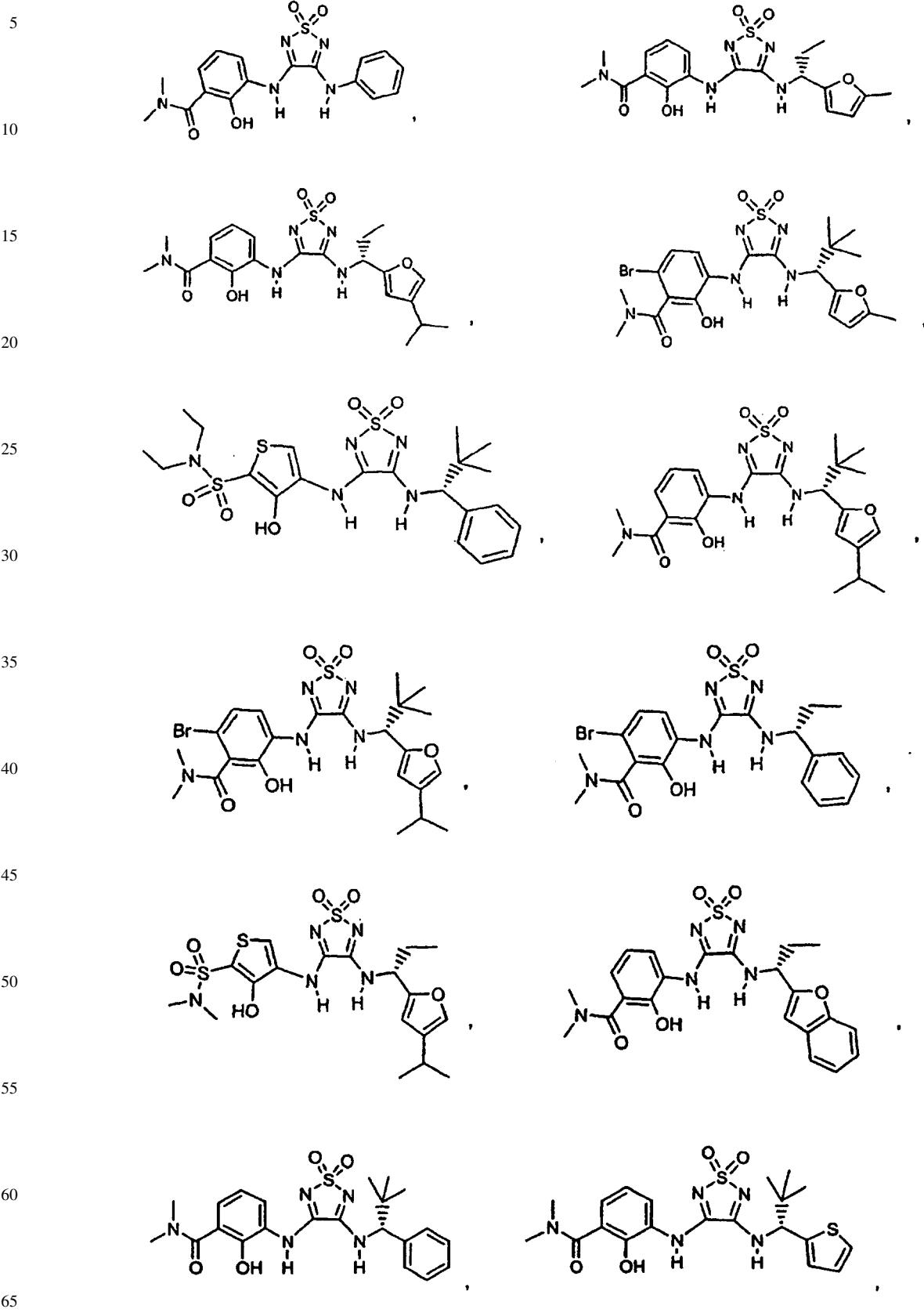
55

60

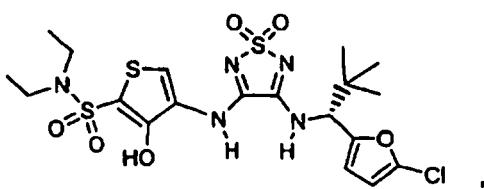
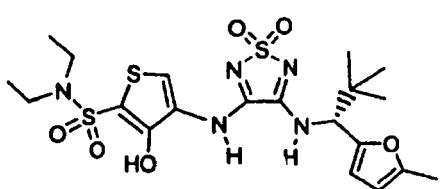
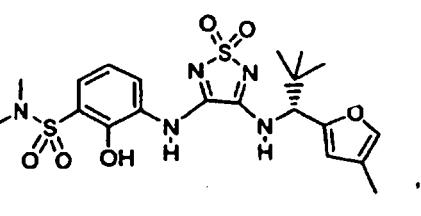
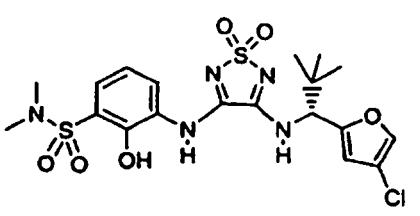
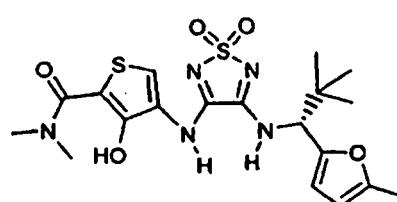
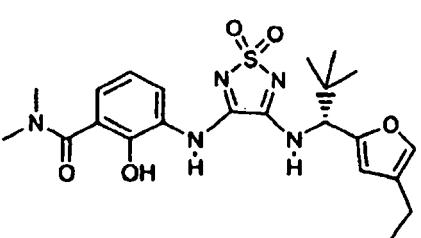
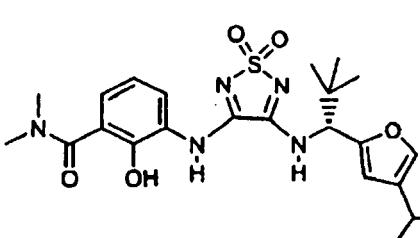
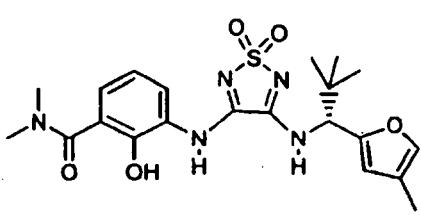
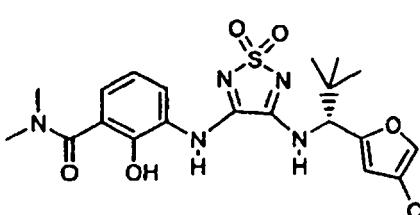
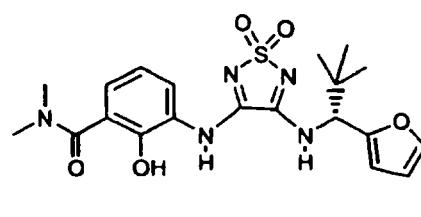
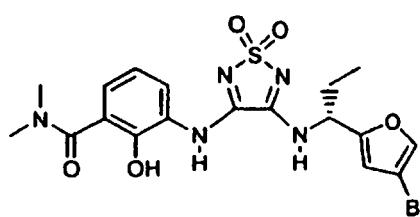
65

ES 2 321 186 T3

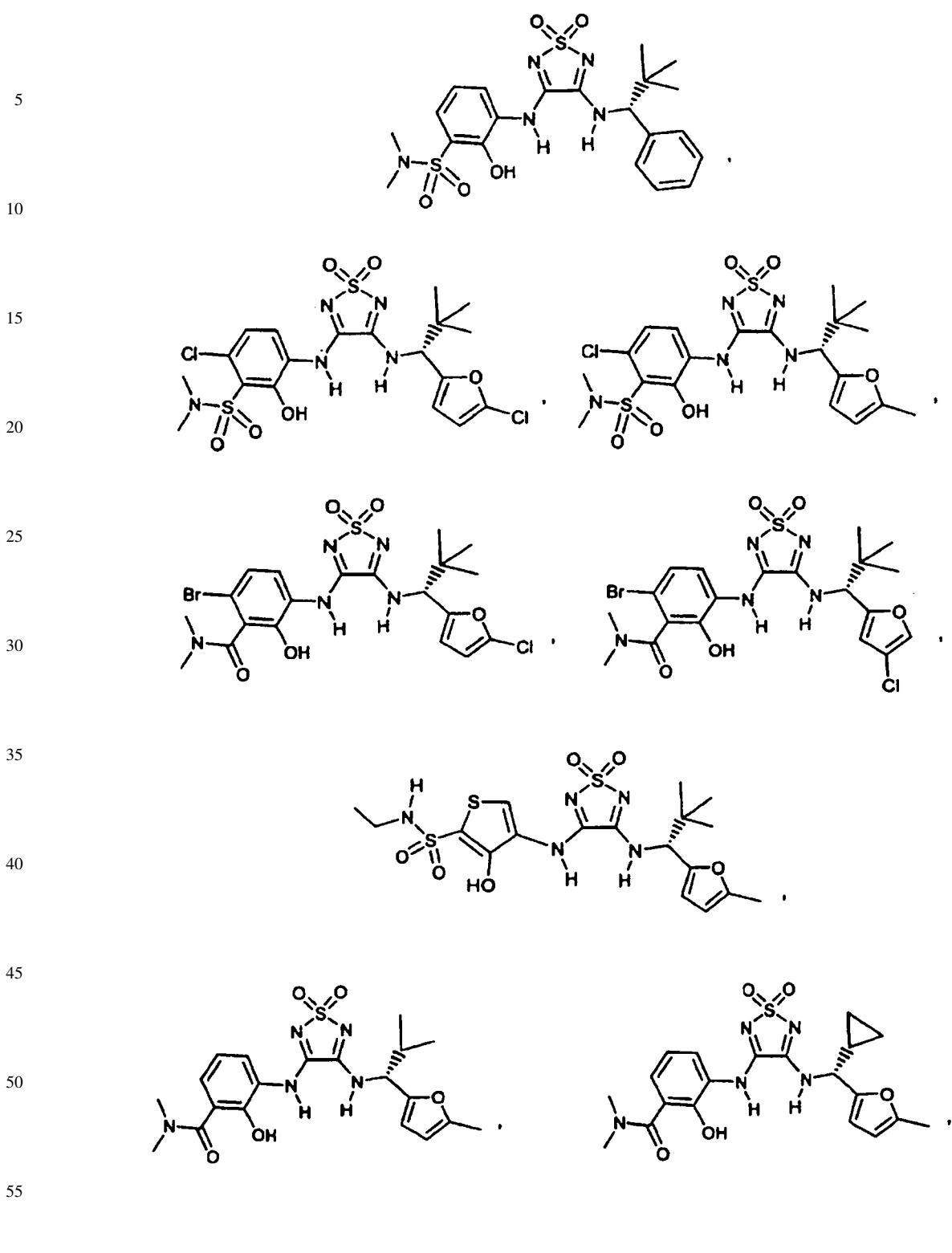
Los compuestos preferidos de esta invención se seleccionan del grupo que consiste en:



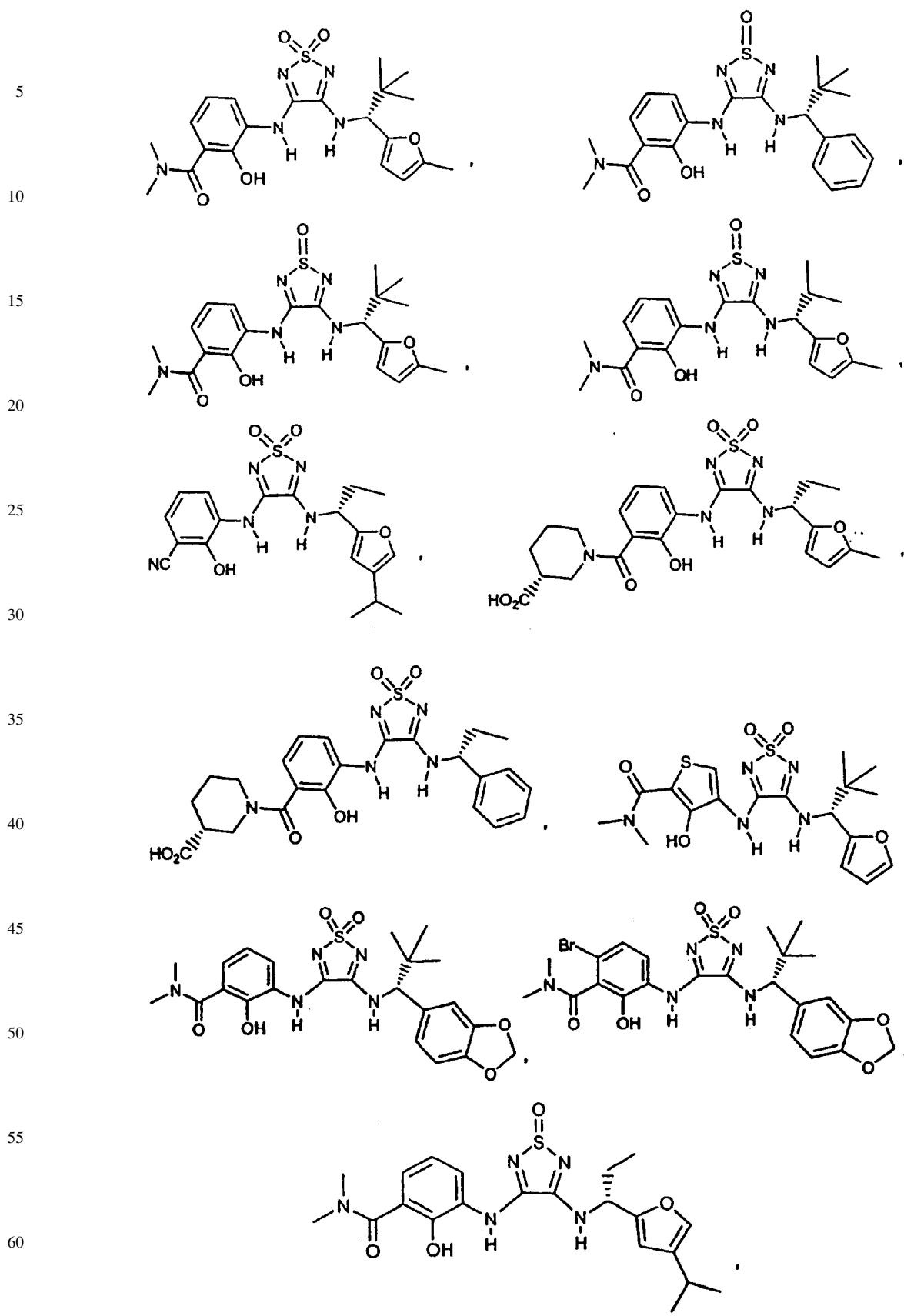
ES 2 321 186 T3



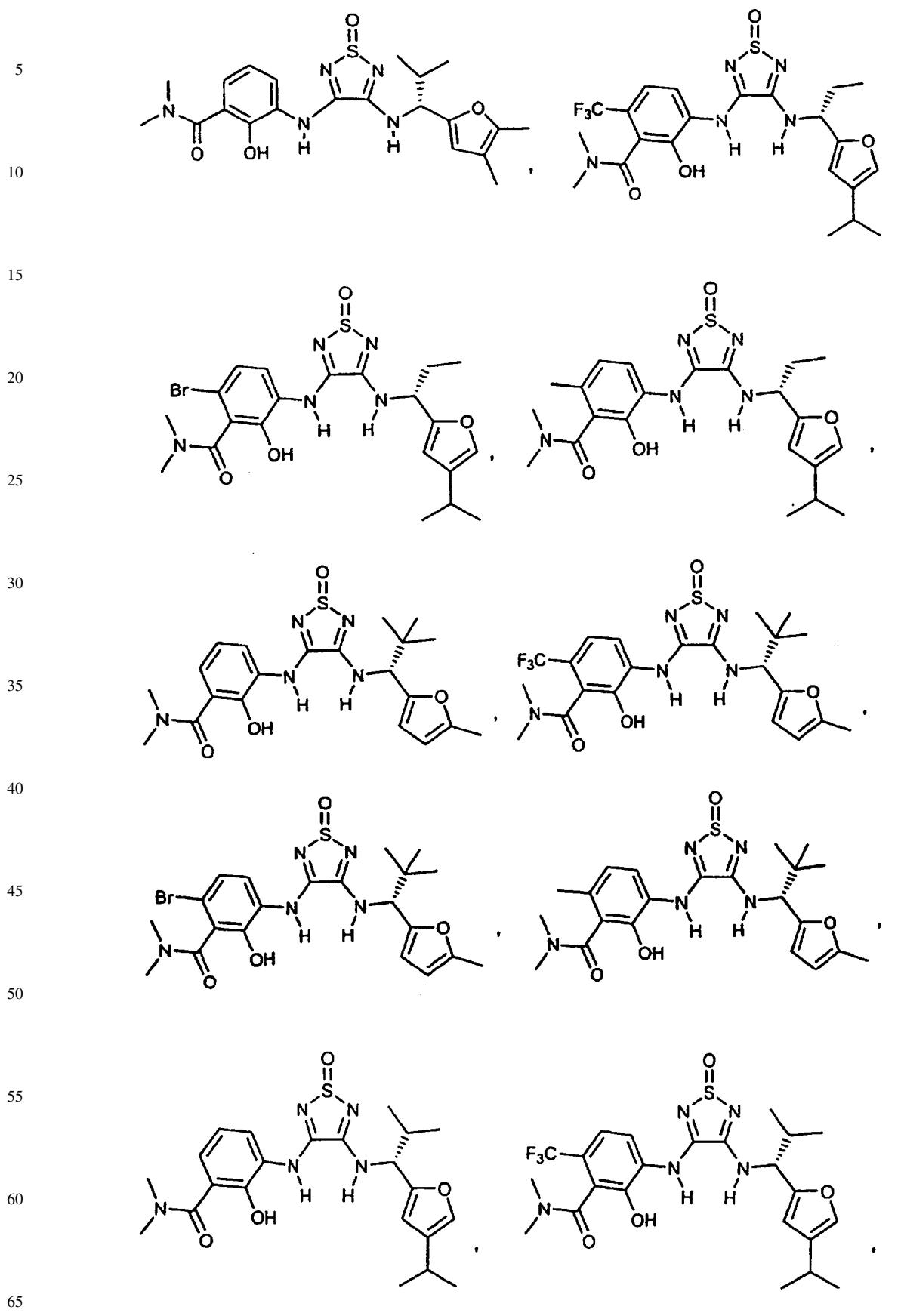
ES 2 321 186 T3



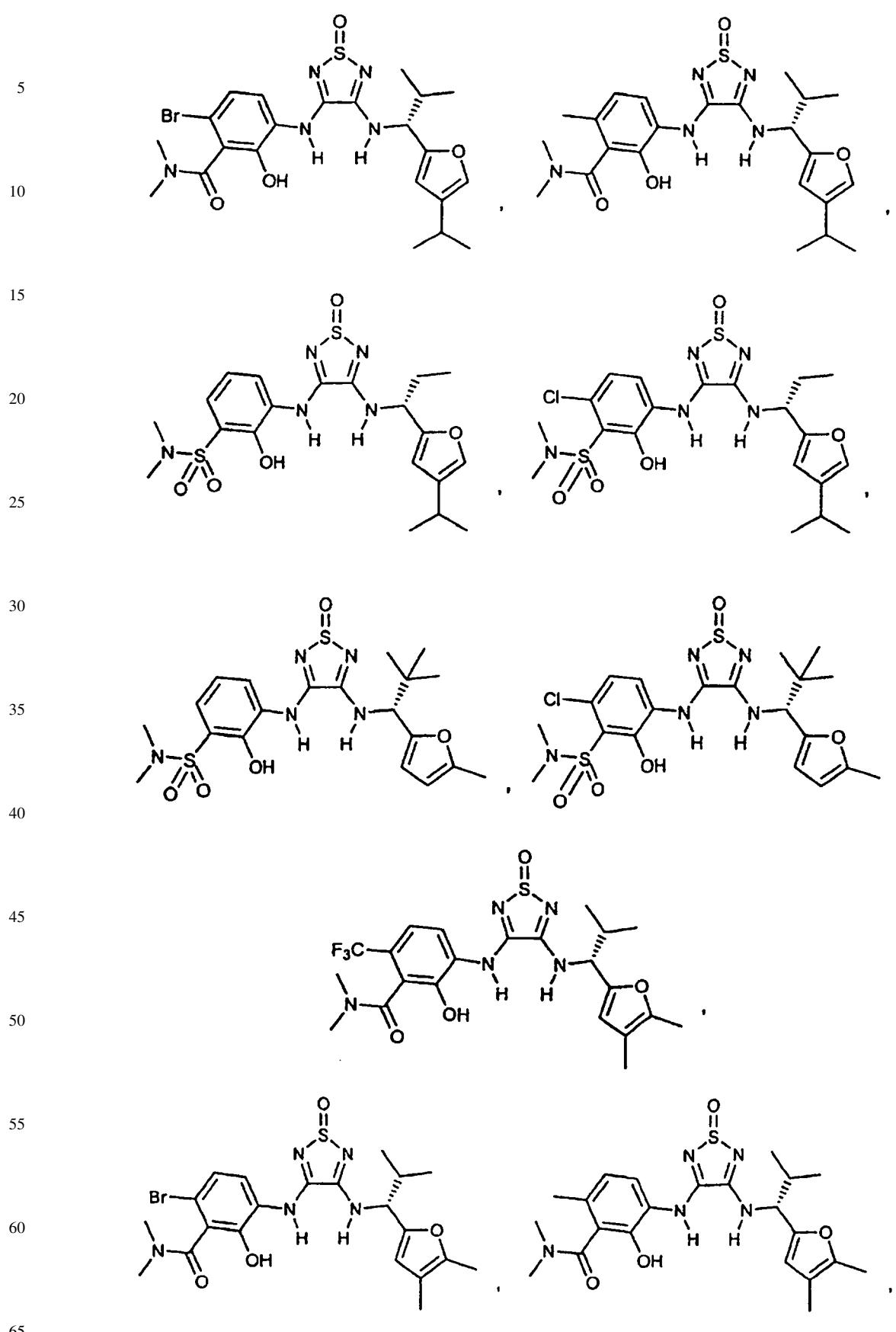
ES 2 321 186 T3



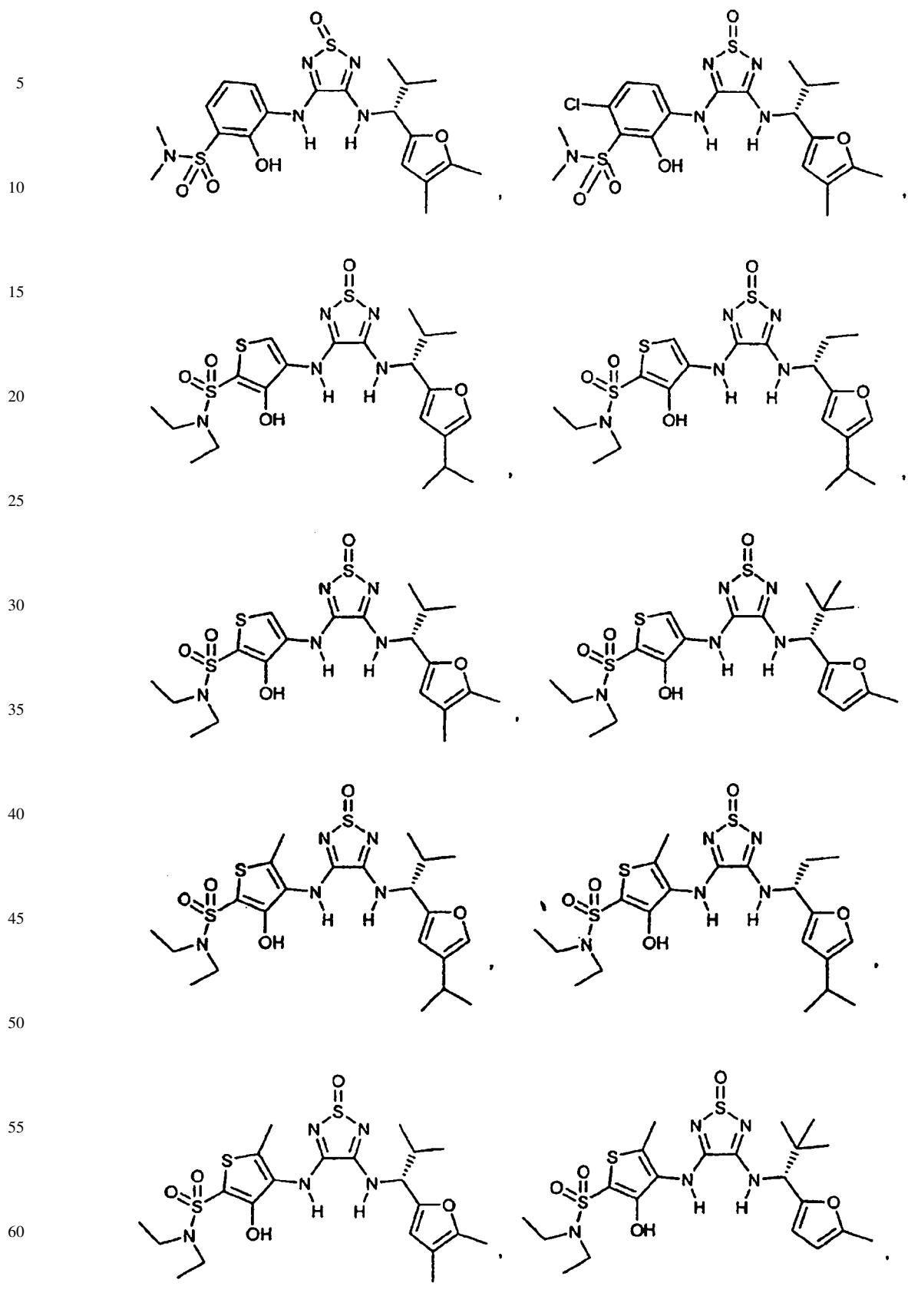
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3

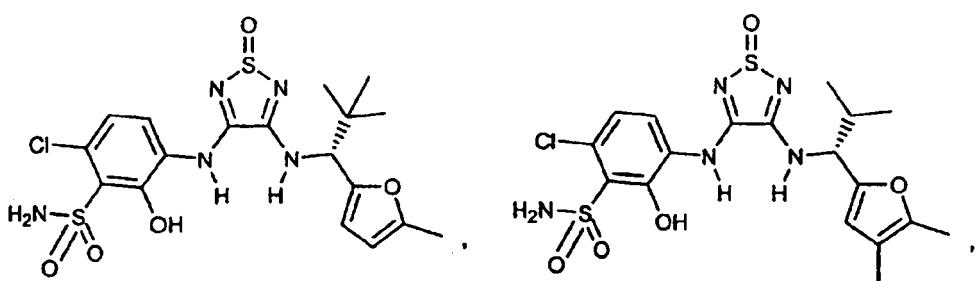
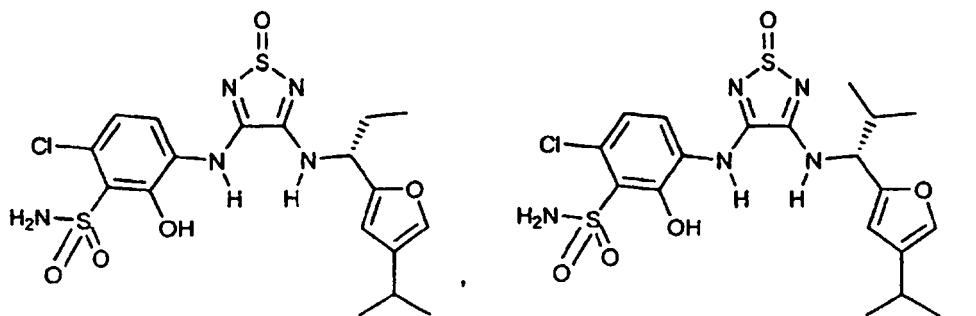


ES 2 321 186 T3



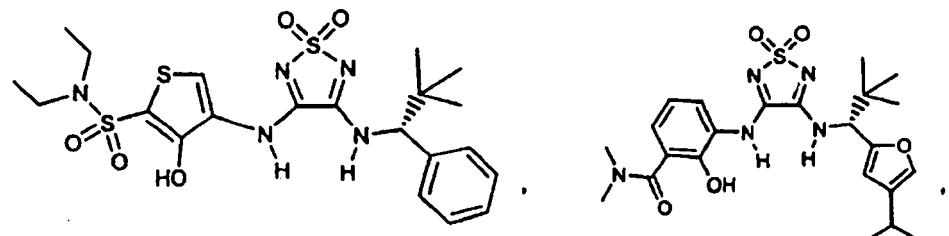
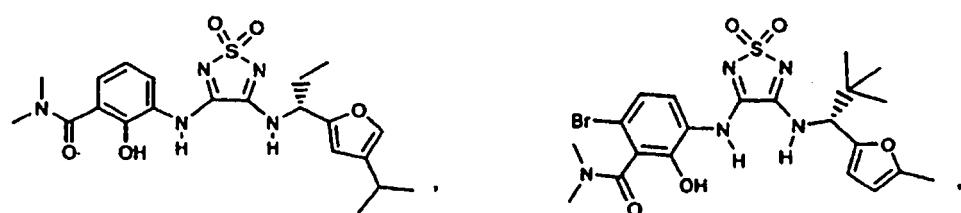
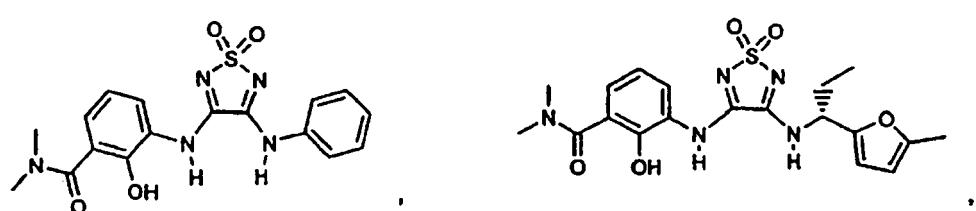
65

ES 2 321 186 T3

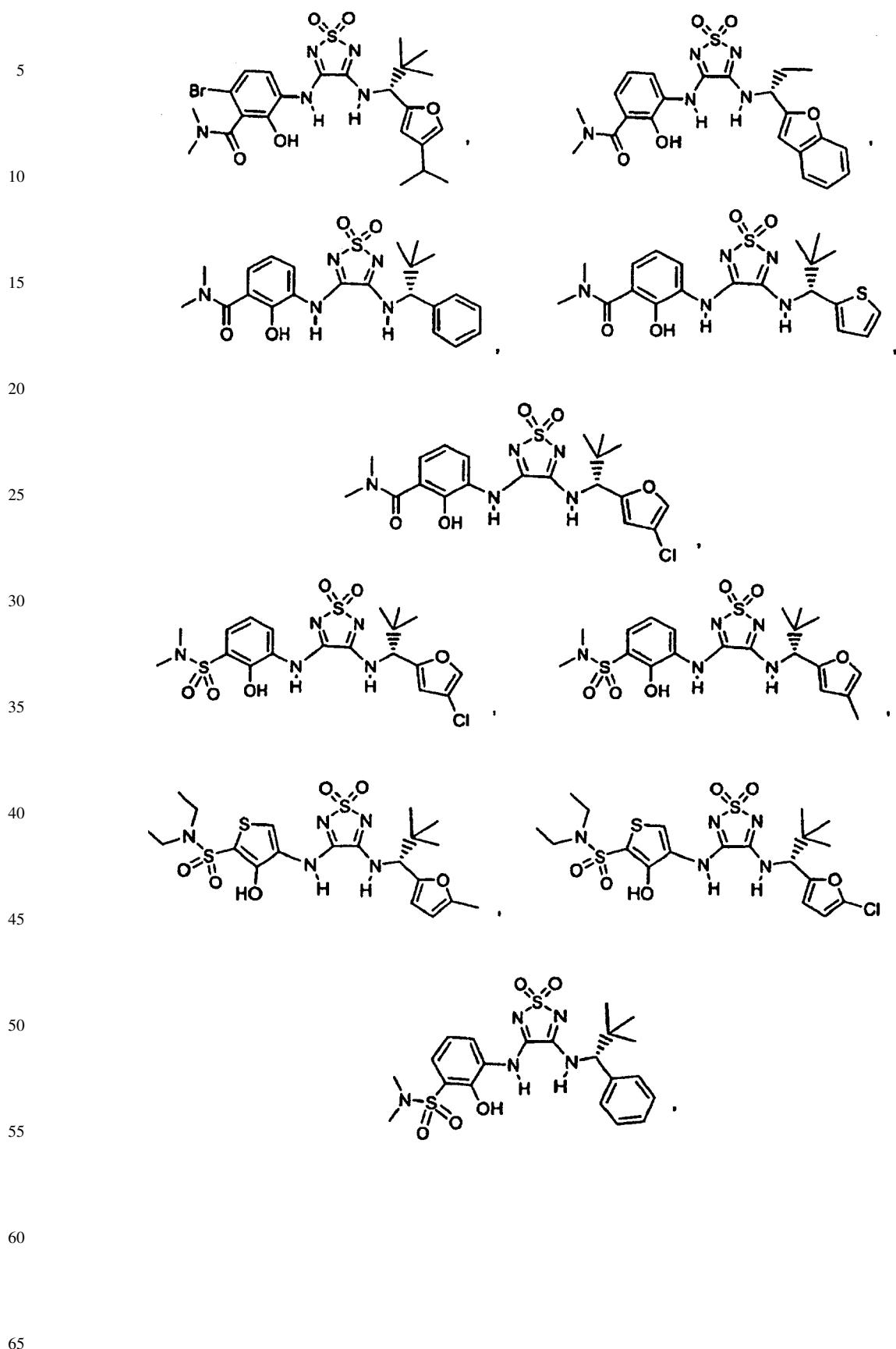


sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

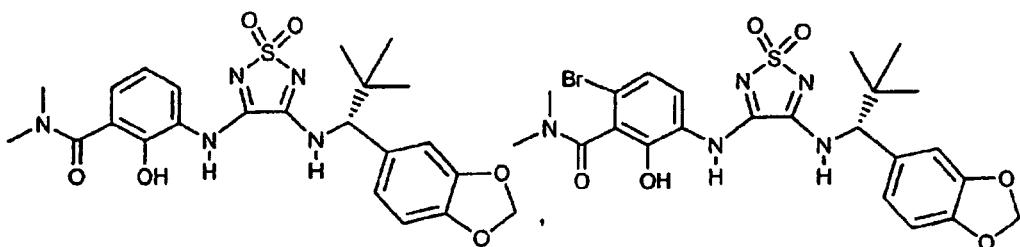
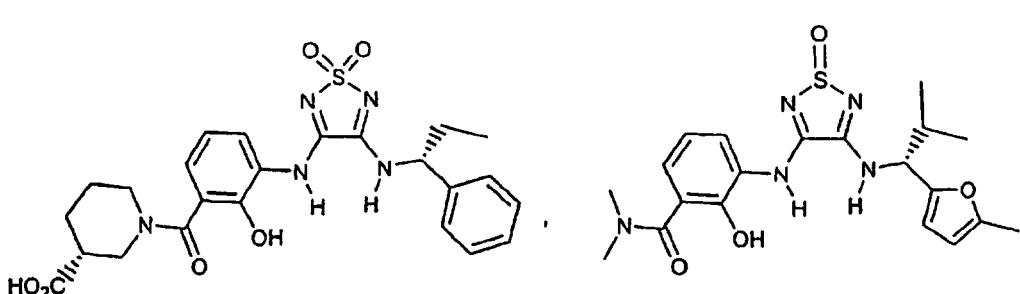
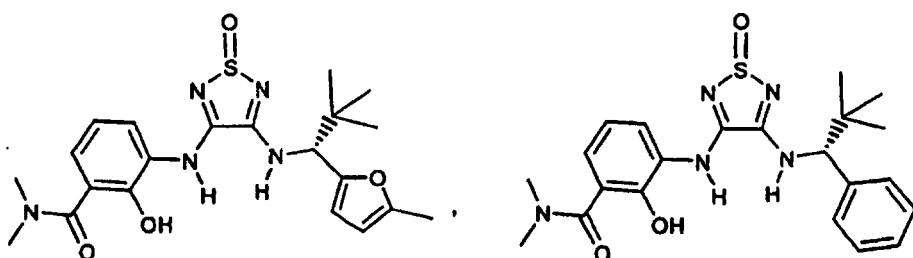
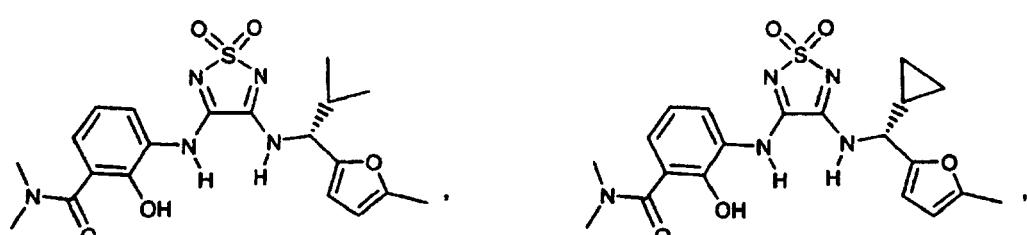
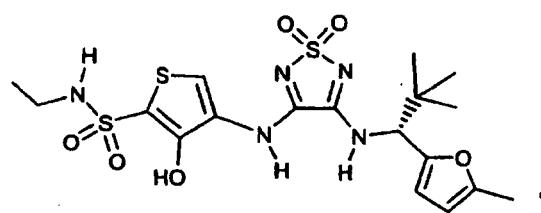
Los componentes más confiables de este tipo son los sistemas de detección de derrames y su respuesta.



ES 2 321 186 T3

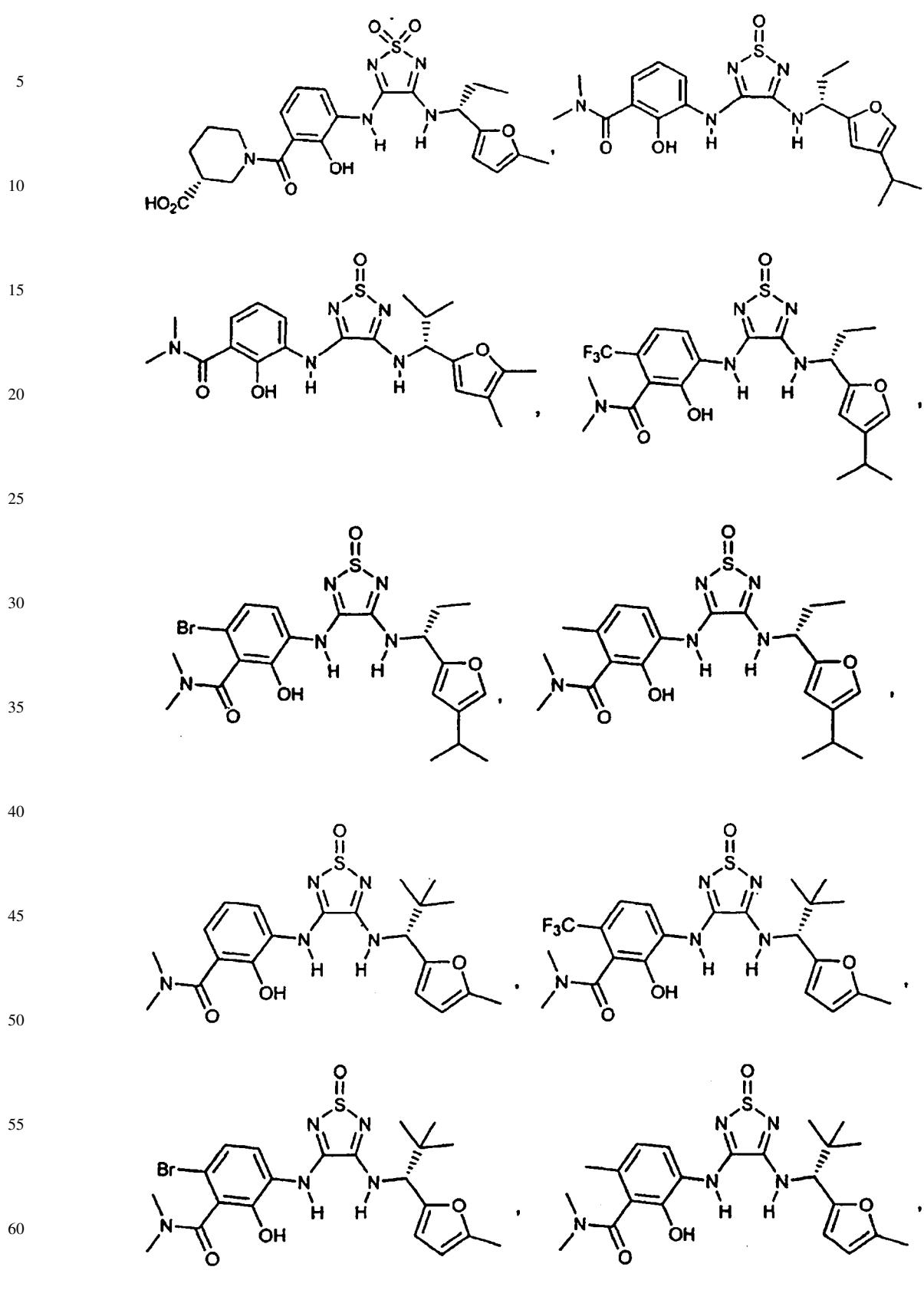


ES 2 321 186 T3

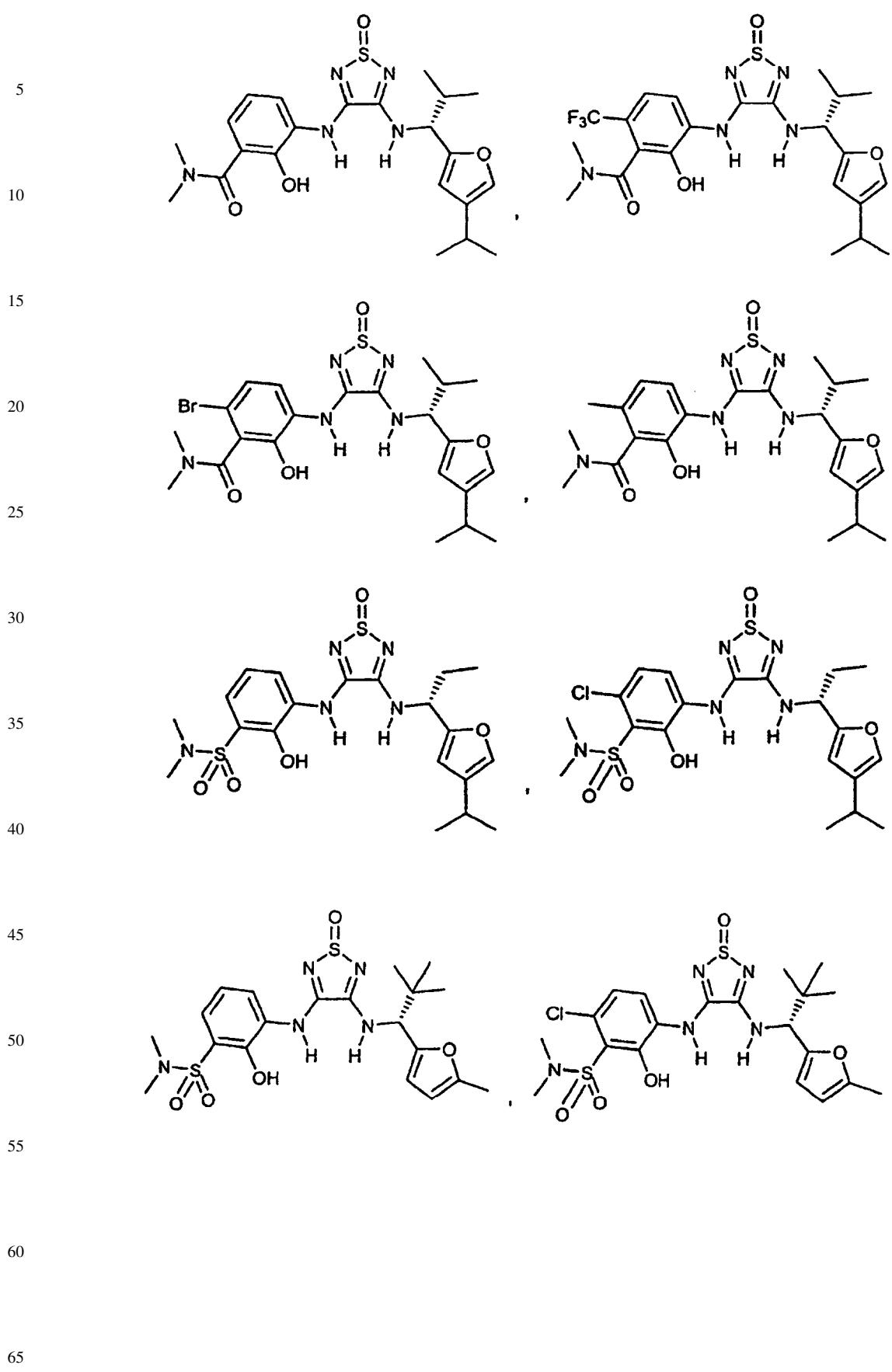


60

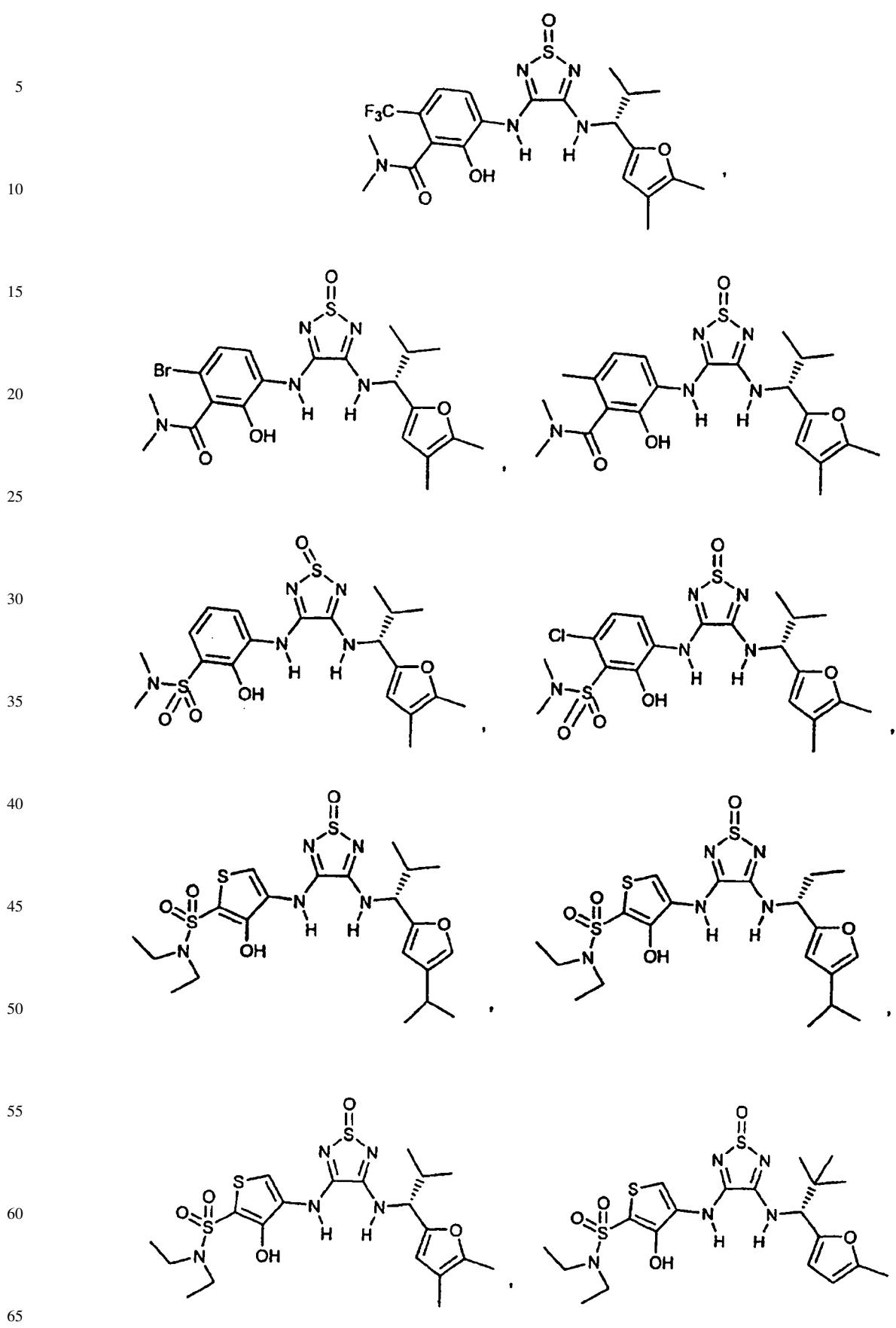
65



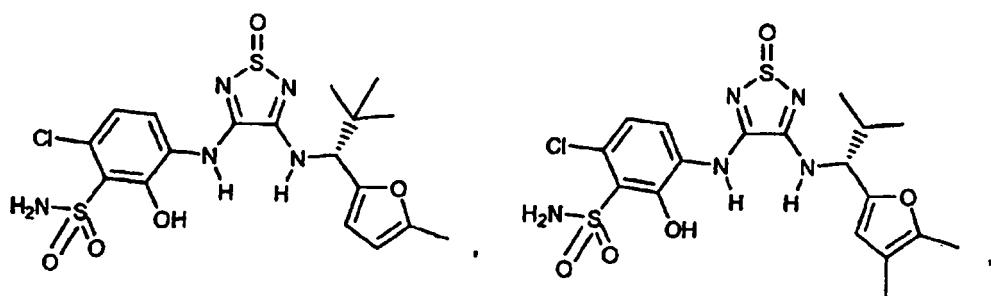
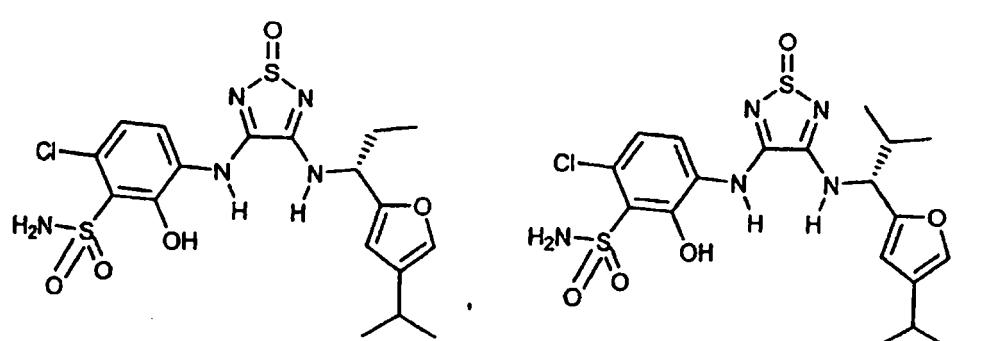
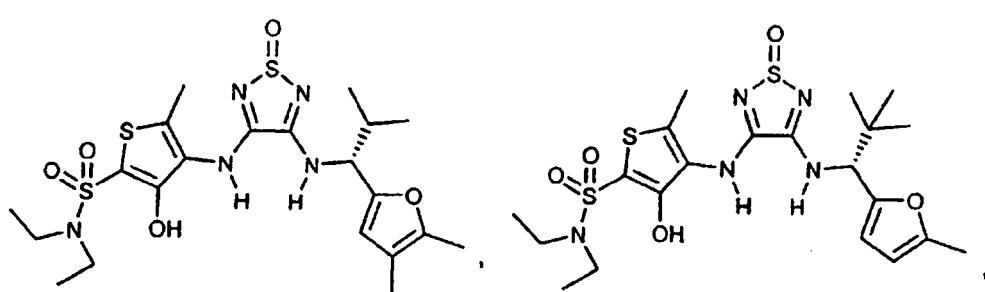
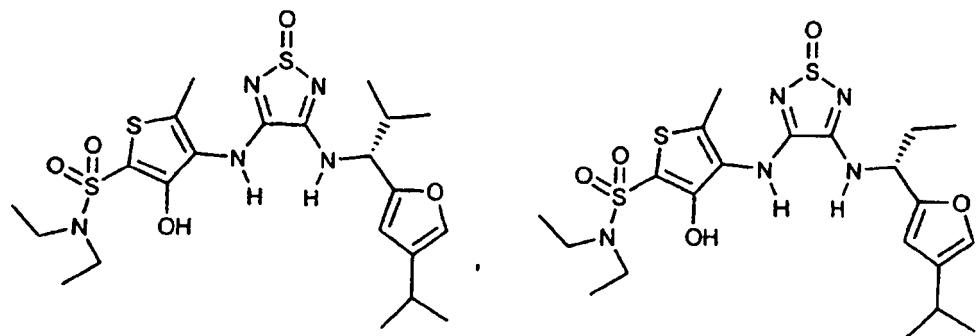
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3



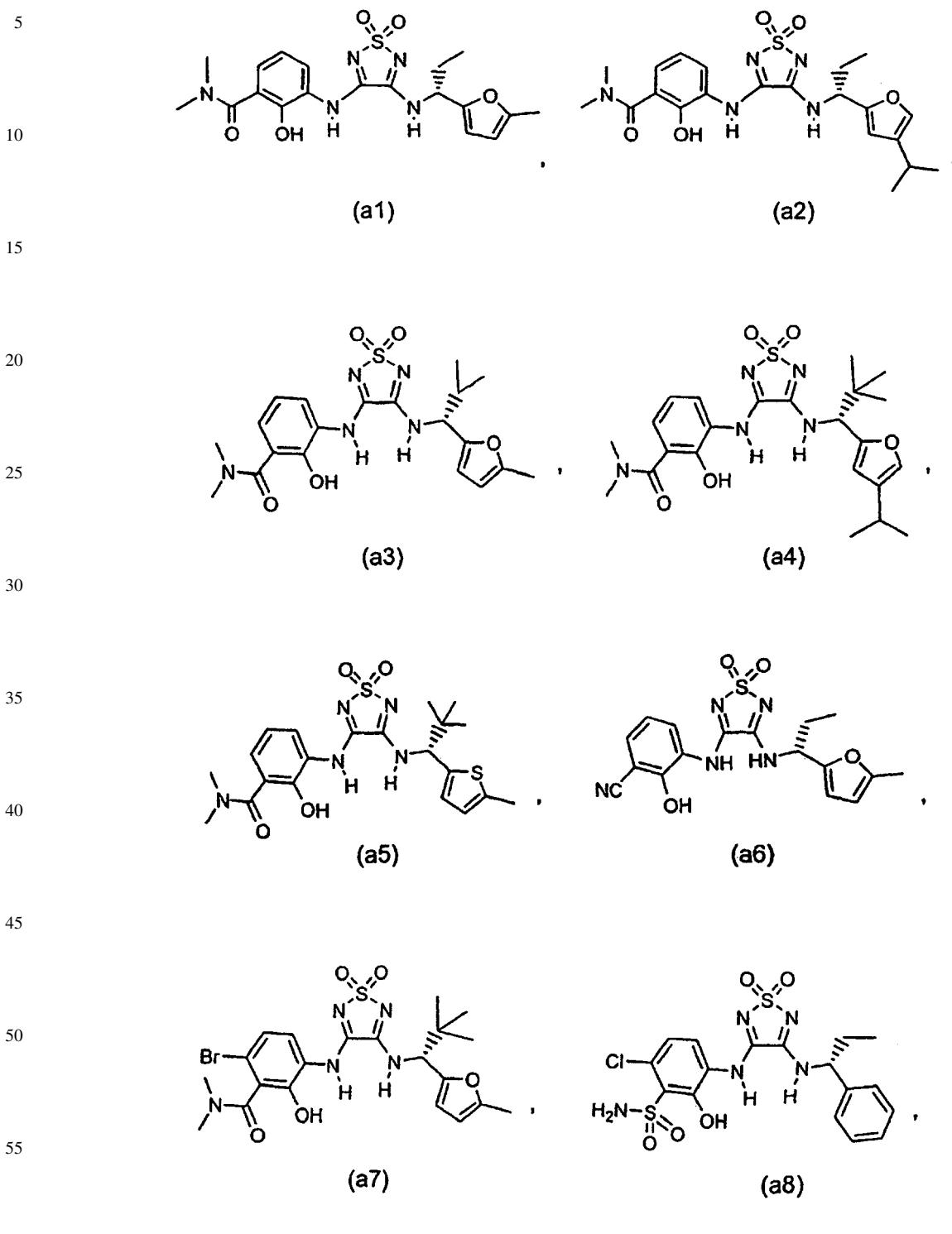
55 sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

60

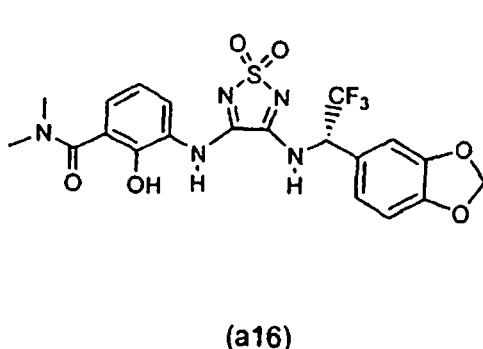
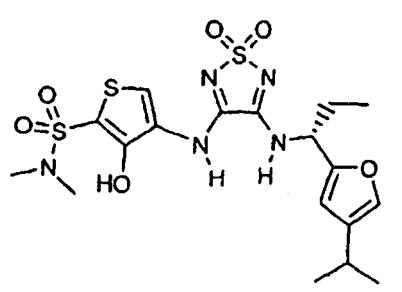
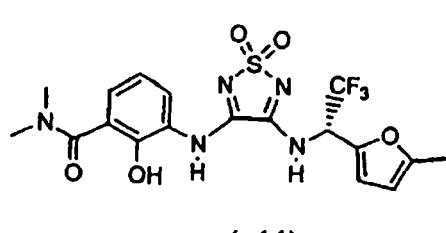
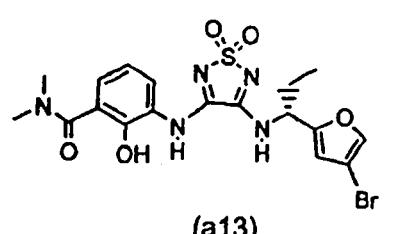
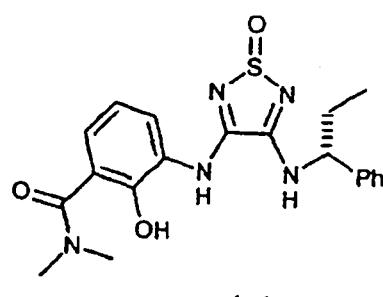
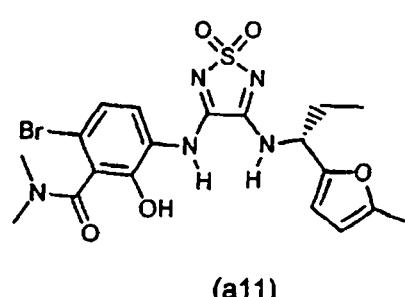
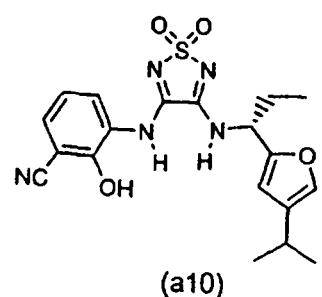
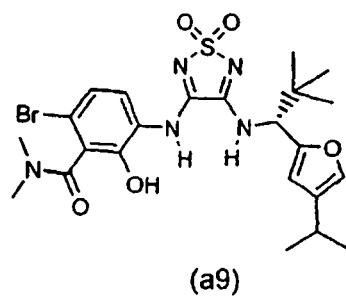
65

ES 2 321 186 T3

Los compuestos muy preferidos de esta invención se seleccionan del grupo que consiste en:

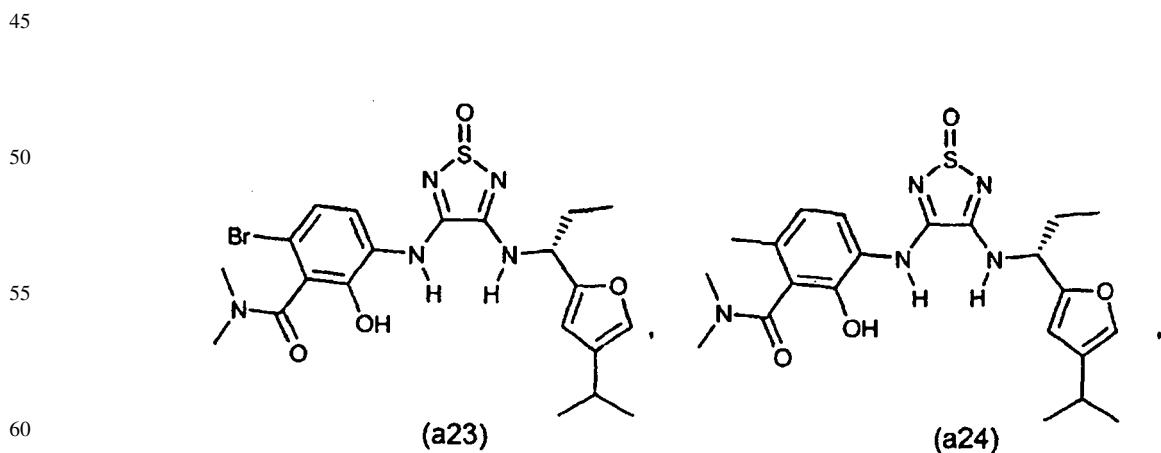
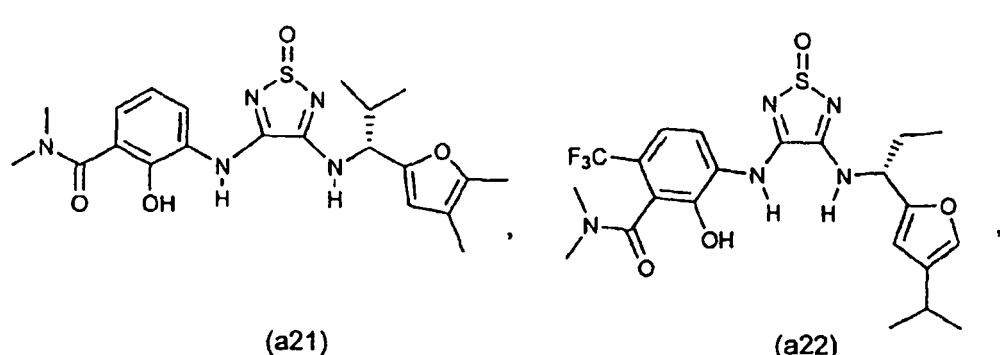
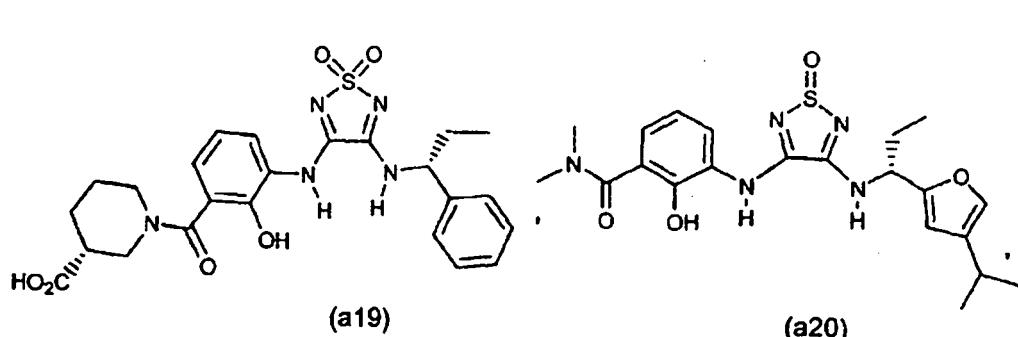
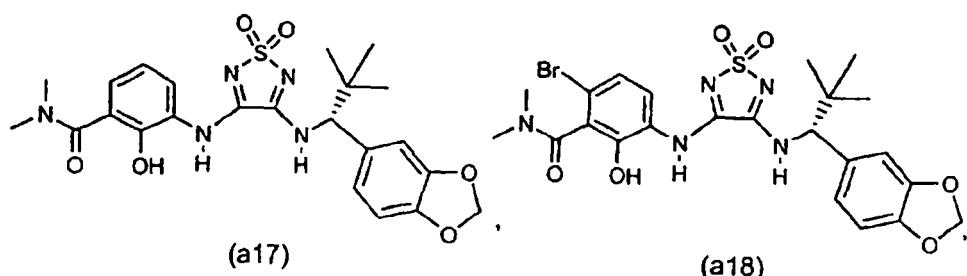


ES 2 321 186 T3

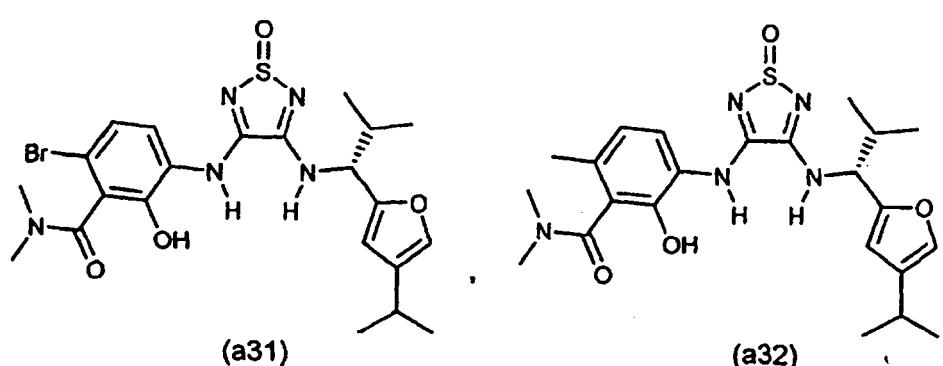
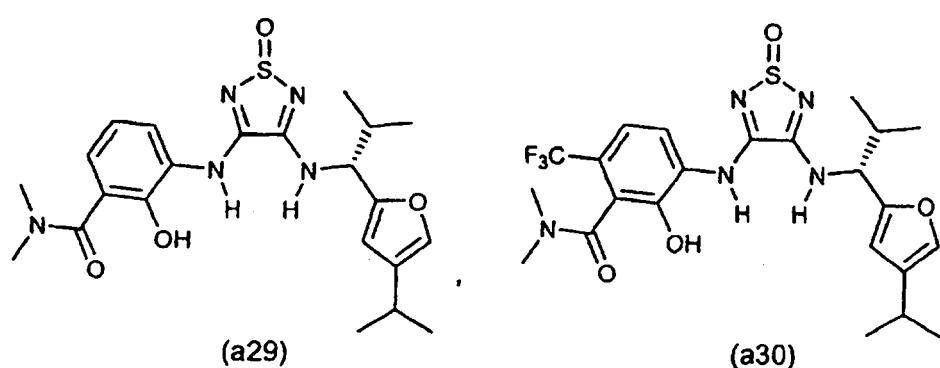
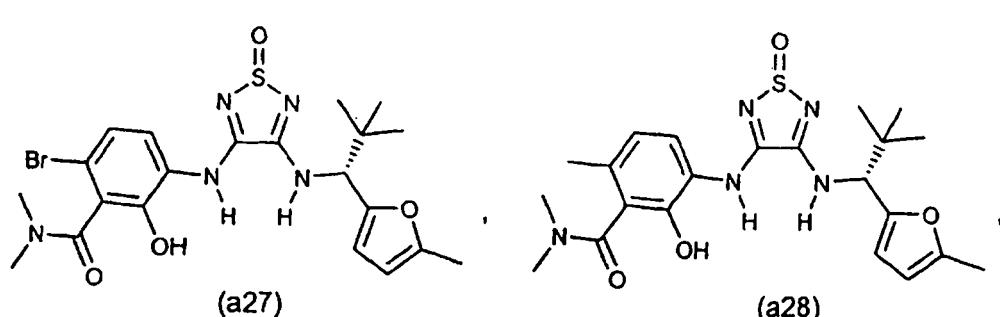
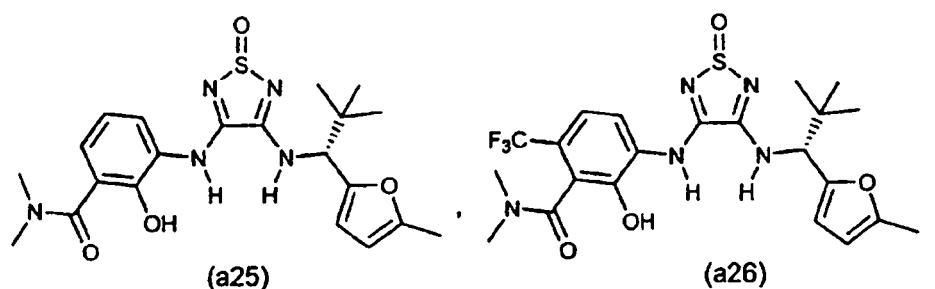


60

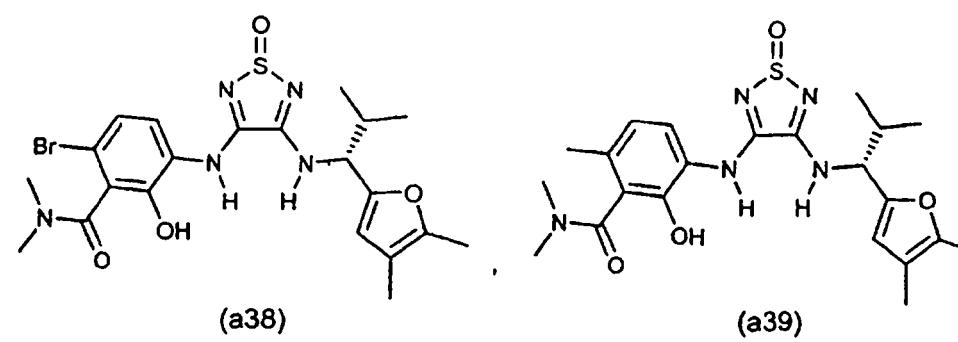
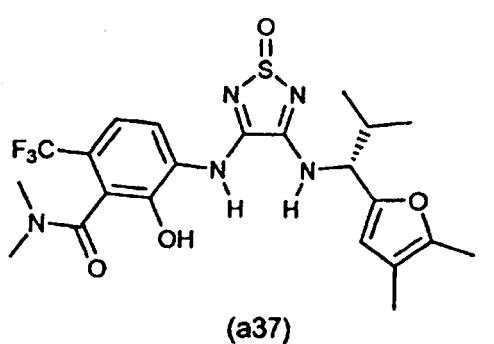
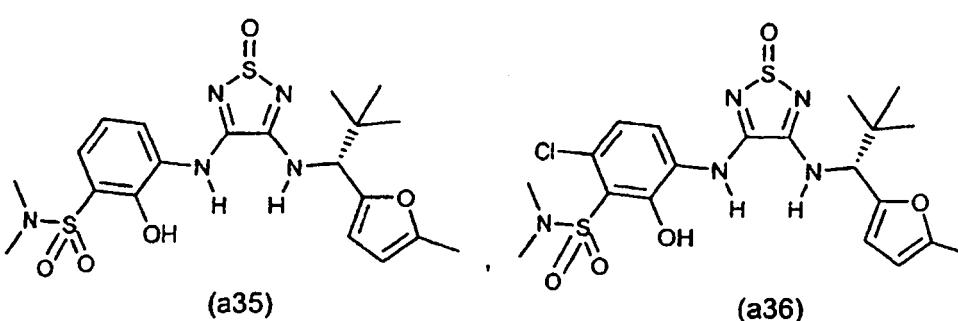
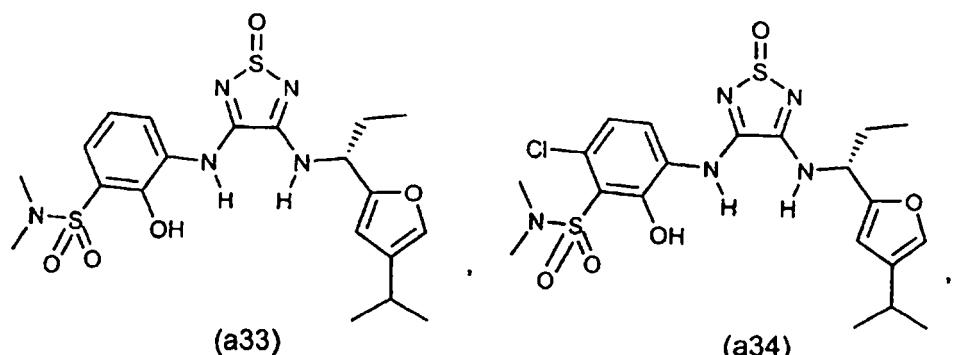
65



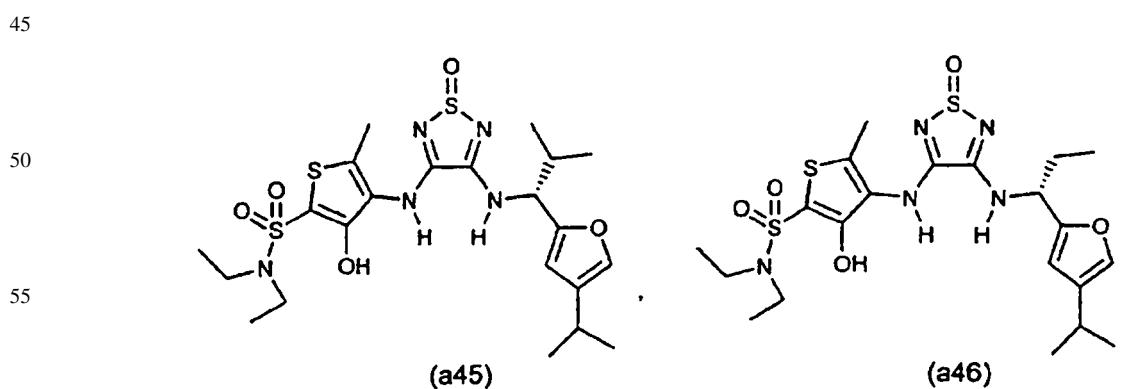
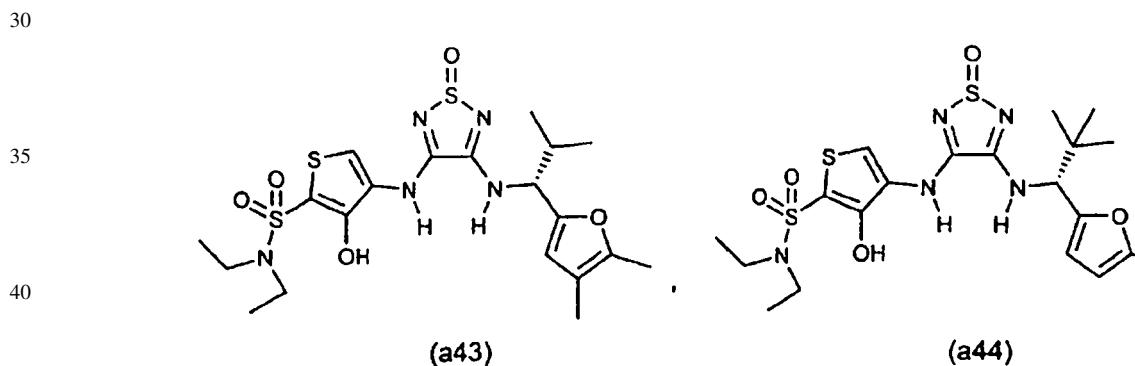
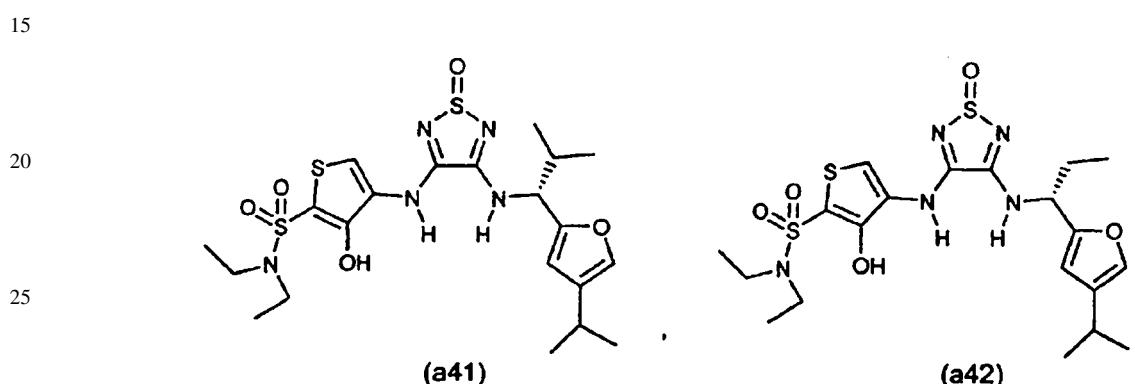
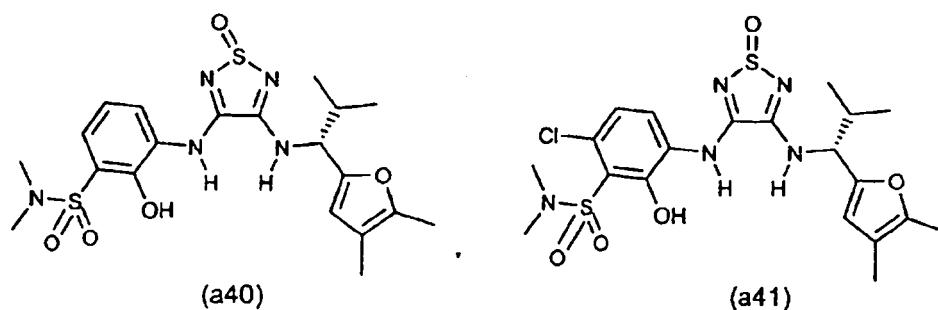
ES 2 321 186 T3



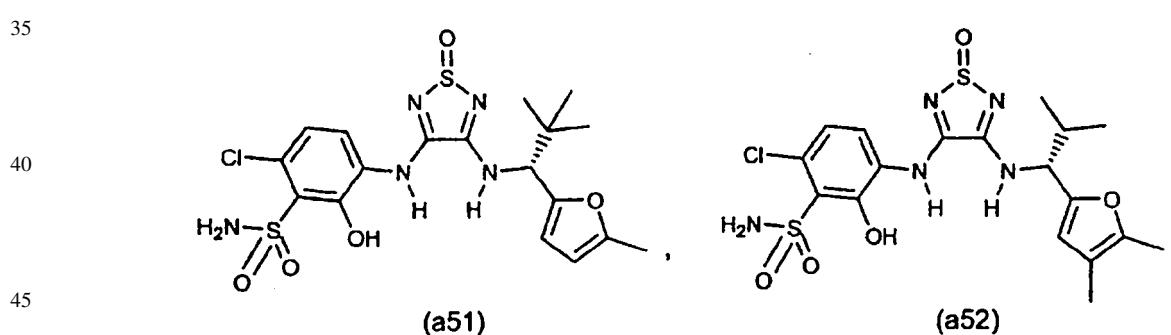
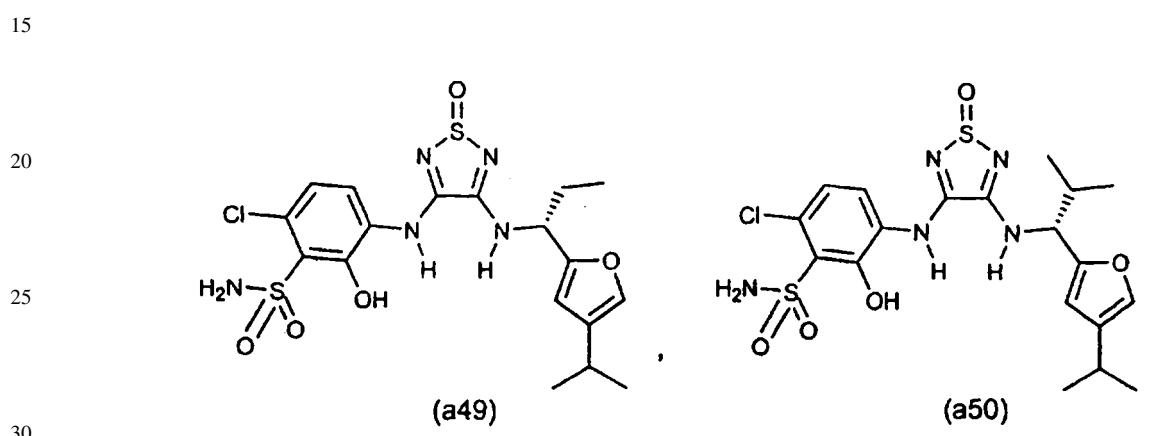
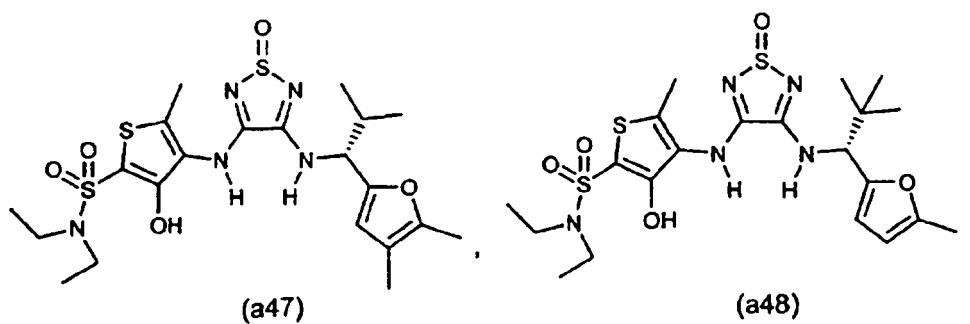
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3

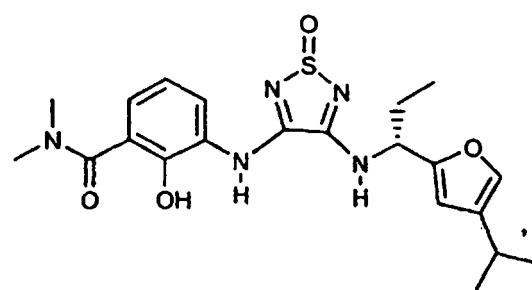


las sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 321 186 T3

Una realización de esta invención está dirigida a compuestos de fórmula IA seleccionados del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:

5



(a20)

10

15

20

25

30

35

40

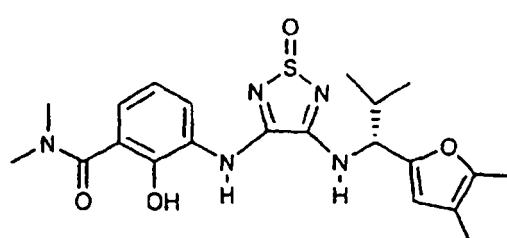
45

50

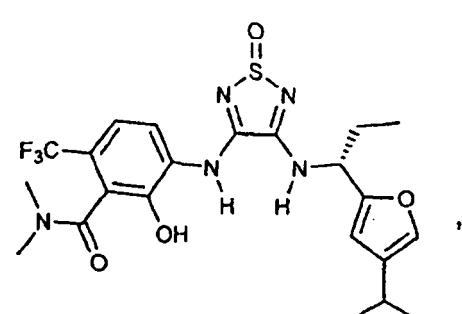
55

60

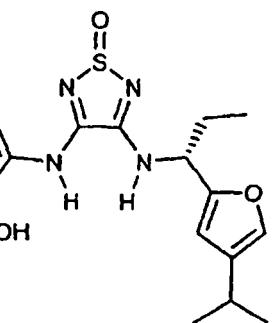
65



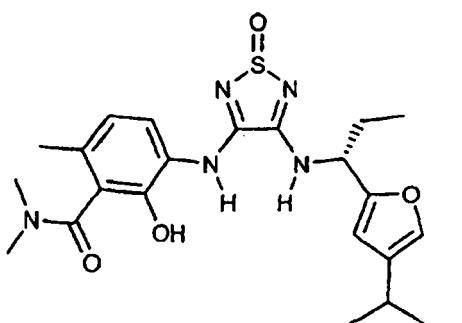
(a21)



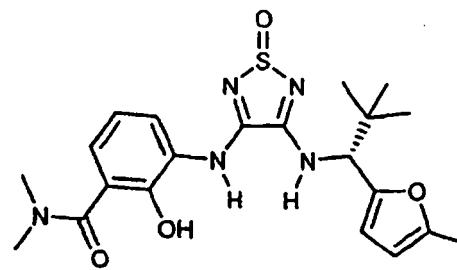
(a22)



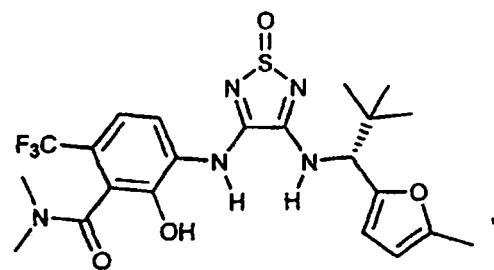
(a23)



(a24)

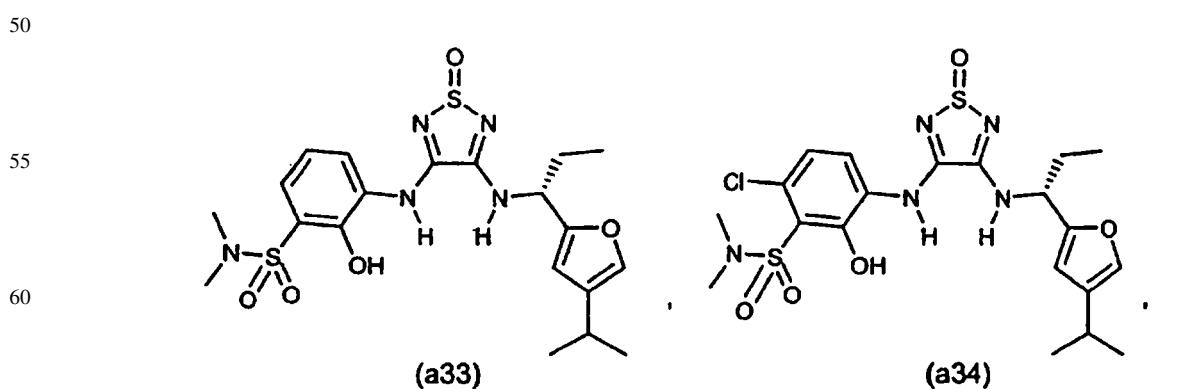
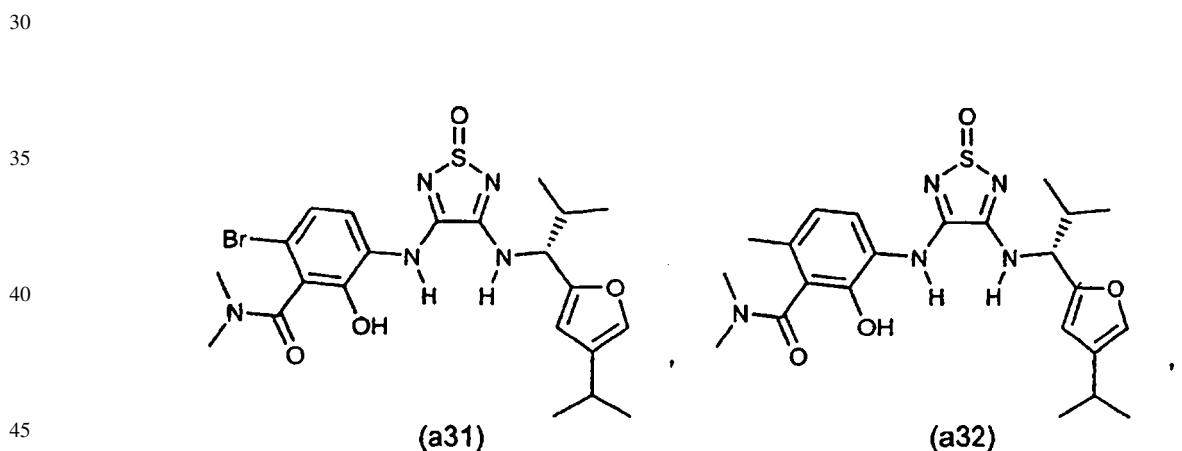
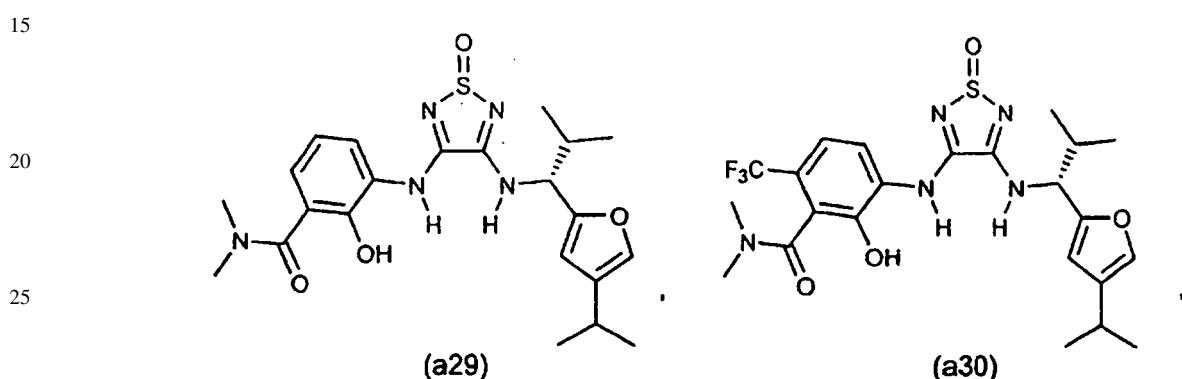
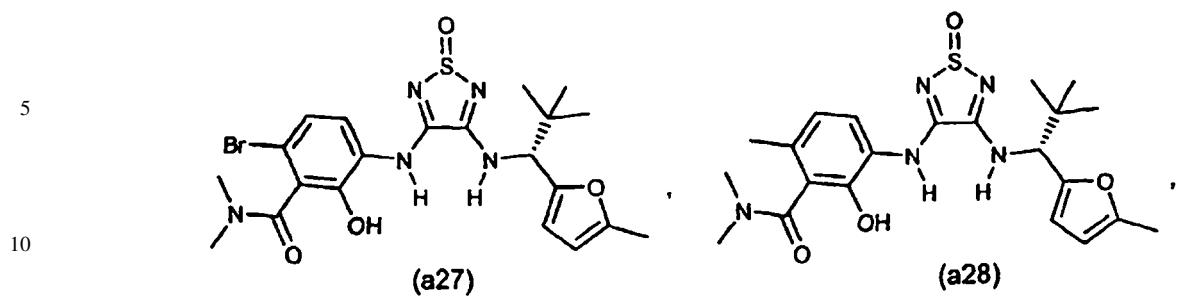


(a25)

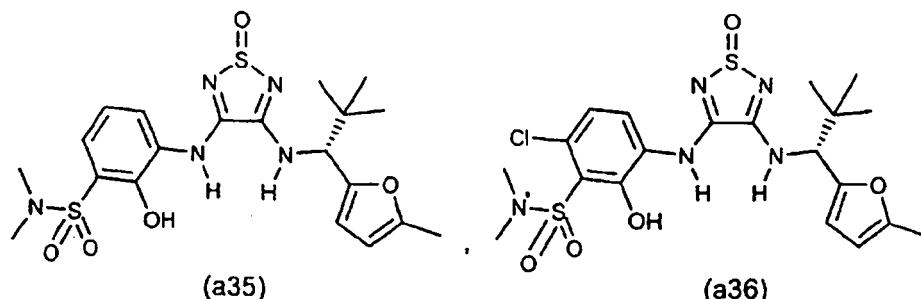


(a26)

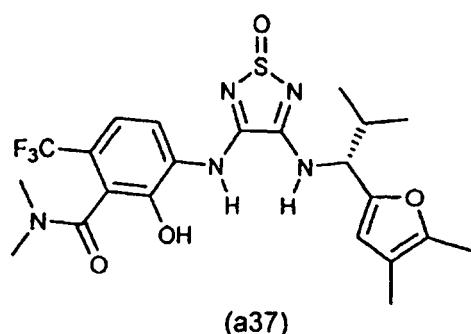
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3

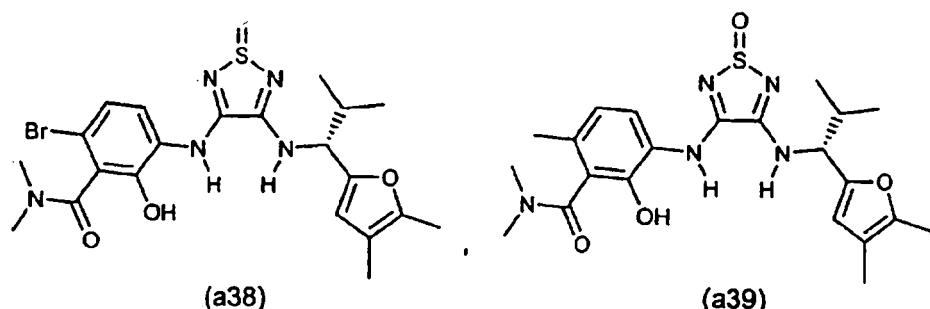


15

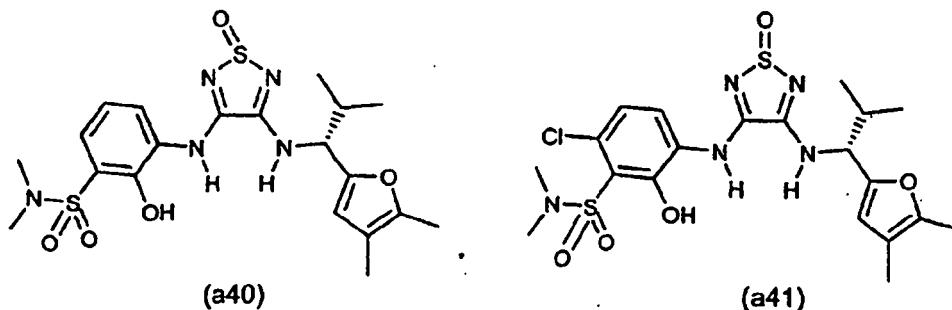


30

35

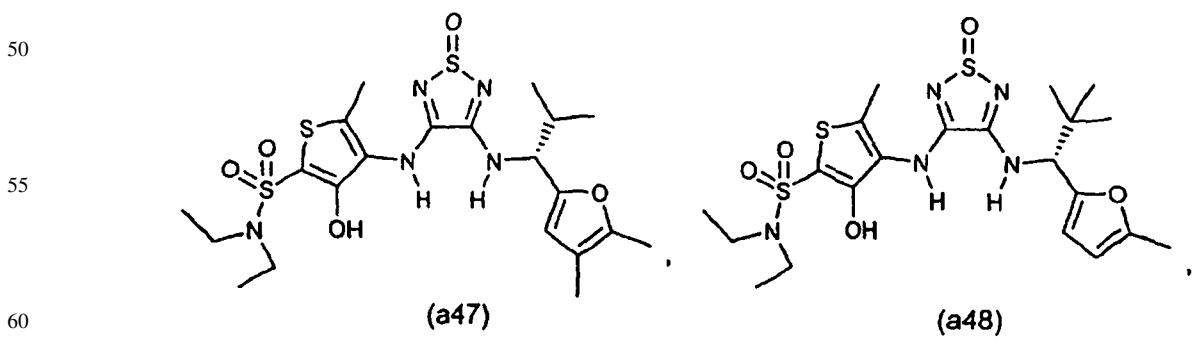
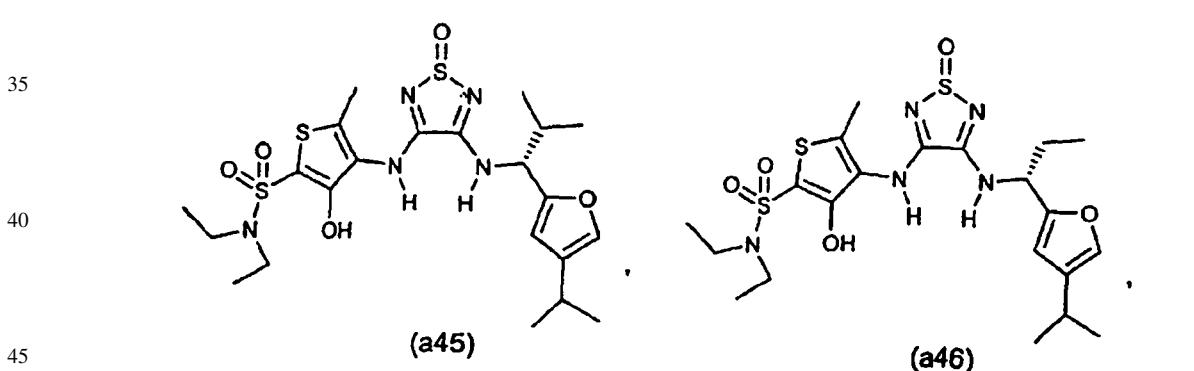
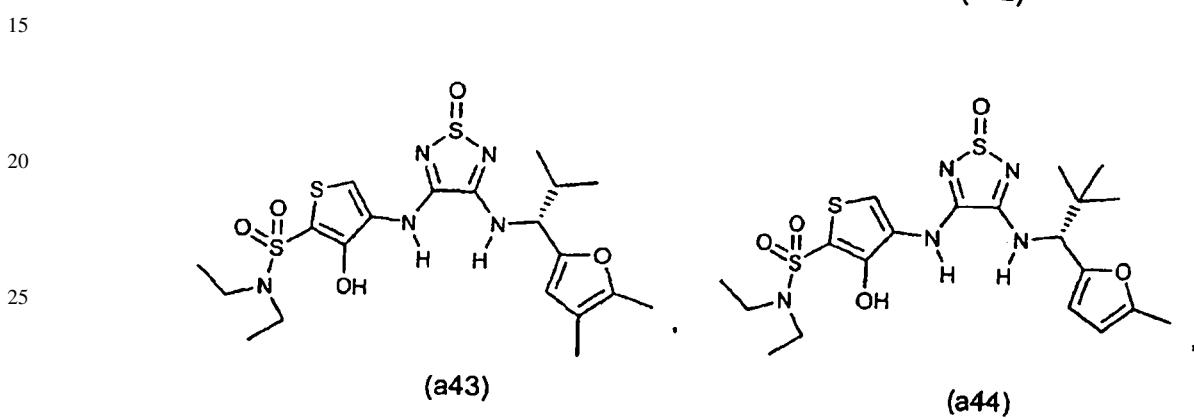
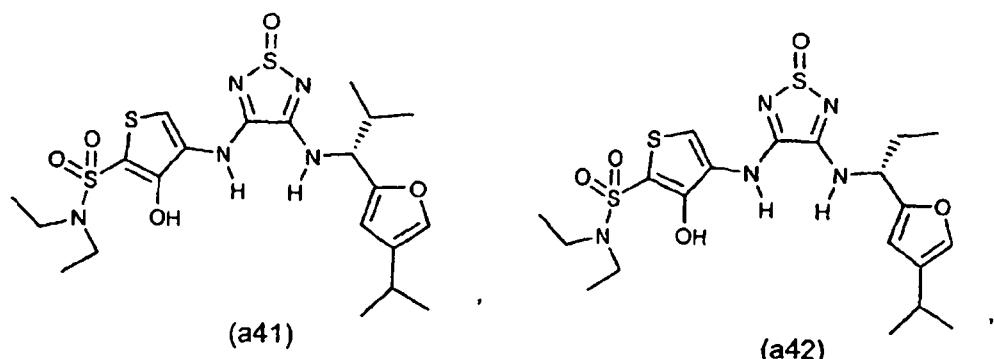


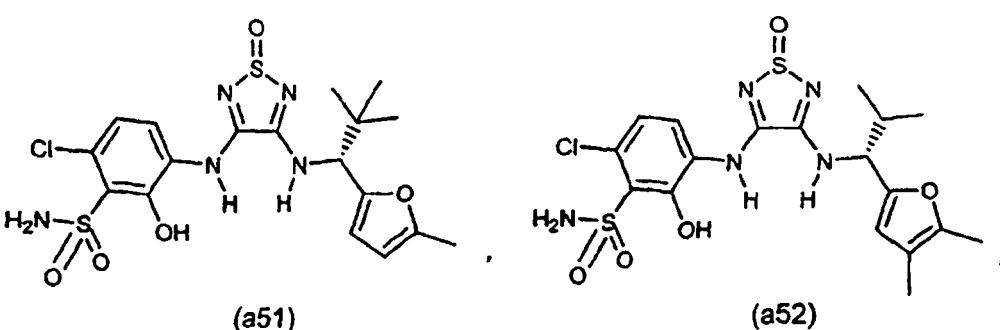
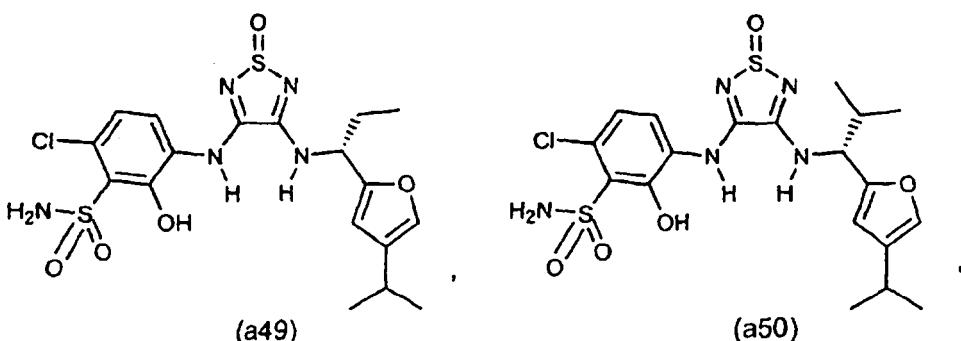
50



65

ES 2 321 186 T3





sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 Algunos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas (p. ej., enantiómeros, diastereoisómeros y atropisómeros). La invención contempla todos estos estereoisómeros tanto en forma pura como mezclados, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros se pueden preparar utilizando métodos convencionales.

40 Algunos compuestos tendrán naturaleza ácida, p. ej. aquellos compuestos que poseen un grupo hidroxilo carbonílico o fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También se contemplan las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

45 Algunos compuestos alcalinos también forman sales farmacéuticamente aceptables, p. ej., sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno del grupo pirido pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes alcalinos tales como los grupos amino también forman sales con ácidos más débiles. Los ejemplos de los ácidos adecuados para la formación de sales son clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre se pueden regenerar tratando la sal con una solución alcalina acuosa diluida adecuada tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. La forma de base libre difiere algo de sus respectivas formas salinas en algunas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y alcalinas son equivalentes por otra parte a sus formas de base libre respectivas para los fines de la invención.

55 Se pretende que todos estos ácidos y bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y se considera que todas las sales ácidas y alcalinas son equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los fines de la invención.

60 Los compuestos de fórmula IA pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

65 Los compuestos novedosos de esta invención pueden formar también Profármacos. El término "profármaco" según se utiliza en la presente memoria, representa compuestos que son transformados rápidamente *in vivo* en el compuesto

ES 2 321 186 T3

de origen de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. T. Higuchi y V. Stella, en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, proporcionan un estudio detallado, incorporándose ambas en la presente memoria como referencia.

- 5 Los compuestos de esta invención pueden presentarse en forma aislada y pura.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma líquida incluyen 10 polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados son conocidos en la técnica, p. ej., carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, los polvos, los sellos y las cápsulas se pueden utilizar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral. Los ejemplos de los portadores y los métodos de fabricación farmacéuticamente 15 aceptables para las diferentes composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Edición, (2000), Lippincott Williams y Wilkins, Baltimore, MD.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar el agua o las soluciones de agua- propilenglicol para la inyección parenteral o la adición de edulcorantes 20 y opacificadores para las soluciones orales, las suspensiones y las emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, p. ej. 25 nitrógeno.

También están incluidas las preparaciones en forma sólida que se pretende convertir, inmediatamente después de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

30 Los compuestos de la invención pueden ser también liberables transdérmicamente. La composición transdérmica puede adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y puede estar incluida en un parche transdérmico de tipo matriz o reservorio como es convencional en la técnica para este fin.

35 Preferiblemente el compuesto se administra oralmente.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica se encuentra en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias adecuadamente dimensionadas que contienen cantidades apropiadas del componente activo, p. ej., una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

40 La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, y muy preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación concreta.

45 La dosificación real empleada se puede variar dependiendo de los requerimientos del paciente y la gravedad de la condición que esté siendo tratada. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación concreta se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica. Por conveniencia, la dosificación total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según se requiera.

50 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se regularán de acuerdo con el criterio del médico que atienda considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas que estén siendo tratados. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede oscilar de aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

55 Las clases de compuestos que se pueden utilizar como agente quimioterapéutico (agente antineoplásico) incluyen: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluidos análogos sintéticos), y sintéticos. Los ejemplos de compuestos dentro de estas clases se dan mas abajo.

60 Agentes alquilantes (incluidos mostazas nitrogenadas, derivados de etilenimina, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos): Mostaza de uracilo, Clormetina, Ciclofosfamida (Citoxano®), Ifosfamida, Melfalan, Clorambucil, Pipobroman, Trietilen-melamina, Trietilenetiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, y Temozolomida.

65 Antimetabolitos (incluidos antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores adenosina desaminasa): Metotrexato, 5-Fluorouracilo, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptoperquina, 6-Tioguanina, Fosfato de fludarabina, Pentostatina, y Gemcitabina.

5 Productos naturales y sus derivados (incluidos alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas): Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina, paclitaxel (paclitaxel es asequible comercialmente como Taxol® y se describe como más detalle más abajo en la subsección titulada “Agentes que Afectan a los Microtúbulos”), Mitramicina, Desoxicofomicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN-a), Etoposido, y Teniposido.

10 Hormonas y esteroides (incluidos análogos sintéticos): 17 α -Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Propionato de dromostanolona, Testolactona, Acetato de Megestrol, Tamoxifeno, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotriานiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, Acetato de medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, Zoladex.

15 Sintéticos (incluidos complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): Cisplatino, Carboplatino, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, y Hexametilmelamina.

20 15 Los métodos para la administración segura y eficaz de muchos de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en “Physicians’ Desk Reference” (PDR), p. ej., 2002 edición (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

25 20 Según se utiliza en la presente memoria, un agente que afecta a los microtúbulos es un compuesto que interfiere en la mitosis celular, es decir, que tiene un efecto anti-mitótico, afectando a la formación y/o acción de los microtúbulos. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, agentes estabilizadores de los microtúbulos o agentes que interrumpen la formación de los microtúbulos.

30 25 Los agentes que afectan a los microtúbulos útiles en la invención son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, pero no están limitados a alocolchicina (NSC 406042), Halicondrina B (NSC 609395), colchicina (NSC 757), derivados de colchicina (p. ej., NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), derivados de Taxol® (p. ej., derivados (p. ej., NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritilcisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilón A, epotilona, y discodermólido (véase Service, (1996) Science, 274:2009) estramustina, nocodazol, MAP4, y similares. Los ejemplos de tales agentes también se describen en la literatura científica y de patentes, véase, p. ej., Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhrhardt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

40 35 Los agentes particularmente preferidos son los compuestos con actividad de tipo paclitaxel. Estos incluyen, pero no están limitados a paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos de tipo paclitaxel) y análogos. El paclitaxel y sus derivados son asequibles comercialmente. Además, los métodos para elaborar el paclitaxel y los derivados y análogos de paclitaxel son bien conocidos por los expertos en la técnica (véanse, p. ej., las Patentes de los Estados Unidos Núms: 5.569.729; 5.565.478; 5.530.020; 5.527.924; 5.508.447; 5.489.589; 5.488.116; 5.484.809; 5.478.854; 5.478.736; 5.475.120; 5.468.769; 5.461.169; 5.440.057; 5.422.364; 5.411.984; 5.405.972; y 5.296.506).

45 40 Más específicamente, el término “paclitaxel” según se utiliza en la presente memoria hace referencia al fármaco asequible comercialmente como Taxol® (Número NSC: 125973). El Taxol® inhibe la replicación de las células eucarióticas aumentando la polimerización de radicales tubulina en los haces de microtúbulos estabilizados que son incapaces de reorganizarse en las estructuras apropiadas para la mitosis. De los muchos fármacos quimioterapéuticos disponibles, el paclitaxel ha generado interés debido a su eficacia en las pruebas clínicas contra tumores refractarios a fármacos, incluyendo tumores de ovario y de las glándulas mamarias (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

50 45 Los agentes adicionales que afectan a los microtúbulos se pueden evaluar utilizando uno de los muchos análisis conocidos en la técnica, p. ej., un análisis semiautomatizado que mide la actividad polimerizadora de tubulina de los análogos de paclitaxel combinado con un análisis celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear las células en la mitosis (véase Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

55 50 Generalmente, la actividad de un compuesto de ensayo se determina poniendo en contacto una célula con ese compuesto y determinando si se interrumpe o no el ciclo celular, en particular, a través de la inhibición de un evento mitótico. Tal inhibición puede estar mediada por la interrupción del aparato mitótico, p. ej., interrupción de la formación normal del huso. Las células en las que se interrumpe la mitosis se pueden caracterizar por una morfología alterada (p. ej., compactación de los microtúbulos, aumento del número de cromosomas, etc.).

60 55 Los compuestos con posible actividad de polimerización de tubulina se pueden escrutar *in vitro*. En una realización preferida, los compuestos se escrutan frente a células WR21 cultivadas (derivadas de la línea de ratones wap-ras 69-2) en busca de la inhibición de la proliferación y/o de la morfología celular alterada, en particular de la compactación de los microtúbulos. El escrutinio *in vivo* de compuestos de ensayo positivos se puede realizar utilizando ratones atómicos que portan células tumorales WR21. Los protocolos detallados en busca de este método de escrutinio son descritos por Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45 (2):145-150.

ES 2 321 186 T3

Otros métodos para escrutar compuestos en busca de la actividad deseada son bien conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente tales análisis implican análisis en busca de la inhibición del ensamblaje y/o desensamblaje de microtúbulos. Los análisis para el ensamblaje de microtúbulos son descritos, por ejemplo, por Gaskin *et al.* (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. La Patente de los Estados Unidos Núm. 5.569.720 también proporciona análisis *in vitro* e *in vivo* en busca de compuestos con actividad de tipo paclitaxel.

Los métodos para la administración segura y eficaz de los agentes anteriormente mencionados que afectan a los microtúbulos son conocidos por los expertos en la técnica. Además, su administración se describe en la literatura convencional. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en la "Physicians' Desk Reference" (PDR), p. ej., edición de 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

La cantidad y la frecuencia de administración de los compuestos de fórmula IA y de los agentes quimioterapéuticos y/o la terapia de radiación se regularán de acuerdo con el criterio del clínico que atienda (médico) considerando factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente así como la gravedad de la enfermedad que esté siendo tratada. Un régimen de dosificación del compuesto de fórmula IA puede ser la administración oral de 10 mg a 2000 mg/día, preferiblemente de 10 a 1000 mg/día, más preferiblemente de 50 a 600 mg/día, en dos a cuatro (preferiblemente dos) dosis divididas, para bloquear el crecimiento tumoral. También se puede utilizar la terapia intermitente (p. ej., una semana de cada tres semanas o tres de cada cuatro semanas).

El agente quimioterapéutico y/o la terapia de radiación se pueden administrar de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Resultará evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o de la terapia de radiación puede variar dependiendo de la enfermedad que esté siendo tratada y de los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o de la terapia de radiación sobre esa enfermedad. Asimismo, de acuerdo con el conocimiento del clínico experto, los protocolos terapéuticos (p. ej., cantidades de dosificación y tiempo de administración) se pueden variar en vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, el agente antineoplásico o la radiación) sobre el paciente, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

En los usos de acuerdo con esta invención, un compuesto de fórmula IA se administra simultáneamente o sucesivamente a un agente quimioterapéutico y/o radiación. De este modo, no es necesario que, por ejemplo, el agente quimioterapéutico y el compuesto de fórmula IA, o la radiación y el compuesto de fórmula IA, se administren simultáneamente o esencialmente simultáneamente. La ventaja de una administración simultánea o esencialmente simultánea es bien determinada por el clínico experto.

Asimismo, en general, el compuesto de fórmula IA y el agente quimioterapéutico no tienen que ser administrados en la misma composición farmacéutica, y, debido a sus características físicas y químicas diferentes, pueden tener que ser administrados mediante diferentes rutas. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IA puede ser administrado oralmente para generar y mantener buenos niveles en sangre del mismo, mientras que el agente quimioterapéutico se puede administrar intravenosamente. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está en el conocimiento del clínico experto. La administración inicial se puede realizar de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y después, basándose en los efectos observados, la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración pueden ser modificados por el clínico experto.

La elección concreta de un compuesto de fórmula IA, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación dependerá de la diagnosis de los médicos que atiendan y de su criterio sobre el estado del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado. El compuesto de fórmula IA, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación se pueden administrar simultáneamente (p. ej., simultáneamente, esencialmente simultáneamente o en el mismo protocolo de tratamiento) o sucesivamente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, el estado del paciente, y la elección real del agente quimioterapéutico y/o la radiación que se vayan a administrar conjuntamente (es decir, en un protocolo de tratamiento individual) con el compuesto de fórmula IA.

Si el compuesto de fórmula IA, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación no se administran simultáneamente o esencialmente simultáneamente, el orden inicial de administración del compuesto de fórmula IA, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación, puede no ser importante. Así, se puede administrar primero el compuesto de fórmula IA, seguido de la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación; o se puede administrar primero el agente quimioterapéutico y/o la radiación, seguido de la administración del compuesto de fórmula IA. Esta administración alternativa se puede repetir durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y del número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo tratamiento, está en el conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que esté siendo tratada y del estado del paciente.

Por ejemplo, se pueden administrar primero el agente quimioterapéutico y/o la radiación, especialmente si éste es un agente citotóxico, y después continuar el tratamiento con la administración del compuesto de fórmula IA seguido, donde se determine ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento.

ES 2 321 186 T3

Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un componente (el agente terapéutico, es decir, el compuesto de fórmula IA, el agente quimioterapéutico o la radiación) del tratamiento de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que prosigue el tratamiento.

- 5 El clínico que atiende, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del paciente así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento tumoral, la reducción real del tumor, o la inhibición de la metástasis. El tamaño del tumor se puede medir mediante métodos convencionales tales como los estudios radiológicos, p. ej., barrido CAT o
10 MRI, y se pueden utilizar mediciones sucesivas para evaluar si el crecimiento del tumor se ha retardado o incluso invertido o no. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejoría de la condición global se puede utilizar también para ayudar a evaluar la eficacia del tratamiento.

15 Ejemplos biológicos

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las condiciones y enfermedades mediadas por quimioquinas CXC. Esta utilidad se manifiesta por su capacidad para inhibir las quimioquinas IL-8 y GRO- α según se demuestra por los siguientes análisis *in vitro*.

- 20
- Análisis de Unión al Receptor
- 25 Análisis SPA de CXCR1
- Para cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se preparó una mezcla de reacción de 10 μg de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO (Biosignal) y 200 μg /pocillo de cuentas para WGA-SPA (Amersham) en 100 μl en tampón de análisis para CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 125 mM, BSA al 0,1%) (Sigma). Se preparó una provisión de ligando 0,4 nM, IL-8-[I¹²⁵] (NEN) en el tampón de análisis para CXCR1. Se prepararon soluciones de partida 20X de los compuestos de ensayo en DMSO (Sigma). Se preparó una solución de partida 6 X de IL-8 (R&D) en tampón de análisis para CXCR2. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos (Perkin Elmer) como sigue: 10 μl de compuesto de ensayo o DMSO, 40 μl de tampón de análisis para CXCR1 o provisión de IL-8, 100 μl de mezcla de reacción, 50 μl de provisión de ligando ([Ligando] final = 0,1 nM). Las placas de análisis se sacudieron durante 5 minutos sobre un aparato de sacudimiento de placas, después 30
30 se incubaron durante 8 horas antes de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer). Se determinó el % de Inhibición de la Unión Total en NSB (IL-8 250 nM) para los valores de CI₅₀.
35

40 Análisis SPA alternativo de CXCR1

Protocolo utilizando membranas que expresan CXCR1 de Biosignal Packard

- 45 Para cada 50 μl de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO con una actividad específica de 0,05 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 25 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de cuentas para WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl₂ 0,1 mM, MgCl₂ 1 mM, 100 mM NaCl) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 30 minutos y después se centrifugó a 2500 rpm durante 5 minutos. Las cuentas y las membranas se resuspendieron en tampón de análisis para CXCR1 a las mismas concentraciones que en la mezcla original. Se preparó una provisión de ligando 0,125 nM, IL-8-[I¹²⁵] (Perkin Elmer Life Sciences), en el tampón de análisis para CXCR1. Los compuestos de ensayo se diluyeron primero seriadamente semilogarítmicamente en DMSO (Sigma) y después se diluyeron 20 veces en tampón 50 de análisis para CXCR1. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos Corning NBS (sin superficie de unión) como sigue: 20 μl de compuesto de ensayo o DMSO al 5% ([DMSO] final = 2%), 20 μl de mezcla de membranas y cuentas SPA ([Membrana] final = 5 $\mu\text{g}/\text{reacción}$; [Cuentas SPA] final = 500 $\mu\text{g}/\text{reacción}$), 10 μl de provisión de ligando ([IL-8-[I¹²⁵]] final = 0,025 nM). Las placas de análisis se incubaron durante 4 horas antes 55 de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life Sciences). Los valores de CI₅₀ se cuantificaron un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

Análisis SPA alternativo de CXCR1

Protocolo utilizando membranas que expresan CXCR1 de Euroscreen

- 60 Para cada 50 μl de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,025 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO con una actividad específica de 3,47 pmoles/mg (Euroscreen) y 5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de cuentas para WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR1 (HEPES 25 mM, pH 7,8, CaCl₂ 2,0 mM, MgCl₂ 1 mM, NaCl 125 mM) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 5 minutos. Se preparó una provisión de ligando 0,125 nM, IL-8-[I¹²⁵] (Perkin Elmer Life Sciences), en el tampón de análisis para CXCR1. Los compuestos de ensayo se diluyeron primero seriadamente semilogarítmicamente en DMSO (Sigma) y después se diluyeron 13,3

ES 2 321 186 T3

veces en tampón de análisis para CXCR1. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos Corning NBS (sin superficie de unión) como sigue: 20 μl de compuesto de ensayo o DMSO al 7,5% ([DMSO] final = 3%), 20 μl de membranas y una mezcla de cuentas para SPA ([membrana] final = 0,5 $\mu\text{g}/\text{reacción}$; [cuentas SPA] final = 100 $\mu\text{g}/\text{reacción}$), 10 μl de provisión de ligando ([IL-8-I¹²⁵] final = 0,025 nM). Las placas de análisis se incubaron durante 4 horas antes de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life Sciences). Los valores de CI₅₀ se cuantificaron en un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

Para el análisis de CXCR1, los compuestos de esta invención tuvieron una CI₅₀ de <20 μM . Los compuestos más preferidos (a1) a (a21) tuvieron una K_i en el intervalo de 4 nM a 3000 nM. El compuesto del Ejemplo 56 (es decir, (a9)) tuvo una K_i 4 nM, el compuesto del Ejemplo 201.1 (es decir, (a20)) tuvo una K_i 123 nM, y el compuesto del Ejemplo 201.9 (es decir, (a21)) tuvo una K_i 50 nM.

Análisis SPA de CXCR2

Para cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se preparó una mezcla de reacción de 4 μg de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO (Biosignal) y 200 $\mu\text{g}/\text{pocillo}$ de cuentas de WGA-SPA (Amersham) en 100 μl en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM). Se preparó una provisión 0,4 nM de ligando, IL-8-[I¹²⁵] (NEN), en el tampón de análisis para CXCR2. Se prepararon soluciones de partida 20X de los compuestos de ensayo en DMSO (Sigma). Se preparó una solución de partida 6 X de GRO- α (R&D) en tampón de análisis para CXCR2. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos (PerkinElmer o Corning) como sigue: 10 μl de compuesto de ensayo o DMSO, 40 μl de tampón de análisis para CXCR2 o provisión de GRO- α , 100 μl de mezcla de reacción, 50 μl de provisión de ligando ([Ligando] final = 0,1 nM). Cuando se prepararon soluciones de partida 40 X de los compuestos de ensayo en DMSO, se utilizó después el protocolo anterior excepto que en lugar de 5 μl del compuesto de ensayo o DMSO se utilizaron 45 μl de tampón de análisis para CXCR2. Las placas de análisis se sacudieron durante 5 minutos en un aparato de sacudimiento de placas, después se incubaron durante 2-8 horas antes de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (PerkinElmer). Se determinó el % de inhibición de la unión total menos la unión no específica (Gro- α 250 nM o antagonista 50 μM) y se calcularon los valores de CI₅₀. Los compuestos de esta invención tuvieron una CI₅₀ de <5 μM .

30

Análisis SPA alternativo de CXCR2

Protocolo utilizando el análisis de 50 μl de CXCR2

Para cada 50 μl de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,031 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO con una actividad específica de 0,4 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 2,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de cuentas de WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,0 mM, MgCl₂ 1 mM) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 5 minutos. Se preparó una provisión 0,50 nM de ligando, IL-8-[I¹²⁵] (Perkin Elmer Life Sciences), en el tampón de análisis para CXCR2. Los compuestos de ensayo se diluyeron primero seriadamente semilogarítmicamente en DMSO (Sigma) y después se diluyeron 13,3 veces en tampón de análisis para CXCR2. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos NBS (sin superficie de unión) Corning como sigue: 20 μl de compuesto de ensayo o DMSO al 7,5% ([DMSO] final = 3%), 20 μl de mezcla de membranas y de cuentas SPA ([membrana] final = 0,625 $\mu\text{g}/\text{reacción}$; [cuentas SPA] final = 50 $\mu\text{g}/\text{reacción}$), 10 μl de provisión de ligando ([IL-8-I¹²⁵] final = 0,10 nM). Las placas de análisis se incubaron durante 2 horas antes de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life Sciences). Los valores de CI₅₀ se cuantificaron en un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

45

Análisis de SPA alternativo de CXCR2

Protocolo utilizando el análisis con 200 μl de CXCR2

Para cada 200 μl de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,02 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO con una actividad específica de 0,6 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de cuentas de WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,0 mM, MgCl₂ 1 mM) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 5 minutos. Se preparó una provisión 0,40 nM de ligando, IL-8-[I¹²⁵] (Perkin Elmer Life Sciences), en el tampón de análisis para CXCR2. Los compuestos de ensayo se diluyeron primero seriadamente semilogarítmicamente en DMSO (Sigma) y después se diluyeron 20 veces en tampón de análisis para CXCR2. Las soluciones anteriores se añadieron a una placa de análisis de 96 pocillos NBS (sin superficie de unión) Corning como sigue: 50 μl de compuesto de ensayo o DMSO al 10% ([DMSO] final = 2,5%), 100 μl de mezcla de membranas y de cuentas SPA ([membrana] final = 2 $\mu\text{g}/\text{reacción}$; [cuentas SPA] final = 200 $\mu\text{g}/\text{reacción}$), 50 μl de provisión de ligando ([IL-8-I¹²⁵] final = 0,10 nM). Las placas de análisis se incubaron durante 2 horas antes de determinar las cpm/pocillo en un contador Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life Sciences). Los valores de CI₅₀ se cuantificaron en un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

55

Para el análisis de CXCR2, los compuestos muy preferidos (a1) a (a21) tuvieron una K_i en el intervalo de 2 nM a 36 nM. El compuesto del Ejemplo 56 (es decir, (a9)) tuvo una K_i 7 nM, el compuesto del Ejemplo 201.1 (es decir, (a20)) tuvo una K_i 3,5 nM, y el compuesto del Ejemplo 201.9 (es decir, (a21)) tuvo una K_i 2,7 nM.

ES 2 321 186 T3

Análisis de Fluorescencia con Calcio (FLIPR)

Se cultivaron en placa células HEK 293 transfectadas establemente con hCXCR2 y Gα τ /q a 10.000 células por pocillo en una placa Poly-D-Lysine Black/Clear (Becton Dickinson) y se incubaron durante 48 horas con CO₂ al 5%, 5 37°C. Los cultivos se inocularon después con fluo-4 4 mM, AM (Molecular Probes) en Tampón de Carga de Colorante (FBS 1%, HBSS w. Ca y Mg, HEPES 20 mM (Cellgro), Probenecida 2,5 mM (Sigma) durante 1 hora. Los cultivos se lavaron con tampón de lavado (HBSS w Ca, y Mg, HEPES 20 mM, Probenecida (2,5 mM)) tres veces, después se añadieron 100 μ l/pocillo de tampón de lavado.

10 Durante la incubación, los compuestos se prepararon en forma de provisiones 4X en DMSO al 0,4% (Sigma) y tampón de lavado y se añadieron a sus respectivos pocillos de la primera placa de adición. Se prepararon concentraciones 4X de IL-8 o GRO- α (R&D Systems) en tampón de lavado + BSA al 0,1% y se añadieron a sus respectivos pocillos de la segunda placa de adición.

15 La placa de cultivo y ambas placas de adición se colocaron después en el sistema de formación de imágenes FLIPR para determinar el cambio en la fluorescencia por calcio tras la adición del compuesto y después del ligando. En resumen, se añadieron 50 μ l de soluciones de compuesto o de solución de DMSO a los respectivos pocillos y se midió el cambio de la fluorescencia por calcio mediante FLIPR durante 1 minuto. Luego de una incubación de 3 minutos en el aparato, se añadieron después 50 μ l de ligando y se midió el cambio en la fluorescencia por calcio medido mediante 20 el aparato FLIPR durante 1 minuto. Se determinó el área bajo cada curva de estimulación y los valores utilizados para determinar el % de Estimulación por el compuesto (agonista) y el % de Inhibición de la respuesta del Calcio Total al ligando (IL-8 o GRO- α 0,3 nM) para los valores CI₅₀ de los compuestos de ensayo.

25 Análisis de quimiotaxis para 293-CXCR2

Se estableció un análisis de quimiotaxis utilizando insertos Fluorblok (Falcon) para células 293-CXCR2 (células HEK-293 que expresan en exceso CXCR2 humano). El protocolo normalizado utilizado en la actualidad es el siguiente:

30 1. Los insertos se recubren con colágeno IV (2 μ g/ml) durante 2 hrs a 37°C.

2. El colágeno se separa y se deja que los insertos se sequen al aire durante la noche.

35 3. Las células se marcan con calceína AM 10 μ M (Molecular Probes) durante 2 hrs. El marcaje se realiza en medio completo con FBS al 2%.

40 4. Las diluciones de compuesto se realizan en medio mínimo (BSA al 0,1%) y se colocan dentro del inserto que está situado en el interior del pocillo de una placa de 24 pocillos. Dentro del pocillo se encuentra la IL-8 a una concentración 0,25 nM en medio mínimo. Las células se lavan y resuspenden en medio mínimo y se colocan dentro del inserto a una concentración de 50.000 células por inserto.

45 5. La placa se incuba durante 2 hrs y los insertos se eliminan y se colocan en 24 nuevos pocillos. La fluorescencia se detecta a excitación = 485 nM y emisión = 530 nM.

Análisis de Citotoxicidad

50 Se lleva a cabo un análisis de citotoxicidad para compuestos CXCR2 en células 293-CXCR2. Se someten a ensayo las concentraciones de compuestos en busca de toxicidad a altas concentraciones para determinar si se puede utilizar para la evaluación adicional en los análisis de unión y basados en células. El protocolo es el siguiente:

55 1. Se cultivan en placa células 293-CXCR2 durante la noche a una concentración de 5000 células por pocillo en medio completo.

2. Se realizan diluciones de compuesto en medio mínimo w/BSA al 0,1%. El medio completo se separa vertiéndolo y se añaden las diluciones de compuesto. Las placas se incuban durante 4, 24 y 48 hrs. Las células se marcan con calceína AM 10 μ M durante 15 minutos para determinar la viabilidad celular. El método de detección es el mismo de antes.

60

Análisis con Agar Blando

65 Se colocan 10.000 células SKMEL-5/pocillo en una mezcla de agar al 1,2% y medio completo con diferentes diluciones de compuesto. La concentración final de agar es 0,6%. Al cabo de 21 días se tiñen las colonias de células viables con una solución de MTT (1 mg/ml, en PBS). Las placas se someten después a barrido para determinar el número y el tamaño de las colonias. La CI₅₀ se determina comparando el área total frente a la concentración de compuesto.

Preparación de membrana CCR7

Se prepararon membranas Ba/F3-CCR7 como se ha descrito previamente (Hipkin *et al.*, J. Biol. Chem., 272, 1997, 13869-76). Las células se sedimentan mediante centrifugación, se incuban en tampón de homogeneización (Tris-HCl 10 mM, EDTA 5 mM, EGTA 3 mM, pH 7,6) y PMSF 1 μ M durante 30 min. sobre hielo. Las células se lisan después con un homogeneizador Dounce utilizando un homogeneizador politrón RZR3 de tipo agitador (Caframo, Wiarton, Ont.) con 12 carreras a 900 RPM. Las células intactas y los núcleos se separaron mediante centrifugación a 500Xg durante 5 min. Las membranas celulares del sobrenadante se sedimentaron después mediante centrifugación a 100.000Xg durante 30 min. Las membranas se resuspendieron después en tampón glygly (glicilglicina 20 mM, MgCl₂ 1 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,2), se tomaron alícuotas, se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80°C.

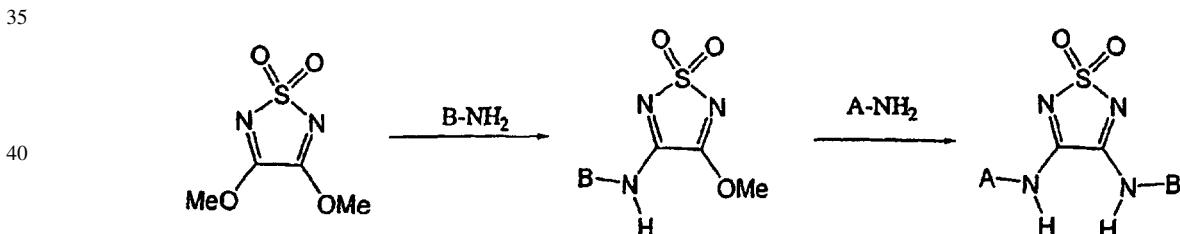
Análisis de intercambio de GTP γ S[S³⁵] de CCR7

Se midió el intercambio de 5'-[γ -S³⁵]trifosfato de guanosina (GTP γ S[S³⁵], sal de trietilamonio; actividad específica =1250 Ci/mmol; NEN Boston, MA) utilizando un análisis de proximidad de centelleo (SPA) como se ha descrito previamente (Cox, *et al.*, Mol. Pharmacol., 59, 2001, 707-15). Para cada momento de análisis, se preincubaron 2 μ g de membrana durante 30 min a temperatura ambiente con 200 μ g de cuentas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA-SPA; Amersham, Arlington Heights, IL) en tampón de unión SPA (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,1%, pH 7,6). Las cuentas y las membranas se transfirieron a una Isoplaca de 96 pocillos (Wallac, Gaithersburg, MD) y se incubaron con 5'-difosfato de guanosina (GDP) 10 μ M en presencia o ausencia de MIP- β 2 nM y/o compuestos durante 60 min a temperatura ambiente. La incubación continuó durante otros 60 min, seguido de la adición de GTP γ S[S³⁵] 0,1 nM. Se midió el GTP γ S[S³⁵] unido a la membrana utilizando un contador 1450 Microbeta Trilux (Wallac, Gaithersburg, MD).

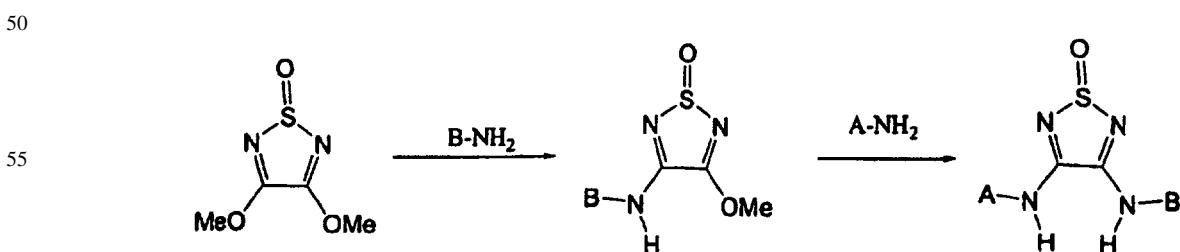
Hubo compuestos de esta invención que tuvieron una CE₅₀ <10 μ M. El compuesto del Ejemplo 2065 tuvo una CE₅₀ 13 nM, el compuesto del Ejemplo 2066 tuvo una CE₅₀ 16 nM, el compuesto del Ejemplo 2105 tuvo una CE₅₀ 3 nM, y el compuesto del Ejemplo 2106 tuvo una CE₅₀ 12 nM.

Los compuestos de fórmula IA se pueden producir mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, en los siguientes esquemas de reacción, y en las preparaciones y ejemplos siguientes.

Un procedimiento general para la preparación de los compuestos de fórmula IA es el siguiente:



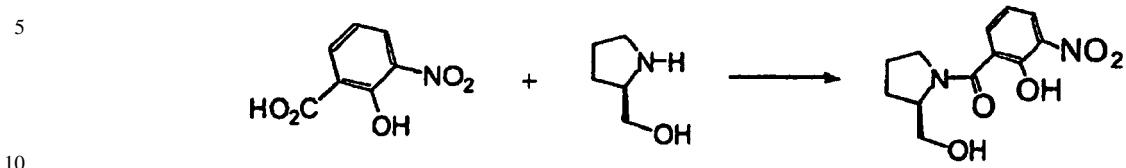
Los compuestos de esta invención se preparan condensando una amina (A-NH₂ o B-NH₂) con dióxido de dimetoxitiadiazol para producir el intermedio de dióxido de monometoxitiadiazol. La posterior condensación de este intermedio con la amina asequible comercialmente o preparada (A-NH₂ o B-NH₂) proporciona el antagonista de quimoquina deseado.



Los compuestos de óxido de tiadiazol se preparan de un modo similar partiendo de óxido de dimetoxitiadiazol. La condensación sucesiva con amina A-NH₂ o B-NH₂ como se ha descrito anteriormente proporciona el antagonista deseado.

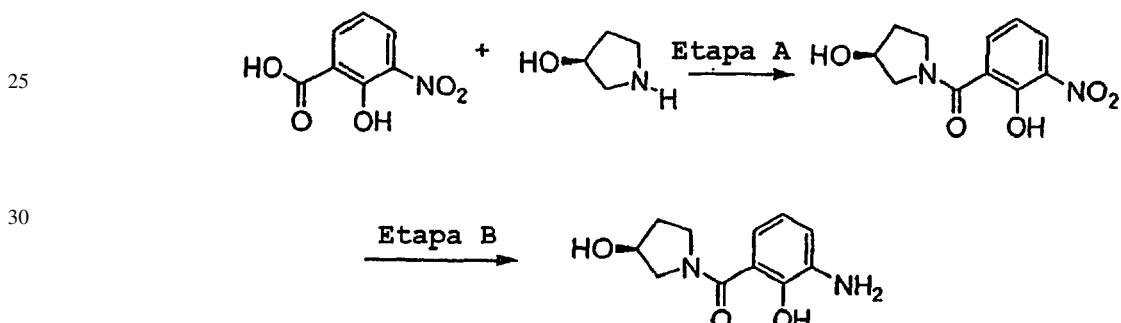
65 La invención descrita en la presente memoria se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos. Las rutas mecánicas alternativas y las estructuras análogas pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplo preparativo 1



Se combinaron ácido 3-nitrosalicílico (500 mg, 2,7 mmoles), DCC(563 mg) y acetato de etilo (10 mL) y se agitaron durante 10 min. Se añadió (*R*)-(-)-2-pirrolidinmetanol (0,27 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y el producto filtrado se lavó con NaOH 1 N. La fase acuosa se aciduló y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en placa preparativa (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 5% saturado con AcOH) proporcionó el producto (338 mg, 46%, MH⁺ = 267).

20 Ejemplo preparativo 2



Etapa A

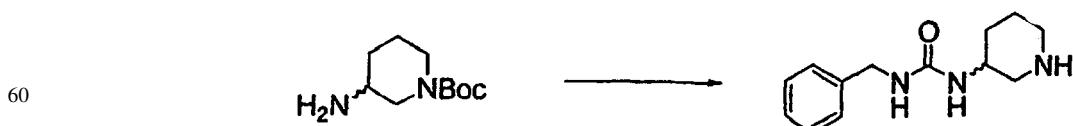
Se combinaron ácido 3-nitrosalicílico (9,2 g), hexafluorofosfato bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP, 23 g) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 26 mL) en CH₂Cl₂ anhídrico (125 mL) y se agitaron a 25°C durante 30 min. Se añadió (R)-(+)-3-pirrolidinol (8,7 g) en CH₂Cl₂ (25 mL) a lo largo de 25 min y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo con NaOH 1 M (ac) y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se aciduló con HCl 1 M (ac), se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (7 g) que se utilizó sin purificación adicional.

45

Etapa B

El producto bruto de la Etapa A anterior se agitó con Pd/C al 10% (0,7 g) en MeOH (100 mL) en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 10% saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (2,5 g, 41%, MH⁺=223).

55 Ejemplo preparativo 2.1



A N-BOC-3-(amino)piperidina (0,5 g) disuelta en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió isocianato de bencilo (3 mmoles). 65 Después de agitar durante 2 hrs, se añadió resina captadora de amina (1,9 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche, se filtró, la resina se volvió a lavar con CH_2Cl_2 y metanol, y la materia orgánica se concentró a vacío. La agitación de la sustancia bruta en HCl/dioxano 4N(40 mL) durante 2,5 hrs después de concentrar a vacío produjo el compuesto del título (41%, $\text{MH}^+ = 369$).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 2.2-2.6

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 2.1 pero utilizando el isocianato (o cloroformiato) indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas y se utilizaron sin purificación adicional.

5

Ej. de Prep.	Amina	Isocianato	Amina
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

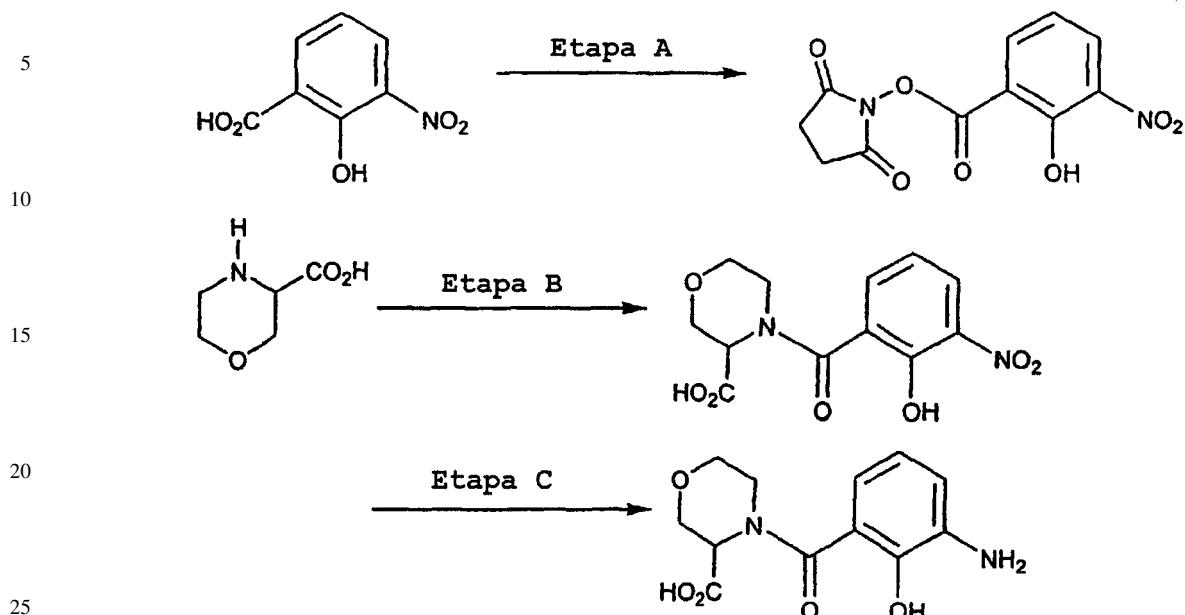
45 Ejemplo preparativo 2.7



A N-BOC-3-(amino)piperidina (5 mmoles) disuelta en CH_2Cl_2 (30 mL) se le añadió anhídrido trifluorometansulfónico (5 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y se trató con ácido trifluoroacético (10 mL). Después de agitar durante 2 hrs, la mezcla se concentró a vacío para producir el compuesto del título (43%, $\text{MH}^+=233,1$).

65

Ejemplo preparativo 2.8



Etapa A

El ácido 3-nitrosalicílico (5 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (5 mmoles) se añadieron a una solución de DMF/CH₂Cl₂ al 2%, seguido de DCC(5 mmoles). Después de agitar durante 2 hrs, la mezcla se filtró y se concentró a vacío y el residuo se utilizó directamente en la Etapa B.

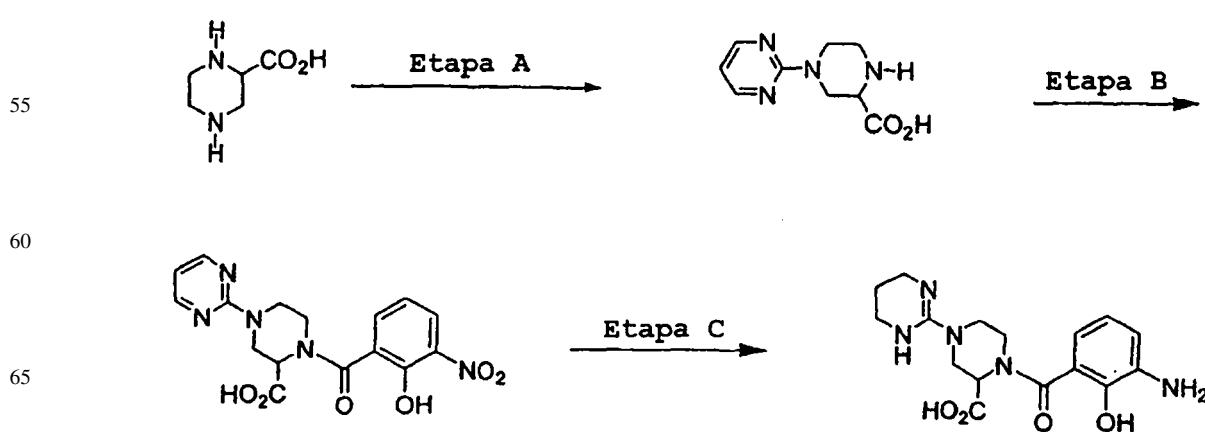
Etapa B

El producto de la Etapa A anterior se suspendió en DMF y a esto se le añadió ácido morfolino-2-carboxílico-HCl (5 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL)/DMF (5 mL) y diisopropiletilamina (10 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, se filtró, se alcalinizó con NaOH 1 N(50 mL), se lavó con CH_2Cl_2 , se aciduló con HCl 5 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2O_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto deseado que se utilizó directamente en la Etapa C($\text{MH}^+ = 296$).

Etapa C

45 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa B anterior, se obtuvo el compuesto del título (23%, MH⁺=267).

Ejemplo preparativo 2.9



ES 2 321 186 T3

Etapa A

El ácido 2-piperazinocarboxílico y 2-cloro-1,3-pirimidina se agitaron con trietilamina y MeOH. Después de agitar durante la noche a reflujo, la mezcla se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto deseado que se utilizó directamente en la Etapa B ($MH^+ = 209$).

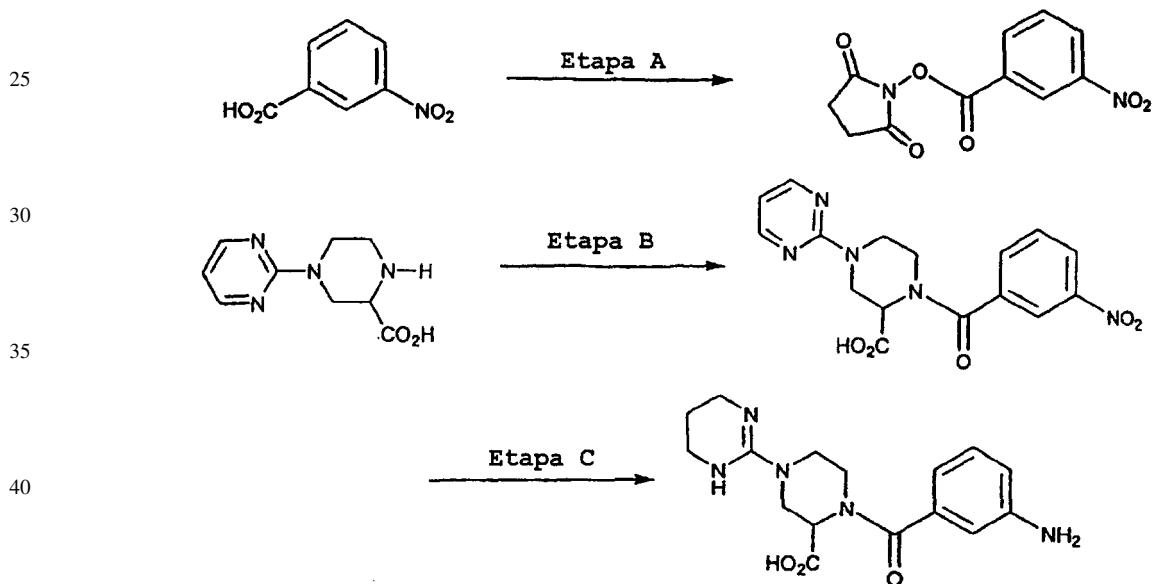
Etapa B

10 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2.8, Etapa B excepto porque se utilizó el producto del Ejemplo Preparativo 2.9 Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto deseado (41%, $MH^+ = 374$).

Etapa C

15 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa B anterior, se obtuvo el compuesto deseado (99%, $MH^+=344$).

20 Ejemplo preparativo 2.10



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2.8, Etapa A excepto porque se utilizó ácido 3-nitrobenzoico, se obtuvo el compuesto deseado y se utilizó directamente en la Etapa B.

Etapa B

55 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2.8, Etapa B excepto porque se utilizaron los productos del Ejemplo Preparativo 2.9, Etapa A y Ejemplo Preparativo 2.10, Etapa A, se obtuvo el compuesto deseado (86%).

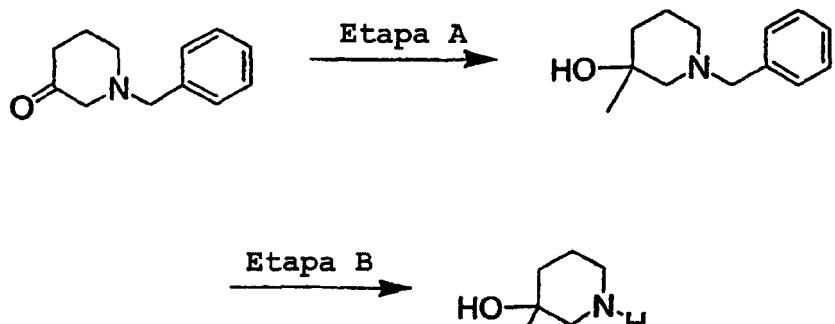
60 Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa B anterior, se obtuvo el compuesto deseado (67%, $MH^+=331$).

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 2.11



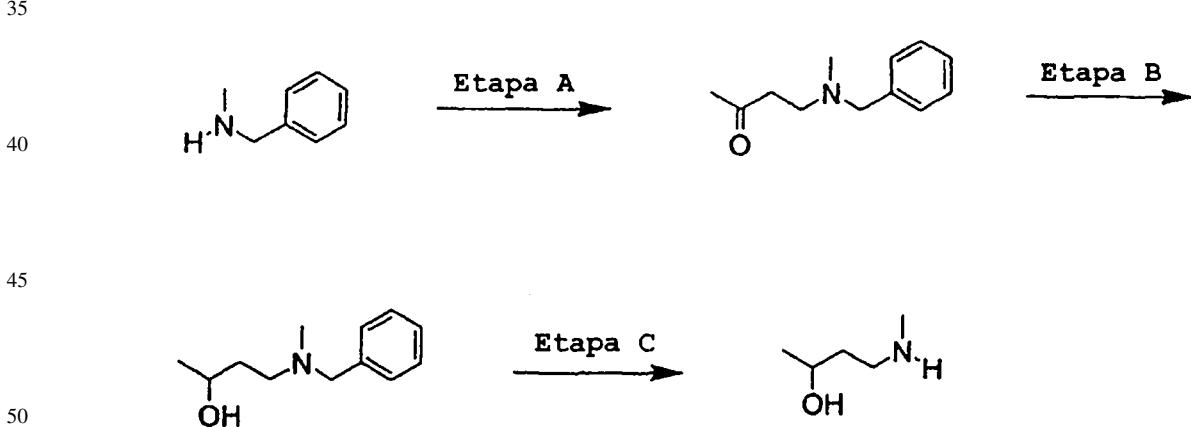
Etapa A

Se agitó N-bencilpiperidona (2 g, sal HCl, hidrato) con THF (20 mL), se concentró hasta sequedad, y se colocó a alto vacío. El residuo se diluyó en THF (20 mL), y se añadió metil litio (2,5 eq. de 1,6 N en Et₂O) vía jeringa. Después de agitar durante 3 hrs, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración a vacío proporcionaron el producto deseado (50%, MH⁺ = 205).

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto del título (95%, MH⁺=116).

Ejemplo preparativo 2.12



Etapa A

55 A N-bencil-N-metilamina (20 mmoles) disuelta en acetona (50 mL) se le añadió HCl concentrado (20 mmoles), paraformaldehído (30 mmoles) y 2-propanol (2 mL). Después de agitar a reflujo durante la noche, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con agua, se alcalinizó a pH 14 y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (98%) que se utilizó directamente en la Etapa B.

60

El producto de la Etapa A anterior (500 mg) se disolvió en MeOH (20 mL) y a esto se le añadió NaBH₄ (50 mg). Despues de agitar durante 10 min, la solución se concentró a vacío para producir el compuesto deseado que se utilizó directamente en la Etapa C sin purificación.

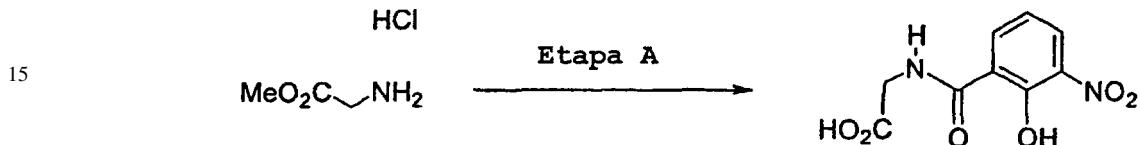
ES 2 321 186 T3

Etapa C

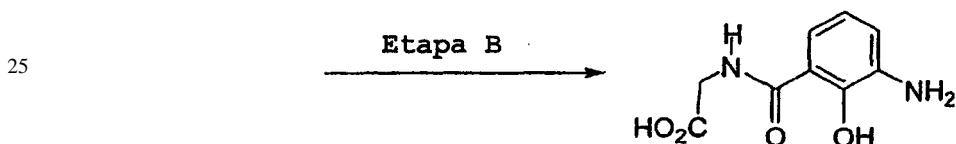
El producto de la Etapa B anterior se diluyó con MeOH (20 mL) y a esto se le añadió AcOH (0,1 mL), una cantidad catalítica de Pd/C(10%) y la mezcla se agitó en atmósfera de H₂ (balón) durante la noche. La mezcla se filtró, 5 se añadió HCl 4 N en dioxano (1 mL), y la mezcla se concentró a vacío para producir el compuesto deseado que se utilizó directamente sin purificación.

Ejemplo preparativo 2.13

10



20



30

Etapa A

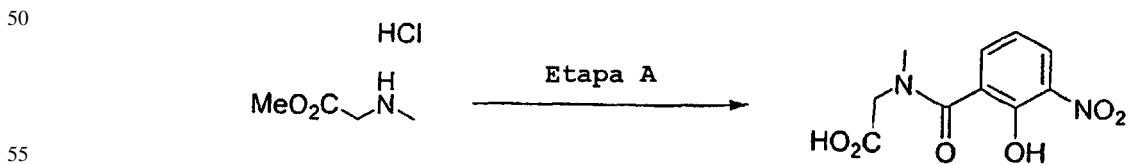
35 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa A excepto porque se utilizó glicinato de metilo, se obtuvo el éster deseado. La mezcla se vertió en 200 mL de NaOH 1 N, después se extrajo con diclorometano. El pH se ajustó 1 y se añadió NaCl hasta la saturación. Después de varias horas, el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría para proporcionar el producto deseado (42%).

40 Etapa B

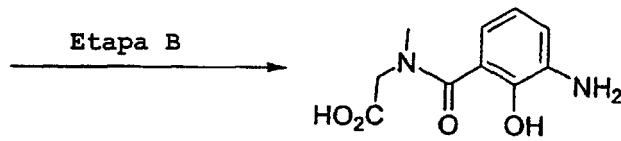
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto del título (95%).

45

Ejemplo preparativo 2.14



55



65

ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2.13, Etapa A excepto porque se utilizó metilo glicinato de N-metilo, se obtuvo el producto deseado (18%).

5

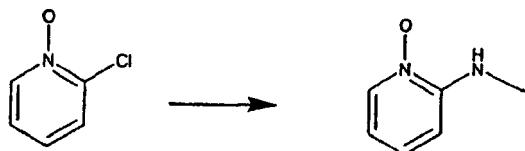
Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa 10 A anterior, se obtuvo el compuesto del título (95%, $MH^+ = 225$).

Ejemplo preparativo 2.16

15

20



25 El n-oxido anterior (2 g) se combinó con H_2NMe/H_2O (15 cm^3) y se calentó a 140°C durante la noche. Se añadió carbonato de potasio (1,3 g) y la mezcla se concentró a vacío. La extracción con EtOH y la concentración del producto filtrado a vacío proporcionaron 1,56 g de amina bruta ($MH^+=125$).

30 Ejemplo preparativo 3-10.50

35 Siguiendo los procedimientos mostrados en los Ejemplos Preparativos 1-2 pero utilizando el ácido carboxílico, la amina, y el agente de acoplamiento [DCC Ej. de Prep. 1) o PyBrop (Ej. de Prep. 2)] enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron las amidas producto indicadas y se utilizaron sin purificación adicional.

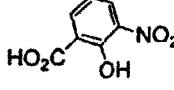
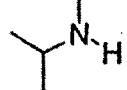
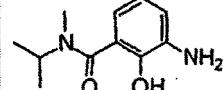
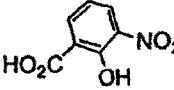
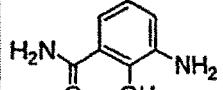
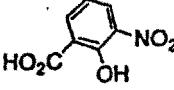
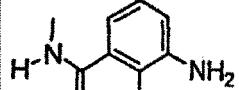
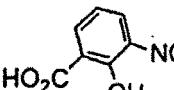
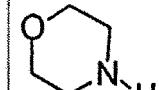
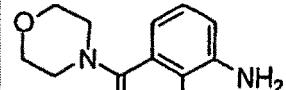
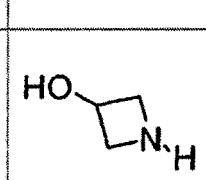
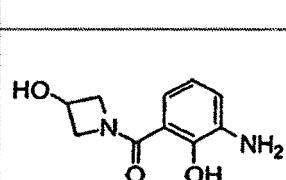
40 Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
45 3			

50

60

65

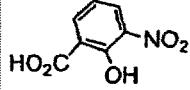
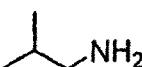
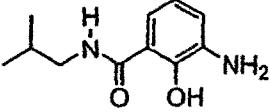
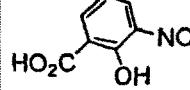
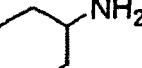
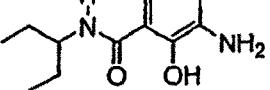
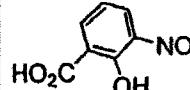
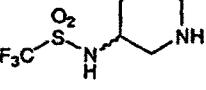
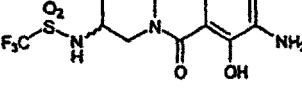
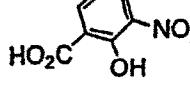
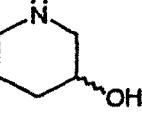
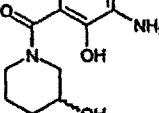
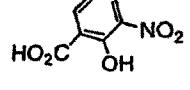
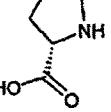
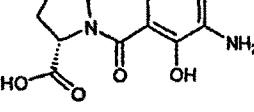
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto
5			1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10	4 		 1. PyBroP 2. 49 3. 209
15	5 	NH ₃	 1. PyBroP 2. 95 3. 153
20	6 	-NH ₂	 1. PyBroP 2. 83 3. 167
25	7 		 1. PyBroP 2. 76 3. 223
30	8 		 1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209
35			
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
9	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>C1CCNCC1</chem>	<chem>C1CCN(C(=O)c2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)CC1</chem> 1. PyBroP 2. 59, 69 3. 207
10	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>CC[C@H]1CNCC1</chem>	<chem>CC[C@H]1CN(C(=O)c2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)CC1</chem> 1. PyBroP 2. 49, 86 3. 237
10.1	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>CC1CCNCC1</chem>	<chem>CC1CCN(C(=O)c2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)CC1</chem> 1. PyBroP 2. 30.88 3. 193
10.2	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)N</chem>	<chem>CC(C)CN(C(=O)c2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)C</chem> 1. PyBroP 2. 26, 87 3. 195
10.3	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	<chem>CCCCN</chem>	<chem>CCCCN(C(=O)c2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)C</chem> 1. PyBroP 2. 38 3. 209

5

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.4			 1. PyBOP 2. 29 3. 209
10.5			 1. PyBOP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 	 1. PyBOP 2. 32, 99 3. 367, 9
10.7			 1. PyBOP 2. 35, 99 3. 237
10.8			 1. DCC 2. 30, 99 3. 269

65

ES 2 321 186 T3

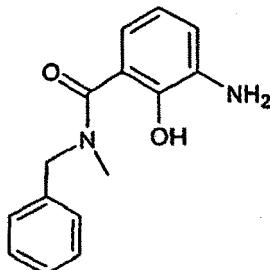
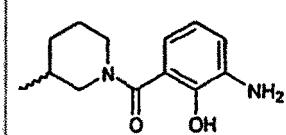
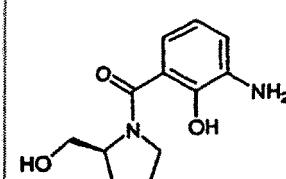
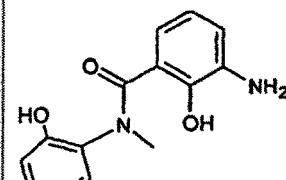
Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto
			1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.9			 1. PyBroP 2. 58, 95 3. 233, 1
10.10			 1. PyBroP 2. 42, 95 3. 238, 9
10.13			 1. PyBroP 2. 51, 95 3. 307
10.14			 1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15			 1. PyBroP 2. 41 3. 369, 1

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto
5			1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10	10.16 	2.3 	 1. PyBroP 2. 56 3. 354,9
15	10.17 	2.5 	 1. PyBroP 2. 56 3. 308
20	10.18 	12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252,9
25	10.19 		 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
30	10.20 		 1. PyBroP 2. 15.95 3. 264.9
35			
40			
45			
50			
55			
60			

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.21			 1. PyBroP 2. 64, 95 3. 273
10.22			 1. PyBroP 2. 45, 95 3. 273
10.23			 1. PyBroP 2. 44, 95 3. 281
10.24			 1. PyBroP 2. 41.95 3. 281.1

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.25	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)N=N</chem>	<chem>CN(C)c1ccccc1</chem>	 1. PyBroP 2. 48, 95 3. 257
10.26	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)N=N</chem>	<chem>CN1CCCCC1</chem>	 1. DCC 2. 15, 99 3. 235
10.28	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)N=N</chem>	<chem>CC1(CCN1)CO</chem>	 1. PyBroP 2. 52, 95 3. 237, 1
10.29	<chem>O=C(Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1)N=N</chem>	<chem>CN(C)c1ccc(O)cc1</chem>	 1. PyBroP 2. 31, 95 3. 259, 1

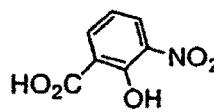
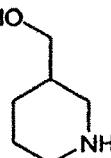
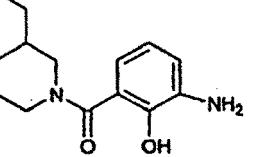
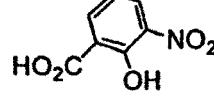
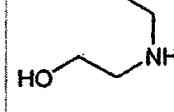
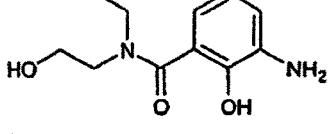
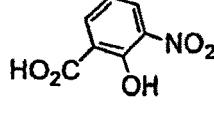
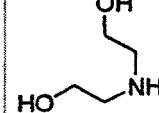
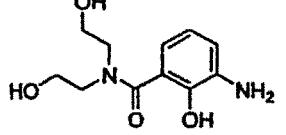
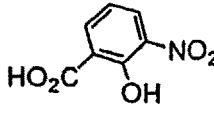
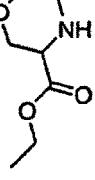
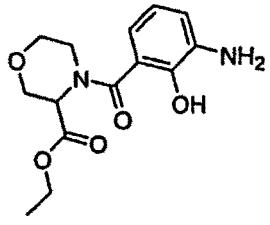
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.30			 1. PyBroP 2. 54, 95 3. 250, 9
10.31			 1. PyBroP 2. 64, 95 3. 210, 9
10.32			 1. PyBroP 2. 47, 95 3. 197
10.33			 1. PyBroP 2. 47, 95 3. 273

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
10.34			 1. PyBroP 2. 51, 95 3. 237, 1
10.35			 1. PyBroP 2. 60, 90 3. 224
10.36			 1. PyBroP 2. 65, 99 3. 252
10.37			 1. PyBroP 2. 58, 99 3. 239

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
10.38			<p>1. PyBroP 2. 35, 99 3. 221, 1</p>
10.39			<p>1. PyBroP 2. 42, 99 3. 235, 2</p>
10.40			<p>1. DCC 2. 32, 99 3. 293, 1</p>
10.41			<p>1. PyBroP 2. 45, 99 3. 223, 1</p>

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto	
5			1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+	
10	10.42			 1. PyBroP 2. 55, 81 3. 251, 1
15				
20				
25	10.43			 1. PyBroP 2. 68, 66 3. 224, 9
30				
35				
40	10.44			 1. PyBroP 2. 68, 66 3. 241, 1
45				
50	10.45		12.3 	 1. PyBroP 2. 44, 40 3. 295
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto
10.46			1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+ 1. DCC 2. 37, 81 3. 265
10.47			 1. PyBroP 2. 71, 95 3. 293, 1
10.48			 1. PyBroP 2. 35, 99 3. 220, 9
10.49			 1. DCC 2. 16, 99 3. 209, 0
10.50			 1. DCC 2. 18.99 3. 264, 0

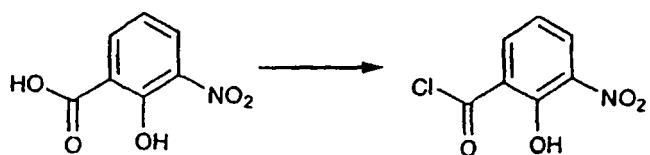
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 10.55

Procedimiento Alternativo para el Ejemplo Preparativo 3

5 Etapa A

10



15

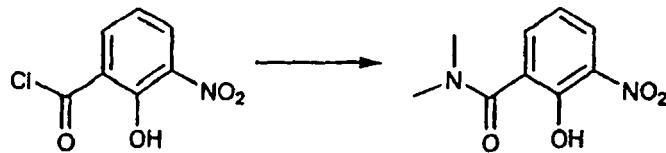
Al ácido nitrosalicílico (3 g) disuelto en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (4,3 mL) y DMF (0,01 eq.). Después de agitar durante un día la mezcla se concentró a vacío para producir un semisólido que se utilizó directamente en la etapa B.

20

Etapa B

25

30



35

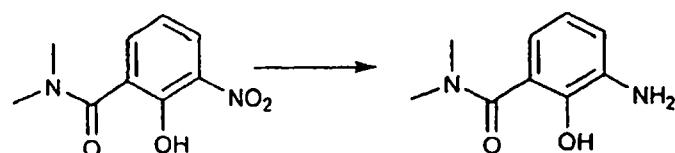
A la sustancia de la etapa A diluida en diclorometano (50 mL) y refrigerada a 0°C se le añadieron dimetilamina en THF (solución 2 N, 24,6 mL) y trietilamina (4 eq.). Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con hidróxido de sodio 1 M (30 mL) y al cabo de media hora se lavó con diclorometano. La fase acuosa se aciduló con HCl 6 M (ac), se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na2SO4 y se concentró para producir el compuesto del título (3,2 g, 93%).

40

Etapa C

45

50



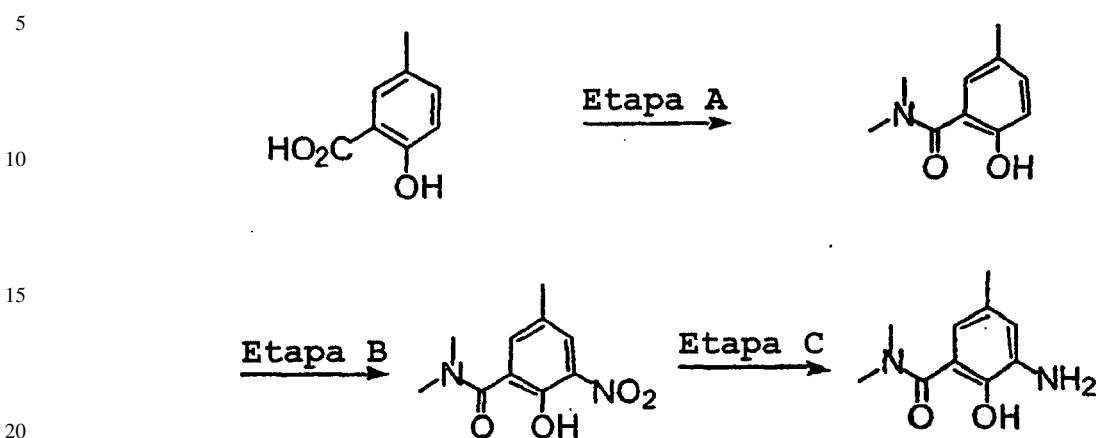
55

Una mezcla del producto de la etapa B anterior (6 g), Pd/C al 10% (0,6 g), y EtOH (80 mL) se agitó en un aparato de agitación Parr en hidrógeno (2,81 kg/cm²) a temperatura ambiente durante 2 días. La filtración a través de celite y la concentración a vacío proporcionaron el producto del título (5,1 g, 99%, MH = 181).

60

65

Ejemplo preparativo 11



25 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1 excepto porque se utilizó dimetilamina (2 M en THF, 33 mL) y ácido 5-metilsalicílico (5 g), se preparó el producto deseado (6,5 g).

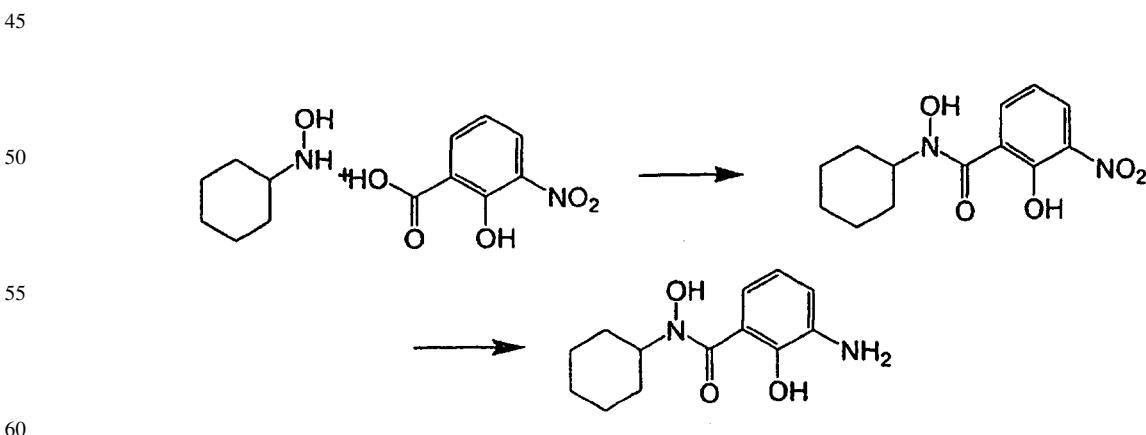
Etapa B

30 Se añadió ácido nítrico (0,8 mL) en H_2SO_4 a una suspensión refrigerada (-20°C) del producto de la Etapa A anterior (3 g) en H_2SO_4 (25 mL). La mezcla se trató con NaOH al 50% (ac) gota a gota, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhídrico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido bruto (2,1 g, 44%, $\text{MH}^+ = 225$).

Etapa C

40 El producto se preparó de la misma manera que se ha descrito en la Etapa B del Ejemplo Preparativo 2 (0,7 g, 99%, $\text{MH}^+ = 195$).

Ejemplo preparativo 11.1



Etapa A

65 La amina anterior se hizo reaccionar con el ácido utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa A para producir la amida deseada (54%).

ES 2 321 186 T3

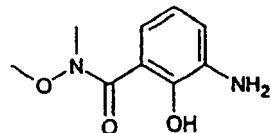
Etapa B

El $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,22 g) se disolvió en agua (4 ml) seguido de la adición de $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 μl). La solución se añadió después al producto de la Etapa A (200 mg) en dioxano (4 ml) y se agitó durante 30 min. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía instantánea en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) para producir 100 mg de producto (56%, $\text{MH}^+=251$).

Ejemplo preparativo 11.2

10

15

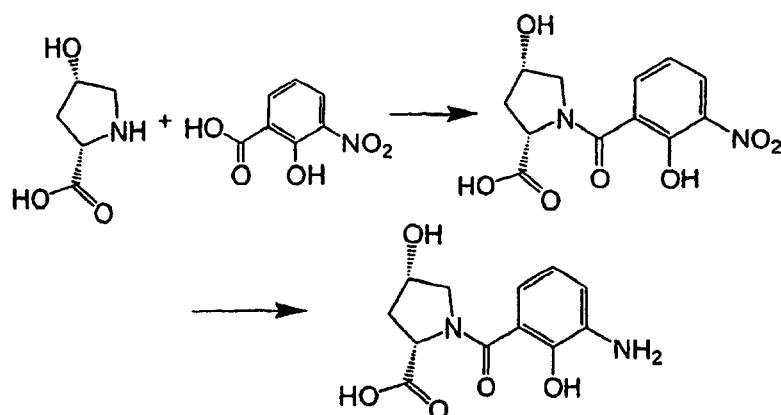


20 Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 11.1, Etapas A y B, pero utilizando N-metilmetoxilamina, se obtuvo el compuesto del título (86%, $\text{MH}^+=181$).

Ejemplo preparativo 11.10

25

30



35

40

45

Etapa A

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 1, pero utilizando N-hidroxisuccinimida y DMF al 2% en CH_2Cl_2 , se obtuvo la amida deseada (33%, $\text{M}^+=297$).

50

Etapa B

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, se preparó la amina (99%, $\text{M}^+=267$).

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 11.11-11.18

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 11.11 pero utilizando el ácido carboxílico, la amina, y el agente de acoplamiento DCC indicados, se obtuvieron las amidas producto indicadas y se utilizaron sin purificación adicional.

	Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto	1. Rendi- miento % 2. MH^+
10	11.11				1. 45,92 2. 310,0
15	11.12				1. 45,95 2. 247,2
20	11.13				1. 85,85 2. 251,1
25	11.14				1. 99,92 2. 211,1
30	11.15				1. 48,84 2. 265
35	11.16				1. 78,91 2. 238,1

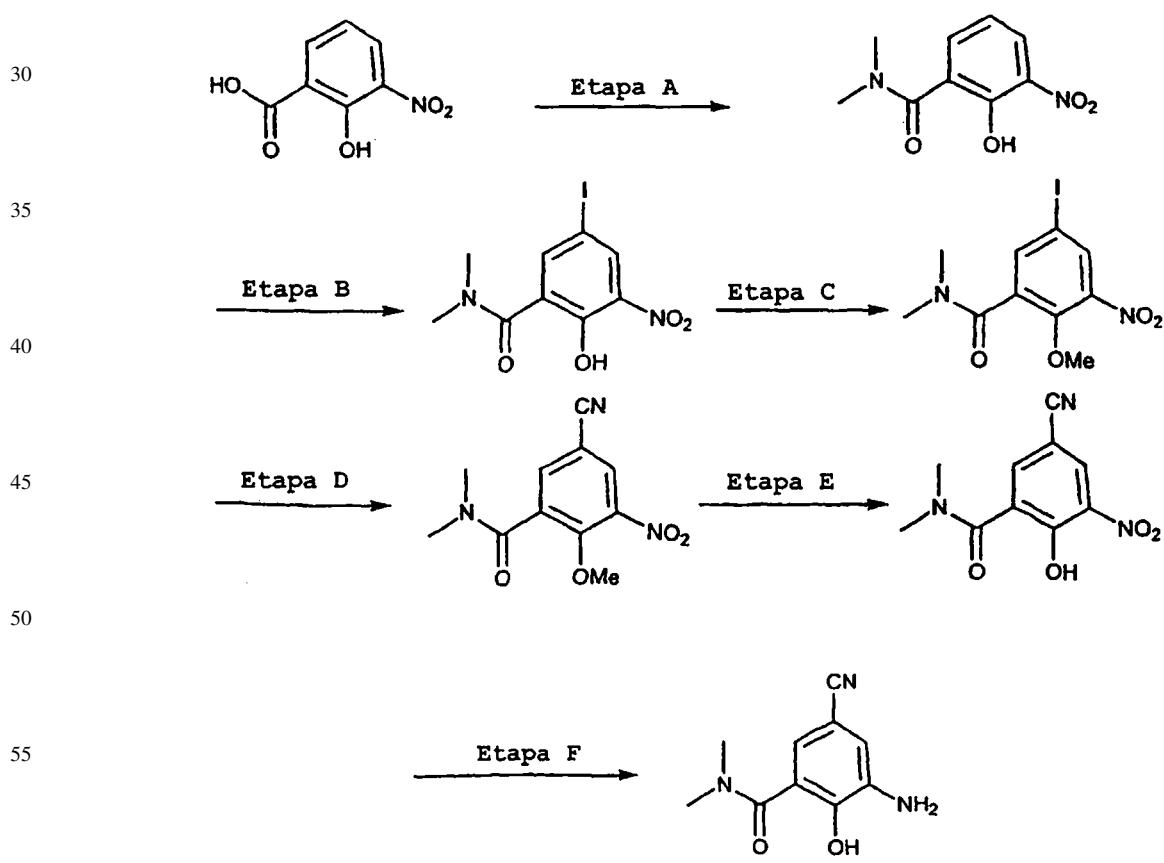
55

60

65

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto	1. Rendi- miento % 2. MH^+
11.17				1. 67,90 2. 265,1
11.18				1. 28,99 2. 267

25 Ejemplo preparativo 12



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa A excepto porque se utilizó dimetilamina en lugar de R-(+)-3-pirrolidinol, se preparó el producto deseado.

ES 2 321 186 T3

Etapa B

El producto de la etapa A anterior (8 g) se combinó con yodo (9,7 g), sulfato de plata (11,9 g), EtOH (200 mL) y agua (20 mL) y se agitó durante la noche. La filtración, la concentración del producto filtrado, la redisolución en CH₂Cl₂ y el lavado con HCl 1 M (ac) proporcionaron una solución orgánica que se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (7,3 g, 57%, MH⁺ = 337).

Etapa C

El producto de la Etapa B anterior (3,1 g) se combinó con DMF (50 mL) y MeI (0,6 mL). Se añadió en porciones NaH (60% en aceite mineral, 0,4 g) y la mezcla se agitó durante la noche. La concentración a vacío proporcionó un residuo que se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaOH 1 M (ac), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación a través de una columna de gel de sílice (EtOAc/Hex, 1:1) proporcionó el compuesto deseado (1,3 g, 41%. MH⁺ = 351).

Etapa D

El producto de la Etapa D anterior (200 mg), Zn (CN)₂ (132 mg), Pd (PPh₃)₄ (130 mg) y DMF (5 mL) se calentaron a 80°C durante 48 hrs, después se enfriaron a temperatura ambiente y se diluyeron con EtOAc y NH₄OH 2M. Después de sacudir bien, el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (sílice, EtOAc/Hex, 1:1) para producir el compuesto deseado (62 mg, 44%, MH⁺ = 250).

25

Etapa E

Se añadió BBr₃ (1,3 mL, 1 M en CH₂Cl₂) a una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) del producto de la etapa D anterior (160 mg) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (158 mg, MH⁺ = 236).

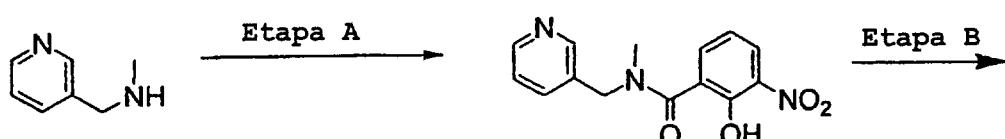
Etapa F

Una mezcla del producto de la etapa E anterior (160 mg), óxido de platino (83%, 19 mg), y EtOH (20 mL) se agitó en hidrógeno (1,76-2,81 kg/cm²) durante 1,5 hrs. La filtración a través de celite y la concentración a vacío proporcionó el producto (165 mg, MH⁺ = 206).

40

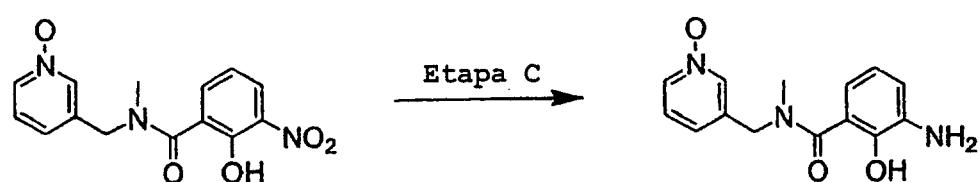
Ejemplo preparativo 12.1

45



50

55



60

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa A excepto porque se utilizó 3-(metilamino-metil)piridina y ácido 3-nitrosalicílico, se preparó el compuesto deseado (41%).

65

ES 2 321 186 T3

Etapa B

El compuesto de la Etapa A anterior (0,3 g) se diluyó con cloroformo (15 mL) y se agitó con *m*CPBA (0,4 g) durante 2 hrs. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 10%) proporcionó el N-oxido de piridilo (0,32 g, 100%, MH⁺= 303,9).

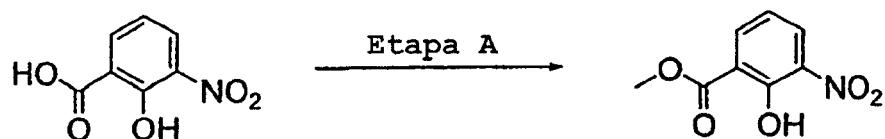
Etapa C

10 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 11.1, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa B anterior, se obtuvo el compuesto deseado (15%, MH⁺=274).

Ejemplo preparativo 12.2

15

20



25

30



35

Etapa A

El ácido 3-nitrosalicílico (4 g) en MeOH (100 mL) y H₂SO₄ concentrado (1 mL) se agitaron a reflujo durante la noche, se concentraron a vacío, se diluyeron con CH₂Cl₂, y se secaron sobre Na₂SO₄. La purificación mediante cromatografía en columna (sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 5%) proporcionó el éster metílico (2,8 g, 65%).

40

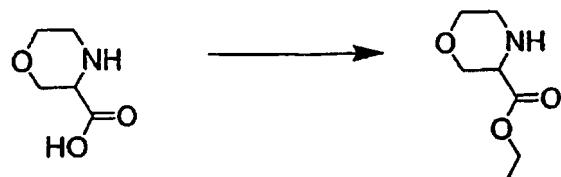
Etapa B

45 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto deseado (95%, MH⁺=167,9).

50

Ejemplo preparativo 12.3

55



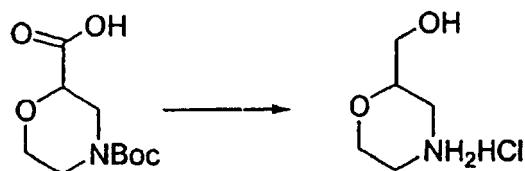
60

A ácido morfolino-2-carboxílico (200 mg) en EtOH (40 mL) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (3 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La concentración a vacío, la dilución con CH₂Cl₂ y el lavado con NaHCO₃ (ac) produjeron el compuesto del título (99%, MH⁺ = 160,1).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 12.4

5



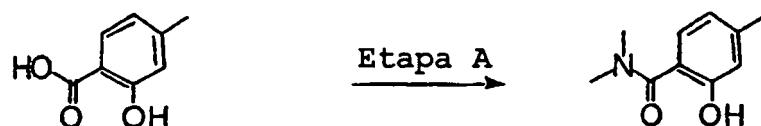
10

15 A ácido N-Boc-morfolino-2-carboxílico (2 g) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió una solución de complejo de borano-THF (1 N, 10,38 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0°C, y durante 2 hrs a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) a la reacción y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para producir 490 mg de producto (26%). El producto se agitó después en HCl 4 N/dioxano para producir la sal de amina.

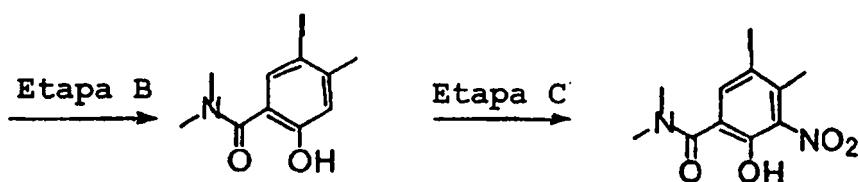
20

Ejemplo preparativo 13

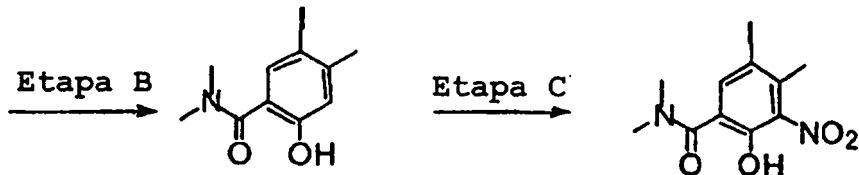
25



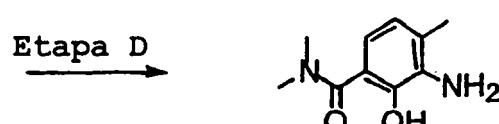
30



35



40



45

Etapa A

50

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1 excepto porque se utilizó dimetilamina (2M en THF, 50 mL) y ácido 4-metilsalicílico (15 g), se preparó el compuesto deseado (6,3 g, 35%).

55

Etapa B

60

El producto de la Etapa A anterior (1,5 g) se combinó con yodo (2,1 g), NaHCO₃ (1,1 g), EtOH (40 mL) y agua (10 mL) y se agitó durante la noche. La filtración, la concentración del producto filtrado, la redissolución en CH₂Cl₂ y el lavado con HCl 1 M (ac) proporcionaron una solución orgánica que se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (gel de sílice, 0,5-0,7% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el producto (0,5 g, 20%, MH⁺ = 306).

Etapa C

65

Se añadió ácido nítrico (3,8 mL) en AcOH (10 mL) al producto de la Etapa B anterior (0,8 g) y la mezcla se agitó durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color naranja (0,8 g, 92%, MH⁺ = 351).

ES 2 321 186 T3

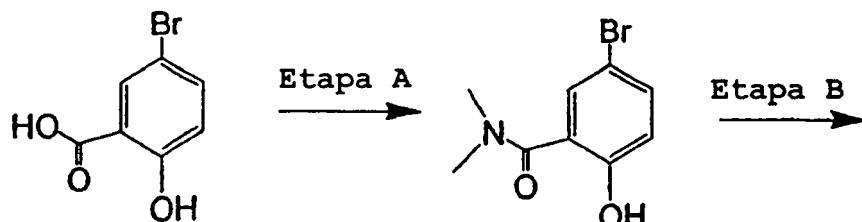
Etapa D

Una mezcla del producto de la etapa C anterior (800 mg), Pd/C al 10% (100 mg), y EtOH/MeOH (40 mL) se agitó en un agitador Parr en hidrógeno ($3,16 \text{ Kg/cm}^2$) durante 1,5 hrs. La filtración a través de celite y la concentración a vacío proporcionaron el producto del título después de la purificación mediante cromatografía en placa preparativa (sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 10%, saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (92 mg, 22%, MH⁺ = 195).

Ejemplo preparativo 13.1

10

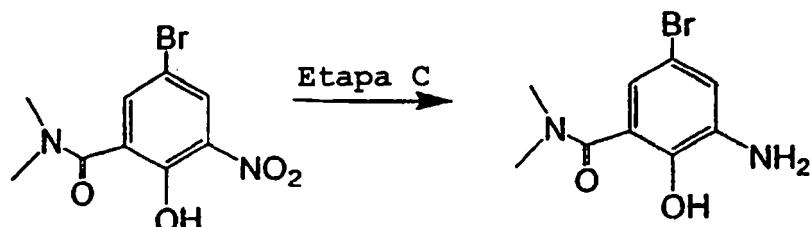
15



20

25

30



35

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa A excepto porque se utilizó dimetilamina (2M en THF, 23 ml) y ácido 5-bromosalicílico (5 g), se preparó el compuesto deseado (4,2 g, 75%, MH⁺=244).

40

Etapa B

45

Se añadió ácido nítrico (10 ml) en AcOH (100 ml) al producto de la Etapa A anterior (2 g) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 80%, MH⁺=289).

50

Etapa C

El producto de la Etapa B anterior (1,9 g) se disolvió parcialmente en EtOH (50 ml). Se añadió HCl conc. en EtOH (5 ml en 40 ml), seguido de SnCl₂.2H₂O (5,74 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción bruta se concentró a vacío, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido (185 mg, 9%, MH⁺=259).

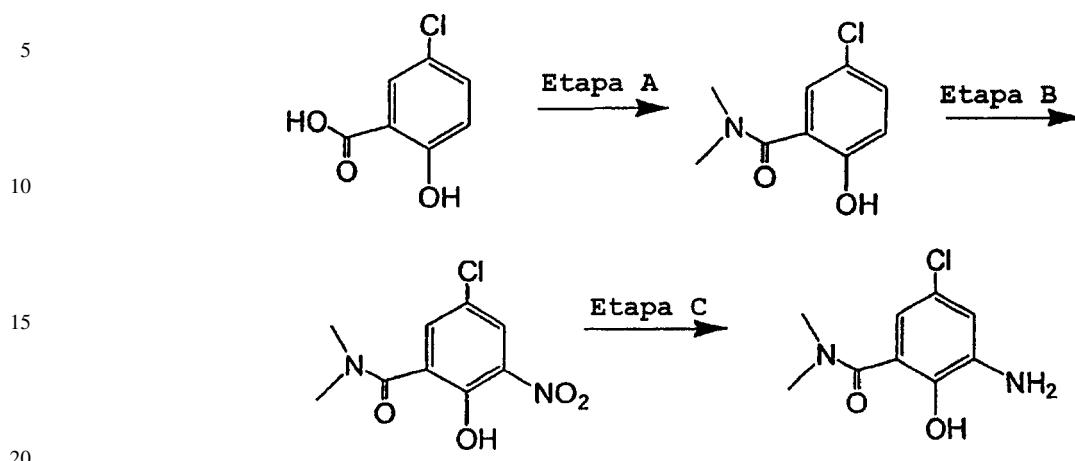
55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 13.2



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa A, excepto porque se utilizó dimetilamina (2M en THF, 29 ml) y ácido 5-clorosalicílico (5 g), se preparó el compuesto deseado (4,5 g, 78%, $MH^+=200$).
25

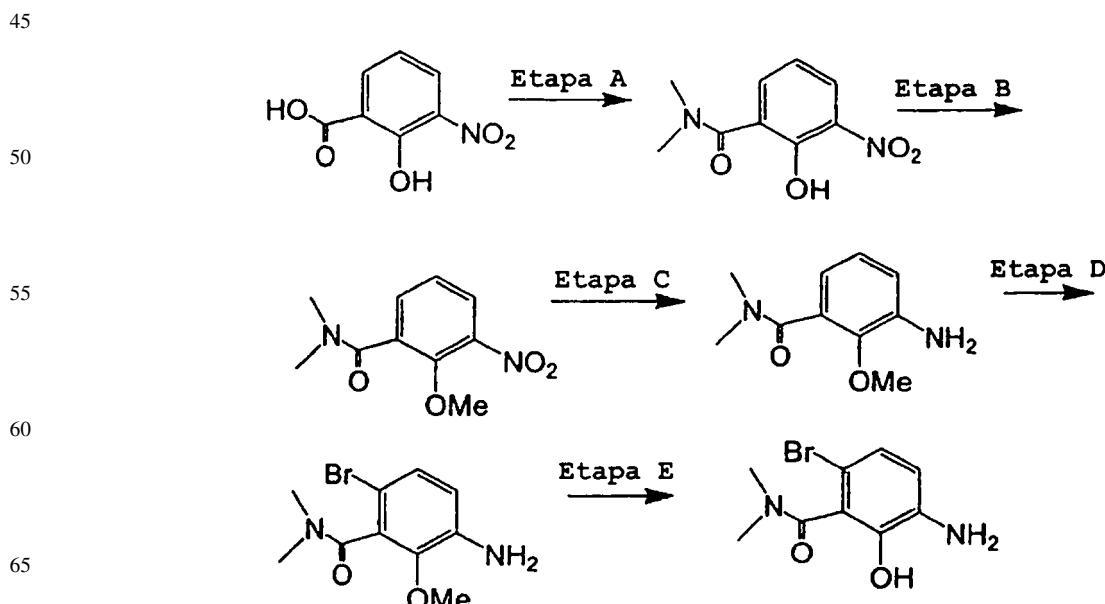
Etapa B

30 Se añadió ácido nítrico (10 ml) en AcOH (100 ml) se le añadió al producto de la Etapa A anterior (2 g) y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido (2,2 g, 88%, $MH^+=245$).

Etapa C

35 El producto de la Etapa B anterior (2,2 g) se disolvió parcialmente en EtOH (50 ml). Se añadió HCl conc. en EtOH (5 ml en 40 ml), seguido de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,01 g) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción bruta se concentró a vacío, se diluyó con CH_2Cl_2 y se neutralizó con NaOH. La emulsión completa se filtró a través de celite, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir un sólido (540 mg, 22%, $MH^+=215$).
40

Ejemplo preparativo 13.3



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Se combinaron ácido 3-nitrosalicílico (10 g), PyBroP (20,52 g), y DIEA (28 ml) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió dimetilamina (2M en THF, 55 ml) y la reacción se dejó agitando durante el fin de semana. La mezcla se extrajo con NaOH 1 N(ac) y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se aciduló con HCl 1 N(ac), se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El aceite se recogió en éter y precipitó un sólido, se trituró en éter para producir 4,45 g de un sólido (39%, $\text{MH}+=211$).

10

Etapa B

El producto de la Etapa A (2,99 g), K_2CO_3 (9,82 g), y yodometano (8,84 ml) se combinaron en acetona y se calentaron a refluo durante la noche. La reacción se filtró y se concentró a vacío. El aceite se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir 3,3 g de un aceite (99%, $\text{MH}+=225$).

20

Etapa C

El producto bruto de la Etapa B (3,3 g) se agitó con Pd/C al 10% (350 mg) en EtOH (50 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno a 1,41 kg/cm² durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 2,34 g de un sólido (85%, $\text{MH}+=195$).

25

Etapa D

El producto de la Etapa C (469 mg) se disolvió en AcOH (6 ml). Se añadió Br_2 1,95 M en AcOH (1,23 ml) gota a gota a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió NaOH al 50% a la reacción a 0°C y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 al 5%) para proporcionar el producto deseado (298 mg, 23%, $\text{MH}+=273$).

35

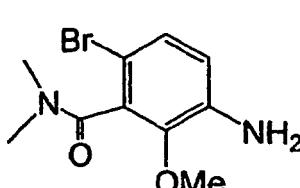
Etapa E

Se añadió BBr_3 (2,14 ml, 1M en CH_2Cl_2) a una solución en CH_2Cl_2 (8 ml) del producto de la Etapa D anterior (290 mg) y se agitó durante la noche. Se formó un sólido y se filtró, se recogió en MeOH/ CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 al 5%) para proporcionar el producto deseado (137 mg, 49%, $\text{MH}+=259$).

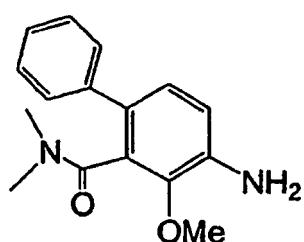
Ejemplo preparativo 13.4

45

50



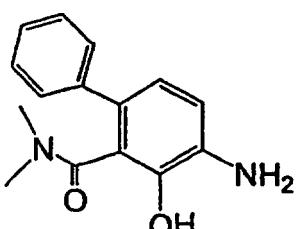
Etapa A



55

60

Etapa B



65

ES 2 321 186 T3

Etapa A

Al producto del Ejemplo Preparativo 13.3 Etapa D (200 mg) se le añadió ácido fenilborónico (98 mg), PdCl₂ (PPh₃)₂ (51 mg), y Na₂CO₃ (155 mg) en THF/H₂O (4 ml/1 ml). La solución se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió EtOAc a la reacción y se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (MeOH/CH₂Cl₂ al 5%) para producir 128 mg de un aceite (65%, MH⁺=271).

10 Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 13.3 Etapa E y utilizando el producto de la Etapa A anterior, se preparó el compuesto deseado (0,1 g, 69%, MH⁺=257,1).

15 Ejemplos preparativos 13.5-13.7

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 13.4 pero utilizando el ácido borónico indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto.

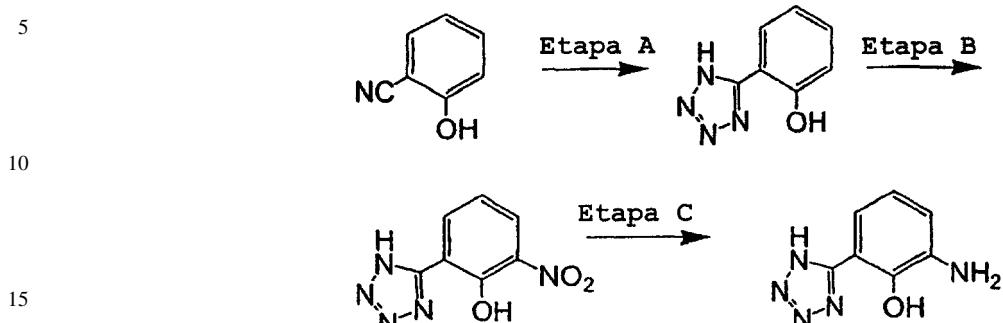
Ej. de Prep.	Ácido Borónico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 13.8



Etapa A

Se combinaron 2-cianofenol (500 mg), azida de sodio (819 mg), e hidrocloruro de trietilamina (1,73 g) en tolueno anhídrico y se calentaron a 99°C durante la noche. Una vez enfriada la reacción, producto se extrajo con H₂O. La capa acuosa se aciduló con HCl conc. gota a gota produciendo un precipitado, que se filtró para proporcionar el producto (597 mg, 87%, MH⁺=163).

25

Etapa B

30 Se añadió ácido nítrico (0,034 ml) en AcOH (5 ml) al producto de la Etapa A anterior (100 mg) en AcOH y la mezcla se dejó agitando durante 1 hr. Se añadieron CH₂Cl₂ y H₂O a la reacción. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite. La trituración en éter proporcionó el producto en forma de un sólido (12 mg, 9%, MH⁺=208).

35

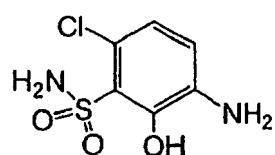
Etapa C

30 El producto de la etapa C(56 mg) se agitó con Pd/C al 10% (20 mg) en EtOH/MeOH (15 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío para producir 29 mg de un sólido (62%, MH⁺=178).

40

Ejemplo preparativo 13.9

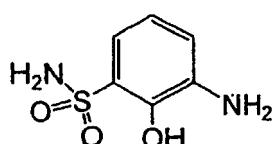
45



50

55 La amina se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

60

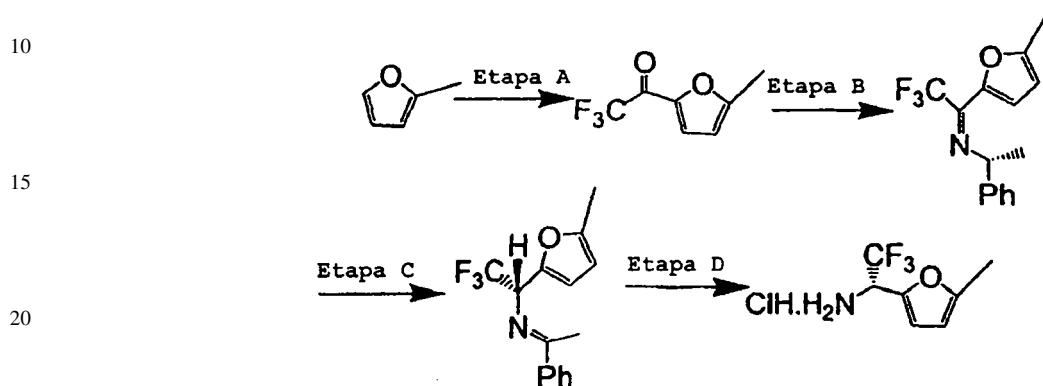


65

ES 2 321 186 T3

La amina se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la Publicación de Patente Internacional Núm. 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

5 Ejemplo preparativo 13.11



25 Etapa A

Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo Preparativo 88,2, Etapa A, se preparó la cetona (6,4 g, 36%).

30 Etapa B

A una solución de la cetona (1 g) y 2-R-metilbencilamina (0,73 ml) en tolueno anhidro (20 ml) se le añadió TiCl₄ 1N en tolueno (3 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 hrs. El precipitado se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 18/1) para producir 800 mg de producto (71%).

Etapa C

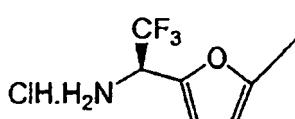
40 La imina anterior (760 mg) y DBU (800 µl) se agitaron sin disolvente durante 4 hr. La reacción bruta se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 8/1) para producir 600 mg de producto (79%).

45 Etapa D

La imina de la Etapa C(560 mg) se disolvió en éter (8 ml). Se añadió HCl 3N(5 ml) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La capa de éter se separó y se concentró a vacío para producir 400 mg del hidrocloruro de amina producto (93%).

Ejemplo preparativo 13.12

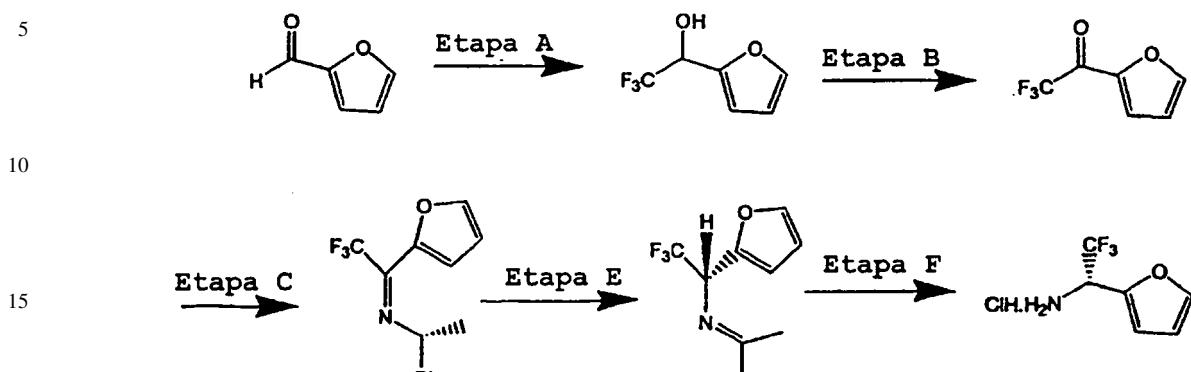
55



65 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del Ejemplo Preparativo 13.11, pero utilizando 2-S-metilbencilamina en lugar de 2-R-metilbencilamina (69%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 13.13



Etapa A

A temperatura ambiente, se añadió CsF (60 mg) a una mezcla de furfuraldehído (1,3 ml) y TMS-CF₃ (2,5 g) y se agitó a temperatura ambiente (24 h) y se sometió a refluxo otras 12 h. Se añadió HCl 3 N (40 ml) y al cabo de 4 hr, la mezcla se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para proporcionar el producto (2,6 g, 100%).

Etapa B

A una solución del alcohol anterior (2,6 g) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se le añadió reactivo Dess-Martin (10 g) en porciones y 1 gota de agua. Después de agitar durante 3 hrs a temperatura ambiente, se añadió Na₂S₂O₃ al 10% (60 mg) y después de agitar durante la noche, el sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió al residuo éter/hexano (1:2; 30 ml), se filtró, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto (2 g, 78%).

Etapa C

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo Preparativo 13.11, Etapas B, C y D, se preparó la sal de amina.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 13.15-13.17

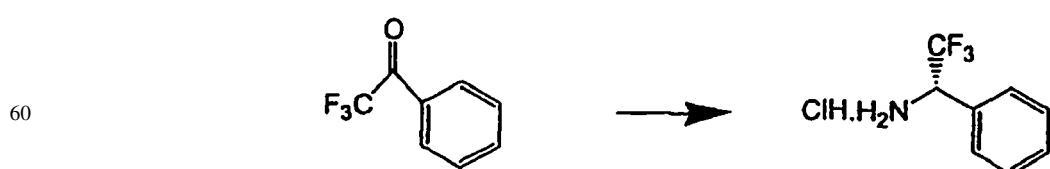
Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.13, pero utilizando los aldehídos preparados o asequibles comercialmente, se obtuvieron las aminas producto ópticamente puros de la Tabla siguiente.

5

Ej. de Prep.	Aldehido	Amina	Producto	Rendimiento (%)
13.15	34.12 			20
13.16	34.16 			31
13.17	34.17 			66
13.17A	34.8 			38
13.17B	... 			31

Ejemplo preparativo 13.18

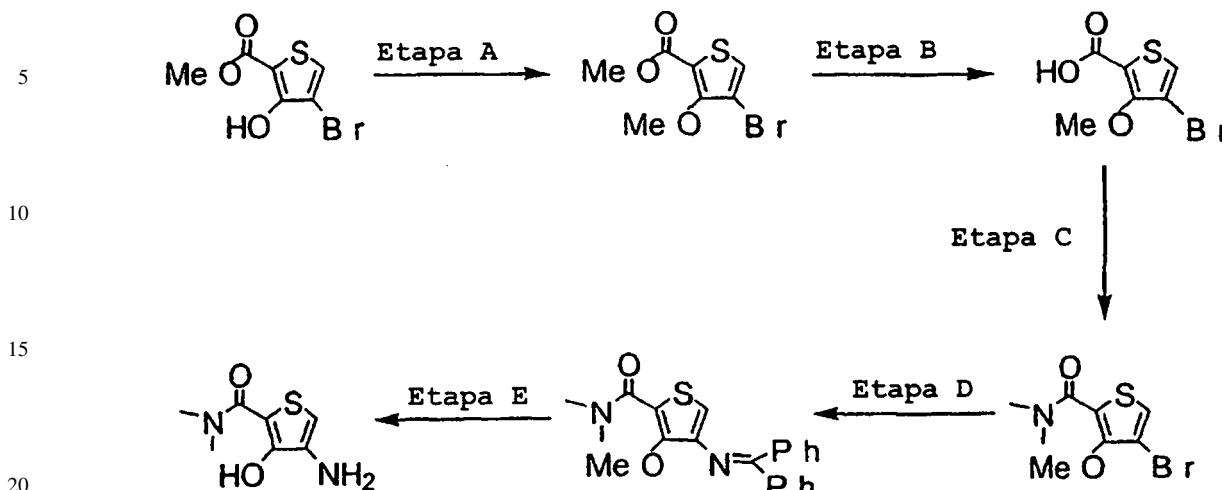
55



65 El compuesto del título se preparó a partir de trifluorofenilketona de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo Preparativo 13.11, Etapas B, C, y D (68%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 13.19



Etapa A

El metil-3-hidroxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato (10,0 g, 42,2 mmoles) se disolvió en 250 mL de acetona. Se añadió carbonato de potasio (30,0 g, 217,4 mmoles) seguido de una solución de yodometano (14,5 mL, 233,0 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo y se continuó durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, el material sólido se enjuagó con acetona (~200 mL). El producto filtrado y el enjuague se concentraron a presión reducida hasta un sólido, se secaron adicionalmente a alto vacío, produciendo 13,7 g (100%) de metil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato ($MH^+ = 251,0$).

Etapa B

El metil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxilato (13,7 g), disponible de la etapa A, se disolvió en 75 mL de THF, y se añadió a una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (65 mL, 65,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió gota a gota una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1,0 M a la mezcla hasta que el pH fue de aproximadamente 2. La mezcla ácida se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL x 2, 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida hasta un sólido. 10,0 g (100%, de dos etapas) de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico ($\text{MH}^+ = 237,0$).

Etapa C

A una solución agitada de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico (6,5 g, 27,4 mmoles) en 140 mL de CH₂Cl₂, obtenido de la etapa B, se le añadió hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrop, 12,8 g, 27,5 mmoles), una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (34,5 mL, 69,0 mmoles), y diisopropiletilamina (12,0 mL, 68,7 mmoles). Al cabo de 3 d, la mezcla se diluyó con 100 mL de CH₂Cl₂, y se lavó con una solución acuosa 1,0 M de hidróxido de sodio (30 mL x 3) y salmuera (30 mL). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta un aceite. Este producto oleoso bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, eluyendo con CH₂Cl₂-hexanos (1:1, v/v). La eliminación de los disolventes proporcionó un sólido, se secó adicionalmente a alto vacío, produciendo 6,76 g (93%) de *N,N'*-dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida ($MH^+ = 265,0, M+2 = 266,1$).

55 Etapas D

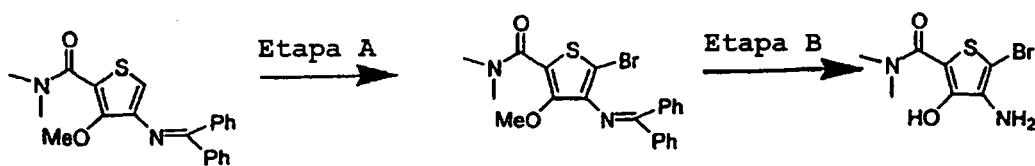
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos secado en un horno se equipó con un condensador de reflujo, se cargó sucesivamente con acetato de paladio (95 mg, 0,42 mmoles), (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmoles), carbonato de cesio (9,2 g, 28,33 mmoles), y *N,N'*-dimetil-3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxamida (3,74 g, 14,2 mmoles, de la etapa C). La mezcla sólida se lavó con un chorro de nitrógeno. Se añadió tolueno (95 mL) a la mezcla sólida seguido de imina de benzofenona (3,6 mL, 21,5 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo y continuó durante 10 h. Se añadió un segundo lote de de acetato de paladio (95 mg, 0,42 mmoles) y (*R*)-BINAP (353 mg, 0,57 mmoles) en 5 mL de tolueno. Se continuó a reflujo durante 14 h. Se añadió el tercer lote de acetato de paladio (30 mg, 0,13 mmoles) y (*R*)-BINAP (88 mg, 0,14 mmoles), y la reacción continuó a 110°C durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter (50 mL), se filtró a través de una capa de Celite, enjuagando con éter. El producto filtrado y el enjuague se concentraron a presión reducida hasta un aceite, que se purificó dos veces mediante cromatografía instantánea en columna utilizando CH₂Cl₂ y CH₂Cl₂-MeOH (200:1) como eluyentes. La eliminación de los disolventes proporcionó 4,1 g (79%) del producto de difenilimina de amido-tiofeno en forma de un sólido (MH⁺ = 365,1).

ES 2 321 186 T3

Etapa E

A una solución agitada de imina de tiofeno (5,09 g, 13,97 mmoles), obtenida de la etapa D, en 140 mL de CH_2Cl_2 a -78°C se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó durante 3 h mientras la temperatura del baño refrigerante se aumentaba lentamente de -78°C a -15°C. Se añadieron 100 mL de H_2O , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después las dos capas se separaron. La capa orgánica (como A) se extrajo con H_2O (30 mL x 2). La capa acuosa y los extractos acuosos se combinaron, se lavaron con CH_2Cl_2 (30 mL), y se ajustaron a pH ~ 8 utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La solución acuosa neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL x 3), los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida hasta un sólido de color amarillo claro, 1,49 g de N,N'-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida (primera cosecha). La capa orgánica A separada previamente y el lavado orgánico se combinaron, se agitaron con 30 mL de una solución acuosa 1,0 M de HCl durante 1 h. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (30 mL) y se ajustó a pH ~8 utilizando una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y la capa orgánica separada y el lavado orgánico se combinaron como capa orgánica B. La solución acuosa neutralizada se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL x 4), los extractos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida para producir 0,48 g de un sólido como segunda cosecha del producto del título. La capa orgánica B anterior se lavó con salmuera, y se concentró hasta un aceite, que se separó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1) para proporcionar 0,45 g de un sólido como tercera cosecha del producto del título. El rendimiento total del producto, N,N'-dimetil-3-hidroxi-4-amino-2-tiofenocarboxamida, es 2,32 g (89%) ($\text{MH}^+ = 187,0$).

Ejemplo preparativo 13.20



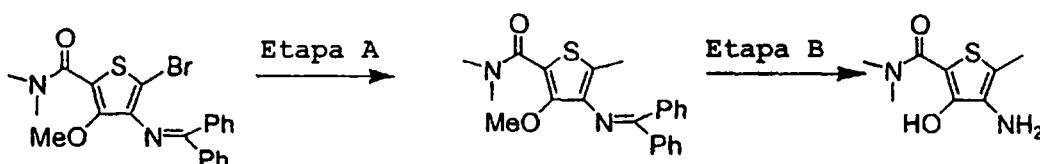
Etapa A

35 Al producto del Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa D (1,56 g) en CH_2Cl_2 (55 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,8 g) seguido de adición gota a gota de bromo (0,45 ml). Después de mezclar durante 5 hr, se añadió agua (100 ml) a la reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , que después se lavó con salmuera, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera de nuevo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (CH_2Cl_2) para producir 1,6 g de producto (83%).

Etapa B

45 El producto anterior se hizo reaccionar en el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa C para producir la amina.

Ejemplo preparativo 13.21



60 Etapa A

Al producto del Ejemplo Preparativo 13.20, Etapa A (300 mg) en THF (7 ml) a -78°C se le añadió una solución de n-BuLi (1,6M en hexanos, 0,54 ml). Al cabo de 1 hr, se añadió gota a gota yodometano (0,42 ml). Al cabo de 3 hrs de agitación a -78°C, la reacción se templó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron cloruro de amonio saturado y agua a la reacción y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (CH₂Cl₂-MeOH = 70:1 a 50:1) para proporcionar el producto (111 mg, 43%).

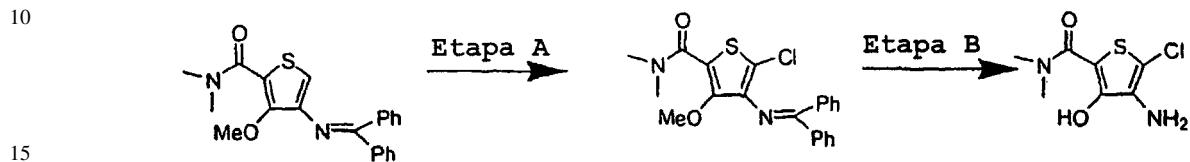
ES 2 321 186 T3

Etapa B

El producto anterior se hizo reaccionar en el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E para producir la amina.

5

Ejemplo preparativo 13.22



Etapa A

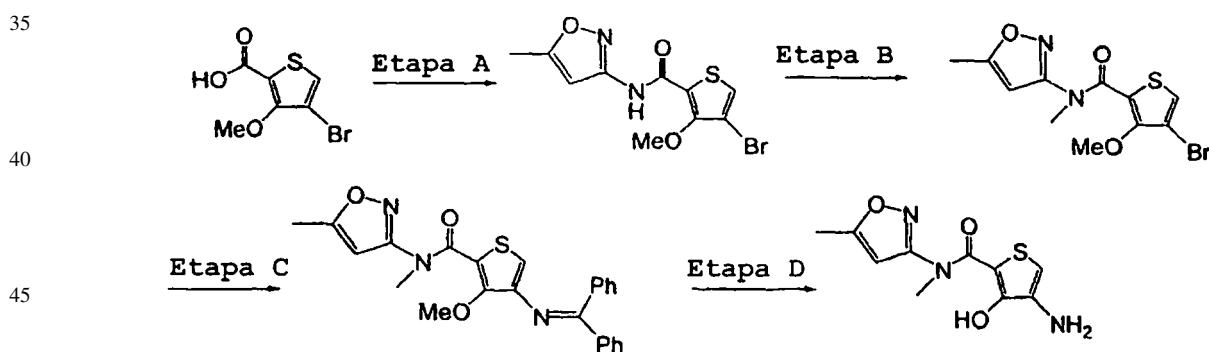
20 Al producto del Ejemplo Preparativo 13.19 (400 mg), Etapa D en CH_2Cl_2 -piridina (14 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (220 mg). La mezcla se agitó durante 5 hr y después se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en placa preparativa (CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1) para proporcionar 180 mg de producto (64%).

25

Etapa B

30 El producto anterior (274 mg) se hizo reaccionar en el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E para producir la amina (89 mg, 58%).

Ejemplo preparativo 13.23



Etapa A

50

A una solución agitada del ácido (630 mg) del Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa B en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (235 μl) seguido de una cantidad catalítica de DMF (10 μl). La mezcla se agitó durante 1 hr, después se añadió carbonato de potasio (1,8 g) seguido de 3-amino-5-metilisoxazol (443 mg). La reacción se agitó durante la noche y se sofocó con agua (25 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (CH_2Cl_2) para proporcionar el producto (580 mg, 78%, $\text{MH}^+=317,319$).

55

Etapa B

60

El ácido de la etapa anterior (750 mg) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa B para producir 625 mg de producto (80%, $\text{MH}^+=331$).

65

Etapa C

El producto anterior se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa D para producir 365 mg de producto (53%).

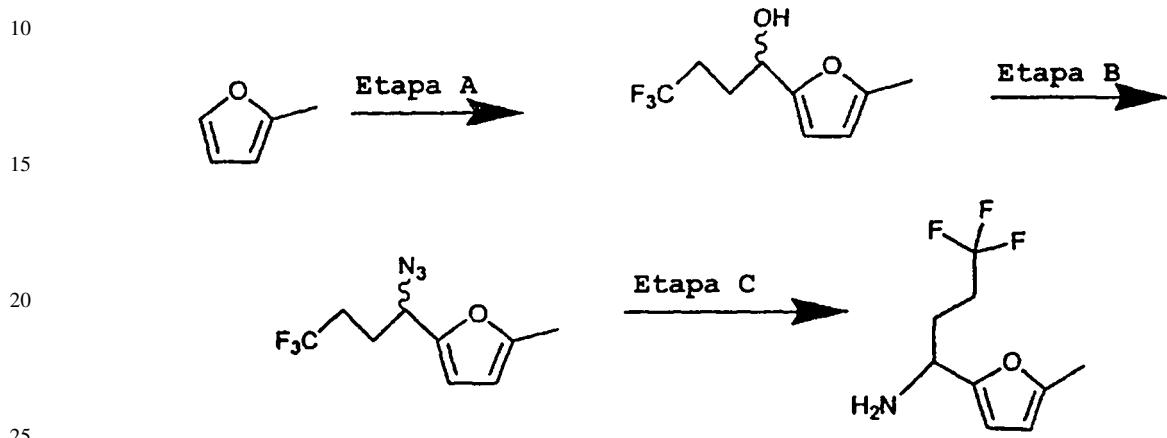
ES 2 321 186 T3

Etapa D

El producto anterior se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E para proporcionar el producto amínico ($MH^+=254$).

5

Ejemplo preparativo 13.25



Etapa A

30 A una solución de 2-metilfurano (1 g) en éter (30 ml) se le añadió n-BuLi (5,32 ml) a -78°C. La reacción se templó a temperatura ambiente y después se sometió a refluo a 38°C durante 1 hr. La reacción se volvió a enfriar por debajo de -78°C cuando el furil litio se sofocó con trifluorobutiraldehído y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter. Se purificó a través de cromatografía instantánea en columna para producir producto puro (2 g, 80%).

35

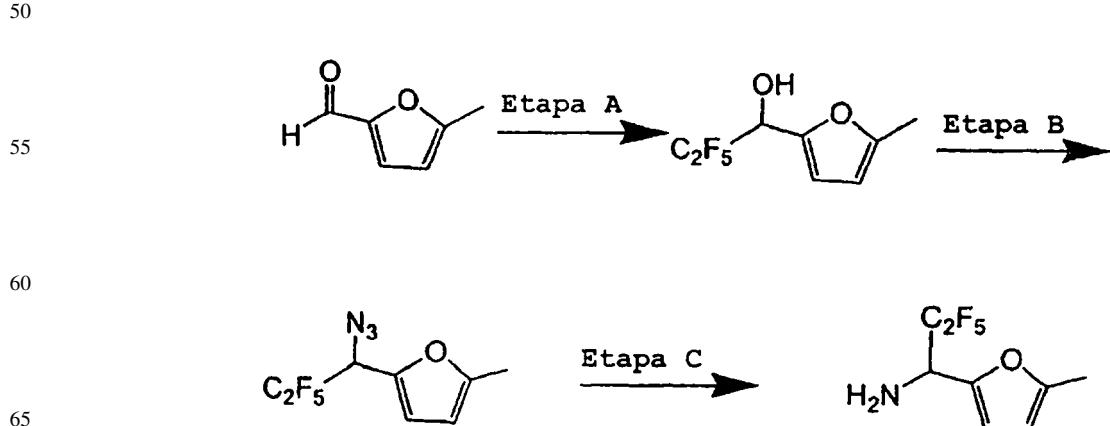
Etapa B

40 La azida se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa B y el alcohol (1 g) anterior y se llevó bruto a la Etapa C siguiente.

Etapa C

45 La amina se preparó utilizando el procedimiento del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa C para producir 400 mg de un aceite (53%).

Ejemplo preparativo 13.26



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Se condensó perfluoroyoduro (3,6 ml) a -78°C. Se añadió éter (125 ml) seguido de complejo de metil litio-bromuro de litio (1,5 M en éter, 18,4 ml). Al cabo de 15 min, se añadió gota a gota una solución de 5-metilfuraldehído (2,5 ml). La reacción se templó a -45°C y se dejó agitando durante 2 hrs. Se añadieron cloruro de amonio saturado (30 ml) y agua (30 ml) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hr. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 5,86 g de producto (100%).

10

Etapa B

El alcohol anterior se hizo reaccionar para formar la azida utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 75.75 Etapa B.

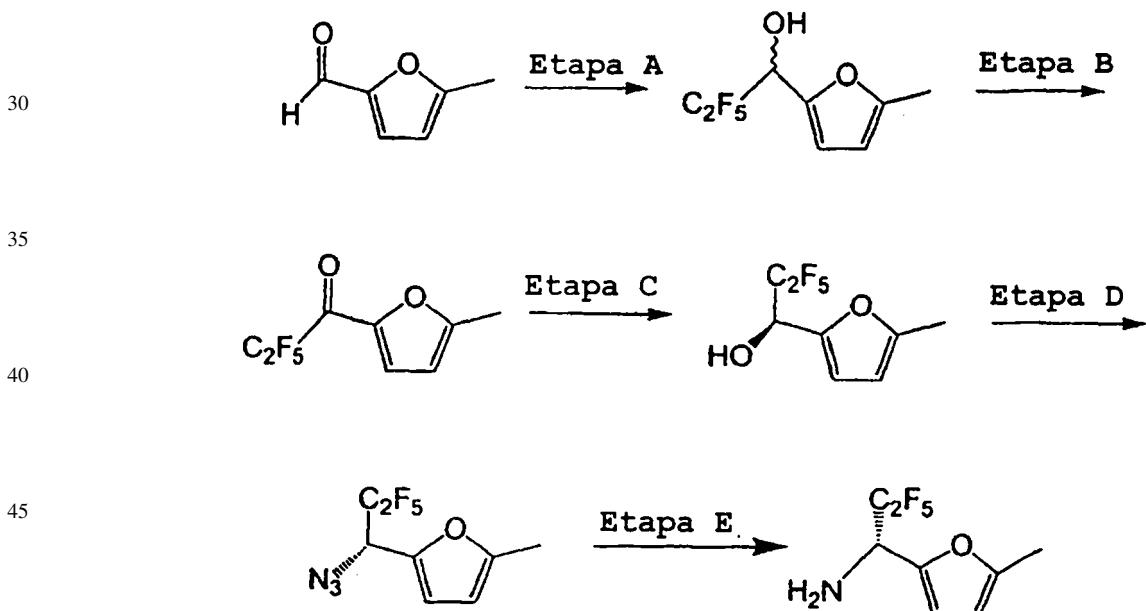
15

Etapa C

La azida anterior se hizo reaccionar para formar la amida racémica utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa C.

Ejemplo preparativo 13.27

25



Etapa A

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.26, Etapa A, el alcohol se preparó (100%).

55

Etapa B

A una solución del alcohol (500 mg) de la etapa A anterior en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió monohidrato de N-metil-morfolina (575 mg) y una cantidad catalítica de perrutenato de tetrapropilamonio (76 mg). Al cabo de 3 hr, la mezcla se diluyó con hexano (10 ml) y se filtró a través de un lecho de sílice, enjuagando con hexano: CH_2Cl_2 (200 ml). El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 350 mg de producto (70,7%).

65

ES 2 321 186 T3

Etapa C

La cetona (1,19 g) de la Etapa B se disolvió en THF (9,5 ml) y se refrigeró a 0°C. A la solución se le añadió una solución de S-metiloxazaborolidina (1 M en tolueno, 1 ml) seguido de una solución de borano formando complejo con sulfuro de dimetilo (9,5 ml, 2M en THF). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y continuó a temperatura ambiente durante 5 hr. La mezcla se volvió a enfriar por debajo de 0°C y se añadió gota a gota metanol (15 ml) a la mezcla. Al cabo de 30 min, la mezcla se concentró a vacío para producir un residuo oleoso.

El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 N, agua, y salmuera. Se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (Hex/CH₂Cl₂, 1:1) para proporcionar 1,14 g de un aceite (67%).

Etapa D

El alcohol (1,14 g) anterior se hizo reaccionar para formar la azida utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa B.

Etapa E

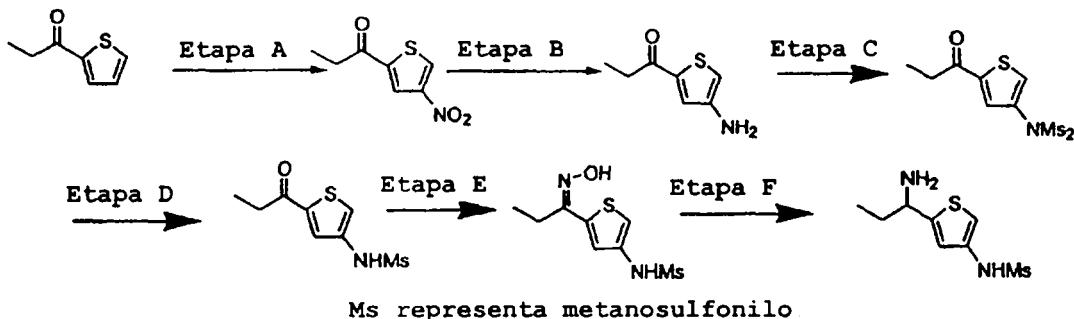
La azida (1,11 g) de antes se agitó con Pd/C al 10% (280 mg) en EtOH (40 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío para producir 700 mg de producto (70%).

25

Ejemplo preparativo 13.28

30

35



45

Etapa A

A una solución agitada de 1- (2-tienil)-1-propanona (3 g) en anhidrido acético (6 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico húmedo en ácido acético (2 ml en 10 ml). Al cabo de 30 min, la reacción se templó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante 5 hrs cuando precipitó un sólido. Se añadió hielo a la reacción y el sólido se filtró. El sólido se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/CH₂Cl₂, 3:1 y 2:1) para producir 800 mg del producto deseado (20%).

55

Etapa B

El compuesto de nitro-tiofeno anterior (278 mg) se redujo utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B para producir 54 mg de producto (23%).

60

Etapa C

La amina anterior (395 mg), TEA (1 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml) se combinaron en CH₂Cl₂ (35 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se sofocó con bicarbonato de sodio saturado (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (854 mg, 100%).

ES 2 321 186 T3

Etapa D

Al producto anterior (854 mg) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2,8 ml). La mezcla se agitó durante la noche, después se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (2,36 g, >100%).

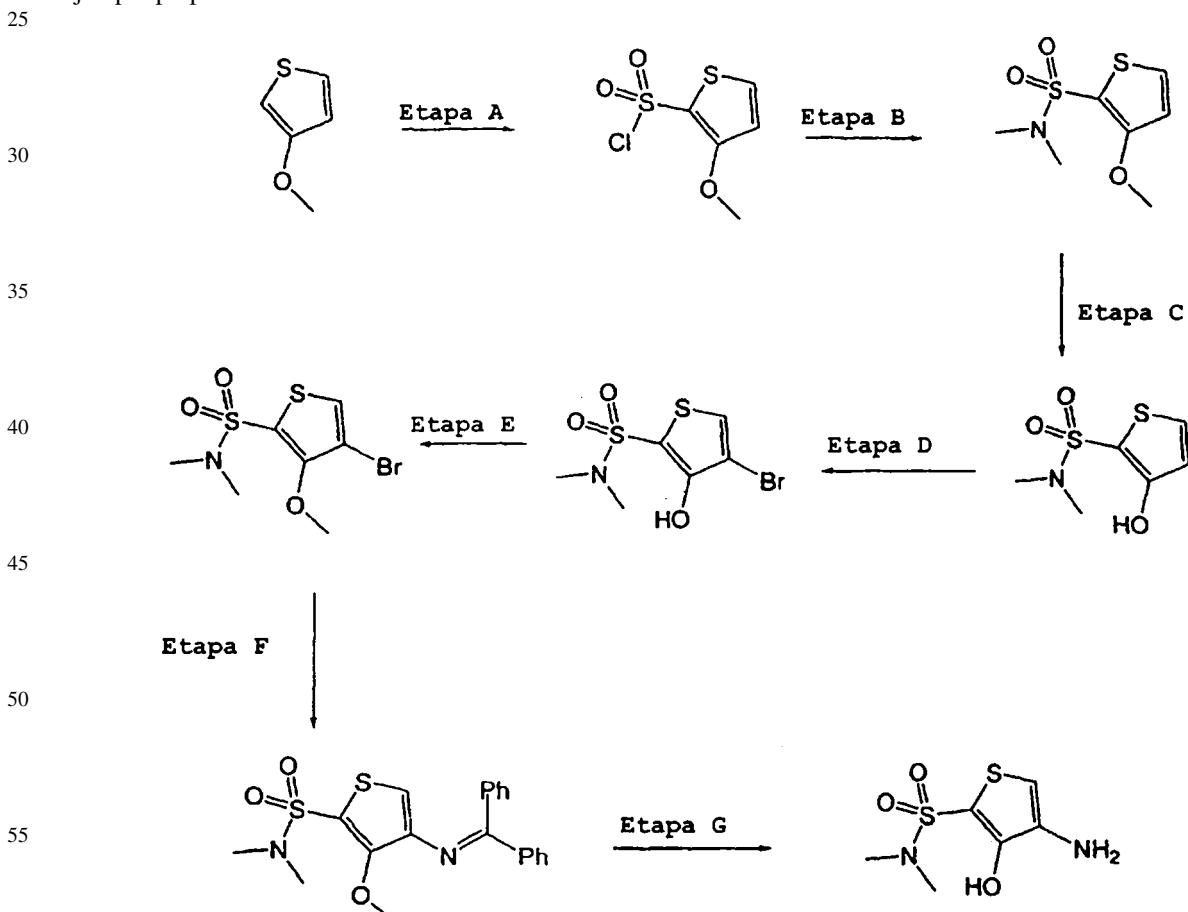
Etapa E

La cetona (2,36 g) anterior se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 88,2, Etapa B para producir 547 mg de producto (86,6%).

Etapa F

Al producto de la etapa E (310 mg) en dimetoxietano (12 ml) se le añadió gota a gota una solución de LAH (1M en éter, 3,8 ml). La mezcla se calentó a refluo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió SiO_2 así como agua (1 ml) gota a gota y se dejó agitando durante 15 min. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en placa preparativa ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 15:1) para proporcionar el producto amónico (40 mg, 14%).

Ejemplo preparativo 13.29



Etapa A

A una solución de 3-metoxitifeno (3 g) en diclorometano (175 mL) a -78°C se le añadió ácido clorosulfónico (8,5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 min a -78°C y 1,5 h a temperatura ambiente. Después de eso, la mezcla se vertió cuidadosamente en hielo triturado, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice de 1-in. El producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (4,2 g).

ES 2 321 186 T3

Etapa B

El producto de la Etapa A anterior (4,5 g) se disolvió en diclorometano (140 mL) y se añadió a trietilamina (8,8 mL) seguido de dietilamina en THF (2M, 21 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con salmuera y bicarbonato saturado (ac) y salmuera de nuevo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 1-in. El producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (4,4 g).

10 Etapa C

El producto de la Etapa B anterior (4,3 g) se disolvió en diclorometano (125 mL) y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 24,3 mL). La mezcla se agitó durante 4 h mientras la temperatura se aumentaba lentamente de -78°C a 10°C. Se añadió H₂O, las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con dicloro- metano. La capa orgánica combinada y extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a vacío para producir 3,96 g del compuesto hidroxilado deseado.

20 Etapa D

El producto de la etapa C anterior (3,96 g) se disolvió en 125 mL de diclorometano, y se añadió a carbonato de potasio (6,6 g) seguido de bromo (2 mL). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se sofocó con 100 mL de H₂O. La mezcla acuosa se ajustó a pH ~ 5 utilizando una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 4,2 g del compuesto bromado deseado.

30 Etapa E

El producto de la Etapa D (4,2 g) se disolvió en 100 mL de acetona y se añadió a carbonato de potasio (10 g) seguido de yodometano (9 mL). La mezcla se calentó a reflujo y se continuó durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró a vacío hasta un residuo de color pardo oscuro, que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con diclorometano-hexanos (1:1, v/v) para producir 2,7 g del producto deseado.

40 Etapa F

El producto de la etapa E (2,7 g) se convirtió en el compuesto imínico deseado (3 g), siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 13.19, etapa D.

45 Etapa G

La imina producto de la etapa F (3 g) se disolvió en 80 mL de diclorometano y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 9,2 mL). La mezcla se agitó durante 4,25 h de -78°C a 5°C. Se añadió H₂O (50 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica y extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron hasta un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 80 mL de metanol, se agitó con acetato de sodio (1,5 g) y hidrocloruro de hidroxiamina (0,95 g) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en una mezcla acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M ac, 50 mL) y éter (100 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con éter tres veces. Los lavados en éter combinados se re-extrajeron con H₂O una vez. Las capas acuosas se combinaron, se lavaron una vez con diclorometano, se ajustaron a pH-6 utilizando soluciones acuosas de cloruro de hidrógeno 3,0 M y 0,5 M, y se extrajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir 1,2 g del compuesto amínico deseado.

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 13.30-13.32-a

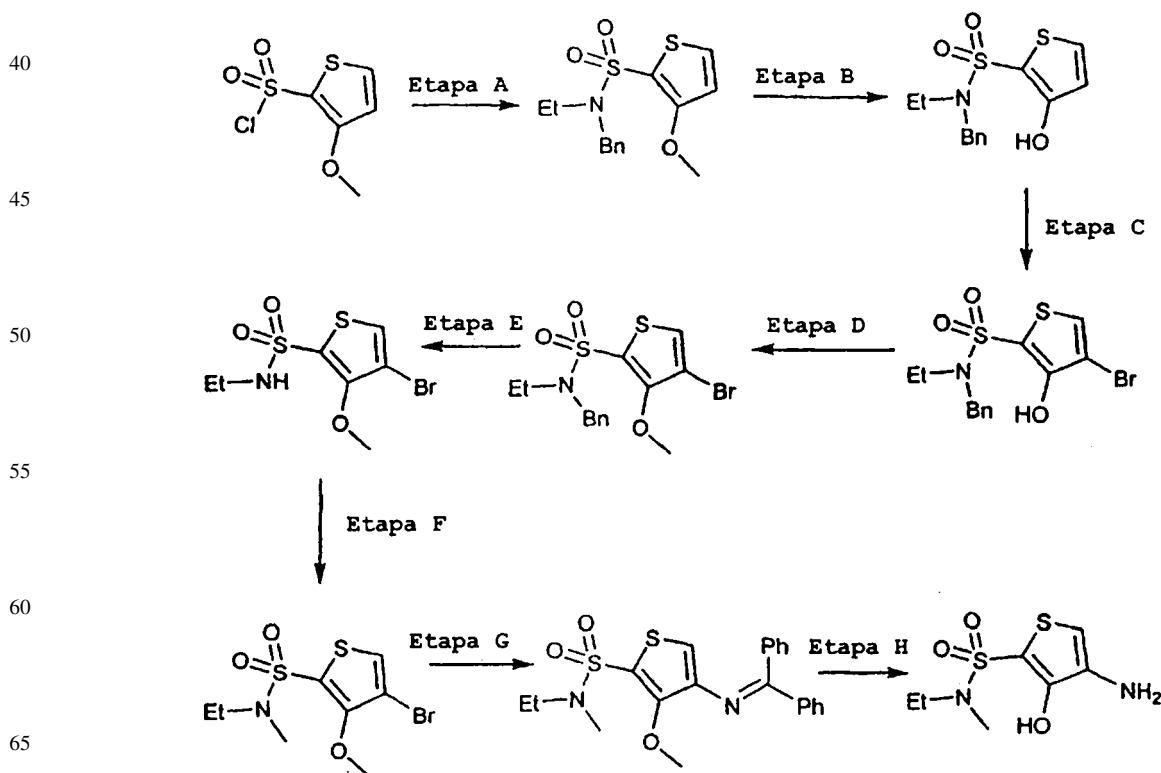
Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo 13.29, pero utilizando aminas asequibles comercialmente, se obtuvieron los productos de hidroxi-amino-tiofeno de la Tabla siguiente.

5

Ej. de Prep.	Amina	Producto	Rendimiento (%) MH ⁺
13.30	(Bn) ₂ NH		10% 375,1
13.31	Me (Bn) NH		14% 299,0
13.32	Et (Bn) NH		22%
13.32A	(Et) ₂ NH		25%

35

Ejemplo preparativo 13.33



ES 2 321 186 T3

Etapa A

El 2-clorosulfonil-3-metoxi-tiofeno (4,0 g, 18,8 mmoles), el producto de la Etapa A del Ejemplo Preparativo 13.29 se convirtió en 3-metoxi-2-etilbencilsulfonil-tiofeno (5,5 g, 94%, $MH^+ = 312,1$) utilizando etilbencil-amina, siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa B.

Etapa B

10 El producto de la Etapa A anterior (5,5 g, 17,70 mmoles) se desmetiló siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa C. Del alcohol producto se obtuvieron 4,55 g (87%, $MH^+ = 298,0$).

Etapa C

15 El producto de la Etapa B anterior (4,55 g, 15,30 mmoles) se bromó utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa D. Se obtuvieron 4,85 g (84%) del bromuro correspondiente.

Etapa D

20 El bromo-alcohol de la Etapa C anterior (4,84 g, 12,86 mmoles) se metiló utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa E. Se obtuvieron 4,82 g (96%) de producto.

Etapa E

25 El producto de la Etapa D anterior (4,82 g, 12,36 mmoles) se agitó con ácido sulfúrico concentrado (5 mL) a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se añadió agua helada (30 mL) a la mezcla seguido de CH_2Cl_2 (50 mL). La mezcla acuosa se ajustó pH-6 utilizando a una solución de NaOH acuoso 1,0 M. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Las capas orgánicas concentradas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron hasta un aceite de color pardo, que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 -hexanos (1:1, v/v). La eliminación de los disolventes proporcionó 3,03 g (82%) del producto desbencilado ($M^+ = 300,0$, $M+2 = 302,0$).

Etapa F

30 El producto de la Etapa E (1,34 g, 4,45 mmoles) se metiló utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa E. Del producto deseado se obtuvieron 1,36 g (97%, $M^+ = 314,1$, $M+2 = 316,0$).

Etapa G

35 El producto de la Etapa F (1,36 g, 4,33 mmoles) se convirtió en la imina producto (1,06 g, 55%, $MH^+ = 415,1$) utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa F.

Etapa H

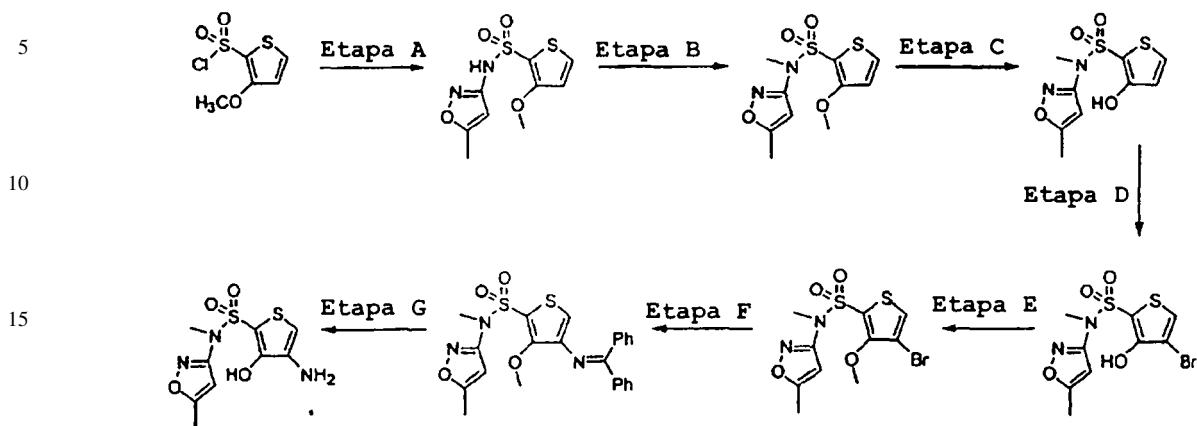
40 La imina producto de la Etapa G (1,06 g, 2,56 mmoles) se convirtió en el compuesto de hidroxi-aminotiofeno deseado (0,26 g, 43%) utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa G.

Etapa I

Etapa J

Etapa K

Ejemplo preparativo 13.34



Etapa A

2-Clorosulfonil-3-metoxi-tiofeno (3,8 g, 17,87 mmoles), el producto de la etapa A del Ejemplo Preparativo 13.29, se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 y 20 mL de piridina. Se añadió 3-amino-5-metil-isoxazol (3,5 g, 35,68 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de CH_2Cl_2 , y se lavó con una solución acuosa 0,5 N de HCl (50 mL x 2), H_2O (50 mL), y salmuera (50 mL). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta un aceite de color pardo. Este aceite se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 , se lavó de nuevo con una solución acuosa 0,5 M de HCl (30 mL x 3) y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , la solución orgánica se concentró a vacío hasta un sólido de color amarillo, 4,48 g (91%, $\text{MH}^+ = 275,0$) del producto deseado.

Etapa B

El producto de la Etapa A anterior (4,48 g, 16,33 mmoles) se disolvió en acetona (100 mL), se añadió a carbonato de potasio (5,63 g, 40,80 mmoles) y yodometano (10,1 mL, 163,84 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluyó con 100 mL de hexanos y 50 mL de CH_2Cl_2 , y se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 1-in, enjuagando con CH_2Cl_2 . El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir 4,23 g (90%, $\text{MH}^+ = 289,0$) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

Etapa C

A una solución agitada de hidruro de sodio (130 mg, 95%, 5,4 mmoles) en 8 mL de N,N' -dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió etanotiol (0,45 mL, 6,0 mmoles) gota a gota. Al cabo de 5 min, la mezcla se volvió una solución transparente, y se añadió a una solución agitada del producto obtenido de la Etapa B anterior (0,45 g, 1,56 mmoles) en 2 mL de N,N' -dimetilformamida en un matraz de fondo redondo. El matraz se selló con un tapón de vidrio molido, y la mezcla se calentó a 90-95°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 20 mL de una solución acuosa 1,0 M de NaOH, se enjuagó adicionalmente con 20 mL de H_2O . La mezcla acuosa se lavó con éter dietílico (30 mL x 2), se ajustó a pH ~5 utilizando una solución acuosa 0,5 M de HCl, y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x4). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron hasta una solución de color amarillo oscuro. Ésta se disolvió en 50 mL de acetato de etilo, se lavó con H_2O (30 mL x2) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó 0,422 g del alcohol producto (99%, $\text{MH}^+ = 275,0$).

Etapa D

El alcohol obtenido de la Etapa C anterior (0,467 g, 1,70 mmoles) se bromó utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa D, para proporcionar 0,607 g (100%) del bromuro correspondiente.

Etapa E

El bromuro obtenido de la Etapa D anterior (0,607 g, 1,72 mmoles) se metiló utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa E, para proporcionar el producto deseado en 0,408 g (65%, $M^+ = 367$, $M+2 = 369,1$).

ES 2 321 186 T3

Etapa F

El producto (0,405 g, 1,103 mmoles) de la Etapa E anterior se convirtió en el compuesto imina (0,29 g, 56%) utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa F.

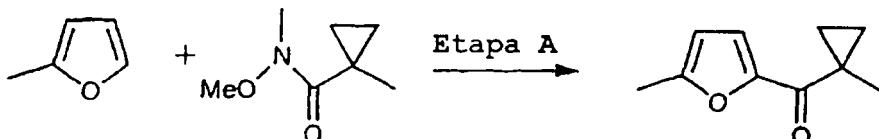
5

Etapa G

La imina producto obtenida de la Etapa F anterior (0,29 g, 0,61 mmoles) se desmetiló utilizando el procedimiento mostrado en el Etapa C anterior para producir el alcohol correspondiente en forma de un aceite de color amarillo oscuro, que se disolvió en 5 mL metanol y se añadió a acetato de sodio (0,12 g, 1,46 mmoles) e hidrocloruro de hidroxiamina (0,075 g, 1,08 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se vertió en 10 mL de una solución acuosa 1,0 M de NaOH. Se utilizaron 30 mL de H₂O como enjuague y se combinaron con la capa acuosa. La mezcla acuosa se lavó con éter dietílico (40 mL x 3), se ajustó a pH - 6 utilizando una solución acuosa 1,0 M de HCl, y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (20 mL x2), salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para producir 0,112 g de la hidroxiaminotiofenosulfonamida deseada (64%, MH⁺ = 290).

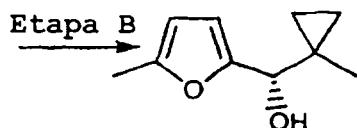
20 Ejemplo preparativo 13.35

25



30

35



40

Etapa A

A una solución de 2-metilfurano (1,72 g) en éter se le añadió BuLi (8,38 mL) a -78°C y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se sofocó con ciclopropilamida 1 y se agitó durante dos horas a -78°C y se templó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se sofocó con la adición de cloruro de amonio saturado solución. La mezcla se recogió en un embudo separador, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó la cetona bruta, que se purificó utilizando cromatografía en columna para proporcionar la cetona 3,0 g (87%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

55

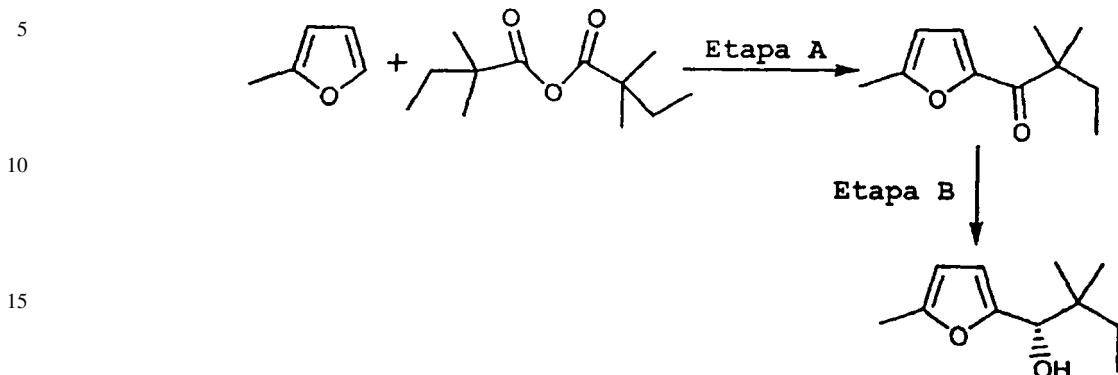
Etapa B

A una solución de la cetona (1,0 g) en THF (5,0 mL) a 0°C se le añadió R-metiloxazoborolidina (1,2 ml, 1M en tolueno) gota a gota seguido de la adición de una solución de borano formando complejo con sulfuro de dimetilo (1,85 mL, 2M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió MeOH cuidadosamente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con éter, se lavó con agua, HCl 1 M (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10,0 mL) agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó el alcohol bruto que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el alcohol bruto 0,91 g (91%) en forma de un aceite de color amarillo.

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 13.36



Etapa A

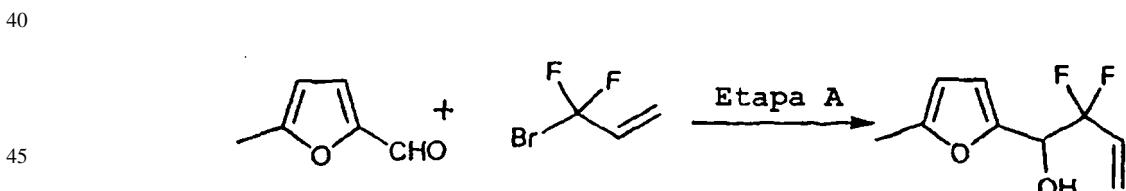
Una mezcla equimolar de 2-metilfurano (1,0 g) y anhídrido (2,6 g) se mezcló con SnCl_4 (0,05 mL) y se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua (10 mL), seguido de una solución saturada de carbonato de sodio hasta que se volvió alcalina. La mezcla de reacción se extrajo con éter varias veces y la capa de éter combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. La eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó la cetona bruta, que se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice para proporcionar la cetona 0,9 g (43%) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa B

El alcohol de la etapa B se obtuvo siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el ejemplo preparativo 13.35

Etapa B.

Ejemplo preparativo 13.37



Etapa A

A una solución de 5-metilfuran-2-aldehído (1,0 g) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (2,24 g) en DMF (30 mL) se le añadió polvo de indio (1,66 g) y yoduro de litio (50,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua, salmuera y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el alcohol bruto 2,8 g (92%).

60

65

ES 2 321 186 T3

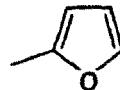
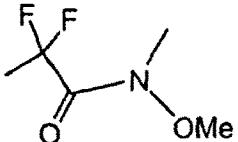
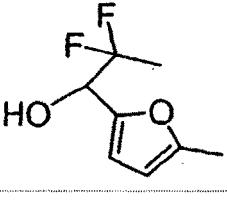
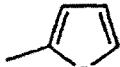
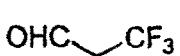
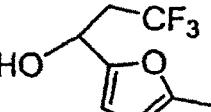
Ejemplos preparativos 13.38-13.45

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en los Ejemplos Preparativos 13.25 y 13.35, y utilizando el Furano indicado y un Electrófilo, se prepararon los siguientes Alcoholes de la Tabla.

5

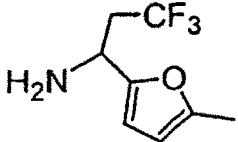
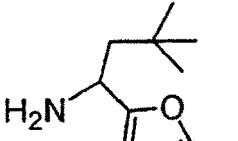
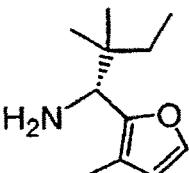
Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
13.38				86%
13.39				69%
13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%

ES 2 321 186 T3

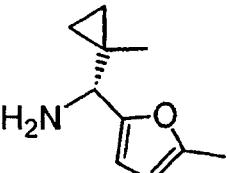
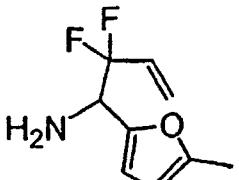
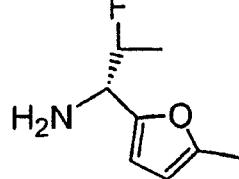
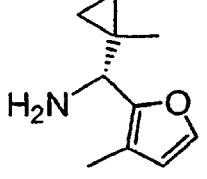
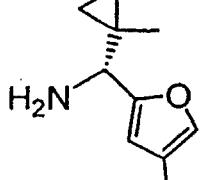
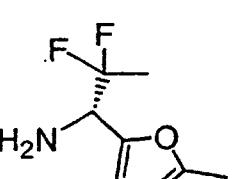
Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
13.44				82%
13.45				89%

Ejemplos preparativos 13.50-13.61

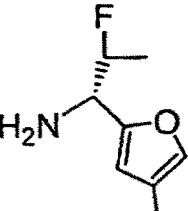
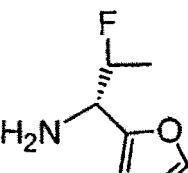
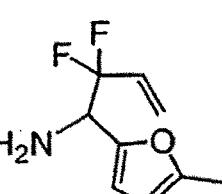
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en los Ejemplos Preparativos 13.25, y utilizando el Alcohol indicado, se prepararon las siguientes Aminas de la Tabla siguiente.

EJ. DE PREP.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
13.50	13.45		28%
13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%

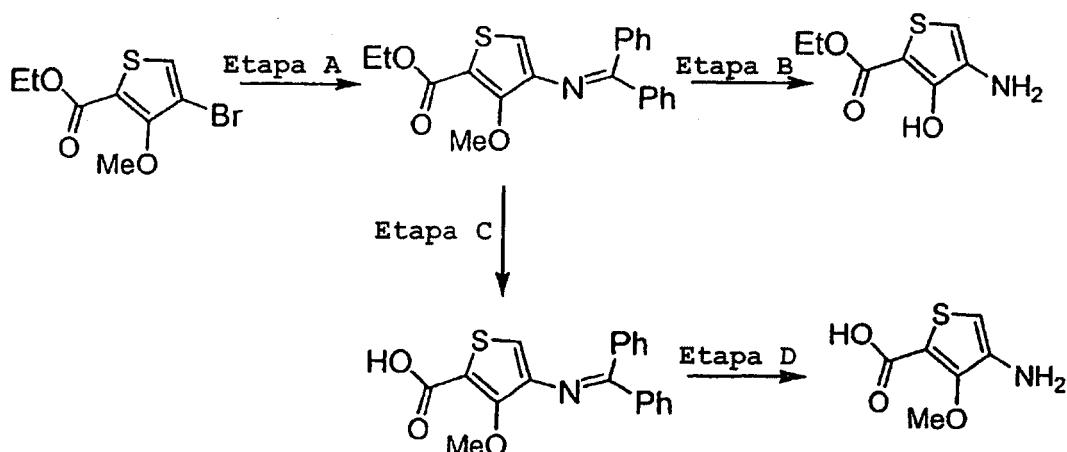
ES 2 321 186 T3

EJ. DE PREP.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
10 13.53	13.35		81%
20 13.54	13.37		82%
30 13.55	13.39		45%
40 13.56	13.41		57%
50 13.57	13.40		58%
60 13.58	13.44		54%

ES 2 321 186 T3

EJ. DE PREP.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
13.59	13.42		53%
13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

Ejemplo preparativo 13.70



Etapa A

65 La imina se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo preparativo 13.19 a partir del bromoéster (1,0 g) conocido en forma de un sólido de color amarillo, Etapa A para producir 1,1 g (79%).

ES 2 321 186 T3

Etapa B

El producto de la Etapa A (0,6 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo preparativo 13.19 para proporcionar el producto amínico 0,19 g (64%).

5

Etapa C

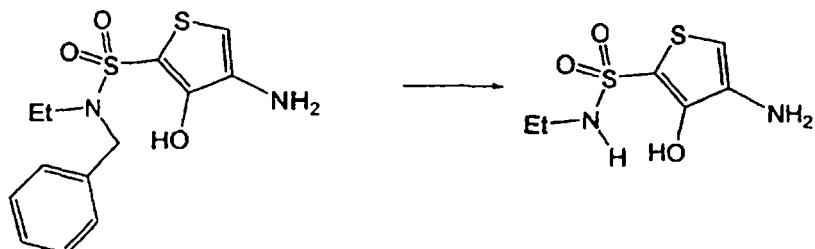
El producto de la Etapa B (1,0 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo preparativo 10 13.19 para producir el ácido en forma de un sólido de color amarillo 0,9 g (94%).

Etapa D

15 El producto de la Etapa C(0,35 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo preparativo 13.19 para producir el aminoácido en forma de un sólido de color amarillo 0,167 g (93%).

Ejemplo preparativo 13.71

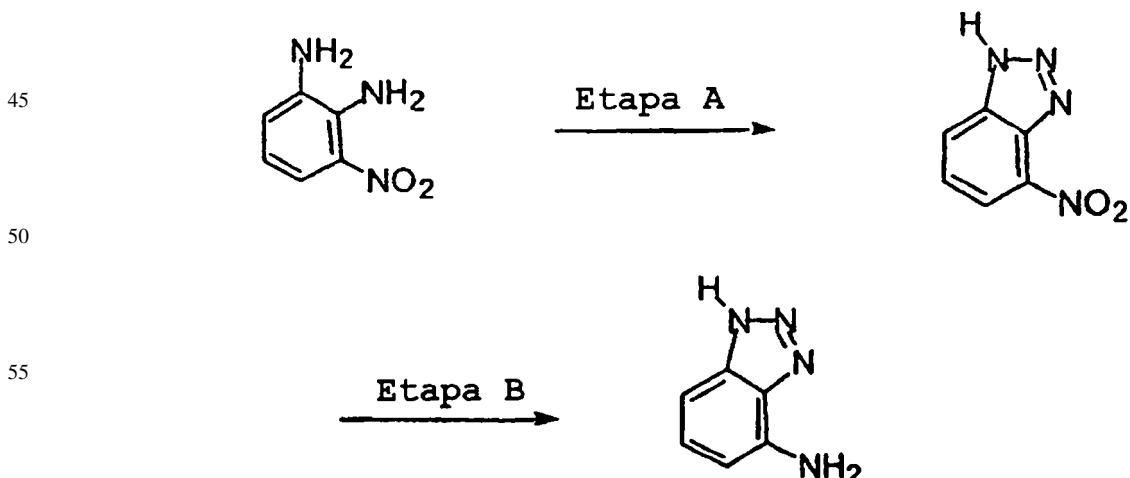
20



35 Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.33, Etapa E, pero utilizando el producto del Ejemplo Preparativo 13.32, se obtuvo el compuesto del título (121 mg, rendimiento 69%, $MH^+ = 223,0$).

Ejemplo preparativo 14

40



60

Etapa A

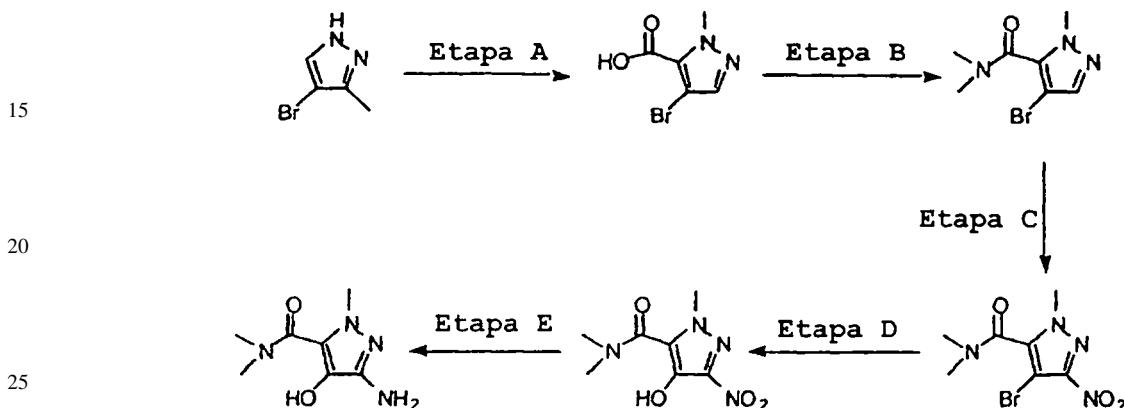
65 La 3-nitro-1,2-fenilendiamina (10 g), nitrito de sodio (5,4 g) y ácido acético (20 mL) se calentaron a 60°C durante la noche, después se concentraron a vacío, se diluyeron con agua y se extrajeron con EtOAc. El producto precipitó de la fase orgánica (5,7 g) en forma de un sólido y se utilizó directamente en la etapa B.

Etapa B

El producto de la Etapa A anterior (2,8 g) se agitó con Pd/C al 10% (0,3 g) en MeOH (75 mL) en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró a vacío, para proporcionar el producto (2,2 g, $MH^+ = 135$).

Ejemplo preparativo 15

10



15

20

25

30

35

Etapa A

Se preparó ácido N-metil-4-bromopirazolo-3-carboxílico se preparó de acuerdo con métodos conocidos, véase: Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; y Seraya, V. I. en Zh. Obs. Khim, (Journal of General Chemistry of the USSR) 1982, 52, 2592 (y referencias allí citadas) cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Etapa B

40

A una solución de ácido N-metil-4-bromopirazolo-3-carboxílico (2,0 g), disponible de la etapa A, en 65 mL de DMF anhidra se le añadió hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBrop, 4,60 g), dimetilamina (10 mL, 2,0 M en THF) y diisopropiletilamina (5,2 mL) a 25°C. La mezcla se agitó durante 26 h, y se concentró a presión reducida hasta un residuo oleoso. Este residuo se trató con una solución acuosa 1,0 M de NaOH, y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 4). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. La eliminación de los disolventes produjo un aceite, que se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH (20:1), para producir 1,09 g de la amida producto (48%, $MH^+ = 232,0$).

45

Etapa C

50

55

60

A una solución de la amida (0,67 g), obtenida de la etapa B, en 8 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C se le añadió nitrato potásico (1,16 g) en pequeñas porciones. Se retiró el baño refrigerante y la mezcla se calentó a 110°C durante 6 h. Despues de enfriar a 25°C, la mezcla se vertió en 80 mL de H_2O , y se utilizaron como enjuague 20 mL adicionales de H_2O . La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL x 4). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 mL), salmuera (50 mL), y se secaron con Na_2SO_4 . La evaporación del disolvente proporcionó un aceite, que se solidificó al reposar. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 -MeOH (1:0, 50:1 y 40:1). La eliminación de los disolventes proporcionó 0,521 g (65%) del producto en forma de un sólido ($MH^+ = 277,1$).

Etapa D

65

El producto (61 mg) obtenido de la etapa C se disolvió en 3 mL de THF. A esta solución a -78°C se le añadió gota a gota por la pared interna del matraz una solución 1,6 M de *n*-butil litio en hexano. Al cabo de 45 min, se añadió una solución de borato de metilo (0,1 mL) en THF (1,0 mL). Al cabo de 1,5 h, se añadió una solución de ácido acético en THF (0,25 mL, 1:10 v/v) a la mezcla fría. Se continuó agitando durante 10 min, y se añadió una solución acuosa al 30% en peso de peróxido de hidrógeno (0,1 mL). Veinte minutos después se añadió una porción adicional de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (0,05 mL). Se retiró el baño refrigerante, y la mezcla se agitó a 25°C

ES 2 321 186 T3

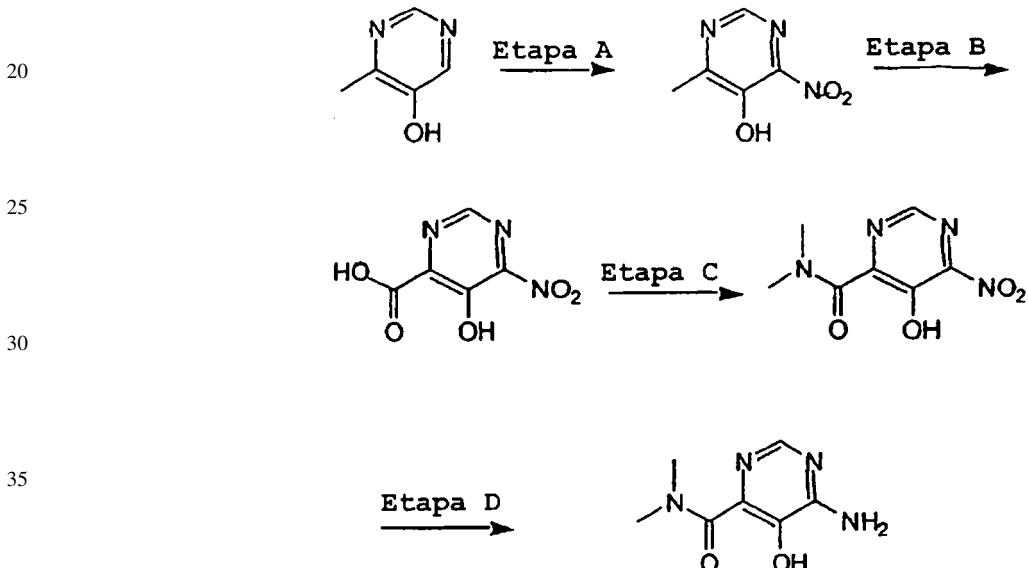
durante 36 h. La mezcla se vertió en 30 mL de H₂O, y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 4). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), una solución acuosa de NaHCO₃ al 5% (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida hasta un residuo, que 5 después se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con CH₂Cl₂-MeOH (20:1) para producir el producto hidroxilado (5 mg, 10%, MH⁺ = 215,3).

Etapa E

10 Tratando el producto hidroxilado de Etapa E con H₂ en las condiciones de paladio sobre carbono al 10% en etanol, se podría obtener el compuesto hidroxiamínico deseado.

Ejemplo preparativo 16

15



Etapa A

45 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13, Etapa C excepto porque se utilizó el compuesto conocido, 4-metil-pirimidin-5-ol, se puede preparar el producto.

Etapa B

50 Siguiendo un procedimiento de oxidación similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 15, Etapa A excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa A anterior, se puede preparar el producto.

Etapa C

55 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 11, Etapa A excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa B anterior, se puede preparar el producto.

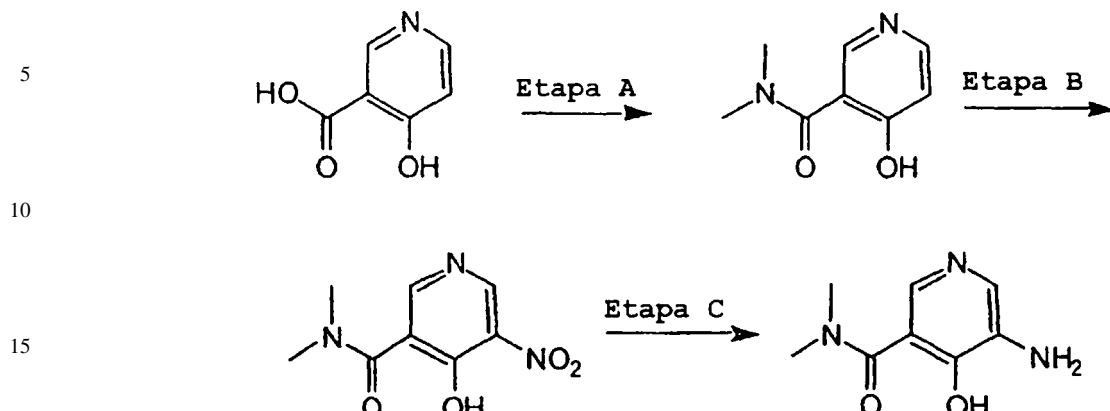
Etapa D

60 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 12, Etapa F excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa C anterior, se puede preparar el producto.

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 17



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 11, Etapa A excepto porque se utilizó el ácido 4-hidroxinicotínico conocido se puede preparar el producto.

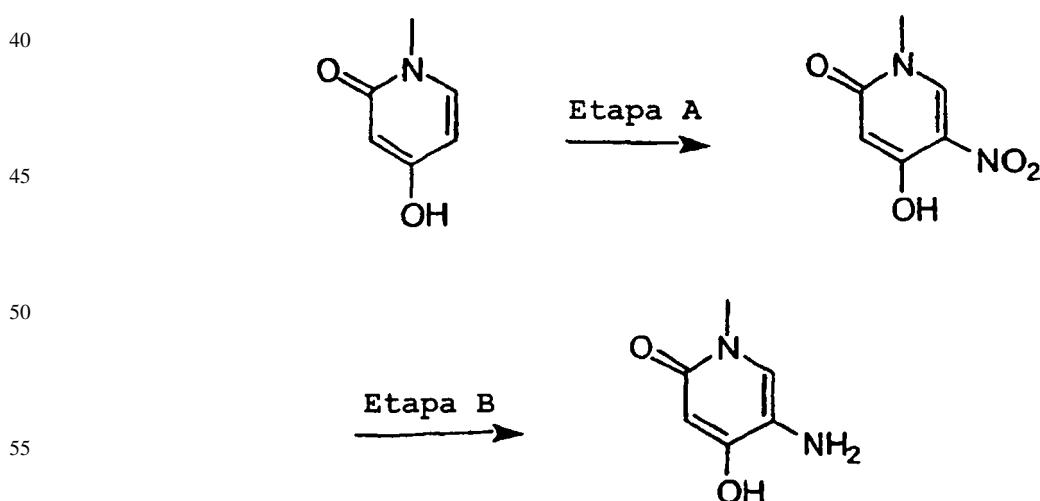
Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13, Etapa C excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa A anterior, se puede preparar el producto.

Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 12, Etapa F excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa C anterior, se puede preparar el producto.

Ejemplo preparativo 18



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13, Etapa C excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa A anterior, se puede preparar el producto.

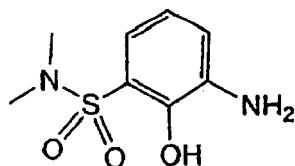
Etapa B

Agitando el compuesto de la Etapa A anterior, un catalizador de Pt o Pd adecuado y EtOH en atmósfera de hidrógeno (1-4 atm) se puede preparar el producto.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 19

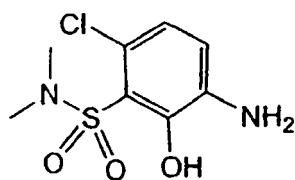
5



10 La amina se preparó siguiendo la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

15 Ejemplo preparativo 19.1

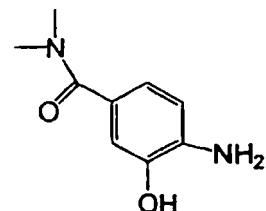
20



25 La amina se preparó siguiendo la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplo preparativo 20

30

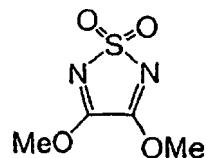


35

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 1, pero utilizando en cambio ácido 4-nitrosalicílico (57%, MH+=181).

Ejemplo preparativo 21

45



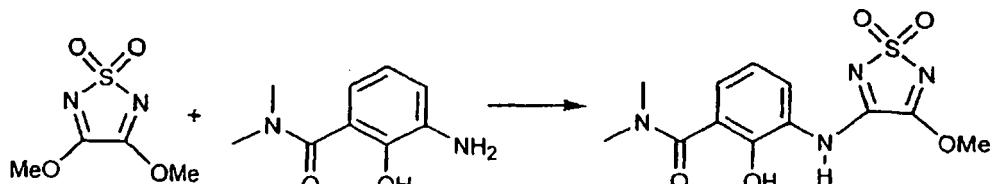
50

40 El compuesto anterior se prepara siguiendo el procedimiento mostrado en The Journal of Organic Chemistry, 1975, 40 (19), 2743-2748, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

55

Ejemplo preparativo 22

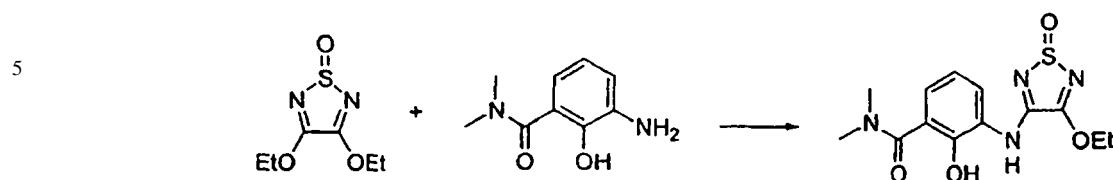
60



65

El compuesto del Ejemplo Preparativo 21 (250 mg) y el compuesto del Ejemplo Preparativo 3 (252 mg) se combinaron en MeOH (15 ml) y se agitaron durante la noche. La reacción se concentró a vacío y se utilizó en bruto (450 mg, 99%, MH+=327).

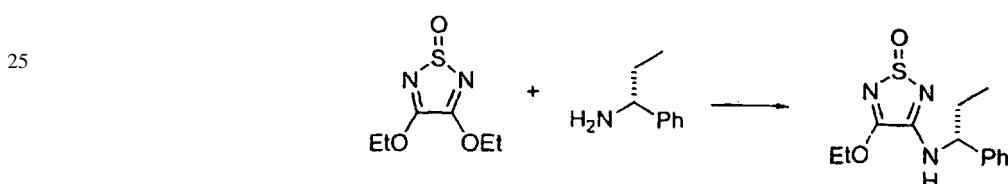
Ejemplo preparativo 22.1



El 3,4-dietoxi-1,2,5-triazolo-1,1-oxido (226 mg, 1,4 mmoles) (preparado de acuerdo con métodos conocidos, véase: J. Am. Chem. Soc., 1982, pág. 1375, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) se añadió a 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida (252 mg, 1,4 mmoles) en metanol (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El producto deseado precipitó y se recuperó mediante filtración. La concentración de las aguas madre hasta la mitad de su volumen proporcionó un segundo lote de producto precipitado. Los lotes combinados proporcionaron 293 mg (rendimiento 65%) de producto con suficiente pureza para utilizarlo en posteriores etapas. $MH^+ = 346,9$.

15

20 Ejemplo preparativo 22.2



El 3,4-dietoxi-1,2,5-triazolo-1,1-oxido (226 mg, 1,4 mmoles) (preparado de acuerdo con métodos conocidos, véase: J. Am. Chem. Soc., 1982, pág. 1375, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) se añadió a R-2-fenilpropilamina (0,195 mL, 1,4 mmoles) en metanol (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La evaporación del disolvente proporcionó un sólido amorfó (390 mg, 99%) de suficiente pureza para utilizarlo en posteriores etapas. $MH^+ = 279,9$.

35

40 Ejemplos preparativos 22.3-22.7

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22.1 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) indicada en la Tabla siguiente, se podrían obtener los siguientes intermedios de óxido de triazol.

45

Ej.	Amina	Producto
50 22.3		
55 22.4		

60

65

Ej.	Amina	Producto
22.5		
22.6		
22.7		

Ejemplos preparativos 22.8-22.38

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22.1 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) indicada en la Tabla siguiente, se podrían obtener los siguientes intermedios de óxido de tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto
22.8		
22.9		

Ej.	Amina	Producto
5 22.10		
10 22.16		
15 22.17		
20 22.19		
25 22.20		
30 22.21		
35 22.22		
40 22.23		
45 22.24		
50 22.25		
55 22.26		
60 22.27		
65 22.28		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina	Producto
5 22.24		
10 22.25		
15 22.26		
20 22.27		
25 22.28		
30 22.29		
35 22.30		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina	Producto
5 22.31		
10 22.32		
15 22.34		
20 22.36		
25 22.37		
30 22.38		
35		
40		
45 50		

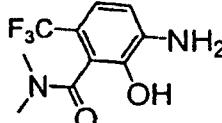
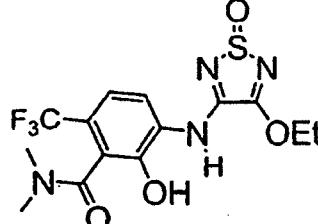
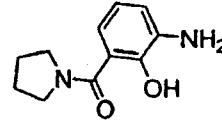
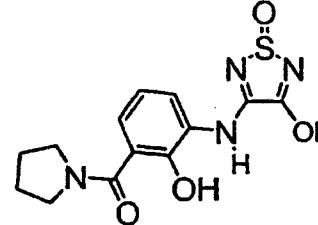
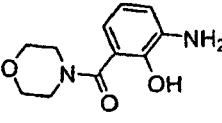
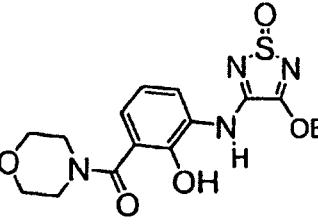
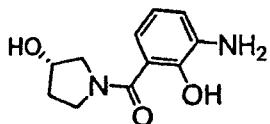
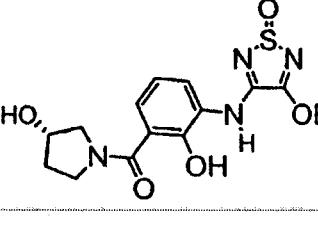
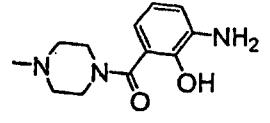
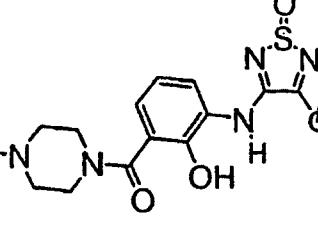
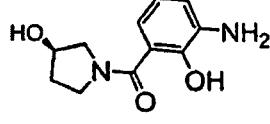
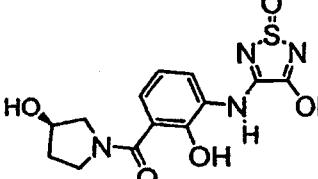
55

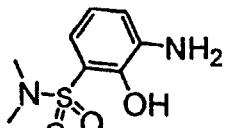
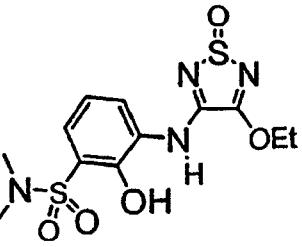
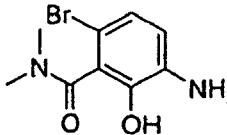
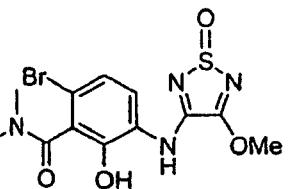
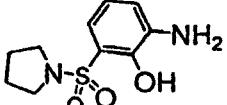
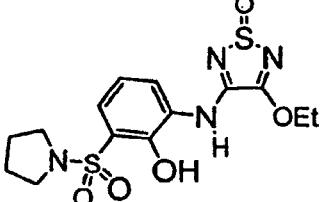
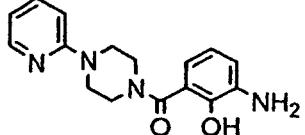
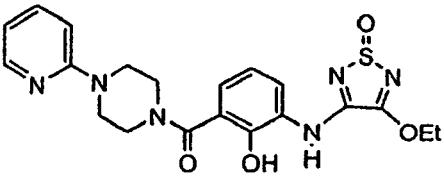
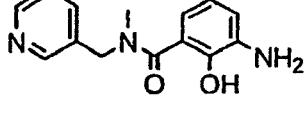
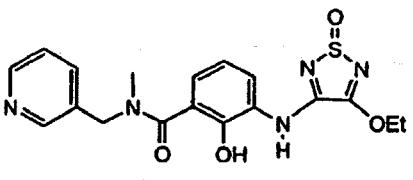
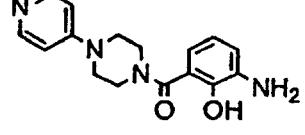
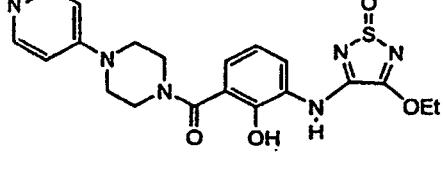
60

65

Ejemplos preparativos 22.39-22.51

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22.1 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) indicada en la Tabla siguiente, se podrían obtener los siguientes intermedios de óxido de tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto
22.39		
22.40		
22.41		
22.42		
22.43		
22.44		

Ej.	Amina	Producto
22.45		
22.46		
22.47		
22.48		
22.49		
22.50		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina	Producto
22.51		
22.52		
22.53		

40

Ejemplos preparativos 23.1-23.9

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) indicada en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios de dioxido de tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23.1			1. 99% 2. 281,8

65

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23.2			1. 99% 2. 327
23.3			1. 99% 2. 234,0
23.4			1. 99% 2. No observado
23.5			1. 99% 2. No observado
23.6			1. 99% 2. No observado
23.7			1. 99% 2. No observado
23.8			1. 99% 2. 404,9

65

Ej.	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23.9			1. 99% 2. No observado

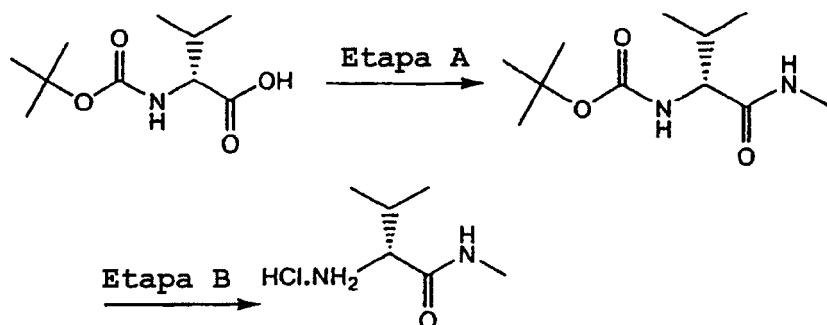
Ejemplos preparativos 23.30-23.41

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) indicada en la Tabla siguiente, se podrían obtener los siguientes intermedios de dioxido de tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto
23.30		
23.33		
23.34		
23.35		

Ej.	Amina	Producto
23.37		
23.38		
23.40		
23.42		

35 Ejemplo preparativo 24



50

Etapa A

A una solución del aminoácido *N*-protegido (1,5 g, 6,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 mL) a temperatura ambiente se le añadieron DIPEA (3,6 mL, 20,7 mmoles), y PyBrop (3,4 g, 6,9 mmoles) seguido de MeNH₂ (6,9 mL, 13,8 mmoles, 2,0 M en CH₂Cl₂). La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente (hasta que se consideró mediante análisis TLC que se había completado la reacción). La mezcla resultante se lavó sucesivamente con ácido cítrico al 10% (3 x 20 mL), NaHCO₃ ac. sat. (3 x 20 mL), y salmuera (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante flash cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (40:1) para proporcionar 1,0 g (63% rendimiento) de un sólido.

60

Etapa B

A un matraz de fondo redondo cargado con la amida *N*-protegida (1,0 g, 4,35 mmoles) (de la Etapa A) se le añadió HCl 4 N/dioxano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (20 mL) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trató con Et₂O (2 x 20 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,72 g (rendimiento ~100) de producto bruto en forma de la sal HCl. Esta sustancia se recogió sin purificación o caracterización adicionales.

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 25-33.1

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 24 pero utilizando los aminoácidos y aminas *N*-protegidos asequibles comercialmente de la Tabla siguiente, se obtuvieron los productos de hidrocloruro de amina.

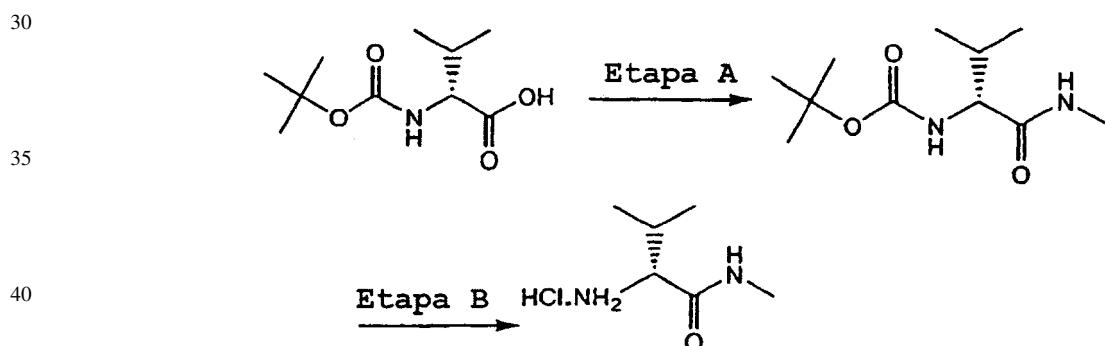
5

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto	Rendimiento (%)
15 25		NH ₃		70
20 26		H ₂ N-CH ₂ -C ₆ H ₅		71
25 27		H ₂ N-C ₆ H ₅		66
35 28		H ₂ N-CH(CH ₃)-C ₆ H ₅		65
40 29		H ₂ N-CH(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₅		90
50 30		H ₂ N-C ₆ H ₅ -CH ₂		68
55 31		H ₂ N-CH(C ₆ H ₅)-CH(C ₆ H ₅)		68
65 32		H ₂ N-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -CH(C ₆ H ₅)		97

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto	Rendimiento (%)
33				97
33,1				20

25

Ejemplo preparativo 33.2



45 Etapa A

La BOC-valina (45 mg) y PS-carbodiimida (200 mg) se suspendieron en CH₂Cl₂ (4 ml). Después de la adición de la solución de CH₂Cl₂-amina (0,138 N, 1 ml), la mezcla se sacudió durante la noche. La solución se filtró y la resina se lavó con más CH₂Cl₂, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto, que se llevó directamente a la Etapa B.

50

Etapa B

55 La sustancia bruta de la Etapa A se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2,5 ml) y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a vacío para producir el hidrocloruro de amina deseado, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 33.3-33.47

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo 33.2 pero utilizando los aminoácidos N-protectados asequibles comercialmente de la Tabla siguiente, se podrían obtener los producto de hidrocloruro de amina de la Tabla 5 siguiente.

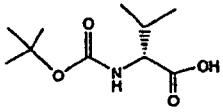
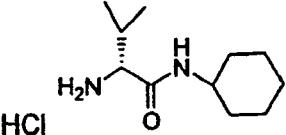
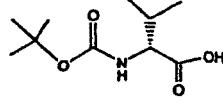
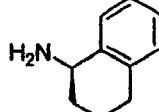
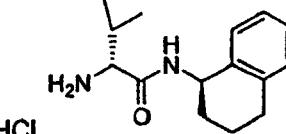
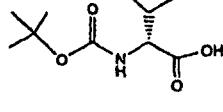
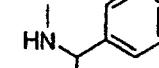
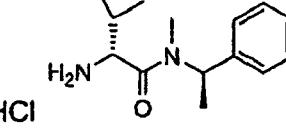
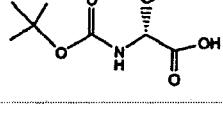
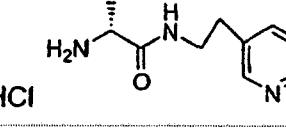
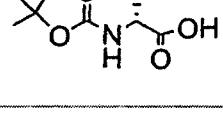
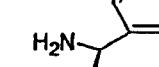
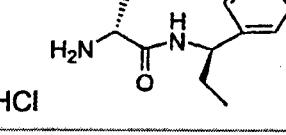
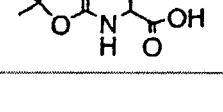
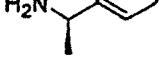
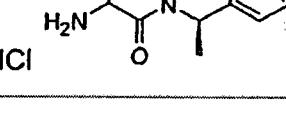
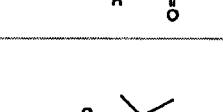
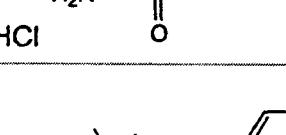
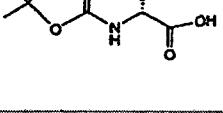
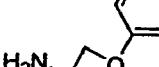
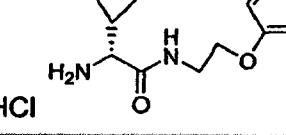
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.3			
33.4			
33.5			
33.6			

50

55

60

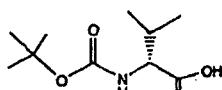
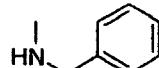
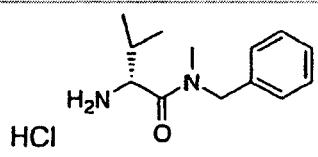
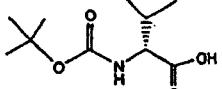
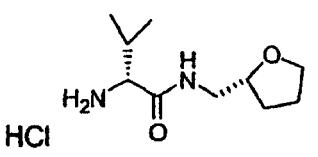
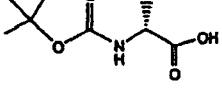
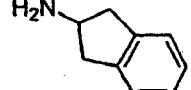
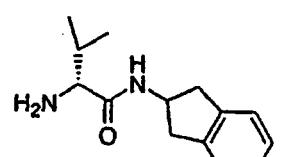
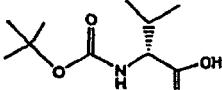
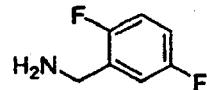
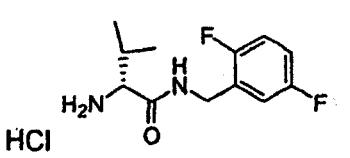
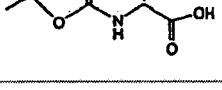
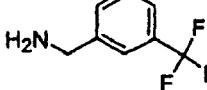
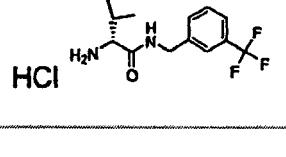
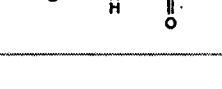
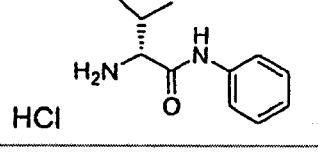
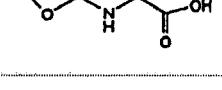
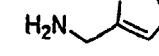
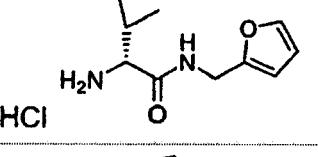
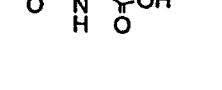
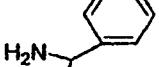
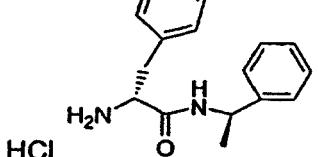
65

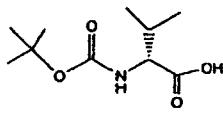
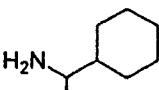
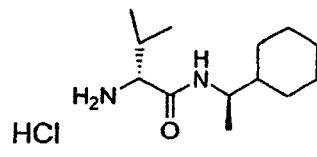
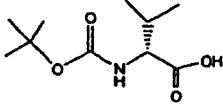
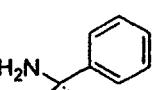
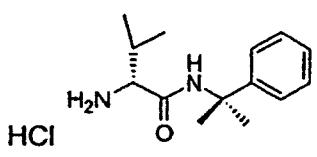
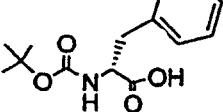
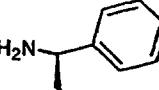
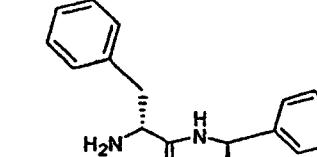
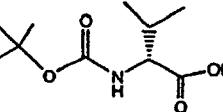
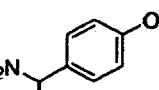
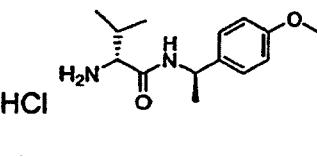
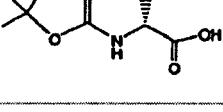
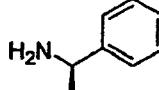
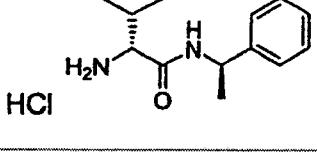
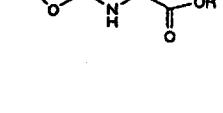
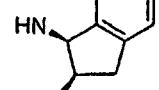
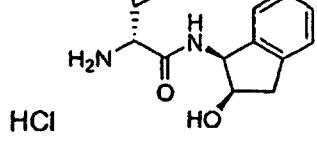
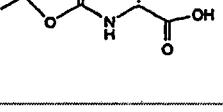
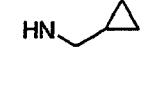
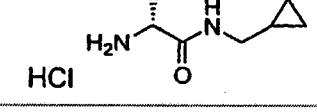
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.7			 HCl
33.8			 HCl
33.9			 HCl
33.10			 HCl
33.11			 HCl
33.12			 HCl
33.13			 HCl
33.14			 HCl

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.15		<chem>H2N-C6H5</chem>	
33.16		<chem>H2N-C6H4-pyridin-2-yl</chem>	
33.17		<chem>H2N-C6H4-CH3</chem>	
33.18		<chem>H2N-C6H4-CH2-CH3</chem>	
19		<chem>H2N-C6H4-Cl</chem>	
33.20		<chem>H2N-C6H4-CN</chem>	
33.21		<chem>H2N-C6H3(Cl)2</chem>	
33.22		<chem>H2N-C6H5</chem>	

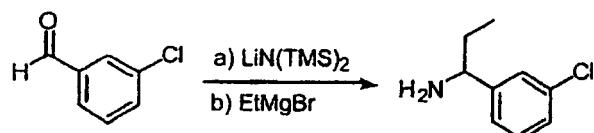
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.23			
33.24			
33.25			
33.26			
33.27			
33.28			
33.29			
33.30			

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.31			
33.32			
33.33			
33.34			
33.35			
33.36			
33.37			
33.38			

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.39			
33.40			
33.41			
33.42			
33.43			
33.44			
33.45			

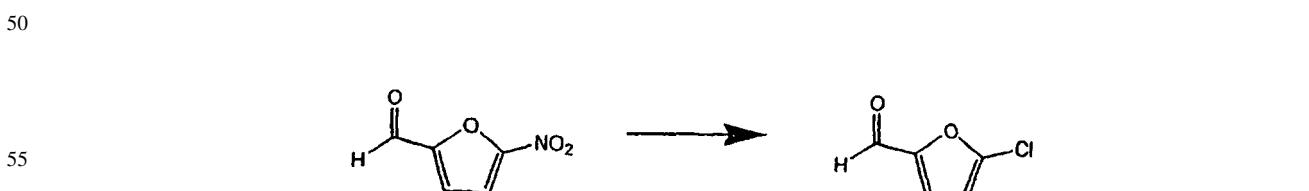
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.46			
33.47			

25 Ejemplo preparativo 34



35 A una solución de 3-clorobenzaldehído (2,0 g, 14,2 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió LiN(TMS)₂ (17,0 mL, 1,0 M en THF) gota a gota y la solución resultante se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota EtMgBr (6,0 mL, 3,0 M en Et₂O) y la mezcla se sometió a refluxo durante 24 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (50 mL), y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 volúmenes). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se agitó con HCl 3 M (25 mL) durante 30 min y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se trató con lentejas de NaOH sólido hasta que se alcanzó un pH = 10. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (1 x 25 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,6 g (rendimiento 66%) de la amina bruta en forma de un aceite (MH⁺ 170). Se determinó que esta sustancia tenía una pureza >90% y se utilizó sin purificación adicional.

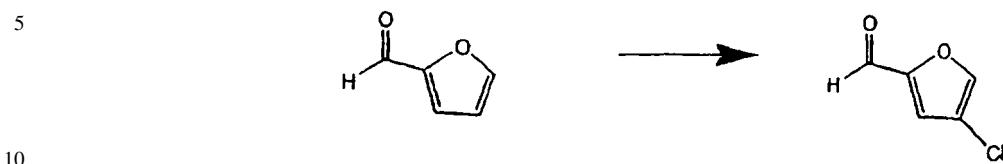
Ejemplo preparativo 34.1



60 El aldehído (3,5 g) y HCl conc. (20 ml) se combinaron y se agitaron durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con éter, se lavó con NaHCO₃ satd. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir 1,76 g de producto (55%).

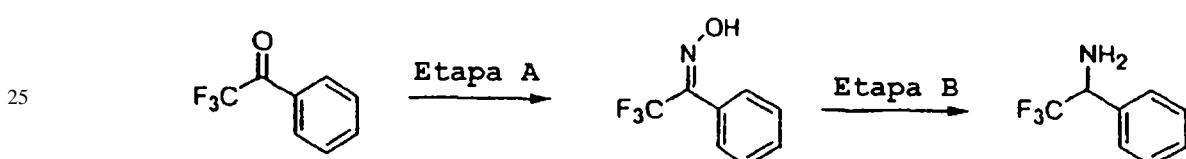
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 34.2



Se hizo burbujear cloro en 100 ml de CH_2Cl_2 a 10°C. El aldehído (3,73 ml) se cargó con 50 ml de CHCl_3 y después se enfrió a 0°C. Se añadió AlCl_3 en porciones, seguido de la solución de cloro y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en 150 ml de hielo y 50 ml de HCl 3N y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc 40/1) para producir 1,5 g de producto puro.

20 Ejemplo preparativo 34.3



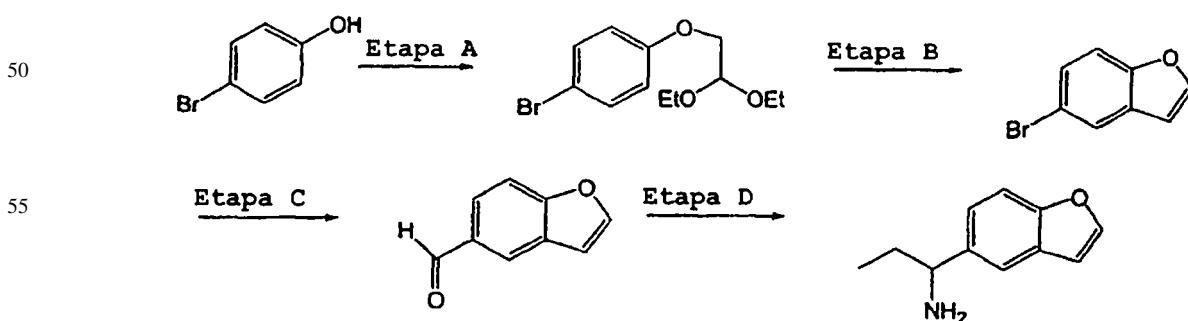
Etapa A

La cetona (3,25 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 88.2, Etapa B para producir la oxima (3,5 g, 99%).

Etapa B

40 El producto de la etapa A (1,2 g) se agitó con AcOH (3 ml) y $\text{Pd/C}(10\%, 300 \text{ mg})$ en EtOH (40 ml) en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el producto filtrado se concentró a vacío. La sustancia bruta se disolvió en éter y se lavó con NaOH 2N, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para proporcionar el producto (960 mg, 86%).

45 Ejemplo preparativo 34.4



Etapa A

65 A una suspensión de NaH (1,45 g) en DMF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió p-bromofenol (5 g) a 0°C. Después de agitar durante 20 min, se añadió $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$ (5,3 ml) y la reacción se calentó a refluo durante la noche. La solución se enfrió y se vertió en agua helada (80 ml) y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 8,4 g de producto bruto (100%).

ES 2 321 186 T3

Etapa B

A una solución del producto de la Etapa A (8,4 g) en benceno (50 ml) se le añadió ácido polifosfórico (10 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 hrs. La reacción se enfrió a 0°C y se vertió en agua helada (80 ml) y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 4,9 g de producto bruto (85%).

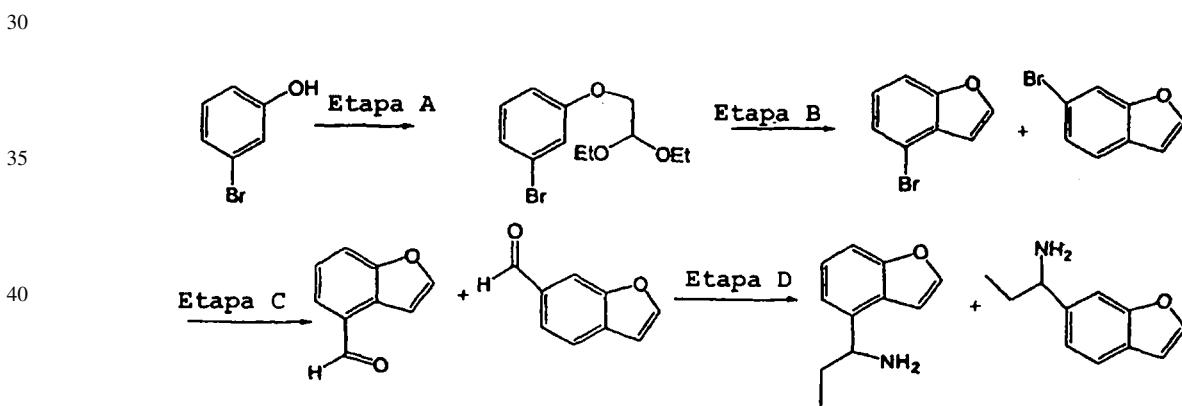
Etapa C

A una solución del producto de la Etapa B (2 g) en éter (20 ml) a -78°C se le añadió t-BuLi gota a gota. Después de agitar durante 20 min, se añadió DMF (950 mg) gota a gota y la mezcla se agitó a -25°C durante 3 hrs y después se templó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio saturado y la solución se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 980 mg de producto bruto (67%).

Etapa D

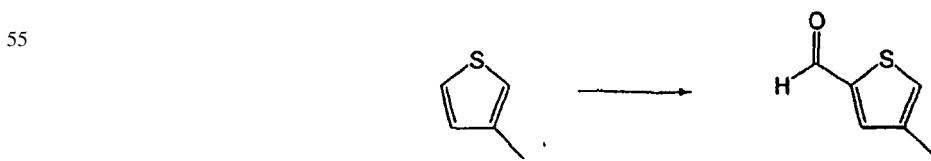
A una solución del aldehído (400 g) en éter (10 ml) se le añadió $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 M en THF, 3,3 ml) a 0°C gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió gota a gota EtMgBr (3M en THF, 1,83 ml). La reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a 0°C, se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter. El éter se agitó con HCl 3N (20 ml), después la capa acuosa se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 220 mg de producto (46%).

Ejemplo preparativo 34.5



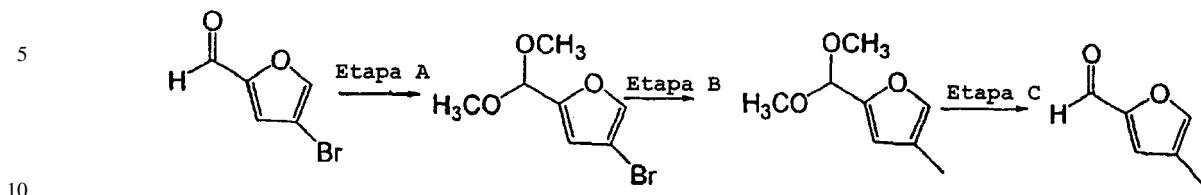
Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 34.4 Etapas A a D, pero utilizando *m*-bromofenol (8 g), se formaron ambas aminas y se separaron mediante chromatografía en placa preparativa (63-65%, $\text{MH}+=175$).

Ejemplo preparativo 34.6



A una solución de 3-metil-tiofeno (5 g) en éter (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi (1,6 M en hexano, 32 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 hrs a temperatura ambiente. Después se añadió DMF (5,1 ml) y se dejó agitando durante la noche. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (EtOAc/Hex 20:1) para proporcionar 5,27 g de un aceite (84%).

Ejemplo preparativo 34.7



Etapa A

15 A una solución de 4-bromo-2-furaldehído (4 g) en MeOH (75 ml) se le añadió ortoformiato de trimetilo (3,8 ml). Se añadió una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico (195 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 hr. La reacción se enfrió y se añadió carbonato de potasio. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El producto filtrado se concentró a vacío, se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró. El producto filtrado se concentró de nuevo a vacío para producir 4,03 g de producto (80%).

20

Etapa B

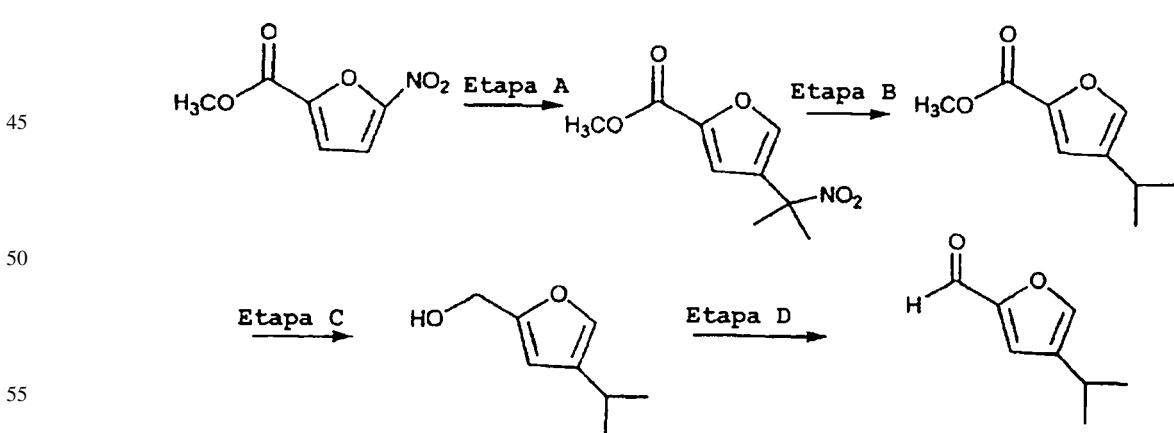
A una solución del producto de la Etapa A (2,02 g) en THF (80 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de n-BuLi (2,5M en hexanos, 4,4 ml) y se agitó durante 1,5 hrs. Se añadió una solución de yodometano (1,7 ml) y se dejó agitando durante 2,5 hrs a -60°C. Se retiró el baño refrigerante y se añadió cloruro de amonio saturado y se dejó agitando durante 10 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 1,34 g de producto bruto.

30

Etapa C

El producto de la Etapa B (1,43 g) se disolvió en acetona (50 ml) y se trató con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (80 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 hrs. La reacción se enfrió y se añadió carbonato de potasio sólido. La mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 1,246 g de producto bruto.

Ejemplo preparativo 34.8



60 Etapa A

A una solución agitada de t-butóxido de potasio (2,5 g) en HMPA (20 ml) se le añadió 2-nitropropano (2 ml) gota a gota. Al cabo de 5 min, se añadió una solución de 5-nitro-2-furoato de metilo (3,2 g) en HMPA (8 ml) a la mezcla y se agitó durante 16 hrs. Se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 6:1) para producir 3,6 g de producto (90%).

ES 2 321 186 T3

Etapa B

A una solución del producto de la Etapa A (3,6 g) en tolueno (16 ml) se le añadió hidruro de tributilestaño (5,4 ml) seguido de AIBN(555 mg). La mezcla se calentó a 85°C durante 3,5 hrs. Después de enfriar, la mezcla se separó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 7:1) para proporcionar 2,06 g de producto (73%).

Etapa C

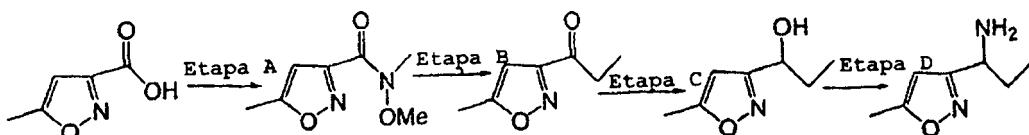
10 A una solución del producto de la Etapa B (2,05 g) en THF (60 ml) a 0°C se le añadió una solución de LAH (1M en éter, 12,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron agua y NaOH 1 M hasta que se formó un precipitado, se diluyó con EtOAc, se agitó durante 30 min y después se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado orgánico se concentró a vacío para proporcionar 1,56 g de producto (93%).

15

Etapa D

20 A una solución de producto de la Etapa C(2,15 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió oxidante Dess-Martin (7,26 g) en CH₂Cl₂ (45 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con éter (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite y un sólido. La sustancia se extrajo con éter y se filtró. Algo de sólido cristalizó del producto filtrado, se filtró de nuevo, y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 2,19 g de producto.

25 Ejemplo preparativo 34.9



Etapa A

30 A una solución de ácido carboxílico (5 g) en CH₂Cl₂ (400 ml) a 0°C se le añadieron N(OCH₃)CH₃·HCl (11,5 g), DEC(15,1 g), HOBr (5,3 g) y NMM (43 ml) y se agitó durante 14 hrs. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y la capa orgánica se lavó con HCl al 10%, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 5,74 g de producto bruto (85%).

Etapa B

45 A una solución de yodoetano (0,56 ml) en éter (5 ml) a -78°C se le añadió una solución de t-BuLi (1,7 M en pentano, 8,3 ml) gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente durante 1 hr y transfirió a un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con el producto de la Etapa A (1 g) en THF (12 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hr y a 0°C durante 2 hrs. adicionales, se añadió HCl 1 M gota a gota seguido de CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 620 mg de producto (76%).

Etapa C

55 A una solución del producto de la Etapa B (620 mg) en THF/MeOH (10:1) a 0°C se le añadió NaBH₄ (250 mg) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a 0°C, se concentró a vacío y la sustancia bruta se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 510 mg de producto.

60

Etapa D

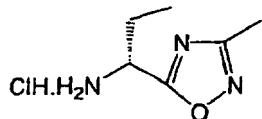
La sustancia anterior se hizo reaccionar en los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapas B y C para producir 170 mg de producto amínico (28%).

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 34.10

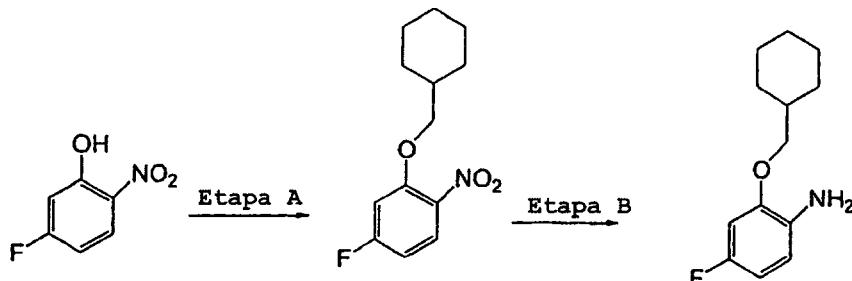
5



10 La amina anterior se elaboró de manera análoga a los procedimientos mostrados en la Patente WO96/22997 pág. 56 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), pero utilizando etilglicina en lugar de bencilglicina en el acoplamiento de DCC.

15 Ejemplo preparativo 34.11

20



Etapa A

30

Al nitrocompuesto (3,14 g) y ciclohexilmetanol (1,14 g) en THF (50 ml) se les añadió PPH₃ (4,72 g) se refrigeró a 0°C. Se añadió gota a gota azadicarboxilato diisopropilo (3,15 ml) y se dejó agitando durante la noche. La reacción se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 30:1) para producir producto (3,3 g), que se llevó directamente a la siguiente etapa.

35

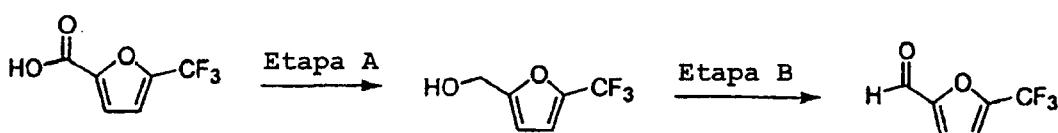
Etapa B

40

Al producto de la etapa A (3,3 g) en EtOH (50 ml) se le añadió Pd/C al 10% (1,7 g) en atmósfera de hidrógeno a 3,87 kg/cm² y se dejó agitando durante la noche. La reacción se filtró a través de celite y se concentró a vacío para producir 3,2 g de producto.

Ejemplo preparativo 34.12

45



Etapa A

55

Una solución de ácido (2 g) en éter (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH₄ (350 mg) en éter (15 ml) a 0°C. La solución se sometió a refluo durante 3 hrs y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió KOH al 5% y la reacción se filtró, se extrajo con éter, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (1,46 g, 79%, MH⁺=166).

60

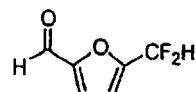
Etapa B

65

A una solución del alcohol anterior (1,46 g) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se le añadió reactivo Dess-Martin (5,6 g) en porciones y una gota de agua y se dejó agitando a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Se añadió Na₂S₂O₃ al 10% y se agitó durante 20 min, se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío para proporcionar 1,1 g de producto (76%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 34.13



El compuesto anterior se preparó de acuerdo con el procedimiento mostrado en la Solicitud de Patente EP 0 555 153 A1 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 34.14



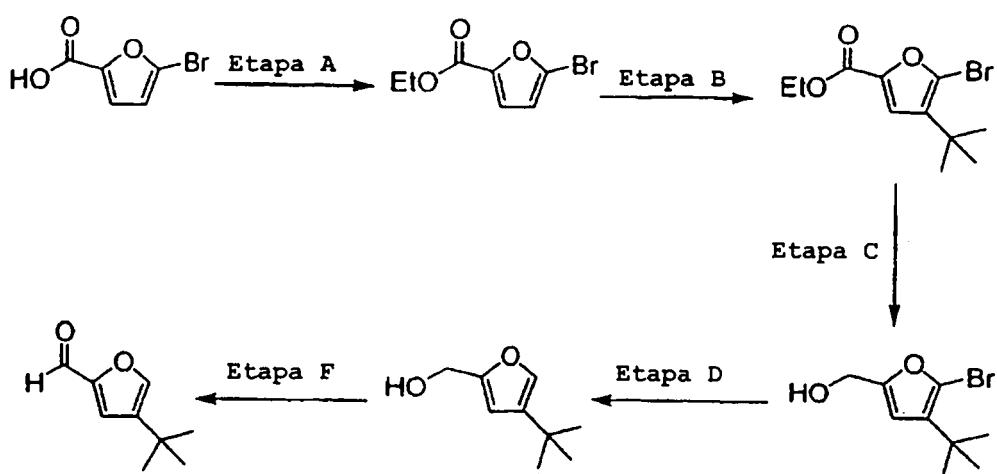
El aldehído (500 mg) anterior se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.4, Etapa A para producir 372 mg de producto (76%).

Ejemplo preparativo 34.15-34.16

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 34.8 pero utilizando los nitroalcanos indicados en la tabla siguiente, se prepararon los aldehídos.

EJ. PREP.	NITROALCANO	ALDEHÍDO	RENDIMIENTO (%)
34.15			17
34.16			21

Ejemplo preparativo 34.17



ES 2 321 186 T3

Etapa A

A una solución agitada de ácido 5-bromo-2-furoico (15,0 g, 78,54 mmoles) en 225 mL de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo seguido de una cantidad catalítica de N,N' -dimetilformamida. Al cabo de 1 h, 5 se añadió etanol (20 mL) seguido de trietilamina (22 mL). La reacción prosiguió durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un residuo, que se extrajo con un volumen en exceso de hexanos, y hexanos- CH_2Cl_2 (3:1, v/v). Los extractos se filtraron, el producto filtrado se concentró hasta un aceite de color amarillo, se secó a alto vacío, produciendo 17,2 g (93%) del éster deseado.

10

Etapa B

El producto esterificado obtenido de la Etapa A anterior (17,2 g, 73,18 mmoles) se convirtió en 2-etil-4-t-butil-5-bromo-furoato (7,9 g, 37%) utilizando el procedimiento de la literatura: J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 473-478 (cuya 15 descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Etapa C

20 El producto esterificado obtenido de la Etapa B anterior (7,9 g, 27,13 moles) se redujo al alcohol (6,32 g) utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34.8, Etapa C.

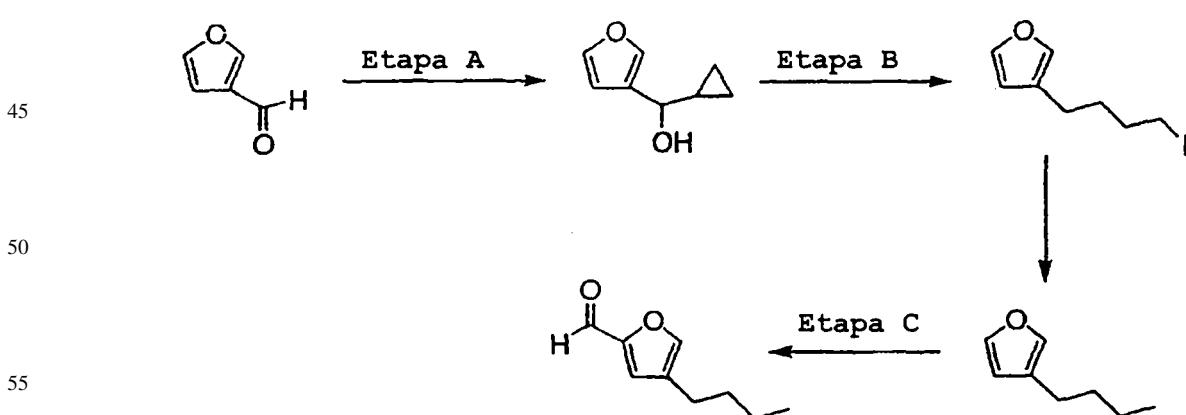
Etapa D

25 El producto obtenido de la Etapa C anterior (6,32 g) se disolvió en 140 mL de THF y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil litio en hexanos (22 mL, 55,0 mmoles) por la pared lateral del matraz. Al cabo de 15 min, se añadió H_2O (-70 mL). El baño refrigerante se retiró, la mezcla se agitó durante 1 h más. Se añadieron salmuera (50 mL) y CH_2Cl_2 (300 mL), las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 . La evaporación de los disolventes proporcionó 30 5,33 g (bruto) del producto desbromado en forma de un aceite de color pardo rojizo.

Etapa E

35 El alcohol producto obtenido de la Etapa D anterior (5,33 g) se oxidó al aldehído correspondiente (3,06 g, 74% a lo largo de tres etapas) utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34.8, Etapa D.

40 Ejemplo preparativo 34.18



Etapa A

60 A una solución agitada de bromuro de ciclopropilo (4,0 mL, 50 mmoles) en 120 mL de éter a -78°C se le añadió 50 gota a gota una solución 1,7 M de t-butil litio en pentano (44,5 mL, 75,7 mmoles). Al cabo de 10 min, se retiró el baño refrigerante, se continuó agitando durante 1,5 h. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño a -78°C, y se añadió 3-furaldehído (3,5 mL, 41,9 mmoles). La reacción prosiguió durante 1 h, y se sofocó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se 65 secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío para producir 5,3 g (91%) del alcohol producto en forma de un aceite de color amarillo.

ES 2 321 186 T3

Etapa B

Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (27,2 mL, 214,2 mmoles) a una suspensión agitada vigorosamente de yoduro sódico (32 g, 213,5 mmoles) en 100 mL de acetonitrilo. Al cabo de 5 min, se añadió gota a gota una solución del alcohol obtenido de la Etapa A anterior (4,93 g, 35,68 mmoles) en 100 mL de acetonitrilo. Se continuó agitando durante 5 min. Se añadió H₂O (100 mL), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter (100 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación de los disolventes proporcionó un aceite de color pardo oscuro, que se filtró a través de una columna de gel de sílice de 5-in, eluyendo con CH₂Cl₂-hexanos (1:3,5, v/v). La eliminación de los disolventes proporcionó 4,22 g (47%) del producto yodado en forma de un aceite de color amarillo claro.

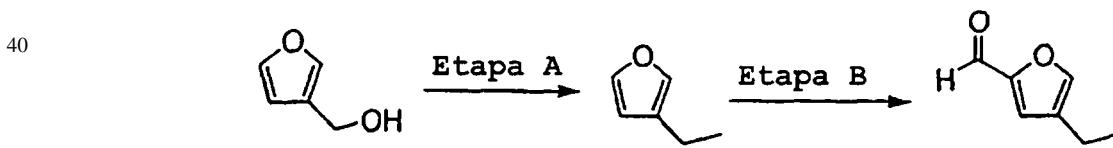
Etapa C

El producto yodado obtenido de la Etapa B anterior (2,2 g, 8,8 mmoles) se disolvió en 60 mL de éter, y se agitó en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 1,7 M de t-butil litio en pentano (10,4 mL, 17,7 mmoles). Al cabo de 20 min, se retiró el baño refrigerante. La reacción prosiguió durante 2,5 h, y se sofocó con H₂O (20 mL). La mezcla acuosa se agitó durante la noche y se separó. La capa acuosa se extrajo con éter (30 mL). Las capas orgánicas concentradas se lavaron con salmuera, se secaron mediante Na₂SO₄, y se filtraron a través de un lecho de Celite. La eliminación del disolvente proporcionó 1,10 g (100%) de 3-butilfurano en forma de un aceite de color amarillo rojizo.

Etapa D

El 3-butilfurano (1,1 g, 8,8 mmoles), obtenido de la Etapa C anterior, se disolvió en 60 mL de éter, y se agitó en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 1,7 M de t-butil litio en pentano (6,0 mL, 10,2 mmoles) por la pared lateral del matraz. La mezcla se agitó durante 3 h de -78°C a 0°C, y continuó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de *N,N'*-dimetilformamida (1,1 mL, 14,23 mmoles). La reacción prosiguió durante la noche, y se sofocó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (30 mL x 2). Las capas orgánicas concentradas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron hasta un aceite, que se purificó mediante TLC preparativa (CH₂Cl₂-hexanos = 1:1,5, v/v) para producir 0,48 g (36%) del aldehído (contaminado con algo de 3-butil-2-furaldehído).

Ejemplo preparativo 34.19



Etapa A

El 3-etilfurano se preparó a partir de 3-hidroximetilfurano de acuerdo con el procedimiento de la literatura: J. Org. Chem., 1983, 48, 1106-1107 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Etapa B

El 3-Etilfurano obtenido de la Etapa A anterior se convirtió en 4-etil-2-furaldehído utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34.32, Etapa D.

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 35-51.20

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34 pero utilizando los aldehídos asequibles comercialmente y los reactivos de Grignard enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto siguientes.

5

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH^+
10 35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
15 36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
20 37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
25 38		EtMgBr		1. 34% 2. 204

45

50

55

60

65

ES 2 321 186 T3

	Ej. de Aldehido Prep.	Reactivos de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH ⁺
10	39			1. 68% 2. 150
15	40			1. 40% 2. 220
20	41			1. 73% 2. 154
25	42			1. 52% 2. 220
30	43			1. 55% 2. 180
35	44			1. 20% 2. 204
40	45			1. 80% 2. 166
45	46			1. 35% 2. 220

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH^+
5				
10	47		<i>i</i> -PrMgBr	 1. 20% 2. 150
15	48		EtMgBr	 1. 77% 2. $[M-NH_2]^+ = 149$
20	49		EtMgBr	 1. 77% 2. 172
25	50		EtMgBr	 1. 78% 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
30	51		EtLi	 1. 10% 2. 116
35	51.2		EtMgBr	 1. 37% 2. 161
40	51.3		EtMgBr	 1. 63% 2. 216
45	51.4		EtMgBr	 1. 71% 2. 228
50				
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH^+
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10				1. 95% 2. 152,1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138,1 $MH^+ - H_2O$
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184,1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 $[M-NH_2]^+$
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH^+
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

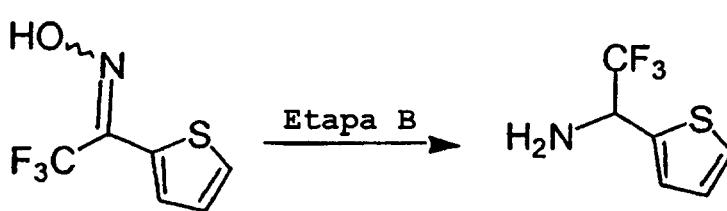
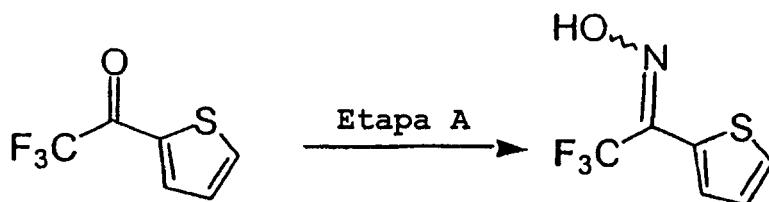
Ejemplos preparativos 51.25-51.31

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo 34 pero utilizando los aldehídos asequibles comercialmente y los reactivos de Grignard enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto.

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivo de Amina Grignard	Rendimiento (%)	
51.25		EtMgBr		20
51.26				77
51.27 (34.2)		EtMgBr		51
51.28 (78.1)				56

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivos de Grignard	Amina	Rendimiento (%)
51.29	(78.1) 	cyclopentylMgBr		54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31		PhenylMgBr		10

Ejemplo preparativo 52



Etapa A

55 Una mezcla de 2-(trifluoroacetyl)thiopheno (2 mL, 15,6 mmoles), hidrocloruro de hidroxilamina (2,2 g, 2 eq), diisopropiletilamina (5,5 mL, 2 eq) y MeOH (50 mL) se agitó a reflugo durante 48-72 hrs, después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con KH_2PO_4 al 10% y se secó sobre Na_2SO_4 (anhidro). La filtración y la concentración proporcionaron la oxima deseada (2,9 g, 96%) que se utilizó directamente en la Etapa B sin purificación adicional.

60 Etapa B

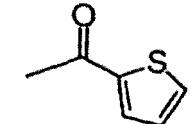
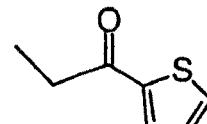
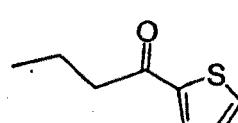
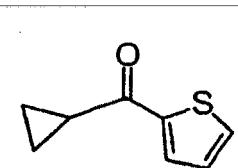
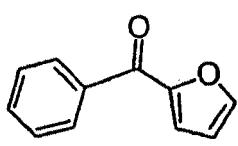
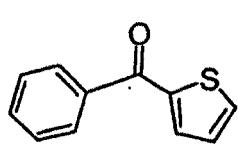
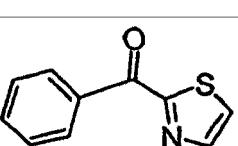
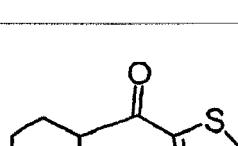
65 A una mezcla del producto de la Etapa A anterior en TFA (20 mL) se le añadió Zn en polvo (3 g, 3 eq) en porciones a lo largo de 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y la mezcla se redujo a vacío. Se añadió NaOH acuoso (2 M) y la mezcla se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (1,4 g, 50%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 53-61

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 52 pero utilizando las cetonas asequibles comercialmente enumeradas en la Tabla siguiente, se obtuvieron las siguientes aminas.

5

	Ejemplo de Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimiento (%) 2. MH^+
10	53		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_2H_5\text{---}S$	1. 11 2. 128
15	54		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}CH_2\text{---}C_2H_5\text{---}S$	1. 33 2. 142
20	55		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}C_2H_5\text{---}S$	1. 49 2. 156
25	56		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_3H_5\text{---}S$	1. 5 2. 154
30	57		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_2H_5\text{---}O\text{---}C_2H_5\text{---}S$	1. 47 2. 174
35	58		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_6H_5\text{---}S$	1. 71 2. 190
40	59		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_2H_5\text{---}N\text{---}C_2H_5\text{---}S$	1. 78 2. 191
45	60		$H_2N\text{---}C_2H_5\text{---}C_6H_{11}\text{---}S$	1. 80 2. 190
50				
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

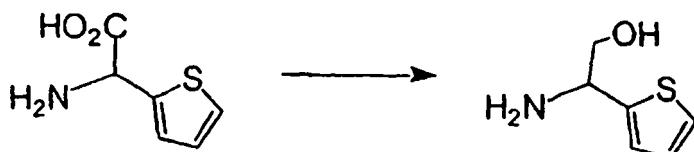
Ejemplo de Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimiento (%) 2. MH^+
61			1. 9 2. 156

15

Ejemplo preparativo 62

20

25



30 A una suspensión refrigerada (0-5°C) de L- α - (2-tienil)glicina (0,5 g) y LiBH₄ (2M en THF, 3,8 mL) en THF anhídrico (10 mL) se le añadió lentamente una solución en THF (5 mL) de yodo (0,8 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota MeOH hasta que cesó el desprendimiento de gas y al cabo de 30 min, la mezcla se evaporó. El residuo oleoso se agitó en 20 mL de KOH durante 4 hrs, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc.

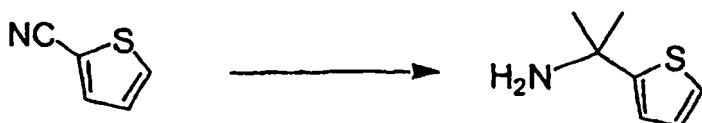
35

La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc/CH₂Cl₂ al 50%, sílice) proporcionó el producto (0,3 g, 63%, $\text{MH}^+ = 144$).

40

Ejemplo preparativo 63

45



50

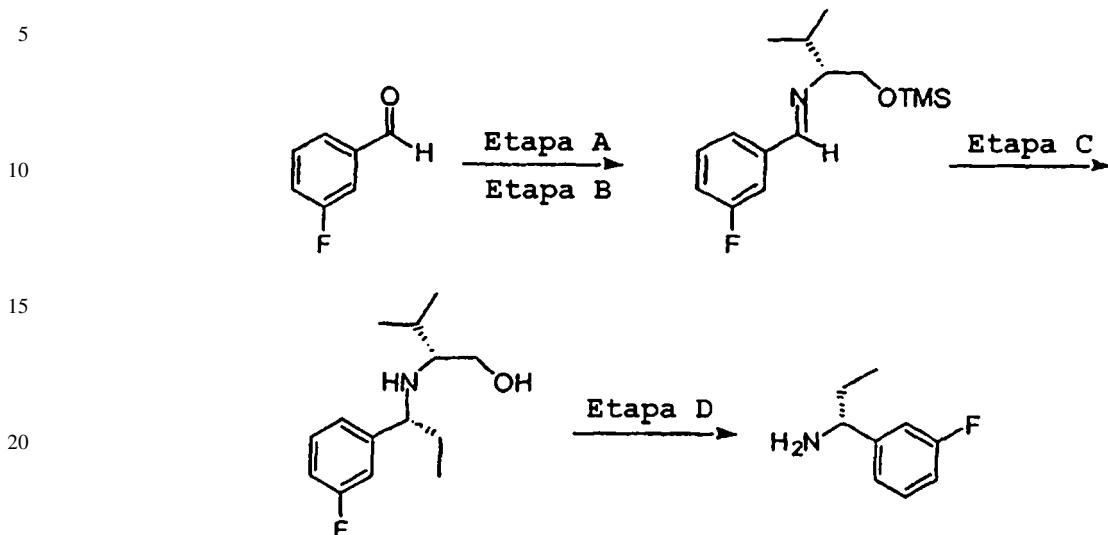
55 El CeCl₃-7H₂O se secó a 140-150°C durante 22 hrs. A este sólido se le añadió THF (80 mL, anhídrico) y después de agitar durante 2 horas, la suspensión se enfrió a -78°C y a esto se le añadió metil litio a lo largo de 30 min. Después de agitar durante 30 min adicionales se añadió 2-tiofenocarbonitrilo disuelto en THF anhídrico (4,5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 4,5 hrs. adicionales a -78°C. Se añadió NH₃ acuoso concentrado (25 mL) y la mezcla se templó a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El producto filtrado se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (MeOH al 5%, CH₂Cl₂, sílice) proporcionó el producto deseado (1,2 g, 62%).

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 64



Etapa A

A una solución de (D)-valinol (4,16 g, 40,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (60 mL) a 0°C se le añadió MgSO_4 (20 g) seguido de la adición gota a gota de 3-fluorobenzaldehído (5,0 g, 40,3 mmoles). La solución heterogénea se agitó a 0°C durante 2 hrs y se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (14 h). La mezcla se filtró y el agente seco se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8,4 g (100%) de un aceite que se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B

A una solución de la imina (8,4 g, 40,2 mmoles) de la Etapa A en CH_2Cl_2 (60 mL) a temperatura ambiente se le añadió Et_3N (6,2 mL, 44,5 mmoles) seguido de adición gota a gota de TMSCl (5,7 mL, 44,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente después de lo cual el precipitado formado se separó mediante filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). El producto filtrado combinado se concentró a presión reducida y se recogió en Et_2O /hexano (1:1/150 mL). El precipitado se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 10,1 g (89%) de la imina protegida en forma de un aceite. Esta sustancia se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa C

A una solución de EtI (4,0 g, 25,6 mmoles) en Et_2O (40 mL) a -78°C se le añadió t-BuLi (30,1 mL, 51,2 mmoles, 1,7 M en pentano) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se templó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h, y se volvió a enfriar a -40°C. Se añadió gota a gota una solución de la imina (6,0 g, 21,4 mmoles) de la Etapa B en Et_2O (30 mL) a través de un embudo de adición para proporcionar una mezcla de color naranja brillante. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -40°C después se añadió HCl 3M (50 mL) y la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 30 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se descartaron. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se trató cuidadosamente con lentejas de NaOH sólido hasta que se alcanzó un pH = 12. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL) y las capas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,8 g (rendimiento 94%) de la amina en forma de aceite. Esta sustancia se recogió en bruto para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D

A una solución de la amina (4,5 g, 18,8 mmoles) de la Etapa C en MeOH (80 mL) a temperatura ambiente se le añadió MeNH_2 (25 mL, 40% en agua) seguido de la adición de una solución de H_5IO_6 (14,0 g, 61,4 mmoles) en H_2O (25 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 1,5 h (hasta que la reacción se completó mediante TLC) y el precipitado se separó mediante filtración. El producto filtrado resultante se diluyó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con Et_2O (4 x 60 mL). Las capas orgánicas concentradas se concentraron hasta un volumen de ~30 mL después

ES 2 321 186 T3

de lo cual se añadió HCl 3M (75 mL). La mezcla se agitó durante la noche (12 h a temperatura ambiente) después de lo cual la mezcla se concentró para eliminar las sustancias volátiles. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 40 mL) y las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se enfrió a 0°C y se trató cuidadosamente con lentejas de NaOH sólido hasta que se alcanzó un pH ~12. La capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 60 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 2,8 g (rendimiento 97%) de la amina deseada en forma de un aceite [MH⁺ 154]. Se demostró que este compuesto tenía una pureza >85% mediante RMN H¹ y se utilizó bruto en la posterior etapa de acoplamiento.

10 Ejemplos preparativos 65-75.10J

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 64 pero utilizando los aldehídos, los aminoalcoholes, y los reactivos de organolitio preparados o asequibles comercialmente de la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto ópticamente puras de la Tabla siguiente.

15

Ej. de Aldehído Prep.	Amino-Alcohol	Organo-litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
65		EtLi		1. 62 2. 154
66		EtLi		1. 70 2. 154
67		C ₃ Li		1. 54 2. 166
68		C ₃ Li		1. 67 2. 166

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehido Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH^+
5 69				1. 67 2. 154
10 70				1. 42 2. 142
15 71				1. 36 2. 142
20 72				1. 62 2. 148
25 73				1. 27 2. 256
30 74				1. 15 2. 164
35 75				1. 7 2. 204
40 75.1				1. 65 2. 123 $[M-NH_2]^+$
45 50 55 60				

ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehido Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH^+ $[M-NH_2]^+$
75.2				1. 62 2. 123 $[M-NH_2]^+$
75.3				1. 93 2. 139 $[M-NH_2]^+$
75.4				1. 50 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.5	(34.6) 			1. 48 2. 167 $[M-NH_2]^+$
75.6	(34.6) 			1. 97 2. 139 $[M-NH_2]^+$
75.7	(34.6) 			1. 87 2. 153 $[M-NH_2]^+$
75.8	(34.6) 			1. 94 2. 151 $[M-NH_2]^+$

ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehido Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH^+ $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$	
5 75.9 (34.8)					1. 75 2. 151 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
10 75.10 (34.8)					1. 30 2. 179 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
15 75.10A (34.7)					1. 61 2. 135 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
20 75.10B (34.19)					1. 24 2. 154
25 75.10C (34.18)					1. 32 2. 165 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
30 75.10D (34.8)					1. 47 2. 137 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
35 75.10E (34.8)					1. 30 2. 165 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
40 75.10F (34.8)					1. 67 2. 163,0 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$
45					
50					
55					
60					

ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehido Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH^+ $[M-NH_2]^+$
75.10G (34.17)		EtLi		1. 24 2. 165 $[M-NH_2]^+$
75.10H (34.15)		EtLi		1. 70 2. 194
75.10J (34.16)		EtLi		1. 54 2. 208

30

Ejemplos preparativos 75.11-75.59

35 Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 64 pero utilizando los aldehídos, los aminoalcoholes, y los reactivos de organolitio preparados o asequibles comercialmente de la Tabla siguiente y llevando la amina en bruto, se obtuvieron las aminas producto ópticamente puras de la Tabla siguiente.

40

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.11					52

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
5					
75.12					50
10					
15			iPrLi		57
20					
25			iPrLi		54
30					
35			iPrLi		58
40					
45					61
50					
55			EtLi		72
60					
65					
75.18					68
75.19			iPrLi		77

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.20			t-BuLi		15
75.21			MeLi		50
75.22			EtLi		23
75.24			EtLi		20
75.27			EtLi		65
75.28			iPrLi		61
75.29			EtLi		90
75.30			iPrLi		62

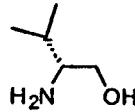
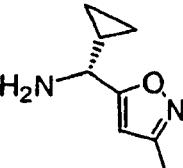
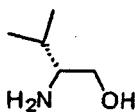
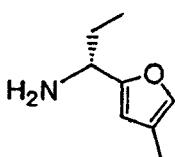
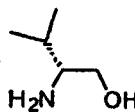
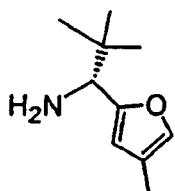
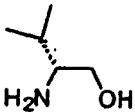
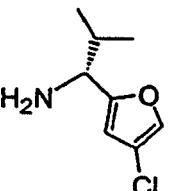
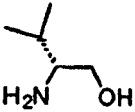
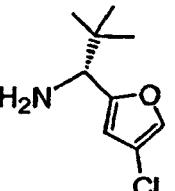
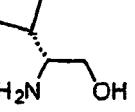
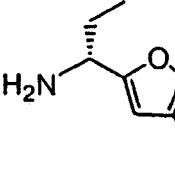
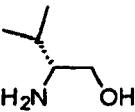
ES 2 321 186 T3

Ej.	Aldehido de Prep.	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
5					
75.31			iPrLi		43
10					
75.32			C ₃ Li		50
15					
75.33			C ₃ Li		50
20					
75.34			tBuLi		51
25					
75.35			MeLi		51
30					
75.36			tBuLi		57
35					
75.37			tBuLi		60
40					
75.38			EtLi		73
45					
50					
55					
60					
65					

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
5 75.39			MeLi		48
10 75.41			C ₃ Li		52
15 75.42			EtLi		40
20 75.43			tBuLi		20
25 75.44			t-BuLi		79
30 75.45			iPrLi		55
35 75.46 (75.57)			tBuLi		39
40 75.47 (75.57)			iPrLi		55

ES 2 321 186 T3

Ej.	Aldehido de Prep.	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
5	75.48 (75.57)				34
10	75.49 (34.7)		EtLi		61
15	75.50 (34.7)		tBuLi		25
20	75.51 (34.2)		iPrLi		33
25	75.52 (34.2)		tBuLi		30
30	75.53 (34.2)		EtLi		39
35	75.54 (34.2)				38
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)	
5						
10						
15	75.55			EtLi		64
20	75.56					
25						
30	75.57 (75.57)			EtLi		62
35						
40	75.58			iPrLi		24
45	75.59 (34.1)			EtLi		70
50	75.60			t-BuLi		60
55						
60	75.61			iPrLi		60
65						

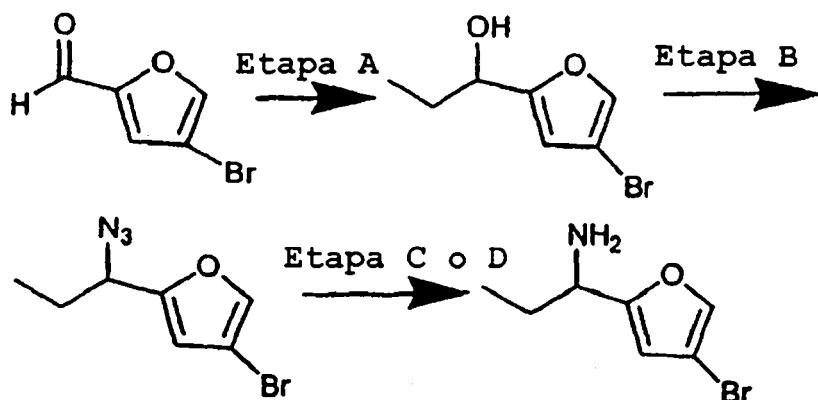
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)	
5						
10						
15	75.62			t-BuLi		57
20	75.63			EtLi		94
25	75.64			t-BuLi		46
30	75.65			t-BuLi		60
35	75.66			t-BuLi		15
40	75.67			t-BuLi		60
45						
50						
55						
60						

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 75.75

5
10
15
20



Etapa A

25 A una solución del aldehído (2,5 g) en éter (50 ml) a 0°C se le añadió EtMgBr (4,56 ml) gota a gota. La mezcla heterogénea se agitó durante 2 hrs a 0°C y después se vertió en un vaso de precipitados de cloruro de amonio saturado (25 ml), hielo y CH₂Cl₂ (30 ml). Después de agitar la mezcla bifásica durante 10 min, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto (2,41 g, 95%).

30

Etapa B

35 A una solución del alcohol de la Etapa A anterior (1 g) en tolueno a temperatura ambiente se le añadió DPPA. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió DBU y se dejó agitando durante 12 hrs a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, HCl 1N y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (hexano/EtOAc 20/1) para proporcionar el producto (840 mg, 75%).

40

Etapa C

45 A una solución de la azida (730 mg) de la Etapa B anterior en THF (7 ml) se le añadió PPh₃ (1 g). La solución heterogénea se agitó durante 12 hrs, después de lo cual se añadió agua (1,5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se añadieron al residuo éter y HCl 1N. La capa acuosa se enfrió a 0°C, se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter. La capa de éter se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto (405 mg, 62%).

50

Etapa D

55 A una solución de la azida en THF a -10°C se le añadió LiAlH₄ en porciones. La solución heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y después se sometió a reflujo durante 4 hrs. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron a la reacción agua, NaOH 2M y éter. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se trató con HCl 3 N. La capa acuosa se enfrió a 0°C, se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter. La capa de éter se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto.

60

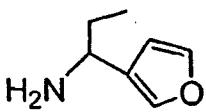
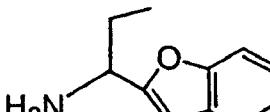
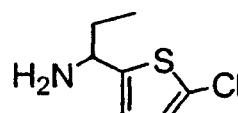
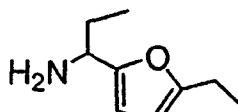
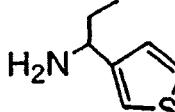
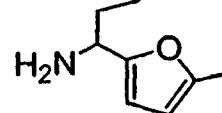
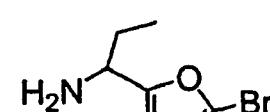
65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 75.76-75.90

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 75.75, y utilizando el procedimiento de reducción indicado, se obtuvieron las siguientes aminas.

5

	Ej. de Aldehído Prep.	Etapa Reductora	Producto	Rendimiento %
10	75.76	D		43
15	75.77	C		36
20	75.78	D		32
25	75.79	C		42
30	75.80	D		56
35	75.81	D		35
40	75.82	C		13
45	75.83	C		42
50				
55				
60				
65				

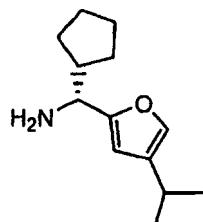
ES 2 321 186 T3

Ej.	de Aldehido	Etapa	Producto	Rendimiento %
5	Prep.	Reductora		
10	75.84	C		39
15	75.85	C		26
20	75.86	C		25
25	75.87	C		14
30	75.88 (34.14)	C		49
35	75.89 (34.13)	C		34
40	75.90	C		44
45				
50				
55				
60				

ES 2 321 186 T3

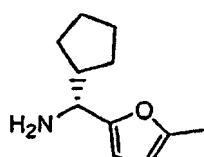
Ej. de Prep.	Aldehido	Etapa Reductora	Producto	Rendimiento %
75.92		C		74
75.93		C		81

25 Ejemplo preparativo 75.200



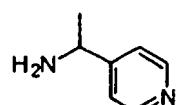
Si se siguiera un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 64, pero utilizando el aldehído del Ejemplo Preparativo 1004A y ciclopentil litio en lugar de etil litio, se podría preparar el aldehído del título.

40 Ejemplo preparativo 75.201



50 Si se siguiera un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 75.200, pero utilizando 5-metilfuranaldehído en lugar del aldehído del Ejemplo Preparativo 1004A, se podría preparar el aldehído del título.

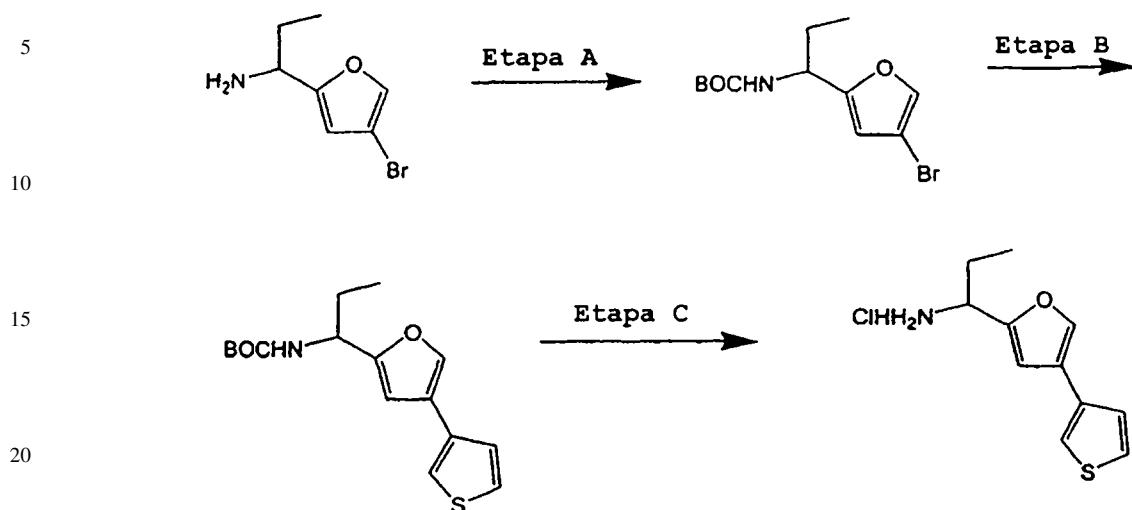
55 Ejemplo preparativo 76



65 El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 76.1



Etapa A

A una solución de la amina del Ejemplo Preparativo 75.90 (2,22 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se le añadió TEA (3,03 ml) seguido de BOC_2O (2,85 g). La mezcla heterogénea se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la reacción ácido cítrico al 10% y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc 10:1) para proporcionar 2,7 g de un aceite (81%).

Etapa B

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo Preparativo 13.4, Etapa A, pero utilizando el producto de la Etapa A anterior (450 mg) y ácido 3-tiofenoborónico (284 mg), se preparó el producto (325 mg, 71%).

Etapa C

Al producto de la Etapa B (325 g) se le añadió HCl 4M en dioxano (1,31 ml) y se dejó agitando durante 1 hr. La reacción se concentró a vacío y se recogió en CH_2Cl_2 y se concentró a vacío de nuevo. Este procedimiento se repitió 5 times para proporcionar un semisólido (89%).

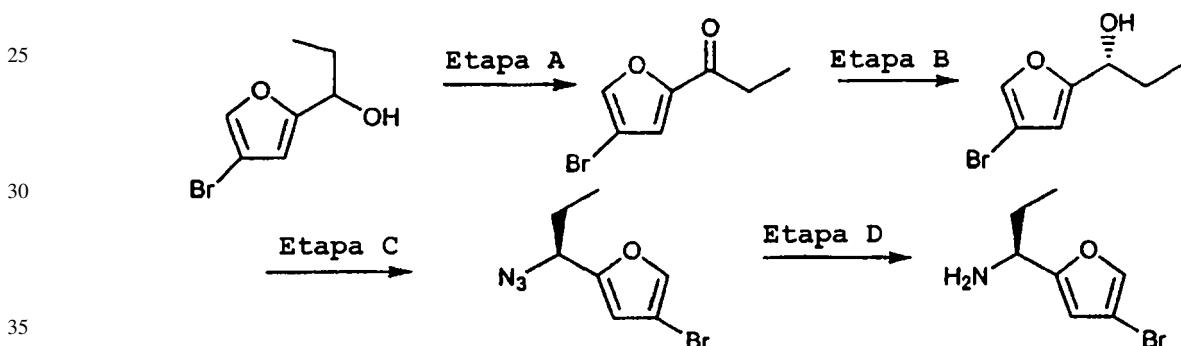
Ejemplo preparativo 76.2-76.3

Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 76.1, pero utilizando los ácidos borónicos asequible comercialmente, se prepararon las aminas indicadas.

Ej. de Prep.	Ácido Borónico	Producto	Rendimiento (%)
76.2	 $\text{B}(\text{OH})_2$		70

Ej. de Prep.	Ácido Borónico	Producto	Rendimiento (%)
76.3	<chem>(HO)2B-c1nc(C)c(O)c1</chem>	<chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)c1cc2c(cc1Br)C(=O)N(C)C2</chem>	35

20 Ejemplo preparativo 76.10



Etapa A

40 El producto del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa A (2,5 g) se hizo reaccionar a través del Ejemplo Preparativo 13.11, Etapa B para producir la cetona (1,93 g, 78%).

45 Etapa B

A una solución de cetona de la Etapa A anterior (500 mg) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió S-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,98 ml) gota a gota seguido de BH₃.Me₂S (1,48 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 hrs y se dejó templando a temperatura ambiente y agitando durante la noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con MeOH (10 ml). Después de agitar durante 20 min, la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 M, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (Hex/EtOAc 4:1) para proporcionar 650 mg de un aceite (89%).

55 Etapa C

El alcohol quiral de la Etapa B anterior se hizo reaccionar a través del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa B para producir la azida.

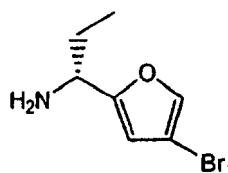
60 Etapa D

La azida de la Etapa C anterior se hizo reaccionar a través del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa C para proporcionar el producto amínico.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 76.11

5



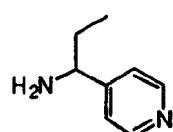
10

El compuesto deseado se preparó como en el Ejemplo Preparativo 76.10, pero utilizando la R-2-metiloxazaborolidina en la etapa B.

15

Ejemplo preparativo 77

20



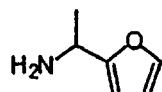
25

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

30

Ejemplo preparativo 78

35

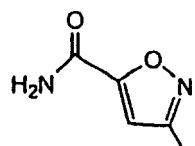


40

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 78.1

45



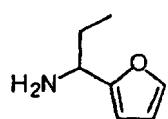
50

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

55

Ejemplo preparativo 79

60

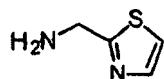


65

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

ES 2 321 186 T3

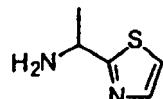
Ejemplo preparativo 80



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646, y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada referencia en la presente memoria como referencia).

10

Ejemplo preparativo 81

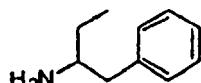


El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646 y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada referencia en la presente memoria como referencia).

20

Ejemplo preparativo 82

25



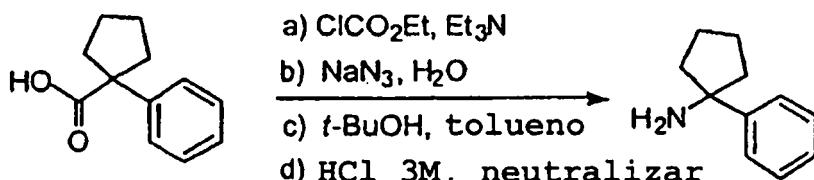
30

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Med. Chem. 1988, 31, 2176-2186 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

35

Ejemplo preparativo 83

40



45

A una solución del ácido carboxílico (1,5 g, 7,89 mmoles) en H_2O /acetona (1:10/12 mL en total) a 0°C se le añadió Et_3N (1,43 mL, 10,3 mmoles) seguido de la adición de cloroformiato de etilo (0,83 mL, 8,68 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 min después de lo cual se añadió gota a gota una solución de NaN_3 (0,77 g, 11,8 mmoles) en H_2O (2 mL). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 1 h a 0°C, después se añadieron agua fría (5 mL) y Et_2O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se añadió tolueno (20 mL), y las capas orgánicas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida hasta un volumen de 20 mL. Se añadió $t\text{-BuOH}$ (5 mL) y la mezcla se sometió a refluo durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo bruto se recogió en HCl 3 M (30 mL) y se calentó a refluo durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). La capa acuosa se enfrió a 0°C y se añadieron lentejas de NaOH sólido hasta que se alcanzó un pH ~12. La capa acuosa se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,78 g (rendimiento 61%) de un aceite [MH^+ 162]. Esta sustancia se utilizó sin purificación adicional.

50

55

Ejemplo preparativo 84

60



65

El análogo ciclopropílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 83.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 85

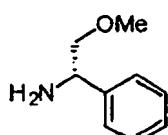
5



10 El análogo ciclohexílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 83.

Ejemplo preparativo 86

15



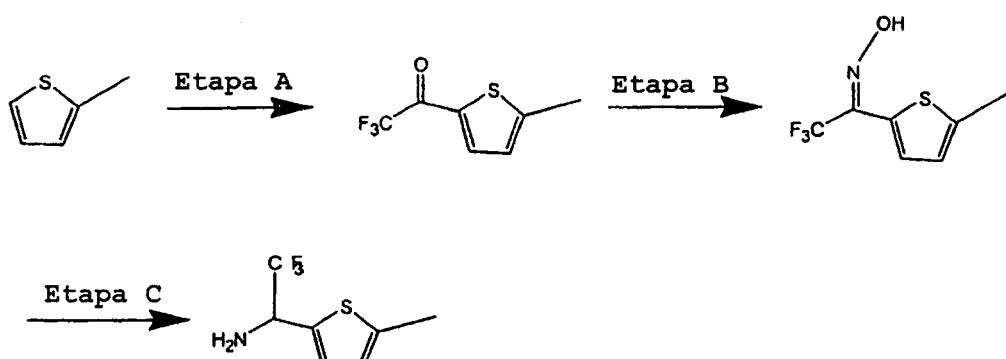
20

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Org. Chem. 1978, 43, 892-898 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

25

Ejemplo preparativo 88.2

30



Etapa A

45

El 2-metiltiopheno (3 g) se disolvió en THF y se enfrió a -40°C. Se añadió gota a gota N-butil litio (2,5 M en hexano, 12,24 ml) y se dejó agitando a -40°C durante 30m in. Se añadió CuBr. (CH₃)₂S (6,29 g) y se dejó templando a -25°C cuando se añadió el anhídrido trifluoroacético (4,32 ml). La reacción se agitó a -15°C durante el fin de semana. La reacción se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 4,59 g de un aceite (78%).

55

Etapa B

60

El producto de la Etapa A (4,58 g), hidrocloruro de hidroxilamina (3 g), acetato de sodio (4,4 g), EtOH (75 ml) y H₂O (7,5 ml) se combinaron y se calentaron a 75°C durante la noche. La reacción se concentró a vacío, se recogió con HCl 1 N, se extrajo con éter, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 4,58 g de producto (93%, MH⁺=210).

65

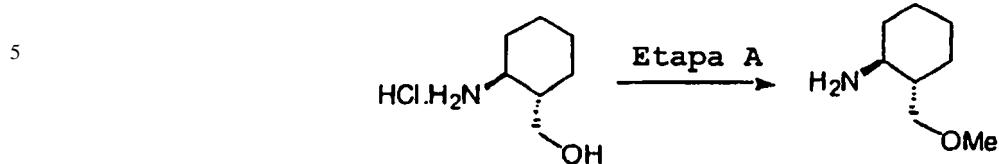
Etapa C

65

El producto de la Etapa B anterior (4,5 g) se disolvió en TFA (40 ml) y se refrigeró a 0°C. Se añadió polvo de Zn (4,2 g) en porciones y la reacción se dejó templando a temperatura ambiente y agitando durante la noche. La reacción se concentró a vacío, se recogió en NaOH 1 N, se extrajo con éter, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 3,43 g del producto (80%).

ES 2 321 186 T3

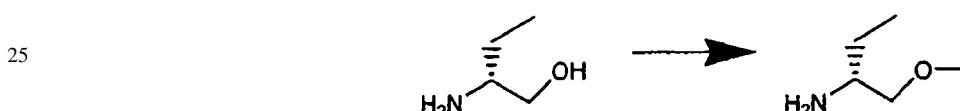
Ejemplo preparativo 89



A una solución de KH (0,45 g, 11,3 mmoles) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se le añadió hidrocloruro de amina (0,85 g, 5,1 mmoles) en porciones para proporcionar una mezcla de reacción heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (12 h) y se añadió gota a gota MeI (0,32 mL, 5,1 mmoles). La mezcla se agitó durante 6 h después de lo cual la mezcla se vertió cuidadosamente en salmuera fría (125 mL). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 25 mL) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto en forma de un aceite. Esta sustancia se llevó en bruto a la etapa de acoplamiento sin purificación o caracterización adicionales.

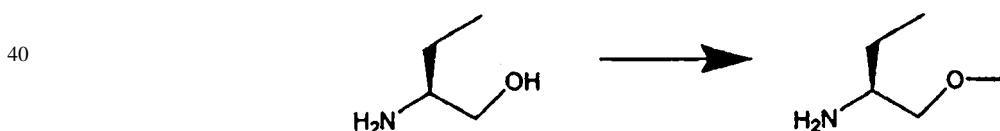
15

20 Ejemplo preparativo 89.1



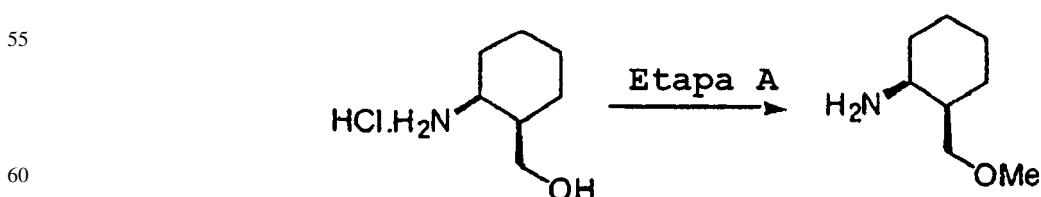
30 A una solución de KH (1,1 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió (R)-2-amino-1-butanol 48 ml gota a gota para proporcionar una mezcla heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (18 hr) y después se añadió gota a gota MeI (1,59 ml). La mezcla se agitó durante 4 hrs después de lo cual se le añadió salmuera. Se extrajo con éter, se secó con K₂CO₃, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1,75 g de un aceite.

35 Ejemplo preparativo 89.2



45 A una solución de KH (1,1 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió (S)-2-amino-1-butanol 48 ml gota a gota para proporcionar una mezcla heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (18 hrs) y después se le añadió gota a gota Met (1,59 ml). La mezcla se agitó durante 4 hr después de lo cual se le añadió salmuera. Se extrajo con éter, se secó con K₂CO₃, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 1,75 g de un aceite.

50 Ejemplo preparativo 90

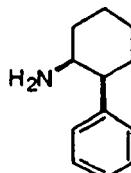


65 El análogo *cis* correspondiente se preparó de una manera análoga utilizando el procedimiento descrito en Ejemplo Preparativo 89. Esta sustancia se utilizó también sin purificación adicional.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 91

5



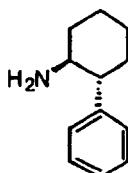
10

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Org. Chem. 1987, 52,4437-4444 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

15

Ejemplo preparativo 92

20



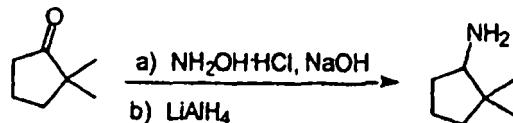
25

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

30

Ejemplo preparativo 93

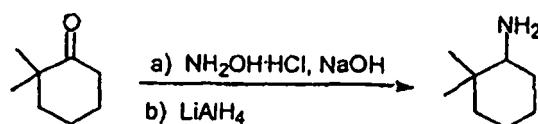
35



40

Ejemplo preparativo 94

45



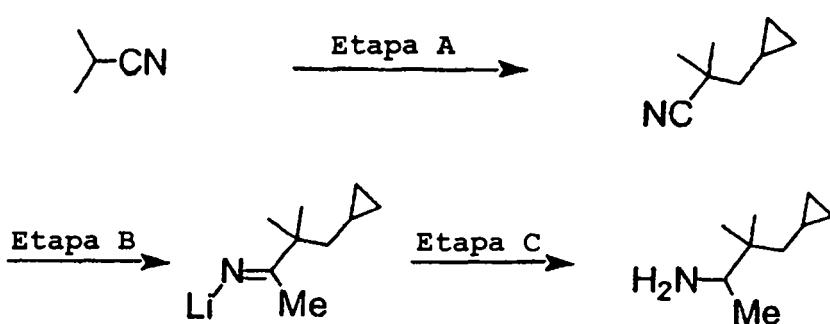
50

La amina deseada se preparó a partir de la cetona correspondiente de acuerdo con los métodos convencionales descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646 y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada uno en la presente memoria como referencia).

55

Ejemplo preparativo 95

60



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (34 mL, 1M en THF) a una solución a -78°C en THF (20 mL) de isobutironitrilo (2,8 mL). Al cabo de 40 min, se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (5 g) y la mezcla se templó y se agitó a 25°C durante la noche. Después de enfriar a 0°C, se añadió HCl 1 M (ac) y la mezcla se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío a 0°C para proporcionar el producto deseado (4,5 g).

10 Etapa B

Se añadió metil litio (17 mL, 1,4 M en Et₂O) al producto de la Etapa A anterior (1,5 g) en Et₂O (anhidro) a 0°C. La mezcla se agitó a 0-25°C durante la noche, después se diluyó con HCl 3 M (ac), se extrajo con CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró a vacío a 0°C y se utilizó directamente en la Etapa C.

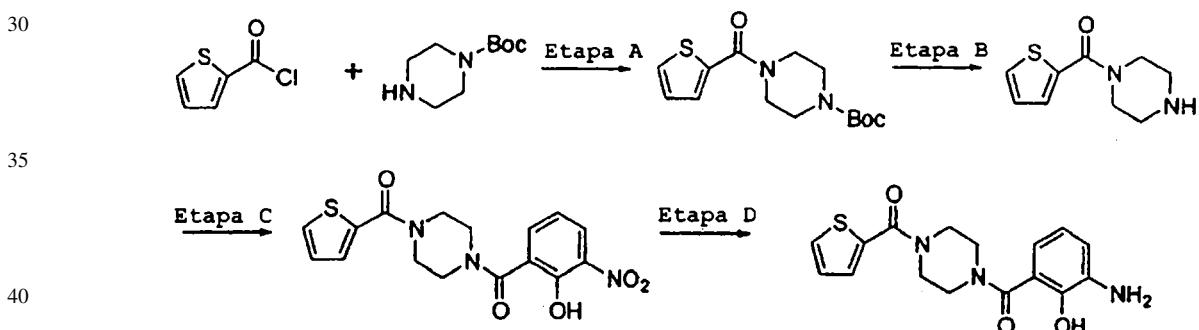
15

Etapa C

El producto de la Etapa B anterior se añadió a una suspensión de NaBH₄ (1,4 g) en isopropanol (50 mL) a 0°C, 20 después la mezcla se agitó a reflujo durante 8 hr y a temperatura ambiente durante 48 hrs. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 min, después se extrajo con éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con HCl 3 M. La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se alcalinizó con NaOH (ac) y se extrajo con CH₂Cl₂. El secado sobre Na₂SO₄ anhidro, la filtración, y la concentración a vacío proporcionaron el compuesto deseado (0,5 g).

25

Ejemplo preparativo 96



Etapa A

45

El cloruro de 2-tiofenocarbonilo (2,0 mL, 18,7 mmoles) se disolvió en 100 mL diclorometano. Después de la adición de diisopropiletilamina (4,1 mL, 23,4 mmoles) y Boc-piperazina (3,66 g, 19,7 mmoles), la mezcla se agitó durante 4 hrs a temperatura ambiente. La mezcla resultante se colocó en agua (500 mL) y se aciduló con HCl 3 N a pH~1. La extracción con diclorometano (2x100 mL) y el secado sobre sulfato de sodio dio como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 1,60 (s, 9H), 3,29 (dd, 4H), 3,69 (dd, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

50

Etapa B

55

La sustancia bruta de la Etapa A se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Después de agitar durante 2 hrs, la mezcla de reacción se colocó en hidróxido de sodio 1 N (400 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) y el secado sobre sulfato de sodio dieron como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la Etapa C sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 2,81 (dd, 4H), 3,63 (dd, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

60

Etapa C

65

La sustancia bruta (3,50 g, 17,8 mmoles) de la Etapa B se disolvió en diclorometano (100 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (18,7 mL, 107 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (3,3 g, 18,0 mmoles), y PyBrOP (10,4 g, 22,3 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de ponerla hidróxido

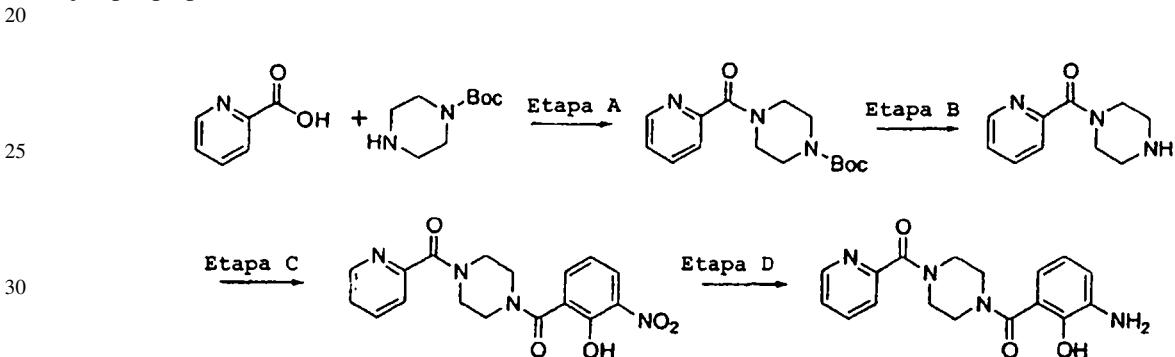
ES 2 321 186 T3

de sodio 1 N(200 mL). La extracción con diclorometano (2x200 mL) separó todo los subproductos de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló con HCl 3 N y se extrajo con posterioridad con diclorometano (3x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas de la extracción con ácido se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y finalmente se purificaron mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (2,31 g, 5 34% a lo largo de 3 etapas). RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,10-8,20 (m, señales dobles debidas a los isómeros E/Z, 6H), 10,82 (s, 1H).

Etapa D

10 El nitrocompuesto (2,3 g, 6,4 mmoles) de la Etapa C se disolvió en metanol (50 mL) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó cuidadosamente con metanol. Finalmente, el producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (1,78 g, 84%). RMN H¹ (300 MHz, 15 d₆-DMSO) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (s ancho, 1H).

Ejemplo preparativo 97



Etapa A

40 El ácido picolínico (3,0 g, 24,3 mmoles) se suspendió en SOCl₂ (15 mL). Después de la adición de dimetilformamida (5 gotas), la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La evaporación del disolvente produjo el cloruro de ácido correspondiente en forma de la sal HCl. Sin purificación adicional, el sólido se suspendió en 120 mL de diclorometano. Despues de la adición de diisopropiletilamina (12,7 mL, 73 mmoles) y Boc-piperazina (4,8 g, 25,5 mmoles), la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se colocó en agua (500 mL) y se extrajo con diclorometano (2x100 mL). El secado sobre sulfato de sodio dio como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la Etapa B sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

45

Etapa B

50 La sustancia bruta de la Etapa A se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se colocó en hidróxido de sodio 1 N(400 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) y el secado sobre sulfato de sodio dieron como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la Etapa C sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 2,77 (dd, 2H), 2,83 (dd, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,64 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

55

Etapa C

60 La sustancia bruta (1,35 g, 7,06 mmoles) de la Etapa B se disolvió en diclorometano (50 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (3,7 mL, 21,2 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (1,36 g, 7,41 mmoles), y PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de colocarla en hidróxido de sodio 1 N (300 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) separó cualquier producto de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló con HCl 3 N. El ajuste del pH con una solución saturada de carbonato de sodio hasta casi la neutralidad precipitó el compuesto deseado de la solución. La fase acuosa se extrajo con posterioridad con diclorometano (3x 100 mL). Las capas orgánicas concentradas de la extracción neutra se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y finalmente se purificaron mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 65 20/1) para proporcionar el producto deseado (1,35 g, 16% a lo largo de 3 etapas). RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,30-3,95 (m, 8H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

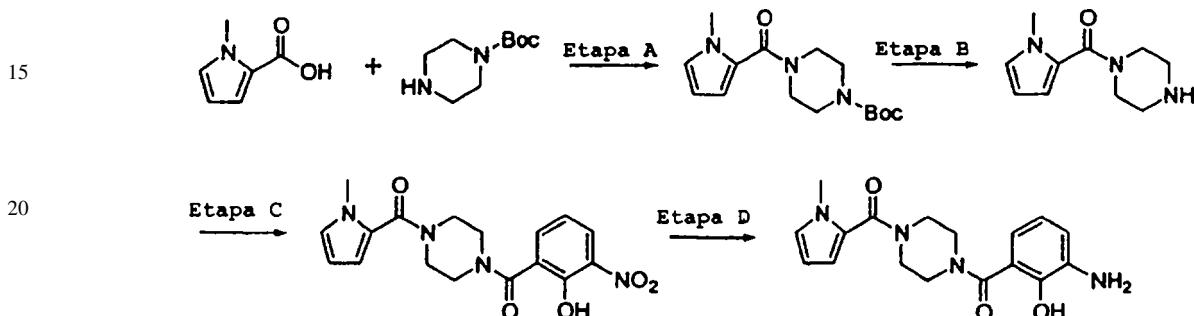
ES 2 321 186 T3

Etapa D

El nitrocompuesto (1,35 g, 3,79 mmoles) de la Etapa C se disolvió en metanol (60 mL) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó cuidadosamente con metanol. Finalmente, el producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante chromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el producto deseado (1,10 g, 89%). RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,50-3,85 (m, 8H), 6,47 (dd 1H), 6,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

10

Ejemplo preparativo 98



Etapa A

El ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico (2,5 g, 20,0 mmoles) se disolvió en diclorometano (50 mL). Después de la adición de PyBrOP (16,3 g, 35,0 mmoles), diisopropiletilamina (14,0 mL, 73,0 mmoles) y Boc-piperazina (5,5 g, 30,0 mmoles), la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de colocarla en hidróxido de sodio 1 N(200 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) separó todos los subproductos de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló con HCl 3 N. El ajuste del pH con una solución saturada de carbonato de sodio casi hasta la neutralidad precipitó el compuesto deseado. La fase acuosa se extrajo con posterioridad con diclorometano (3x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas de la extracción neutra se secaron sobre sulfato de sodio. La eliminación del disolvente dio como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la Etapa B sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 1,59 (s, 9H) 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

40

La sustancia bruta de la Etapa A se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano (75 mL, 4/1). Después de agitar durante 3 hrs, la mezcla de reacción se colocó en hidróxido de sodio 1 N(400 mL). La extracción con diclorometano (3x100 mL) y el secado sobre sulfato de sodio dieron como resultado un producto suficientemente puro que se utilizó en la Etapa C sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 2,79 (dd, 4H), 3,62 (dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

45

Etapa C

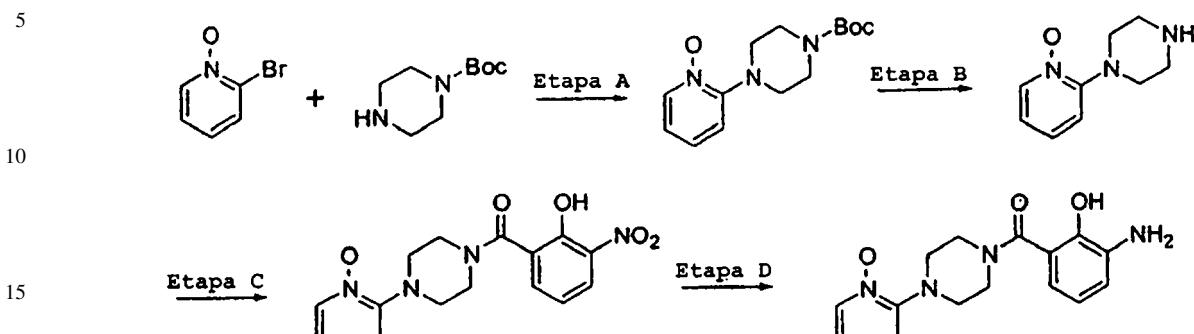
50 La sustancia bruta (3,15 g, 16,3 mmoles) de la Etapa B se disolvió en diclorometano (100 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (8,5 mL, 49,0 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (3,13 g, 17,1 mmoles), y PyBrOP (9,11 g, 19,6 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de colocarla en hidróxido de sodio 1 N(400 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) separó todos los productos de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló cuidadosamente con HCl 3 N hasta que el color de la solución cambió de naranja a amarillo y el compuesto deseado precipitó de la solución. La fase acuosa se extrajo con posterioridad con diclorometano (3x 100 mL). Las capas orgánicas concentradas de la extracción con ácido se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar el producto deseado. RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,35-3,85 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,83 (s, 2H).

60

Etapa D

65 El nitrocompuesto bruto de la Etapa C se suspendió en metanol (60 mL) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó cuidadosamente con metanol. El producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante chromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (2,61 g, 40% para 4 etapas). RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,45-4,80 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,17 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,01 (d, 1H).

Ejemplo preparativo 99



Etapa A

Se calentaron hidrocloruro de N-oxido de 2-bromopiridina (1,13 g, 5,37 mmoles) y Boc-piperazina (1,50 g, 8,06 mmoles) a 80°C en piridina (10 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se colocó en agua (300 mL) y después se extrajo con diclorometano (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y finalmente se purificaron mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (500 mg, 33%).

RMN H¹ (300 MHz, d-CDCl₃) 1,60 (s, 9H), 3,46 (dd, 4H), 3,78 (dd, 4H), 6,99 (m, 2H), 7,37 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Etapa B

El producto purificado (500 mg, 1,79 mmoles) se agitó durante 30 min con HCl 4 N/dioxano (15 mL). La evaporación del disolvente produjo la amina bruta (465 mg) en forma de una sal de HCl múltiple que se utilizó en la Etapa C sin purificación adicional.

RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,38 (m, 4H), 4,81 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

Etapa C

La sustancia bruta (370 mg, 1,48 mmoles) de la Etapa B se suspendió en diclorometano (20 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,8 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (406 mg, 2,22 mmoles), y PyBrOP (1,21 g, 2,59 mmoles), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de colocarla en hidróxido de sodio 1 N (50 mL). La extracción con diclorometano (2x50 mL) separó todos los productos de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló cuidadosamente (pH-4-5) con HCl 3 N y se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Las capas orgánicas concentradas de la extracción con ácido se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (330 mg, 65%).

LCMS calculado: 344,1, encontrado: (M+1)⁺ 345,1

55

Etapa D

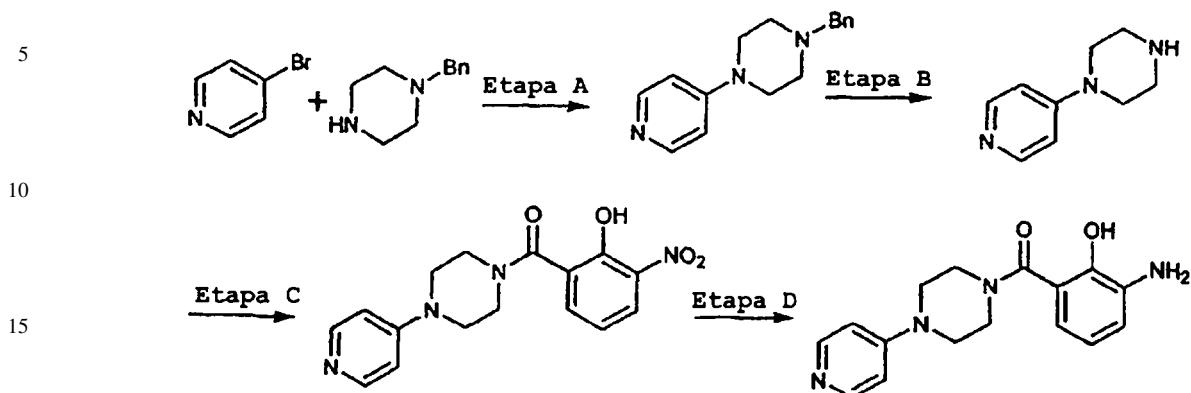
El hidrosulfito sódico (1,05 g) se disolvió en agua (3,0 mL) para producir una solución 1,5N. La adición de dioxano 3,0 mL estuvo seguida de la inyección de hidróxido de amonio conc. (0,60 mL, producen una concentración 1,0 N). Después de la adición del nitrocompuesto (100 mg, 0,29 mmoles), la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hrs. Con posterioridad, el disolvente se separó y el residuo se suspendió en diclorometano/metanol (10/1). La filtración a través de Celite separó muchas de las sales. La purificación final mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 5/1) proporcionó el producto deseado (68 mg, 75%).

65

LCMS calculado: 314,14, encontrado: (M+1)⁺ 315,1.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 100



20 Etapa A

El hidrocloruro de 4-bromopiridina (3,0 g, 15,4 mmoles) se disolvió en agua (15 mL). Después de la adición de N-bencilpiperazina (14,8 mL, 85,0 mmoles) y 500 mg de sulfato de cobre, la mezcla de reacción se calentó durante la noche a 140°C. El producto resultante se extrajo con éter (5x75 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación final mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1) proporcionó el producto deseado (2,16 g, 55%). RMN H¹ (300 MHz, d-CDCl₃) 2,68 (dd, 4H), 3,45 (dd, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,38 (d, 2H).

30 Etapa B

La bencilamina (2,16 g, 8,54 mmoles) de la Etapa A, formiato de amonio (2,71 g, 43,0 mmoles) y Pd (C) (10%, 1,0 g) se suspendieron en metanol (50 mL) y se sometieron a refljo durante 3 hrs. El paladio se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El producto suficientemente puro se utilizó en la Etapa C sin purificación adicional. RMN H¹ (300 MHz, d-CDCl₃) 2,48 (s ancho, 1 H), 3,13 (dd, 4H), 3,41 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (d, 2H).

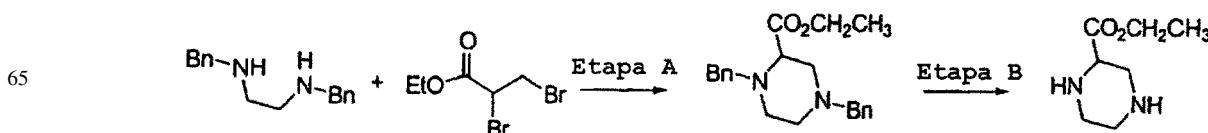
Etapa C

40 La sustancia bruta (1,15 g, 7,06 mmoles) de la Etapa B se disolvió en diclorometano (50 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (4,7 mL, 42,4 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (1,94 g, 10,6 mmoles), y PyBrOP (5,78 g, 12,3 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de colocarla en hidróxido de sodio 1 N (300 mL). La extracción con diclorometano (2x100 mL) separó todos los productos de PyBrOP. La fase acuosa se aciduló cuidadosamente a pH ~ 5-6 con HCl 3 N y se extrajo con diclorometano (3x 100 mL). Las capas orgánicas concentradas de la extracción neutra se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, y finalmente se purificaron mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1) para proporcionar el producto deseado (850 mg, 37% durante 2 etapas).

50 Etapa D

55 El nitrocompuesto (850 mg, 2,59 mmoles) de la Etapa C se disolvió en metanol (40 mL) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó cuidadosamente con metanol. Finalmente, el producto filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol/NH₄OH = 10/1/0,1) para proporcionar el producto deseado (650 g, 84%). RMN H¹ (300 MHz, d₆-DMSO) 3,40-3,75 (m ancho, 8H), 6,49 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

60 Ejemplo preparativo 101



ES 2 321 186 T3

Etapa 1

La N,N'-dibencil-etano-1,2-diamina (20 mL, 0,0813 moles), trietilamina (22,66 mL, 0,1626 moles) y benceno (100 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo. Se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido 5 2,3-dibromo-propiónico (11,82 mL, 0,0813 moles) en benceno (50 mL). La solución se sometió a reflujo durante la noche y se controló mediante TLC(acetato de etilo/hexano al 20%). La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró y se lavó con benceno. El producto filtrado se concentró, después se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 15%). El producto se aisló en forma de un aceite (25,42 g, 0,0752 moles, 92%). MS: calculado: 338,20, encontrado: 339,2.

10 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,23 (t, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,42 (d, 1 H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (d, 1 H), 4,17 (m, 2H), 7,27 (m, 10H).

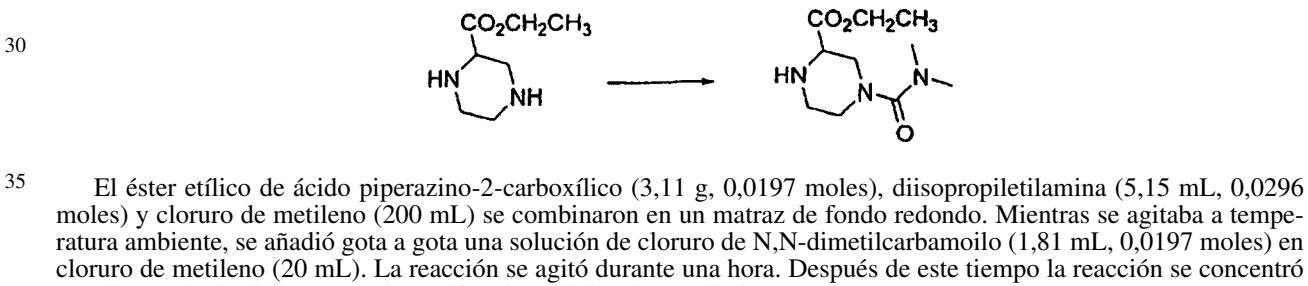
15 Etapa 2

En un recipiente agitador Parr, se combinaron el éster (25,43 g, 0,075 moles) y metanol (125 mL). El recipiente se purgó con argón y se añadió catalizador de paladio (5% sobre carbono, 2,5 g). El sistema se sacudió en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La TLC(acetato de etilo/hexano al 20%) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró y el producto se aisló en forma de un sólido (11,7 g, 0,074 moles, 98%).

20 MS: calculado: 158,11, encontrado: 159,2 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,27 (t, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1 H), 4,18 (m, 2H).

25

Ejemplo preparativo 102



40

MS: calculado: 229,14, encontrado: 230,1.

45 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (c, 2H).

50

Ejemplo preparativo 103-104

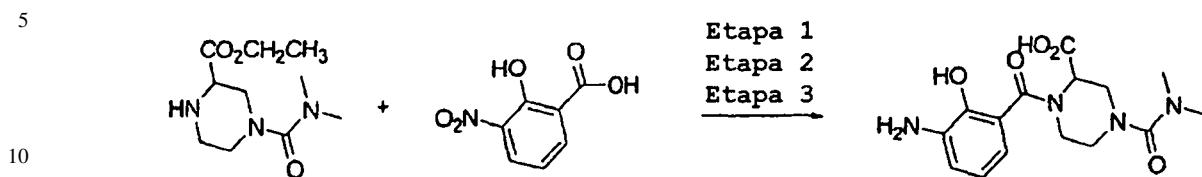
Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo Preparativo 102, se prepararon los productos enumerados en la tabla siguiente utilizando el cloruro asequible comercialmente mostrado y el éster etílico de ácido piperazino-2-carboxílico del Ejemplo Preparativo 101.

55

Ejemplo	Cloruro	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99 2. 237,1
104			1. 62 2. 253,1

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 105



Etapa 1

Se combinaron ácido 3-nitrosalicílico (3,61 g, 0,0197 g), DCC(2,03 g, 0,0099 moles) y acetato de etilo (130 mL) en un matraz de fondo redondo y se agitó durante 15 min. Se añadió éster etílico de ácido 4-dimetilcarbamoi-piperazino-2-carboxílico (4,51 g, 0,0197 g), y la reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, después se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó una vez con hidróxido de sodio 0,1 N. La fase acuosa se volvió a extraer una vez con diclorometano. La fase acuosa se aciduló y se lavó tres veces con acetato de etilo. La fase acuosa se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol/DCM al 5%).

MS: calculado: 394,15, encontrado: 395,0.

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,32 (t, 3H), 2,86 (m, 7H), 3,15 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 8,20 (m, 1H), 10,86 (s ancho, 1H).

Etapa 2

El éster etílico de ácido 4-dimetilcarbamoi-1- (2-hidroxi-3-nitro-benzoil)-piperazino-2-carboxílico (0,80 g, 0,002 moles) y metanol (50 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo. El sistema se purgó con argón. A la solución se le añadió paladio sobre carbono al 5% (~100 mg). El matraz se purgó con hidrógeno y se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. La sustancia se concentró después se purificó mediante cromatografía en columna (metanol/DCM 6%). El producto aislado (0,74 g, 0,002 moles, 100%).

MS: calculado: 364,17, encontrado: 365,1.

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,27 (t, 3H), 2,85 (m, 8H), 3,18 (1 H), 3,45 (m, 3H), 4,19 (m, 3H), 3,90 (m, 3H).

Etapa 3

El éster etílico de ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-benzoil)-4-dimetilcarbamoi-piperazino-2-carboxílico (0,74 g, 0,002 moles) se suspendió en una solución de dioxano (10 mL) y agua (10 mL). Se añadió hidróxido de litio (0,26 g, 0,0061 moles) y la mezcla se agitó durante dos horas. La solución se aciduló a pH=6 con HCl 3 N después se extrajo con butanol. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

MS: calculado: 336,14, encontrado: 337,1.

RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 106-107

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 105, se prepararon los productos enumerados en la tabla siguiente utilizando la amina del Ejemplo Preparativo indicado y ácido 3-nitrosalicílico.

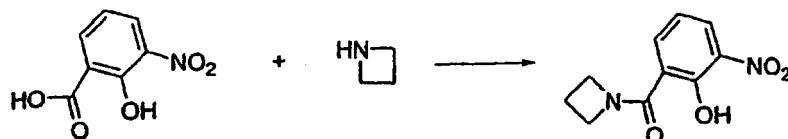
5

Ejemplo	Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Observación
106	103		1. 91 2. No observado 3. Se utilizó níquel Rainey en la Etapa 2
107	104		1. 24 2. 360,0 3. Para la Etapa 1 se utilizó PyBrop/DIEA en DCM

35

Ejemplo preparativo 108

40



45

Etapa A

El ácido 3-nitrosalicílico (1,0 g, 5,5 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (20 mL). Se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,568 g, 2,8 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos y se enfrió a 0°C. Durante este tiempo se formó un precipitado. Se añadió azetidina (0,39 mL, 5,8 mmoles) se y la reacción se agitó durante la noche y se dejó templando a temperatura ambiente. Después de este tiempo la reacción se enfrió a 0°C y se filtró. El sólido recogido se lavó con acetato de etilo helado. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Hex al 80%) para proporcionar el producto (476 mg, 39,0%).

55

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1 H), 12,88 (m, 1 H) ppm.

60

Etapa B

65



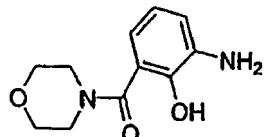
ES 2 321 186 T3

El nitrocompuesto (0,48 g, 2,1 mmoles) del Ejemplo Preparativo 32, Etapa A se disolvió en metanol (25 ml) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto (344 mg, 90%). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ2,52 (m, 2H), 4,57 (s ancho, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (s ancho, 1 H) ppm.

5

Ejemplo preparativo 109

10



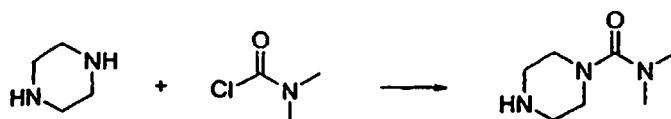
15

Esencialmente de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo Preparativo 108 anterior, se obtuvo el producto de morfolino-amina.

20

Ejemplo preparativo 110

25



30

La piperazina (4,9 g, 0,057 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL). Se añadió gota a gota cloruro de N,N'-dimetilcarbamilo (1,0 mL, 0,011 moles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora. Después de este tiempo se añadió hidróxido de potasio 1 N (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto, sin purificación adicional, en forma de un aceite (1,16 g, 13%).

35

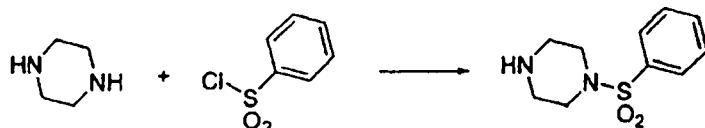
RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,95 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

MS: calculado: 157,12, encontrado: 158,1.

40

Ejemplo preparativo 111

45



50

La piperazina (4,9 g, 0,057 moles) se disolvió en HCl 1 N (100 mL). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenilsulfonilo (1,45 mL, 0,011 moles) en acetonitrilo (25 mL) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución se alcalinizó después con hidróxido de potasio 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones de diclorometano se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto, sin purificación adicional, en forma de un sólido (1,22 g, 9,4%).

55

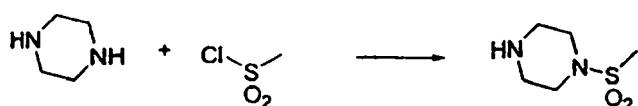
RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).

MS: calculado: 226,08, encontrado: 227,1.

60

Ejemplo preparativo 112

65



ES 2 321 186 T3

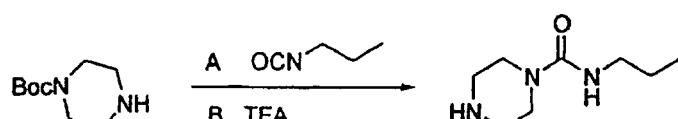
La piperazina (4,9 g, 0,057 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL). Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,85 mL, 0,011 moles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos. Despues de este tiempo se añadió hidróxido de potasio 1 N(200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto, sin purificación adicional, en forma de un sólido (1,07 g, 11%).

5 RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

10 MS: calculado: 164,06, encontrado: 165,1.

Ejemplo preparativo 113

15



20

Etapa A

La Boc-piperazina (3,0 g, 0,0161 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL). Se añadió isocianato de propilo (1,51 mL, 0,0161 moles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche. Despues de este tiempo la reacción se diluyó con se añadió hidróxido de potasio 1 N(200 mL) y se extrajo seis veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto en forma de un sólido.

30

Etapa B

El producto de Etapa A anterior, se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano al 30% y se agitó durante la noche. Despues de este tiempo se añadió a la reacción una solución de hidróxido de potasio 1 N(200 mL). La capa acuosa se extrajo a total de seis veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto (1,37 g, 50%).

35

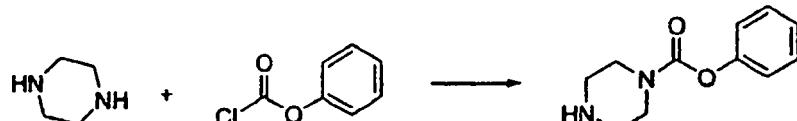
RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 0,92 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,61 (s ancho, 1H).

40

MS: calculado: 171,14, encontrado: 172,0.

Ejemplo preparativo 114

45



50

La piperazina (4,9 g, 0,0569 moles) se disolvió en HCl 1 N(70 mL). Se añadió gota a gota una solución de cloroformiato de fenilo (1,43 mL, 0,0114 moles) en acetonitrilo (25 mL) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos. Despues de este tiempo la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La solución se alcalinizó despues con hidróxido de potasio 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fracciones en diclorometano se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto, sin purificación adicional, en forma de un sólido (2,12 g, 18%).

55

RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H).

60

MS: calculado: 206,24, encontrado: 207,1.

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 115-117

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 112, se prepararon los productos enumerados en la tabla siguiente utilizando el cloroformiato mostrado asequible comercialmente y piperazina.

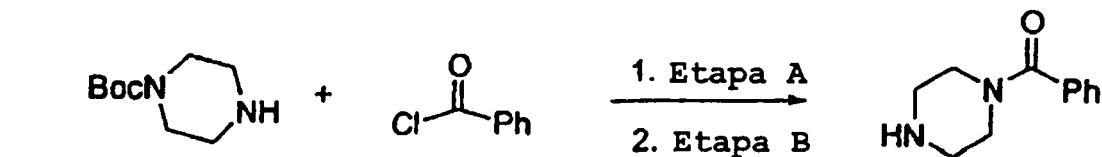
5

Ejemplo	Cloroformiato	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
115			1. 54 2. 144, 9
116			1. 17 2. 173, 0
117			1. 69 2. 173, 0

Ejemplo preparativo 118

35

40



Etapa A

La Boc-piperazina (3,01 g, 0,0161 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL) junto con diisopropiletilamina (5,61 mL, 0,0322 moles). Se añadió gota a gota a la solución cloruro de benzoilo (1,87 mL, 0,0161 moles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante varias horas. Después de este tiempo la reacción se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH/DCM al 10%). El producto protegido con Boc se aisló en forma de un sólido (5,21 g).

50

RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 3,45 (m, 8H), 7,41 (m, 5H).

MS: calculado: 290,16, encontrado: 290,8.

55

Etapa B

El producto de la Etapa A anterior, se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano al 50% y se agitó durante la noche. Después de este tiempo la reacción se diluyó con hidróxido de potasio 1 N (200 mL) y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo después seis veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto (2,93 g).

60

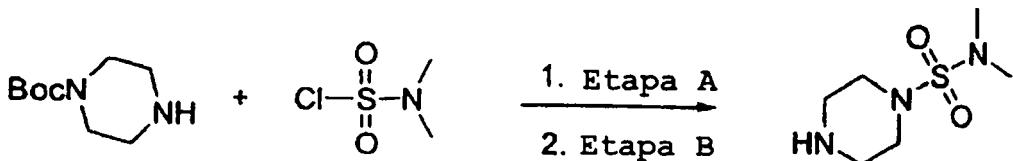
RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).

65

MS: calculado: 190,11, encontrado: 191,1.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 119



Etapa A

La Boc-piperazina (3,0 g, 0,0161 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL) junto con diisopropiletilamina (3,1 mL, 0,0177 moles). Se añadió gota a gota cloruro de N,N'-dimetilsulfamoilo (1,73 mL, 0,0161 moles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante varias horas. Después de este tiempo la reacción se diluyó con agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo seis veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto, sin purificación adicional, en forma de un sólido (4,53 g).

20 RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).

MS: calculado: 293.14, encontrado: 194.1 ($M\text{-Boc}$)⁺.

25

Etapa B

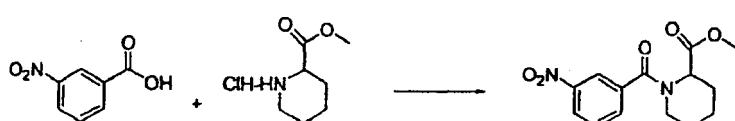
El producto de la Etapa A anterior, se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano al 30% y se agitó durante la noche. Después de este tiempo la reacción se diluyó con agua y se utilizó hidróxido de potasio 1 N para alcalinizar ligeramente la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo a total de siete veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la concentración proporcionaron el producto (2,96 g).

RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz) 2,03 (s, 1 H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

MS: calculado: 193,09, encontrado: 194,1.

Ejemplo preparativo 120

Etapa A



Esencialmente de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 105, Etapa 1, utilizando ácido 3-nitrobenzoico en lugar de ácido 3-nitrosalíclico, se preparó el éster metílico producto.

50 Etapa B



El éster metílico (1,79 g, 6,1 mmoles) de la Etapa A anterior, se disolvió en dioxano/agua (20 mL/15 mL) a temperatura ambiente. Se añadió a la solución hidróxido de litio (0,258 g, 6,2 mmoles). Al cabo de unas pocas horas se añadió más hidróxido de litio (0,128 g, 3,0 mmoles) y la reacción se agitó durante otra hora. Después de este tiempo la reacción se concentró y después se recogió en agua. La solución se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se aciduló después y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Producto se aisló mediante cromatografía en columna (EtOAc/Hex al 95%, HOAc al 0,05%) para proporcionar el producto (1,66 g, 98%).

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,44 (m, 1 H) 3,32 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1 H), 8,32 (m, 2H), 10,04 (s ancho, 1H ppm).

ES 2 321 186 T3

Etapa C

5



El nitrocompuesto se disolvió en un exceso de metanol (20 mL) y se cubrió con un manto de argón. Se añadió paladio sobre carbono al 5% (catalítico) y se ancló un balón de hidrógeno al matraz. La atmósfera del sistema se purgó a vacío y se remplazó por hidrógeno. etapa se repitió durante un total de tres veces. La reacción se agitó después en hidrógeno durante la noche. Después de este tiempo se retiró el balón y la solución se filtró a través de celite enjuagando después varias veces con metanol. El producto filtrado se concentró y se secó en la línea de vacío para proporcionar la anilina producto deseada (1,33 g, 90%).

15

RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1 H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1 H) 3,18 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (s ancho, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H)ppm.

20

Espectro de Masas, calculado: 248, encontrado: 249,1 (M+1)⁺

20

Ejemplos preparativos 121-123

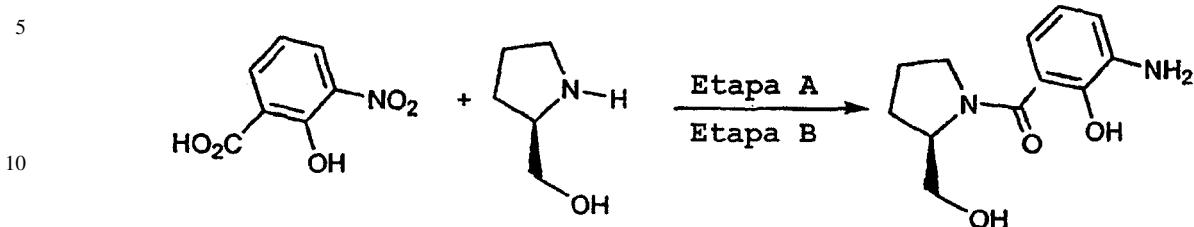
Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo Preparativo 120, pero utilizando la amina asequible comercialmente y el ácido benzoico indicado, se obtuvieron los productos intermedios de la tabla siguiente.

Ej.	Ácido Carboxílico	Amina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Observación
121				1. 21 2. 251,0
122				1. 21 2. 265,0 3. Etapa B omitida
123				1. 15 2. 264,0 3. Etapa B omitida

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 124



20 El ácido 3-nitrosalicílico (500 mg, 2,7 mmoles), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (563 mg) y acetato de etilo (10 mL) se combinaron y se agitaron durante 10 min. Se añadió (*R*)-(-)-2-pirrolidinmetanol (0,27 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró y se purificó directamente o se lavó con NaOH 1 N. La fase acuosa se aciduló y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en placa preparativa (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 5% saturado con AcOH) proporcionaron el compuesto deseado (338 mg, 46%, MH⁺ = 267).

25 Etapa B

30 El producto de la Etapa A anterior se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 4% saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (129 mg, 43%, MH⁺=237).

35 (Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 125-145

Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo Preparativo 124, pero utilizando la amina asequible comercialmente o la amina del Ejemplo Preparativo indicado y ácido 3-nitrosalicílico, se obtuvieron los productos de la tabla siguiente.

Ej.	Amina Asequible Com./Del Ej. de Prep.	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
125			1. 37 2. 298,1
126			1. 31 2. 310,1
127			1. 68 2. 294,1
128			1. 54 2. 365,9
129			1. 45 2. 316,1
130	110		1. 59 2. 293,1
131	111		1. 32 2. 362,0

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina Asequible Com./Del Ej. de Prep.	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
10	132 114		1. 36 2. 342,0
20	133 112		1. 65 2. 300,0
30	134		1. 48 2. 321,1
40	135		1. 50 2. 300,1
45	136		1. 56 2. 299,2
50	137 115		1. 79 2. 280,1
55	138 116		1. 64 2. 307,1

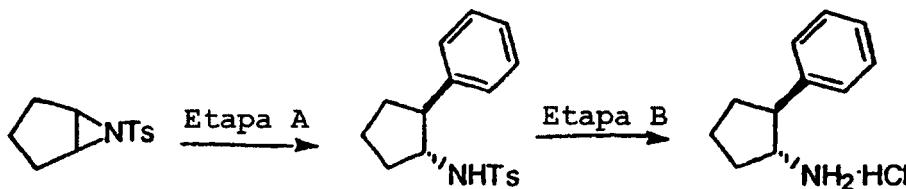
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina Asequible Com./Del Ej. de Prep.	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
139			1. 73 2. 304, 2
140			1. 34 2. 264, 0
141	117		1. 40 2. 307, 1
142	113		1. 91 2. 307, 1
143	118		1. 9, 0 2. 326, 0
144	119		1. 42 2. 329, 0
145			1. 6, 5 2. 236, 1

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 146

5



10

Etapa A

A una solución de tosilaziridina (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6844-6845, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) (0,5 g, 2,1 mmoles) y Cu(acac)₂ (55 mg, 0,21 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió PhMgBr (3,5 ml, 3,0 M en THF) diluido con THF (8 mL) gota a gota a lo largo de 20 min. Se dejó que la solución resultante se templara gradualmente a rt y se agitó durante 12 h. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (5 mL), y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para proporcionar 0,57 g (rendimiento 86%) de un sólido. La tosilamina purificada se recogió directamente para la siguiente etapa.

Etapa B

A una solución de tosilamina (0,55 g, 1,75 mmoles) en NH₃ (20 mL) a -78°C se le añadió sodio (0,40 g, 17,4 mmoles). La solución resultante se agitó a -78°C durante 2 h después de lo cual la mezcla se trató con NH₄Cl sólido y se dejó que se templara a rt. Una vez que se separó mediante ebullición el NH₃, la mezcla se repartió entre agua (10 mL) y CH₂Cl₂ (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (NaSO₄), y se concentraron a presión reducida hasta un volumen de ~20 mL. Se añadió HCl 4 N en dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo bruto resultante se recristalizó en EtOH/Et₂O para proporcionar 0,30 g (87% rendimiento) de un sólido.

Ejemplos preparativos 147-156.10

35

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 146 pero utilizando las tosilaziridinas requisito y los reactivos de Grignard enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes hidrocloruros de amina racémicos producto.

40

Ej. de Prep.	Tosil-aziridina	Reactivos de Grignard	Hidrocloruro de amina	Rendimiento (%)
147		MeMgBr		19
148		EtMgBr		56
149		<i>n</i> -PrMgBr		70
150		<i>i</i> -PrMgCl		41
151		BnMgCl		61

ES 2 321 186 T3

	Ej. de Prep.	Tosil-aziridina	Reactivos de Grignard	Hidrocloruro de amina	Rendimiento (%)
5	152		MeMgBr		61
10	153		EtMgBr		66
15	154		n-PrMgBr		80
20	155		i-PrMgBr		27
25	156		BnMgCl		79
30	156.1		MgBr		52
35	156.2		MgBr		49
40	156.3		BrMg		61
45					
50					
55					
60					

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Tosil- aziridina	Reactivos de Grignard	Hidrocloruro de amina	Rendimiento (%)
156.4				57
156.5				64
156.6				64
156.7				45
156.8				23
156.9				40
156.10				15

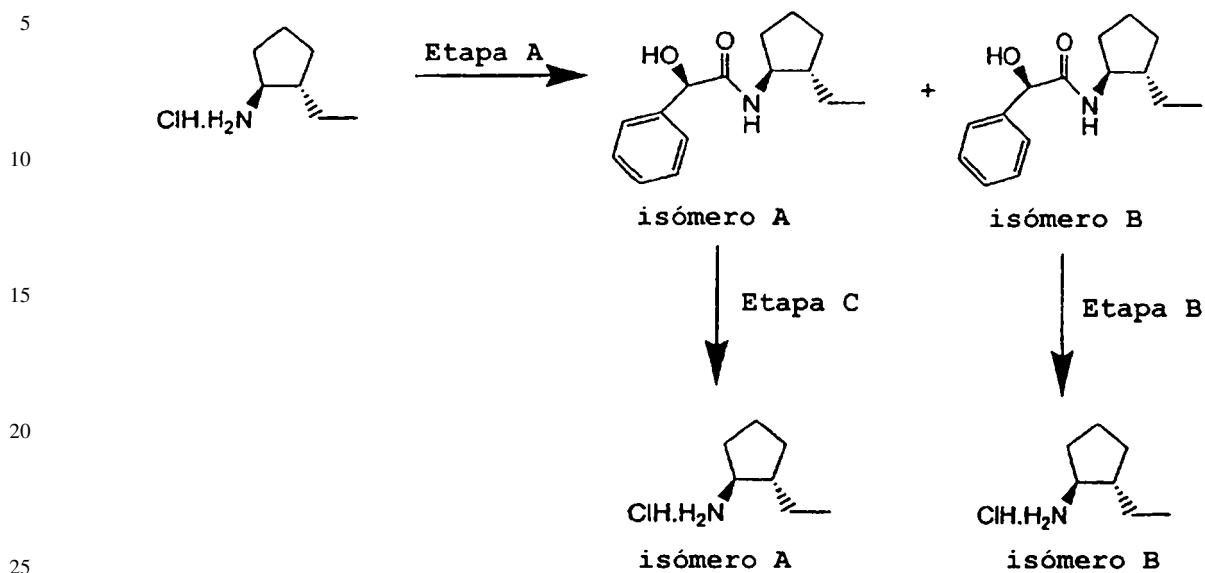
55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 156.11



Etapa A

30 A una solución de la amina (118 mg) del Ejemplo Preparativo 148 en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió trietilamina (120 μl), ácido R-Mandélico (164 mg), DCC(213 mg) y DMAP (8,8 mg)y se dejó agitando durante 40 hrs. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con cloruro de amonio saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en placa preparativa (Hex/EtOAc 4:1) para proporcionar ambos isómeros (A, 86 mg, 45%) (B, 90 mg, 48%).
35

Etapa B

40 Al isómero B (90 mg) anterior en dioxano (5 ml) se le añadió H_2SO_4 6M (5 ml). La reacción se calentó a 80°C a lo largo del fin de semana. Se añadió NaOH 2M para alcalinizar la reacción y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se agitó en HCl 4 N en dioxano durante 30 min, se concentró a vacío y se recristalizó en EtOH/éter para proporcionar 55 mg de producto (98%).

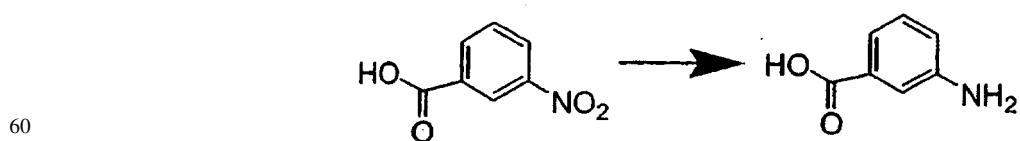
45

El isómero A (86 mg) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Etapa B anterior para producir la sal de amina.

50

Ejemplo preparativo 156.12

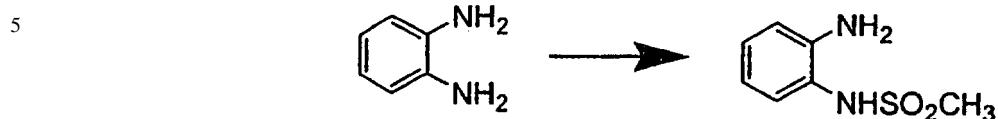
55



65 El nitrocompuesto anterior se redujo siguiendo el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B.

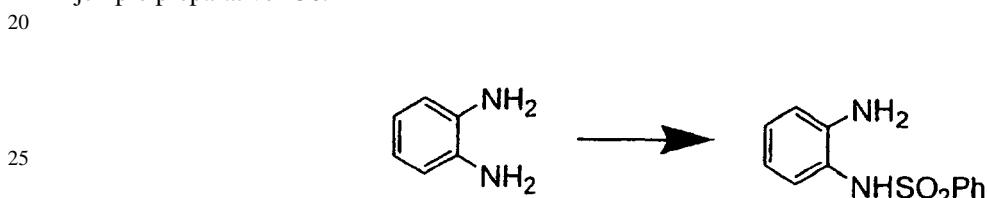
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 156.13



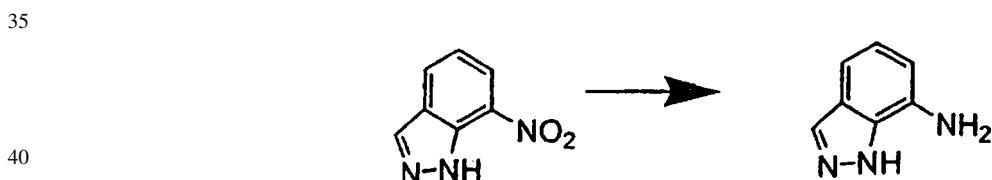
A una solución de 1,2-fenilendiamina (1,5 g) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0°C se le añadió TEA (2,91 ml), seguido de la adición gota a gota de MeSO_2Cl (1,07 ml). La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl 1 M y las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó $\text{pH}=11$ con NaOH sólido, se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa acuosa alcalinizada se neutralizó después utilizando HCl 3 N y se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 1,8 g de producto (71%).

Ejemplo preparativo 156.14



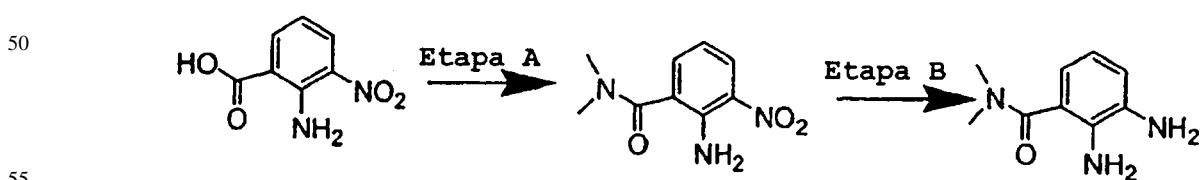
El compuesto anterior se preparó utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.13, pero 30 utilizando PhSO_2Cl .

Ejemplo preparativo 156.15



El nitrocompuesto se redujo siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B.

Ejemplo preparativo 156.16



Etapa A

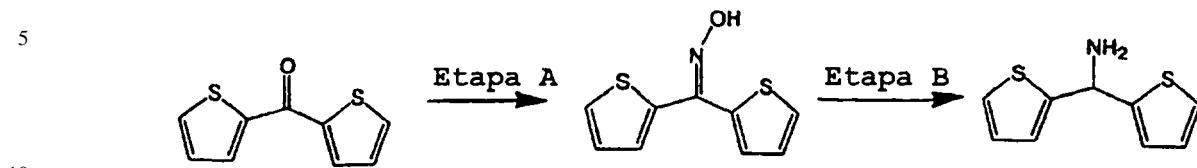
60 El ácido conocido (410 mg) anterior (J. Med. Chem. 1996, 34,4654, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa A para producir 380 mg de un aceite (80%).

65 Etapa B

La amida (200 mg) anterior se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B para producir 170 mg de un aceite (100%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 156.17



Etapa A

15 A una solución de la cetona (500 mg) en EtOH/agua (3:1, 4 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrocloruro de hidroxilamina (214 mg) seguido de NaOH para proporcionar una mezcla heterogénea. La reacción no se completó de manera que se añadió otro equivalente de hidrocloruro de hidroxilamina y se sometió a refluxo durante la noche. La reacción se enfrió a 0°C y se trató con HCl 3 N y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir 500 mg de producto (92%).

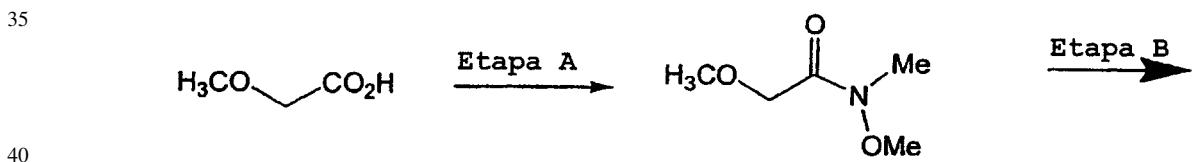
20

Etapa B

25 A una solución de la oxima (300 mg) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió LiAlH₄ (266 mg) en porciones. La solución heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 14 hrs y después se sometió a refluxo durante 8 hrs. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron a la reacción agua, NaOH 2M, agua y éter. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se trató con HCl 3 N. La capa acuosa se enfrió a 0°C, se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter. La capa de éter se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto (143 mg, 69%).

30

Ejemplo preparativo 156.18



Etapa A

55 El ácido metoxiacético (14 mL) en CH₂Cl₂ (120 mL) y enfriado en un baño de hielo-agua se trató con DMF (0,9 mL) y cloruro de oxalilo (21 mL). Después de agitar a RT durante la noche, la mezcla se concentró a vacío y se volvió a disolver en CH₂Cl₂ (120 mL). Se añadió N-metil-N-metoxilamina (20 g) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La filtración y la concentración a vacío proporcionó la amida deseada (21 g, 89%).

60

Etapa B

65 A una solución de la amida anterior (260 mg) en THF (5 ml) a -78°C se le añadió una solución de 2-tienil litio (1 M en THF, 2,15 ml). La solución se agitó durante 2 hrs a -78°C y se templó a -20°C durante 2 hrs adicionales. La reacción se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir 250 mg de producto (82%).

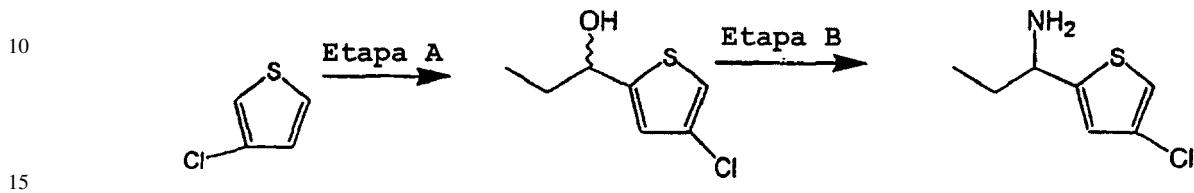
ES 2 321 186 T3

Etapa C

La cetona anterior (250 mg) se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.17, Etapas A y B para producir 176 mg de la amina (79%).

5

Ejemplo preparativo 156.19



Etapa A

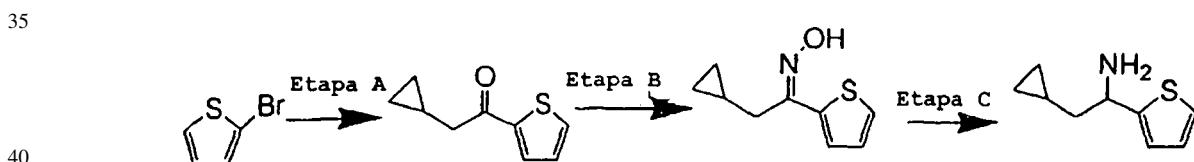
20 A una solución de 3-clorotifeno (1,16 ml) en éter (20 ml) a -10°C se le añadió n-BuLi (2,5M en hexano, 5 ml). Despues de agitar la solución a -10°C durante 20 min, se añadió gota a gota propionaldehído (0,82 ml) en éter (20 ml) y se dejó templando a temperatura ambiente lentamente. La reacción se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir 1,37 g de producto (62%).

25

Etapa B

30 El alcohol de la Etapa A anterior se hizo reaccionar a través de los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapas B y C para producir la amina.

Ejemplo preparativo 156.20



Etapa A

45 A una solución de metal de magnesio (360 mg) en THF (15 ml) a 0°C se le añadió 2-bromotifeno (1,45 ml) en THF (10 ml) gota a gota a lo largo de 20 min. La solución se templó a temperatura ambiente durante 3 hrs, se volvió a enfriar a 0°C después de lo cual se añadió gota a gota una solución de ciclopripilacetonitrilo (1 g) en éter (30 ml) a través de una jeringa y se dejó templando a temperatura ambiente y agitando durante la noche. Se añadió HCl 3 M y se lavó con CH₂Cl₂. La capa acuosa se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir 625 mg de producto (68%).

50

Etapa B

55 La cetona se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.17 Etapa A para producir la oxima.

Etapa C

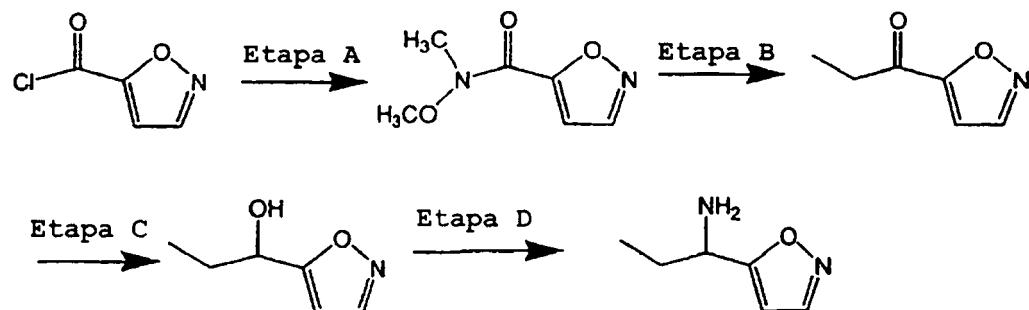
60

La oxima anterior se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.17 Etapa B para producir la amina.

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 156.21



Etapa A

A una solución de $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3 \cdot \text{HCl}$ (780 mg) y cloruro de ácido (1 g) en CH_2Cl_2 a 0°C se le añadió piridina seca (1,35 ml) para proporcionar una mezcla heterogénea. La solución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl 1 M a la reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 1 g de producto (85%).

Etapa B

A una solución de EtI (614 μl) en éter (5 ml) a -78°C se le añadió t-BuLi (1,7 M en pentano, 9 ml) gota a gota. La mezcla se templó a temperatura ambiente durante 1 hr, se enfrió a -78°C cuando se añadió la amida (1 g) de la Etapa A en THF (4 ml) y se dejó templando a 0°C durante 2 hrs. Se añadió HCl 1 M a la reacción y se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 500 mg de producto (63%).

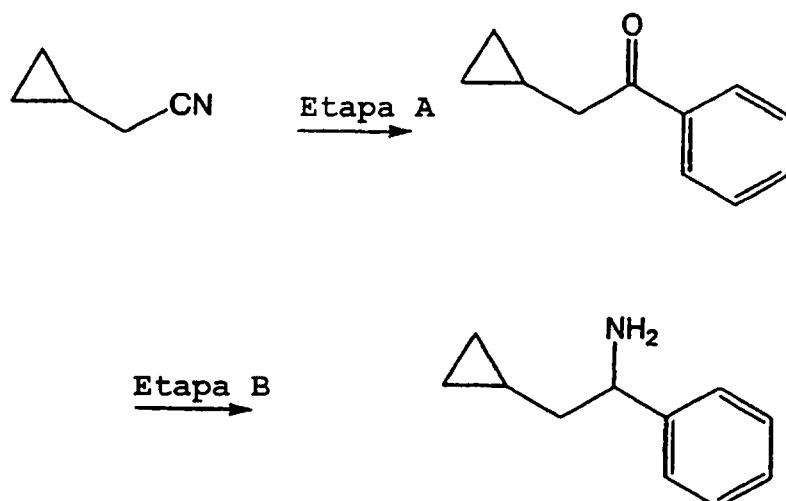
Etapa C

A una solución de la cetona (800 mg) en THF/agua (10:1, 20 ml) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (363 mg) en porciones. La solución se agitó durante 2 hrs a 0°C. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 560 mg de producto (69%).

Etapa D

El alcohol anterior se hizo reaccionar a través de los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapas B y C para producir la amina (176 mg, 59%).

Ejemplo preparativo 156.22



ES 2 321 186 T3

Etapa A

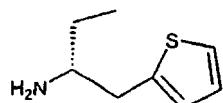
El ciclopropilacetonitrilo (12 mmoles) en Et₂O (50 mL) a 0°C se trató con PhMgBr (14 mmoles) y la mezcla se agitó durante 2 hrs a 0°C, después a RT durante la noche. Se añadió ácido clorhídrico (3 M), y después de agitar 5 durante 12 hrs adicionales, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir la cetona deseada (1,34 g, 70%).

Etapa B

10 Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 156.20, Etapas B y C, se preparó la amina.

Ejemplo preparativo 156.23

15



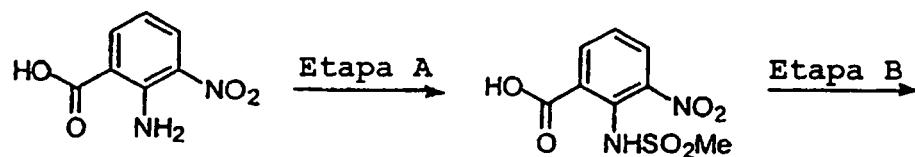
20

La amina anterior se preparó utilizando los procedimientos mostrados en la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 98/11064 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

25

Ejemplo preparativo 157

30



35

40



45

Etapa A

Tomando el ácido carboxílico conocido (J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666, cuya descripción se incorpora en la 50 presente memoria como referencia) y sometiéndolo en las condiciones esbozadas en el Ejemplo Preparativo 112, se puede preparar el producto.

Etapa B

55

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa A, excepto porque se utilizó dimetilamina y el compuesto de la Etapa A anterior, se puede preparar el producto.

60

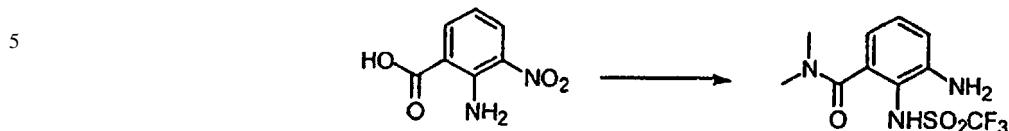
Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa B anterior, se puede preparar el producto.

65

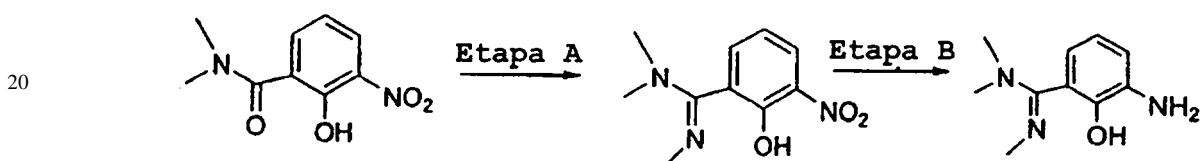
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 158



10 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 157, Etapas A-C, excepto porque se utilizó cloruro de trifluorometilsulfonilo en la Etapa A anterior, se puede preparar el producto.

15 Ejemplo preparativo 500.1



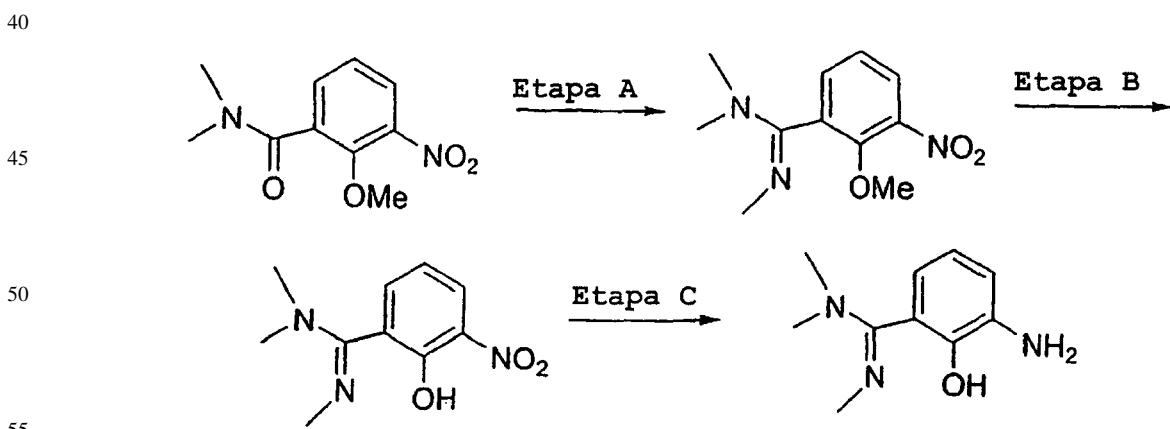
25 Etapa A

30 Utilizando la nitro-amida del Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa A, se puede preparar la estructura de la amidina siguiendo un procedimiento similar al de Tetrahedron Lett., 2000, 41 (11), 1677-1680 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Etapa B

35 Utilizando el producto de la Etapa A y el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, se podría obtener la amino-amidina deseada.

Ejemplo preparativo alternativo 500.2



55 Etapa A

60 Tratando la nitro-amida del Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa B con POCl3 y con posterioridad MeNH2, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, se obtendría el compuesto deseado.

Etapa B

65 Tratando el producto de la Etapa A de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa E, se podría obtener el compuesto deseado.

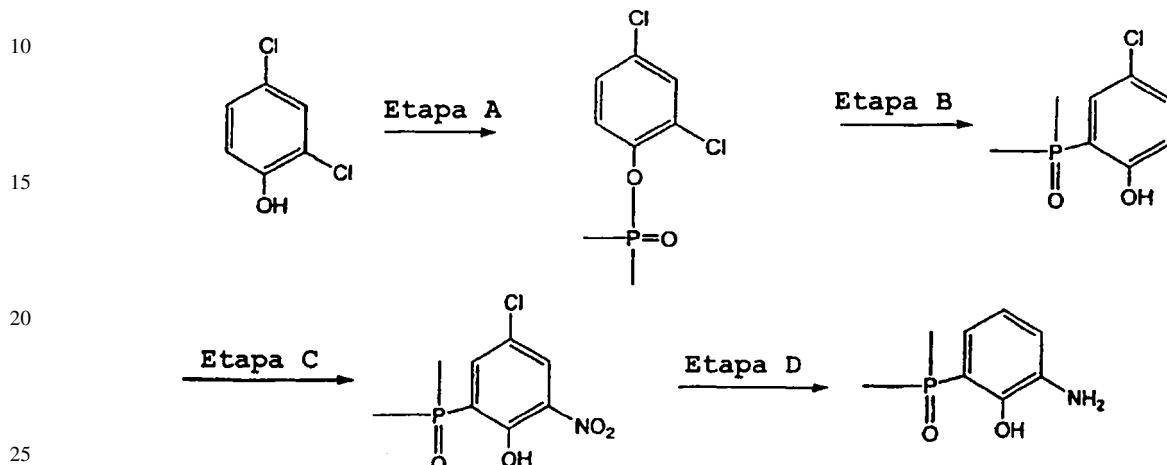
ES 2 321 186 T3

Etapa C

Utilizando el producto de la Etapa B y el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, se obtendría el compuesto deseado.

5

Ejemplo preparativo 500.3



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en Zh. Obshch. Khim., 27, 1957, 754, 757 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), utilizando en cambio 2,4-diclorofenol y cloruro dimetilfosfínico, se obtendría el compuesto deseado.

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Organomet. Chem.; 317, 1986, 11-22 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

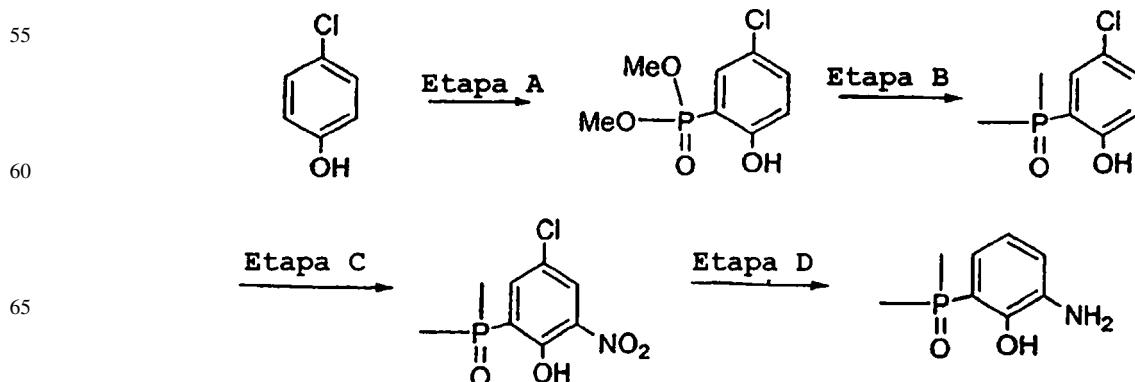
45

Etapa D

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

50

Ejemplo preparativo alternativo 500.4



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; 61, 12, 1991, 119-129 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), utilizando en cambio 4-clorofenol, se obtendría el compuesto deseado.

Etapa B

10 Utilizando un procedimiento similar al de Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.; EN; 61, 12, 1991, 119-129 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), utilizando en cambio MeMgBr, se podría preparar el compuesto deseado.

15 Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6221 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

20

Etapa D

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

25

Ejemplo preparativo 500.5

30



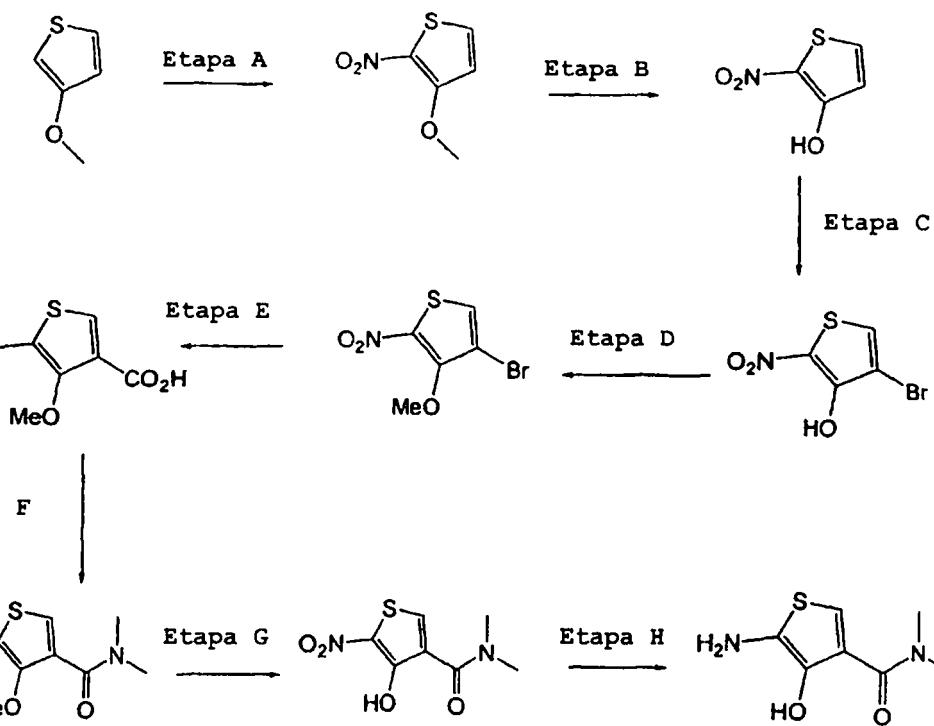
35

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en J. Org. Chem. 1998, 63, 2824-2828 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), pero utilizando CH_3CCMgBr , se podría obtener el compuesto deseado.

40

Ejemplo preparativo 500.6

45



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.1, Etapa B utilizando 3-metoxitifeno, se podría obtener el producto deseado.

5

Etapa B

Utilizando el producto de la etapa A y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa 10 E, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa C

15 Utilizando el producto de la Etapa B y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa D, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa D

20 Utilizando el producto de la Etapa C y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa B, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa E

Tratando el producto de la Etapa D con n-BuLi a -78°C en THF y sofocando el anión resultante con CO₂ de acuerdo con un procedimiento de la literatura convencional, se podría obtener el compuesto deseado siguiendo la elaboración con ácido acoso.

30

Etapa F

Utilizando el producto de la Etapa E y el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa C, se 35 podría obtener el compuesto deseado.

Etapa G

40 Utilizando el producto de la etapa F y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa H

45

Utilizando el producto de la Etapa G y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, se podría obtener el compuesto deseado.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

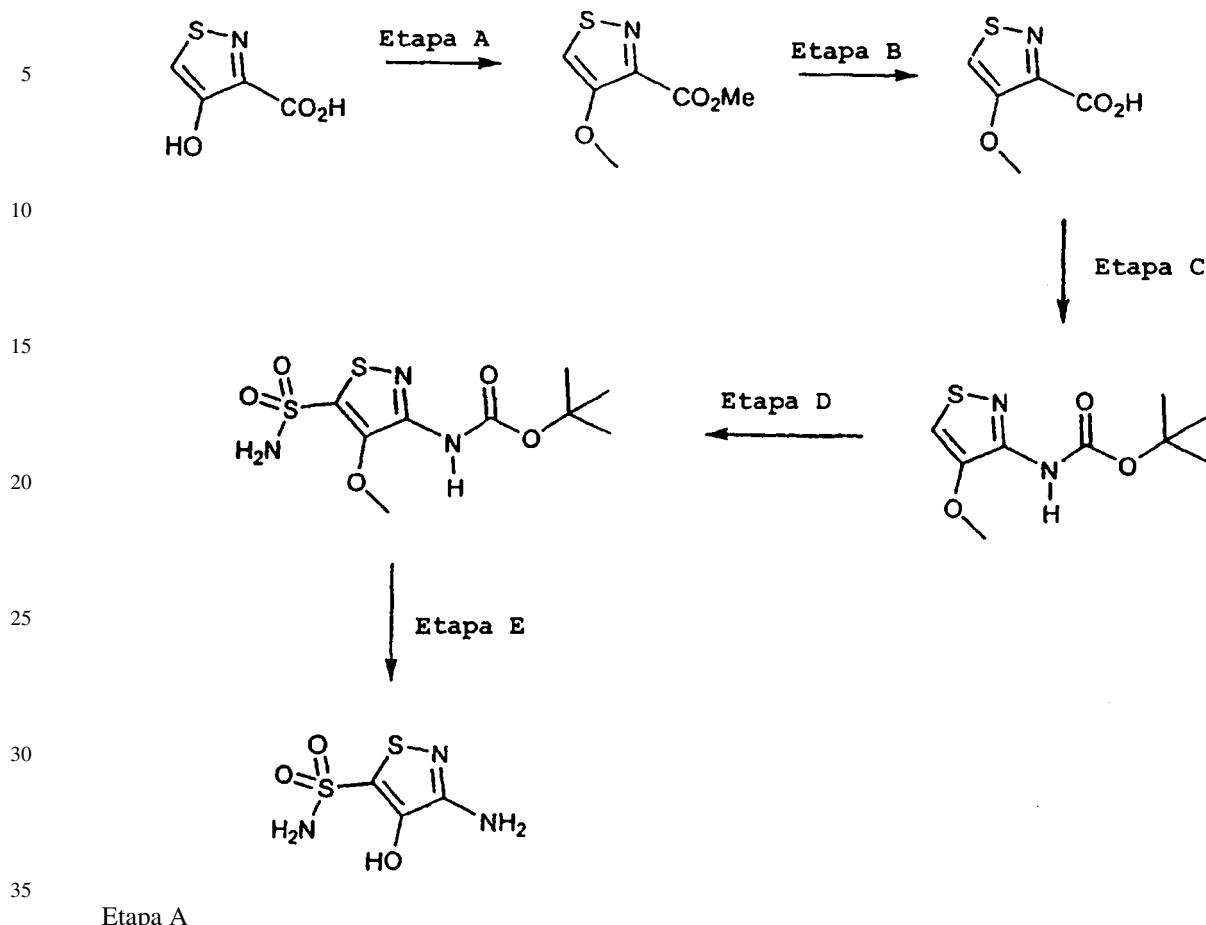
55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 500.7



Etapa A

Si se utilizara un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.3 Etapa B, excepto porque se utilizó el hidroxiácido de Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (9), 1996, 1043 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto metoxilado deseado.

Etapa B

Si se utilizara un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa B, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior, se obtendría el compuesto deseado.

Etapa C

Si se utilizara un procedimiento similar al utilizado en Synth. Commun. 1980, 10, pág. 107 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior y t-butanol, se obtendría el compuesto deseado.

55

Etapa D

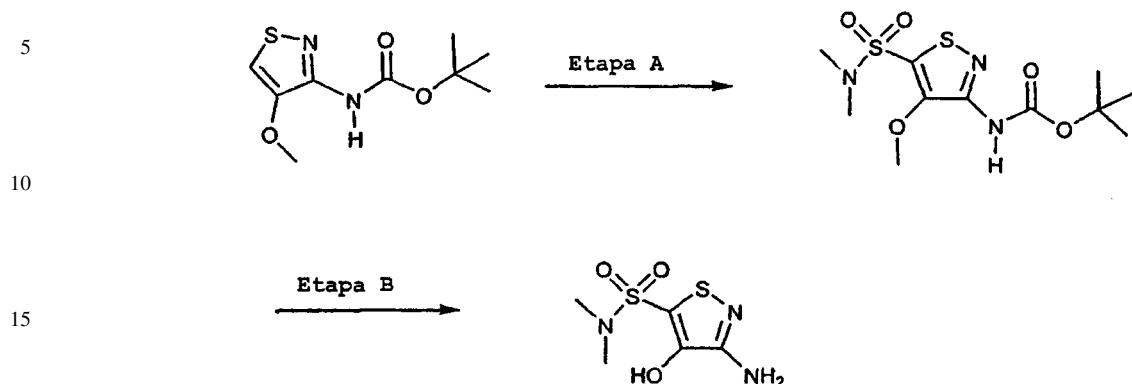
Si se utilizara un procedimiento similar al utilizado en Synthesis, 1986, 1031 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), excepto porque se utilizó el producto de la Etapa C anterior, se obtendría el compuesto de sulfonamida deseado.

Etapa E

65 Si se utilizara un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa E, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa D anterior, se obtendría el compuesto deseado.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 500.8



20 Etapa A

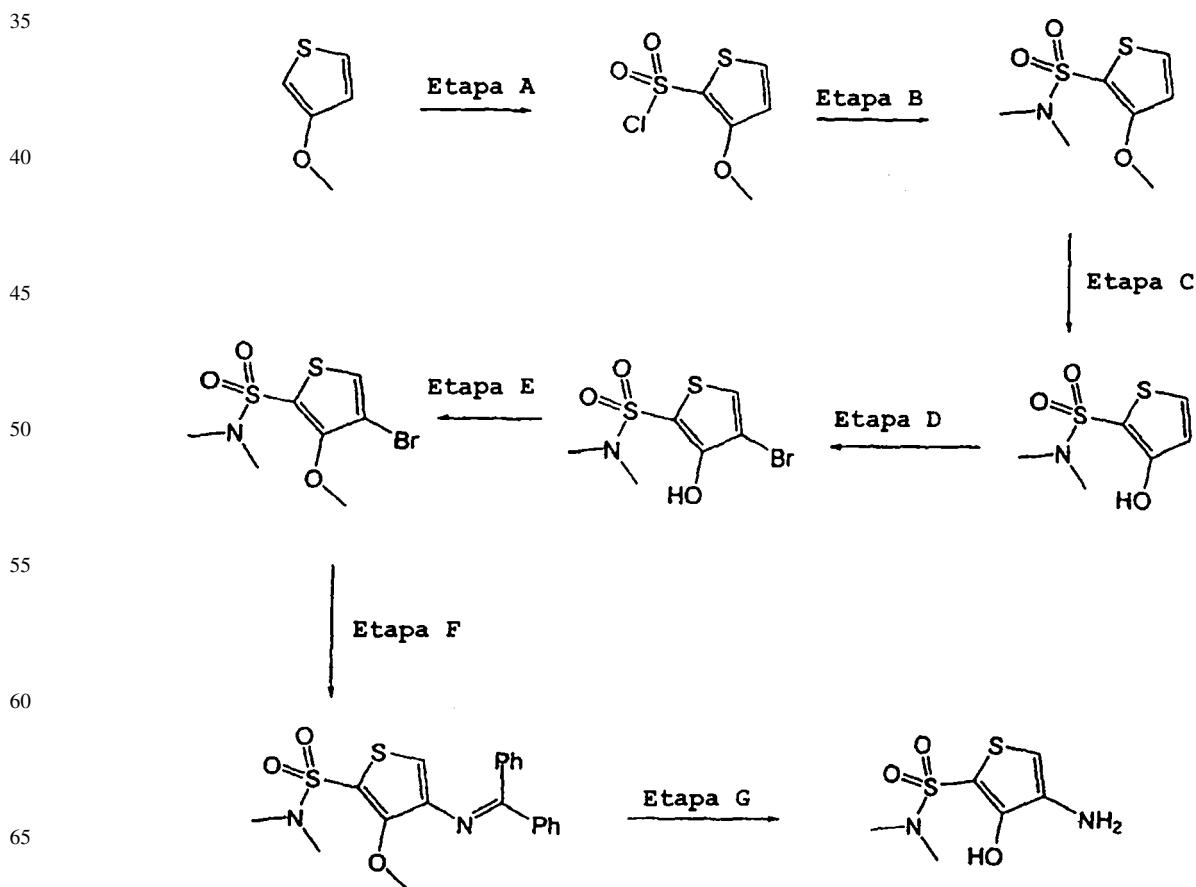
Si se tratara el producto de la Etapa C del Ejemplo 1125 con BuLi (2,2 eq.) en THF seguido de la extinción de la mezcla de reacción con cloruro de N,N-dimetsulfamoilo (1,1 eq.) se podría obtener.

25 Etapa B

Si se utilizara el producto de Etapa A anterior y se siguiera la Etapa E del Ejemplo Preparativo 500.7, se obtendría el compuesto del título.

30

Ejemplo preparativo 500.9



ES 2 321 186 T3

Etapa A

A una solución de 3-metoxitiofeno (3 g) en diclorometano (175 mL) a -78°C se le añadió ácido clorosulfónico (8,5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 15 min a -78°C y 1,5 h a temperatura ambiente. Después de eso, la mezcla se vertió cuidadosamente en hielo triturado, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de un lecho de gel de sílice de 1-in. El producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (4,2 g).

10 Etapa B

El producto de la Etapa A anterior (4,5 g) se disolvió en diclorometano (140 mL) y se añadió a trietilamina (8,8 mL) seguido de dietilamina en THF (2M, 21 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con salmuera y bicarbonato saturado (ac) y salmuera de nuevo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 1-in. El producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (4,4 g).

20 Etapa C

El producto de la Etapa B anterior (4,3 g) se disolvió en diclorometano (125 mL) y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 24,3 mL). La mezcla se agitó durante 4 h mientras la temperatura se aumentaba lentamente de -78°C a 10°C. Se añadió H₂O, las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada y los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron a vacío para producir 3,96 g del compuesto hidroxilado deseado.

Etapa D

30 El producto de la etapa C anterior (3,96 g) se disolvió en 125 mL de diclorometano, y se añadió a carbonato de potasio (6,6 g) seguido de bromo (2 mL). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, se sofocó con 100 mL de H₂O. La mezcla acuosa se ajustó a pH ~ 5 utilizando una solución acuosa 0,5 N de cloruro de hidrógeno, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se filtraron a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 4,2 g de el compuesto bromado deseado.

Etapa E

40 El producto de la Etapa D (4,2 g) se disolvió en 100 mL de acetona y se añadió a carbonato de potasio (10 g) seguido de yodometano (9 mL). La mezcla se calentó a reflujo y se continuó durante 3,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. El producto filtrado se concentró a vacío hasta un residuo de color pardo oscuro, que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna eluyendo con diclorometano-hexanos (1:1, v/v) para producir 2,7 g del producto deseado.

45

Etapa F

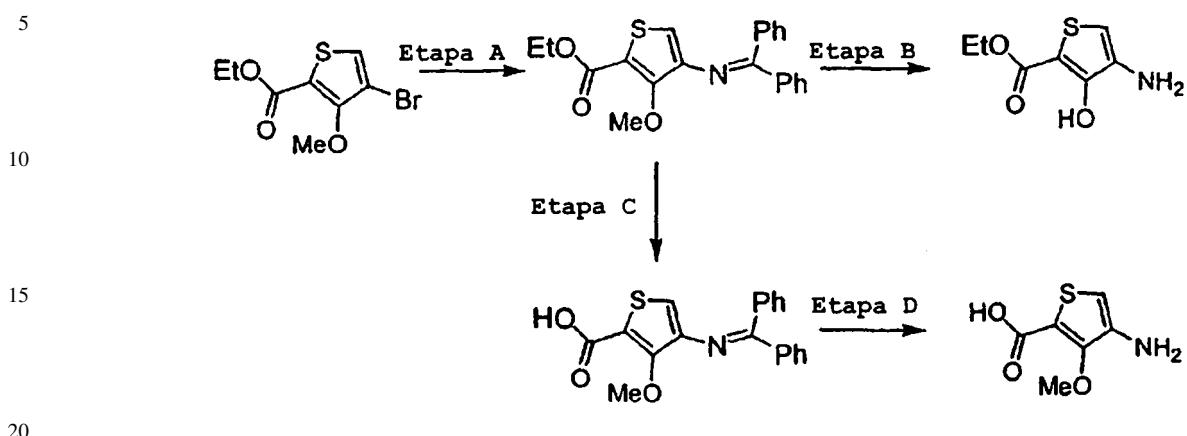
50 El producto de la etapa E (2,7 g) se convirtió en el compuesto imínico deseado (3 g), siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 13.19 etapa D.

Etapa G

55 La imina producto de la etapa F (3 g) se disolvió en 80 mL de diclorometano y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 9,2 mL). La mezcla se agitó durante 4,25 h de -78°C a 5°C. Se añadió H₂O (50 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron hasta un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 80 mL de metanol, se agitó con acetato de sodio (1,5 g) e hidrocloruro de hidroxiamina (0,95 g) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en una mezcla acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M ac, 50 mL) y éter (100 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se lavó con éter tres veces. Los lavados en éter combinados se volvieron a extraer con H₂O una vez. Las capas acuosas se combinaron, se lavaron una vez con diclorometano, se ajustaron a pH-6 utilizando soluciones acuosas de cloruro de hidrógeno 3,0 M y 0,5 M, y se trajeron con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir 1,2 g del compuesto amínico deseado.

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 600



Etapa A

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa D, la imina se preparó a partir del bromoéster conocido (1,0 g) para producir 1,1 g (79%) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B

30 El producto de Etapa A (0,6 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E para proporcionar el producto amínico 0.19 g (64%).

35

Etapa C

El producto de Etapa B (1,0 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19 Etapa B para producir el ácido en forma de un sólido de color amarillo 0,9 g (94%).

40

Etapa D

El producto de Etapa C(0,35 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19. Etapa E para producir el aminoácido en forma de un sólido de color amarillo 0.167 g (93%).

45

Ejemplo preparativo 601



Etapa A

A una solución de 2-metilfurano (1,72 g) en éter se le añadió BuLi (8,38 mL) a -78°C y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se sofocó con ciclopropilamida y se agitó durante dos horas a -78°C y se templó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se sofocó con la adición de cloruro de amonio saturado solución. La mezcla se recogió en un embudo separador, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó la cetona bruta, que se purificó utilizando cromatografía en columna para proporcionar la cetona 3,0g (87%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

ES 2 321 186 T3

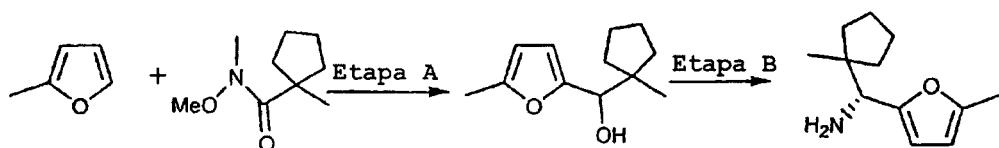
Etapa B

A una solución de cetona (1,0 g) de la Etapa A anterior en THF (5,0 mL) a 0°C se le añadió *R*-metiloxazaborolidina (1,2 mL, 1M en tolueno) gota a gota seguido de adición de una solución de borano formando complejo con sulfuro de dimetilo (1,85 mL, 2M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y después a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió MeOH cuidadosamente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con éter, se lavó con agua, HCl 1 M (10 mL), bicarbonato de sodio saturado (10,0 mL) agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, la eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó el alcohol bruto que se purificó mediante 10 cromatografía de gel de sílice para proporcionar el alcohol bruto 0,91 g (91%) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo preparativo 601.A

15

20



Etapa A

25

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 601, pero utilizando la ciclopentilamida en lugar de la ciclopropilamida (preparada de acuerdo con procedimientos convencionales), se obtendría el alcohol deseado.

30

Etapa B

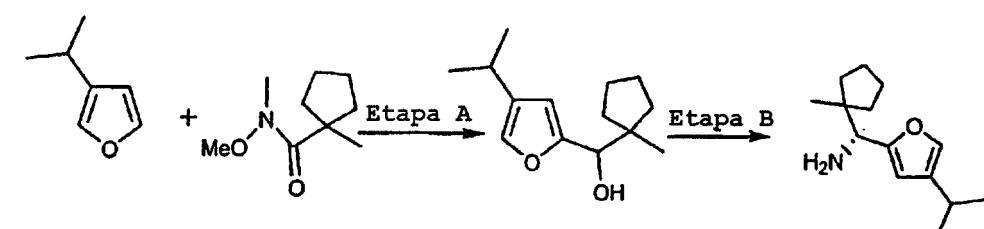
35

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.25, utilizando en cambio el alcohol de la Etapa A anterior, se obtendría la amina del título.

Ejemplo preparativo 601.B

40

45



50

Etapa A

55

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 601.A, pero utilizando 4-isopropylfuran en lugar de 5-methylfuran, se obtendría el alcohol deseado.

Etapa B

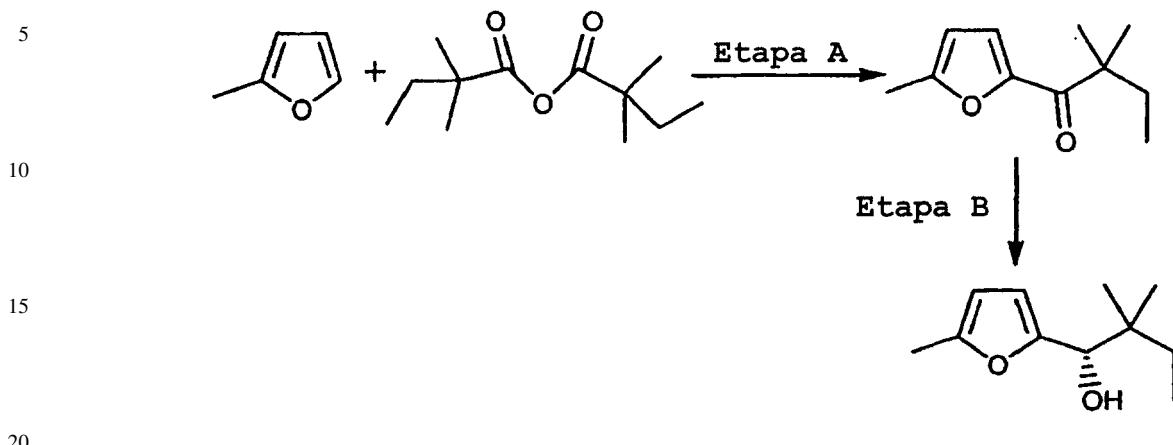
60

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.25, utilizando en cambio el alcohol de la Etapa A anterior, se obtendría la amina del título.

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 602



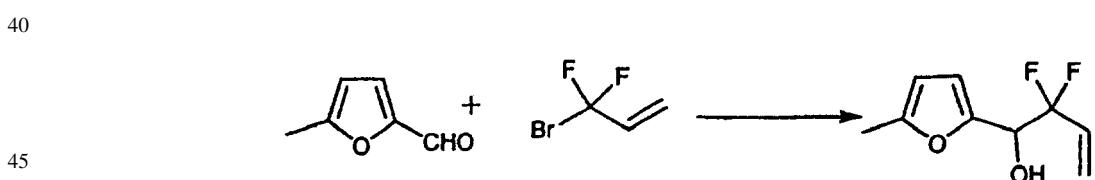
Etapa A

Una mezcla equimolar de 2-metilfurano (1,0 g) y anhídrido (2,6 g) se mezcló con SnCl_4 (0,05 mL) y se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua (10 mL), seguido de una solución saturada de carbonato de sodio hasta que se volvió alcalina. La mezcla de reacción se extrajo con éter varias veces y la capa de éter combinada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhídrido. La eliminación del disolvente mediante filtración proporcionó la cetona bruta, que se purificó utilizando chromatografía de gel de sílice para proporcionar la cetona 0,9 g (43%) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa B

El alcohol del título se obtuvo siguiendo un procedimiento similar mostrado en el Ejemplo Preparativo 601.

Ejemplo preparativo 603



A una solución de 5-metilfuran-2-aldehído (1,0 g) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (2,24 g) en DMF (30 mL) se le añadió polvo de indio (1,66 g) y yoduro de litio (50,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa de éter se lavó con agua, salmuera y se purificó mediante chromatografía de gel de sílice para proporcionar el alcohol bruto 2,8 g (92%).

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 603A Y 603D

Si se siguiera el procedimiento del Ejemplo Preparativo 64, utilizando el aldehídos, los aminoalcoholes y los organolíticos de la Tabla siguiente, se obtendrían las amina producto ópticamente puras de la Tabla siguiente.

5

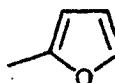
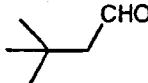
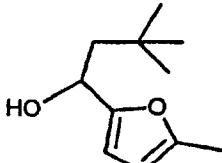
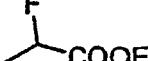
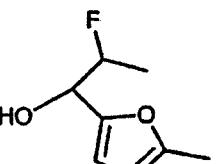
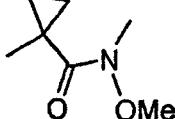
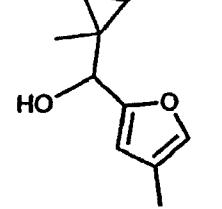
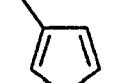
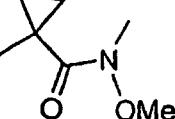
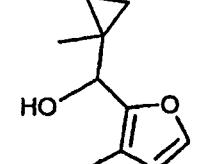
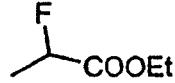
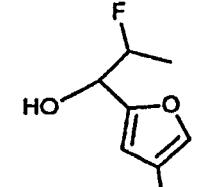
Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organolítico	Producto
10 603A (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)			iPrLi	
15 603B (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)			tBuLi	
20 603C (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)			tBuLi	
25 603D (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)			tBuLi	
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 604-611

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en los Ejemplos Preparativos 13.25 o 601 se prepararon los siguientes Alcoholes.

5

Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
604				86%
605				69%
606				84%
607				82%
608				60%

60

65

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
609				65%
610				82%
611				89%

Ejemplos preparativos 620-631

35 Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.25 se prepararon las siguientes Aminas a partir de los Alcoholes correspondientes.

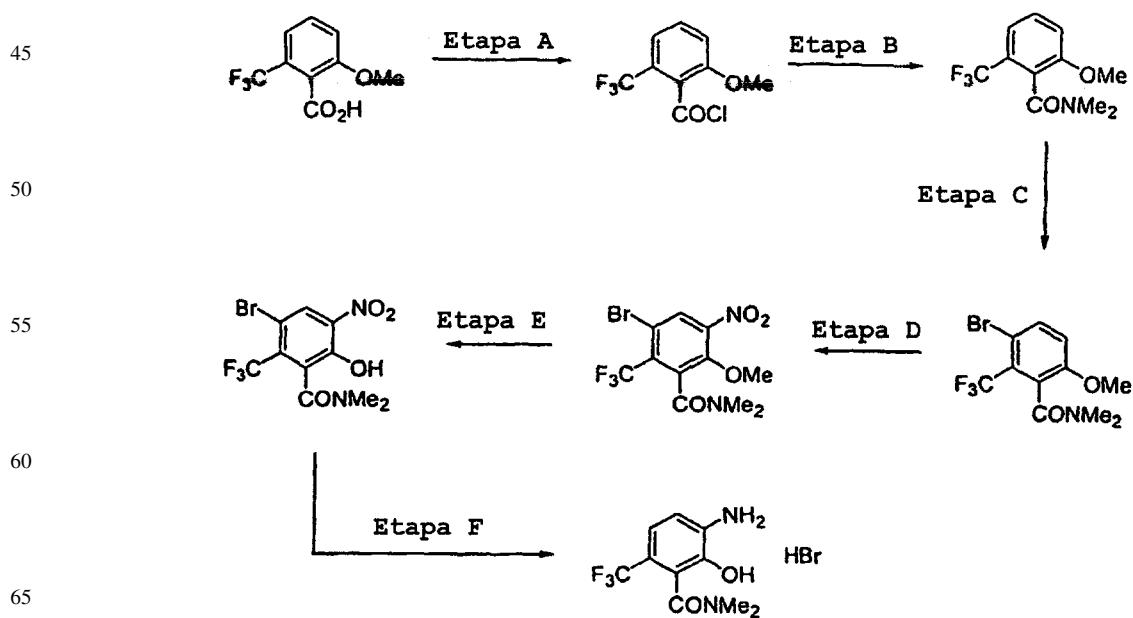
Ej. de Prep.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
620			28
621			58

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
622			69
623			81
624			82
625			45
626			57
627			58

Ej. de Prep.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
628			54
629			53
630			50
631			82%

40 Ejemplo preparativo 1001



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (3 mL, 34,27 mmoles) a una mezcla de ácido 2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoico (1,5 g, 6,81 mmoles) (preparado de acuerdo con un método conocido, véase: documento EP 0897904B1), 5 *N,N*-dimetilformamida (0,3 mL), y diclorometano (40 mL) agitando a rt. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La evaporación del disolvente y del cloruro de oxalilo en exceso y el secado a vacío proporcionaron cloruro de 2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoilo en forma de un sólido, que se utilizó sin purificación.

10 Etapa B

Una solución de cloruro de 2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoilo (aprox. 6,81 mmoles) de la Etapa A anterior en diclorometano (20 mL) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-(dimetilamino)piridina (42 mg, 0,34 mmoles), trietilamina (2,8 mL, 20,09 mmoles), y una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (7 mL, 14 mmoles), y 15 diclorometano (30 mL) agitando a rt. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió una mezcla de diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución de HCl 1 N, agua, y una solución saturada de bicarbonato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos, 3:1 v/v) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (1,24 g, 74% de dos etapas).

20

Etapa C

Una mezcla de la amida de la Etapa B anterior (1,8 g, 7,28 mmoles), tetracloruro de carbono (25 mL), y polvo 25 de hierro (305 mg, 5,46 mmoles) se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota bromo (0,94 mL, 18,34 mmoles) agitando. Después de la adición, la mezcla se agitó a rt durante 1 h y a 50°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a rt, se diluyó con diclorometano, y se vertió lentamente en una solución fría de NaHSO₃ al 10%. Después de agitar a rt durante 0,5 h, la capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (2,26 g, 95%).

30

Etapa D

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10 mL) a un matraz cargado con el bromuro de la Etapa C 35 anterior (600 mg, 1,84 mmoles) a 0°C agitando. Después se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico (0,2 mL, 4,76 mmoles) y ácido sulfúrico concentrado (0,3 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a rt durante 3 h. La mezcla se añadió a hielo-agua, se neutralizó con una solución de NaOH al 15% a pH 7, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco (621 mg, 91%). pf 92°C, *m/e* 371 (MH⁺).

40

Etapa E

Una solución del compuesto de la Etapa D anterior (1,2 g, 3,23 mmoles) en diclorometano (50 mL) se enfrió a 45 -75°C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr₃ en diclorometano (7,5 mL, 7,5 mmoles) agitando. La mezcla se agitó a -75°C durante 2 h. La mezcla se añadió a hielo-agua. Después de agitar a rt durante 0,5 h, la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano-metanol, 9:1 v/v) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, 91%). *m/e* 357 (MH⁺).

50

Etapa F

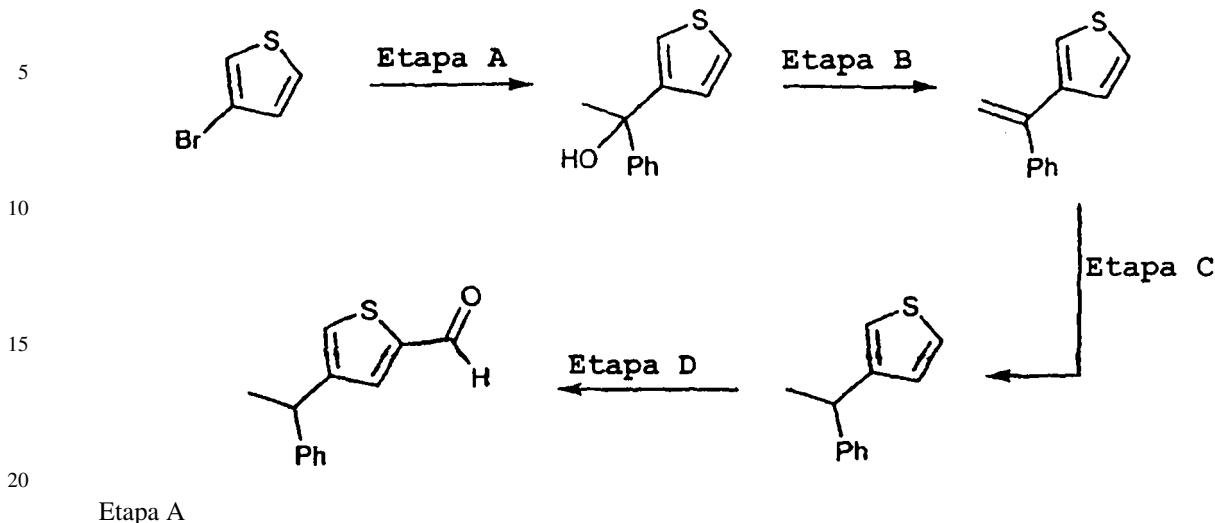
Una mezcla del compuesto de la Etapa E anterior (1,08 g, 3,02 mmoles), metanol (30 mL), y Pd-C al 10% (250 55 mg) se sometió a hidrogenación a 3,61 kg/cm² a rt durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite. El producto filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo descolorido (930 mg, 96%). pf 132°C, *m/e* 249.

60

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo Preparativo 1002



Etapa A

A una solución etérica (45 mL seca) refrigerada (-70°C) de 3-bromotiofeno (3,8 mL) se le añadió BuLi (30 mL) de 1,6 M en hexano) gota a gota, y la mezcla se agitó a -70°C durante 20 min. Se añadió gota a gota acetofenona (4,6 mL) en éter (6 mL) agitando a -70°C. Al cabo de 3 hrs, la mezcla se templó a RT y se añadió NH₄Cl sat. (ac) y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir el compuesto del título que se utilizó en la Etapa B sin purificación adicional.

Etapa B

El producto bruto de la Etapa A anterior se agitó con ácido oxálico (0,375 g) a 70°C a presión reducida durante 3 hr, después se enfrió a RT y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido de color amarillo descolorido (5,7 g, 78% para las Etapas A-B).

35

Etapa C

Al producto de la Etapa B anterior (4,2 g) diluido con diclorometano (30 mL) y conteniendo trietilsilano (6 mL) se le añadió TFA (3 mL) en diclorometano (7,5 mL). Después de agitar a RT durante 10 min, la mezcla se concentró a vacío para proporcionar el producto en forma de un líquido incoloro (4,61 g, 80%).

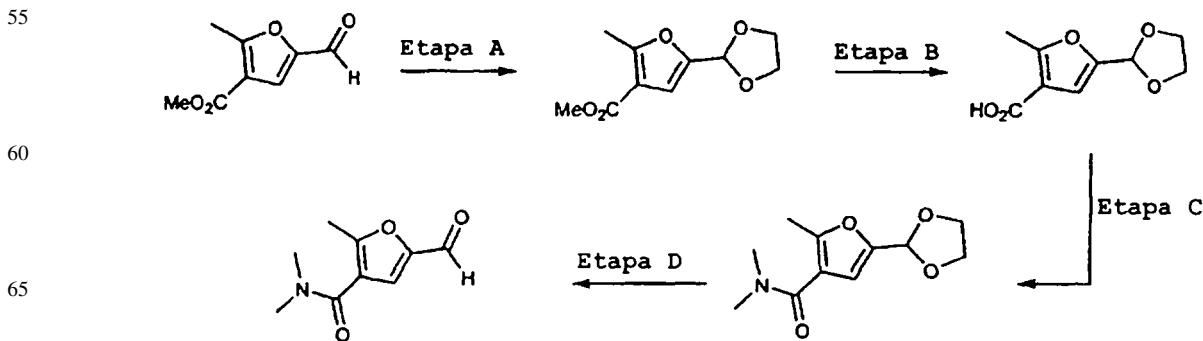
45

Etapa D

A una solución etérica (3,5 mL seca del tiofeno producto (1,5 g) de la Etapa C anterior se le añadió BuLi (3,2 mL de 2,5M), y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min, se enfrió a RT, y se añadió gota a gota DMF (0,8 mL) en éter (3,5 mL). Después de agitar durante 30 min, se añadió NH₄Cl sat. (ac) y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para producir el compuesto del título (1,71 g, 98%).

50

Ejemplo Preparativo 1003



ES 2 321 186 T3

Etapa A

El aldehído (0,50 g) se combinó con etilenglicol (1 mL), benceno (40 mL) y monohidrato de pTSA (30 mg) y se agitó a reflujo durante 20 hr. Se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y una solución de NaHCO₃ sat. (ac), se separó la fase orgánica, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc-Hex, 1:4) para producir un líquido incoloro (60 mg).

Etapa B

10 El producto de la Etapa A anterior (0,607 g) se agitó a 45°C durante la noche con NaOH 1 N(ac), después se enfrió a temperatura ambiente, se aciduló con HCl 3 N y se extrajo con EtOAc. El lavado con salmuera y la concentración a vacío proporcionaron un sólido (5,0 g).

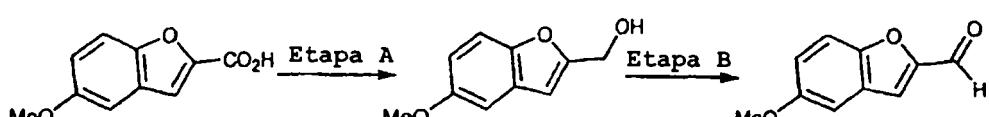
Etapa C

15 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior y dimetilamina en THF (2M), se obtuvo el producto (1,21g bruto).

Etapa D

20 El producto de la Etapa C anterior se disolvió en THF y se agitó con HCl 0,3 N(ac) y se agitó a RT durante 4 hr. La concentración a vacío proporcionó un aceite de color amarillo descolorido (1,1 g, 67%).

Ejemplo Preparativo 1004



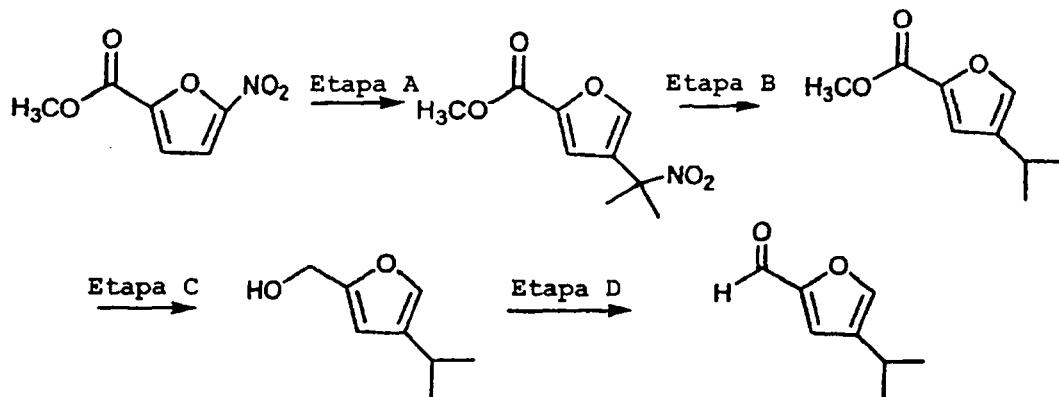
Etapa A

30 A una solución refrigerada (-78°C) de ácido metoxibenzofuran-2-carboxílico (1 g) se le añadió DIBAL (30 mL, 1M en THF). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se templó a RT y se agitó durante 4 hr, después se vertió en NH₄Cl sat. (ac) (35 mL). Después de agitar a RT durante 20 min, se añadió HCl 6 M (ac) y la mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó y después se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc-hexano, 3:7) proporcionó el alcohol en forma de un sólido (0,4 g, 97%).

Etapa B

45 Una mezcla del producto de la Etapa A anterior (0,9 g), EtOAc (50 mL) y MnO₂ (5,2 g) se agitó a RT durante 22 h, después se filtró y se concentró a vacío. El sólido se volvió a disolver en EtOAc (50 mL), se añadió MnO₂ (5,2 g) y la mezcla se agitó durante 4 hrs adicionales. La filtración, la concentración y la purificación sobre gel de sílice (EtOAc-Hexano, 1:3) produjeron el compuesto del título en forma de un sólido (0,60 g, 67%).

Ejemplo preparativo 1004A



ES 2 321 186 T3

Etapa A

A una solución agitada de t-butóxido de potasio (2,5 g) en HMPA (20 ml) se le añadió 2-nitropropano (2 ml) gota a gota. Al cabo de 5 min, se añadió a la mezcla una solución de metil-5-nitro-2-furoato (3,2 g) en HMPA (8 ml) y se agitó durante 16 hrs. Se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con agua, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 6:1) para producir 3,6 g de producto (90%).

10 Etapa B

A una solución de producto de la Etapa A (3,6 g) en tolueno (16 ml) se le añadió hidruro de tributilestaño (5,4 ml) seguido de AIBN(555 mg). La mezcla se calentó a 85°C durante 3,5 hr. Después de enfriar, la mezcla se separó mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 7:1) para proporcionar 2,06 g de producto (73%).

15

Etapa C

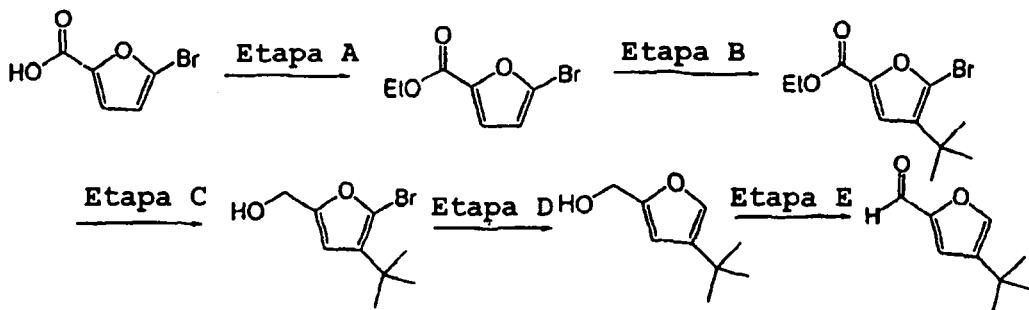
A una solución de producto de la Etapa B (2,05 g) en THF (60 ml) a 0°C se le añadió una solución de LAH (1M en 20 éter, 12,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua y NaOH 1 M hasta que se formó un precipitado, se diluyó con EtOAc, se agitó durante 30 min y después se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado orgánico se concentró a vacío para producir 1,56 g de producto (93%).

25 Etapa D

A una solución de producto de la Etapa C(2,15 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió oxidante Dess-Martin (7,26 g) en CH_2Cl_2 (45 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con éter (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite y un 30 sólido. La sustancia se extrajo con éter y se filtró. Algo de sólido cristalizó del producto filtrado, se filtró de nuevo, y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 2,19 g de producto.

Ejemplo preparativo 1004B

35



50 Etapa A

A una suspensión de ácido 5-bromo-2-furoico (15 g) en CH_2Cl_2 (275 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (6,9 ml) seguido de una cantidad catalítica de N,N' -dimetilformamida (0,3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hr, después de lo cual, se añadieron EtOH (20 ml) y TEA (22 ml) y después se dejó agitando durante la noche. La mezcla se concentró a vacío y se extrajo con hexanos y hexanos/ CH_2Cl_2 . Los extractos se concentraron a vacío para producir un aceite (17,2 g, 93%).

60 Etapa B

El producto de la Etapa A (17,2 g), tricloruro de aluminio (19,52 g) y disulfuro de carbono (150 ml) se combinaron en un matraz. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de n-octadecilo (24,4 g) en disulfuro de carbono (50 ml) a lo largo de 45 min. La reacción se agitó durante 2,5 hrs, después de lo cual, se añadieron 300 ml de hielo triturado y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (hexanos/ CH_2Cl_2 , 3:1) para producir 7,91 g de producto (37%).

ES 2 321 186 T3

Etapa C

Al producto de la etapa B (7,9 g) en THF (140 ml) a -10°C se le añadió una solución de LAH (1M en THF, 28,5 ml). La solución se agitó durante 2,5 hrs a 15°C. Se añadieron cuidadosamente agua y NaOH 1 M a la mezcla, seguido de EtOAc y se dejó agitando durante 1,5 hrs. La reacción se filtró a través de un lecho de sílice y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 6,48 g de producto bruto (100%).

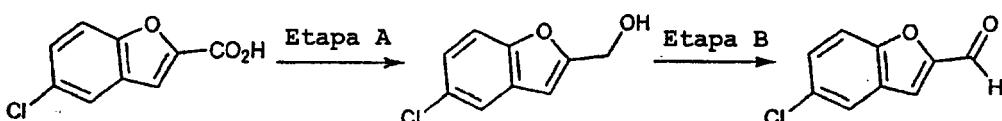
Etapa D

El producto de la Etapa C(6,32 g) se disolvió en THF (140 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de t-BuLi (2,5 M en hexanos, 22 ml) y se dejó agitando durante 15 min. Despues se añadió un exceso de agua (70 ml) y la reacción se dejó agitando durante otra hora. Se añadieron CH₂Cl₂ (300 ml) y salmuera (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a vacío para producir 5,33 g de producto bruto.

Etapa E

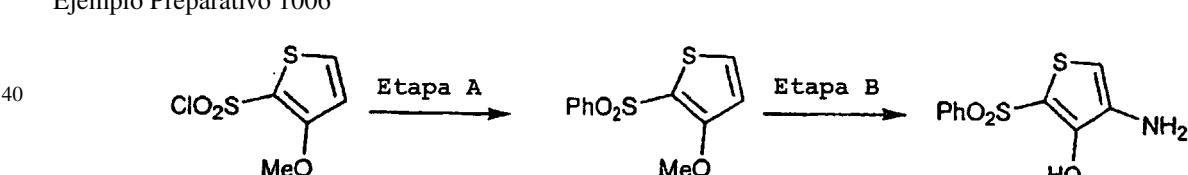
A una solución del producto de la Etapa D (5,33 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió una solución de peryodinano Dess-Martin en CH₂Cl₂ (15% en peso, 12,6 g). La mezcla se agitó durante 1,5 hr y después se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se filtró a través de un lecho de sulfato de magnesio/sílice. El producto filtrado se concentró a vacío y se purificó a través de cromatografía instantánea en columna (hex/EtOAc, 50:1, 25:1) para producir 3,06 g de un aceite (74%).

Ejemplo Preparativo 1005



Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo Preparativo 1004, excepto porque se utilizó ácido 5-clorobenzofuran-2-carboxílico (1,5 g), se obtuvo el compuesto del título (sólido, 0,31 g, 24%).

Ejemplo Preparativo 1006



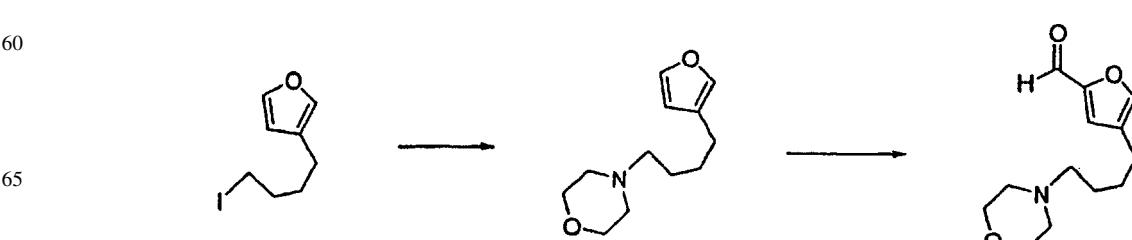
Etapa A

El cloruro de sulfonilo del Ejemplo Preparativo 13.29 Etapa A (1,5 g) se agitó con AlCl₃ y benceno durante 15 min a 20°C. El tratamiento con NaOH, la extracción con Et₂O, la concentración a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna (sílice, hexano-EtOAc, 5:2) proporcionaron la fenilsulfona (1,5 g, 84%, MH⁺ = 255).

Etapa B

Siguiendo procedimientos similares a los utilizados en el Ejemplo Preparativo 13.29 Etapas C-G, excepto porque se utilizó la sulfona de la Etapa A anterior, se preparó el compuesto del título (0,04 g, 27%, MH⁺ = 256).

Ejemplo Preparativo 1030



ES 2 321 186 T3

Etapa A

El producto del Ejemplo Preparativo 34.18, Etapa B (2 g, 8 mmoles) se agitó con morfolina (0,9 mL, 10,29 mmoles) y K_2CO_3 (2,2 g, 15,9 mmoles) en 50 mL de acetona a RT para obtener el derivado de morfolinobutifurano (1,22 g, 73%).

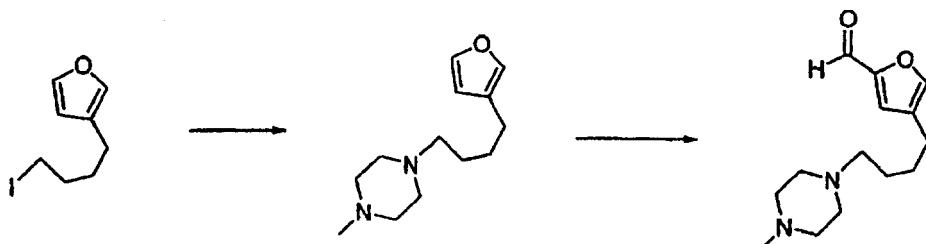
Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 34.18 Etapa D, pero utilizando el producto (1,2 g) de la Etapa A anterior, se preparó el aldehído del título (0,9 g, 66%, mezcla regiosomérica 1:0,7).

Ejemplo Preparativo 1030-A

15

20



25

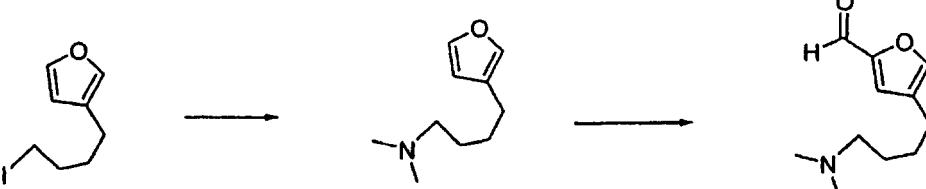
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1030 Etapas A-B, pero utilizando N-metilpipera-
zina en lugar de morfolina, se podría preparar el aldehído del título.

30

Ejemplo Preparativo 1030-B

35

40



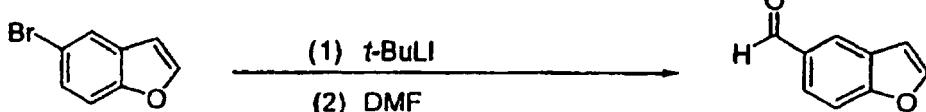
45

Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1030 Etapas A-B, pero utilizando N,N-dimetila-
mina en lugar de morfolina, se podría preparar el aldehído del título.

50

Ejemplo Preparativo 1031

55



Una solución de 5-bromobenzofuran (950 mg, 4,82 mmoles) en éter anhidro (12 mL) se enfrió a -78°C. Se añadió
gota a gota una solución 1,7 M de *t*-BuLi en pentano (6 mL, 10,2 mmoles) en argón. Después de la adición, la mezcla
se agitó a -78°C durante 20 min, seguido de la adición de una mezcla de DMF (0,8 mL) y éter (1 mL). Se dejó que la
mezcla se templara a rt y se agitó durante 0,5 h. Se añadió acetato de etilo. La mezcla se vertió a una solución saturada
de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en
columna (acetato de etilo-hexanos, 1:5 v/v) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color
amarillo descolorido (490 mg, 70%).

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 1040-1054

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 64 pero utilizando los aldehídos, los aminoalcoholes, y los reactivos de organolitio asequibles comercialmente (o preparados) de la Tabla siguiente, se obtuvieron las 5 aminas producto ópticamente puras de la Tabla siguiente.

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo -litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
1040			EtLi		1. 24% 2. 267
1041			EtLi		1. 94% 2. 176 (m/e)
1042			EtLi		1. 67% 2. 229 (M-16)
1043			i-PrLi		1. 60% 2. 151 [M-16]
1044			EtLi		1. 74% 2. 194 (M-16)
1045			EtLi		1. 33% 2. 165 [M-NH2]+

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo -litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
1046			EtLi		1. 31 2. 179 $[M-NH_2]^+$
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188
1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 $[M-NH_2]^+$
1051			t-BuLi		1. 17%
1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 $(M-16)$

ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 1100-1126

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34 pero utilizando los aldehídos asequibles comercialmente y los reactivos de Grignard/Organolitio enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto.

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivo Organo- metálico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1100		t-BuLi		1. 83% 2. 190 (M-16)
1101		t-BuLi		1. 46% 2. 204
1102		t-BuLi		1. 48% 2. 194
1103		t-BuLi		1. 51% 2. 194
1104		t-BuLi		1. 12% 2. 238

60

65

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivos Organo- metálico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1105		t-BuLi		1. 39% 2. 234
1106		t-BuLi		1. 44% 2. 194 (m/e)
1107		t-BuLi		1. 57% 2. 150 (M-16)
1108		t-BuLi		1. 31% 2. 224
1109		t-BuLi		1. 11% 2. 224
1110		t-BuLi		1. 57% 2. 224

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivos Organo- metálico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1111		t-BuLi		1. 21% 2. 224
1112		c-Pentil-Li		1. 58% 2. 190
1113		t-BuLi		1. 20% 2. 248
1114		t-BuLi		1. 24% 2. 232
1115		EtLi		1. 32% 2. 177 (M-NH2)
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH2)

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivos Organo- metálico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1117		t-BuLi		1. 50% 2. 190 (M-NH2)
1118		t-BuLi		1. 29% 2. 200
1119		t-BuLi		1. 28% 2. 232
1120		t-BuLi		1. 76% 2. 224
1121		t-BuLi		1. 40% 2. 206

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Reactivos Organo- metálico	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1122		t-BuLi		1. 38% 2. 236
1123		t-BuLi		1. 70% 2. 192
1124		t-BuLi		1. 81% 2. 204
1125		t-BuLi		33%
1126		t-BuLi		50%

60

65

ES 2 321 186 T3

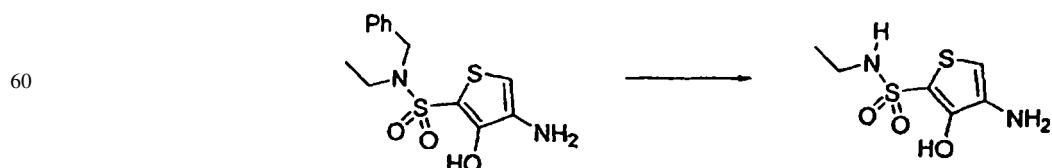
Ejemplos preparativos 1200A-1203A

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29 pero utilizando la amina asequible comercialmente, se obtuvieron los productos de hidroxiaminotifeno enumerados en la Tabla siguiente.

5

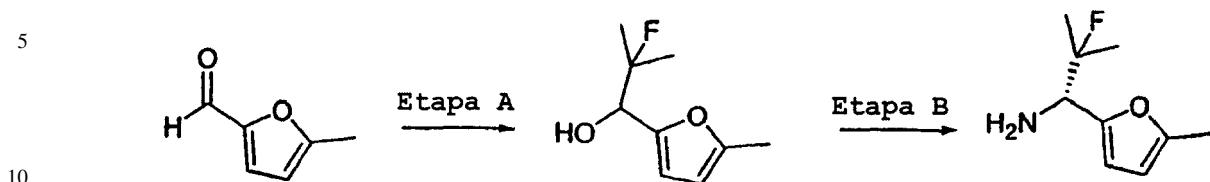
Ej. de Prep.	Amina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
1200A			1. 3% 2. 342
1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%

55 Ejemplo preparativo 1300



65 El compuesto del título del Ejemplo Preparativo 13.32 (0,35 g) se trató con ácido sulfúrico concentrado (3 mL) durante 6 hrs, después se vertió sobre hielo, y el pH se adjuntó a 4 con NaOH. La extracción con EtOAc, y el secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 produjeron el compuesto del título (159 mg, 64%, $MH^+ = 223$).

Ejemplo preparativo 1301

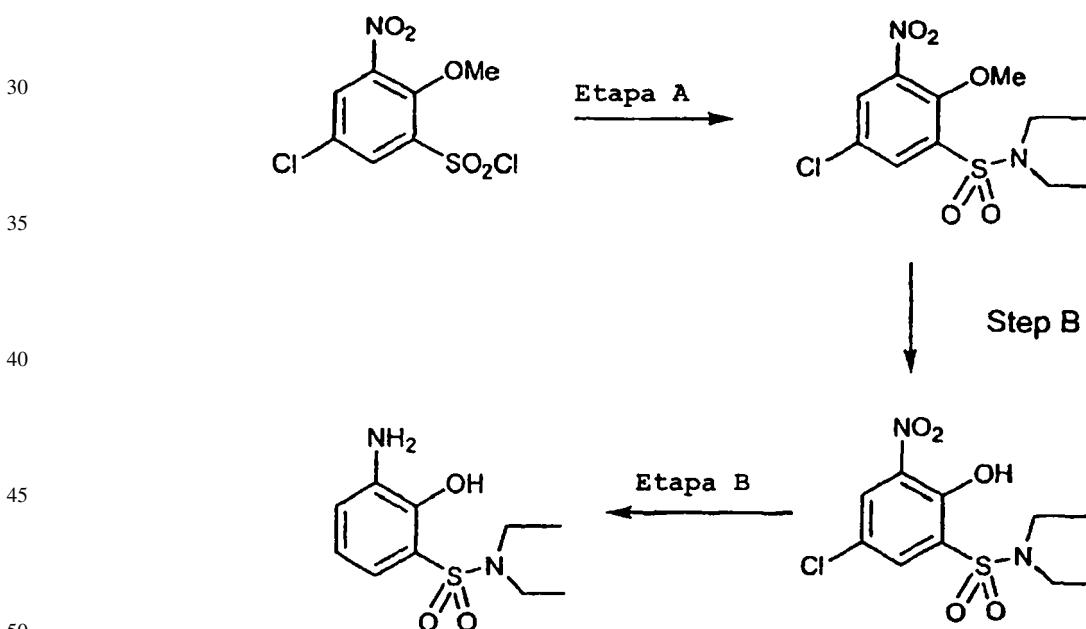


Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 605 pero utilizando el éster fluoroisopropílico asequible comercialmente, se obtuvo el alcohol producto se obtuvo (1,2 g, 84%, M-OH = 155).

Etapa B

Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 625 pero utilizando el alcohol de la Etapa A anterior, se obtuvo la amina producto (350 mg, 35%, M-NH₂ = 155).

Ejemplo preparativo 1302



Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29 Etapa B, excepto porque se utilizó el cloruro de arilsulfonilo asequible comercialmente (0,15 g) y dietilamina (2,2 eq), se obtuvo la dimetilsulfonamida (0,12 g, 71%, MH⁺ = 323).

Etapa B

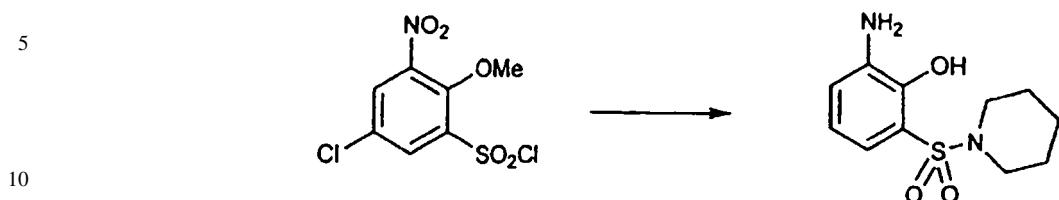
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior (0,12 g), se obtuvo el fenol (0,112 g, 98%).

Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (0,112 g), se obtuvo el compuesto del título (0,1 g, 99%, MH⁺ = 245).

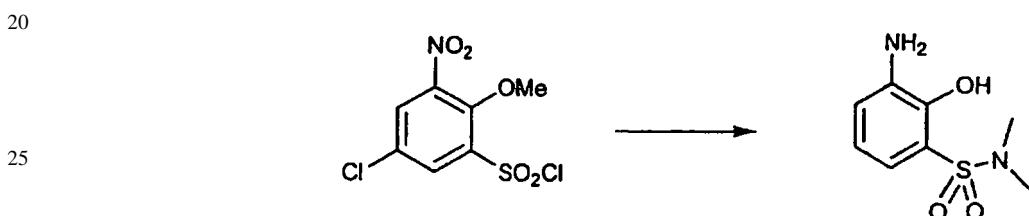
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 1303



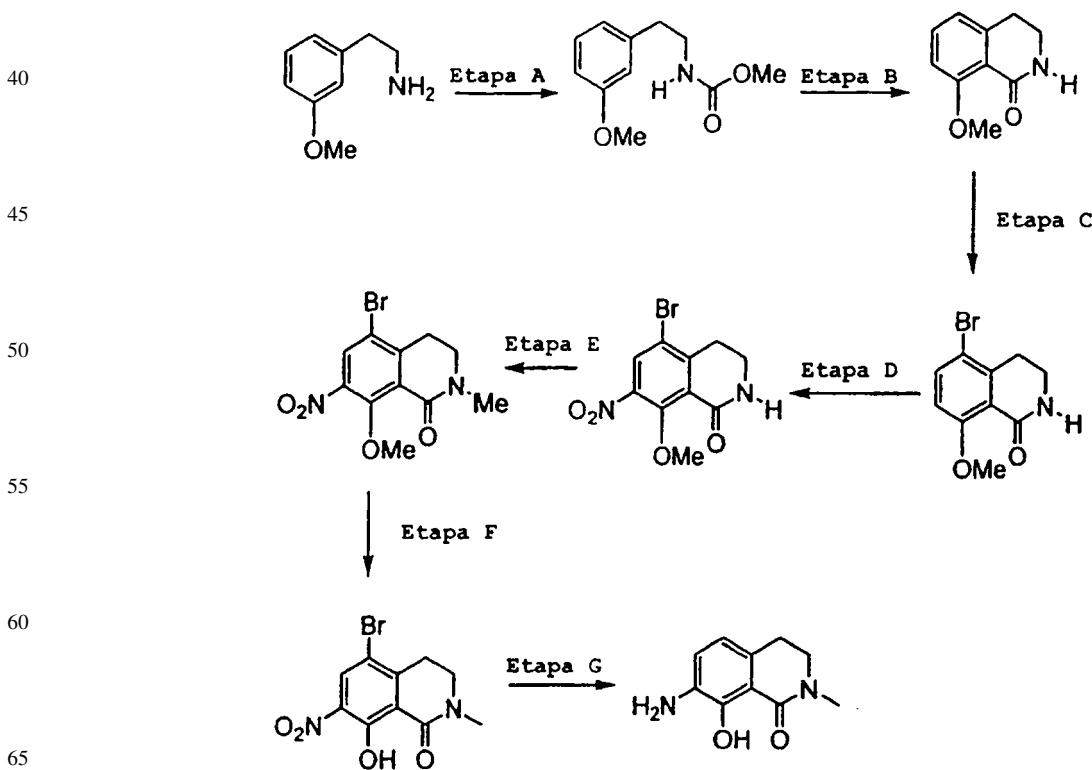
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1302 Etapas A-C, excepto porque se utilizó piperidina en la Etapa A (0,078 g) en lugar de dietilamina, se obtuvo el compuesto del título (0,070 g, 35%, MH⁺ = 257).

Ejemplo preparativo 1304



30 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1302 Etapas A-C, excepto porque se utilizó dimetilamina (2M en THF) en la Etapa A en lugar de dietilamina, se obtuvo el compuesto del título (1,92 g, 72%, MH⁺ = 217).

35 Ejemplo preparativo 1305



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1302 Etapa A, excepto porque se utilizó la fenantilamina indicada (4,99 g), se obtuvo el producto (5,96 g, 86%, $MH^+ = 210$).

5

Etapa B

El compuesto de la Etapa A anterior (5,0 g) se añadió a 30 g de PPA a 150°C y la mezcla resultante se agitó 10 durante 20 min, después de verterla en hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc:MeOH, 95:5) para proporcionar el producto (0,5 g, 9%).

15 Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa D, excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa B anterior (0,14 g), se obtuvo el producto (0,18 g, 87%, $MH^+ = 256$).

20

Etapa D

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 11 Etapa B, excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa C anterior (0,18 g), se obtuvo el producto (0,17 g).

25

Etapa E

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa B, excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa D anterior (0,17 g), se obtuvo el producto (0,17 g, 95%, $MH^+ = 315$).

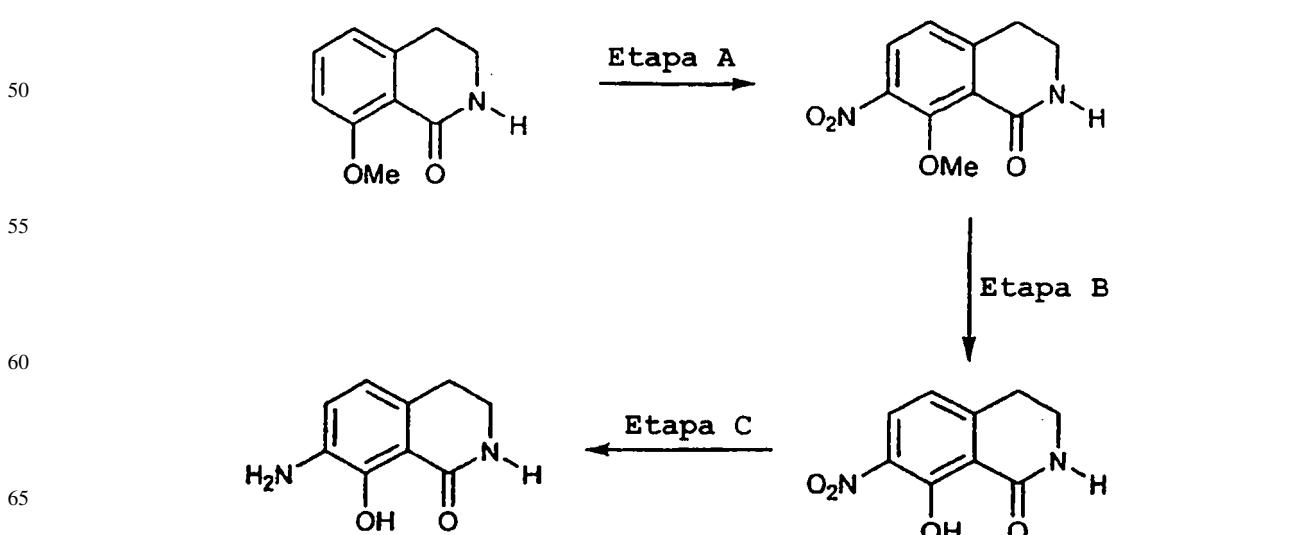
Etapa F

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa E anterior (0,17 g), se obtuvo el nitrofenol (0,165 g, 99%, $MH^+ = 303$).

40 Etapa G

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa F anterior (0,165 g), se obtuvo el compuesto del título (0,128 g, 86%, $MH^+ = 193$).

45 Ejemplo preparativo 1306



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 11, Etapa B, excepto porque se utilizó la lactama (0,179 g), se obtuvo el compuesto del título (0,25 g, 25%).

5

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior (0,055 g), se obtuvo el fenol (0,045 g, 99%).

10

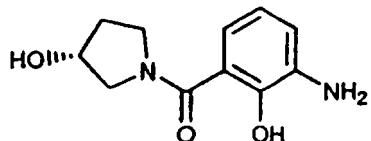
Etapa C

15 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (0,045 g), se obtuvo el compuesto del título (0,022 g, 57%, $MH^+ = 179$).

Ejemplo preparativo 1307

20

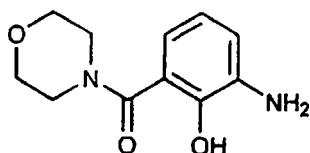
25



30 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, excepto porque se utilizó 3 (*R*)-hidroxipirrolidina-HCl (1,36 g), se obtuvo el compuesto del título (2,25 g, 89%).

35

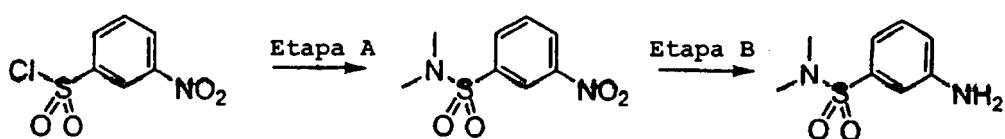
40



45 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, excepto porque se utilizó morfolina, se obtuvo el compuesto del título (3,79 g).

50

55



Etapa A

60 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa B, excepto porque se utilizó el cloruro de nitrofenilsulfonilo asequible comercialmente y dietilamina (2,2 eq), se obtuvo la dimetilsulfonamida (90%, $MH^+ = 231$).

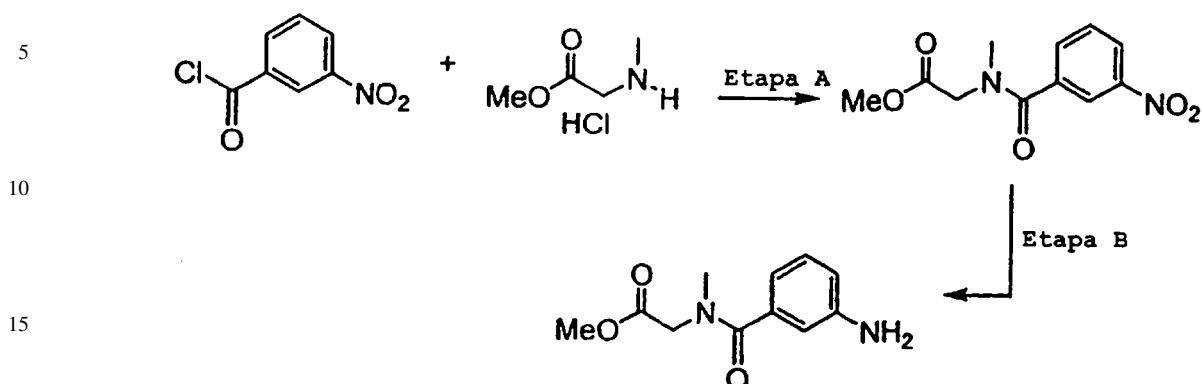
65

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior, se obtuvo el compuesto del título (45%, $MH^+ = 201$).

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 1310



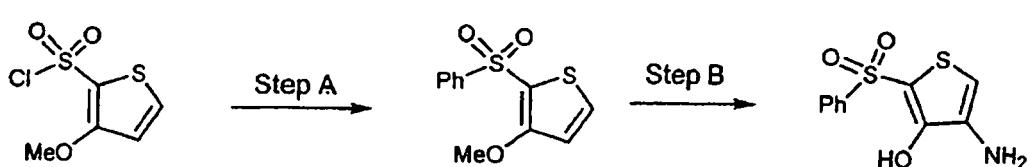
Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa B, excepto porque se utilizó el cloruro de nitrobenzoilo asequible comercialmente y la amina asequible comercialmente indicada, se obtuvo la benzamida (13%, $MH^+ = 253$).

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto del título (94%, $MH^+ = 223$).

Ejemplo preparativo 1311



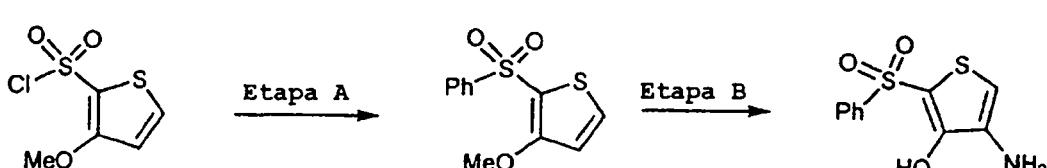
Etapa A

A una solución en (20 mL) de cloruro de metoxitiofenosulfonilo (1,5 g) se le añadió $AlCl_3$ (2,0 g) a RT. Al cabo de 15 min, la mezcla se añadió a HCl 0,1 N(ac) agitando, después se extrajo con Et_2O . El lavado de la fase orgánica con salmuera, el secado sobre $MgSO_4$, la concentración a vacío y la purificación mediante chromatografía de gel de sílice (Hexano:EtOAc, 5:2) produjo el compuesto del título (1,5 g, 84%).

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 13.29 Etapas C-G, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto del título (3%, $MH^+ = 380$).

Ejemplo preparativo 1312



ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1311, Etapa A, excepto porque se utilizó el cloruro de sulfonilo asequible comercialmente, se obtuvo la difenilsulfona (880 mg, 80%).

5

Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 11, Etapa B, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto del título (0,90 g, 97%).

10

Etapa C

15 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (0,16 g), se obtuvo el compuesto del título (0,106 g, 95%).

Ejemplo preparativo 1313

20

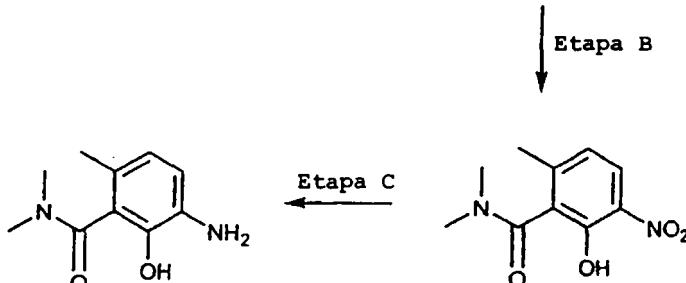
25



30

35

40



Etapa A

45 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1311, Etapa A, excepto porque se utilizó el fenol asequible comercialmente (2 g), se obtuvo el nitroácido (~13 mmoles).

50

55

Etapa B

Al producto de la Etapa A anterior se le añadieron cloruro de oxalilo (3,5 mL) y dos gotas de DMF (~13 mmoles) disuelta en diclorometano (100 mL). Después de agitar a RT durante la noche, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con diclorometano (50 mL), se enfrió a 0°C. Se añadieron dimetilamina en THF (20 mL de 2N) y TEA (8 mL). Al cabo de 3 hr de agitación, la mezcla se concentró a vacío, se añadió NaOH ac. (1 M), y la mezcla se extrajo con diclorometano. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = 2 utilizando HCl (ac) 6N, y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron a vacío, y el producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (700 mL de diclorometano/20 mL de MeOH/1 mL de AcOH) para producir el compuesto del título (800 mg, 27% para dos etapas).

60

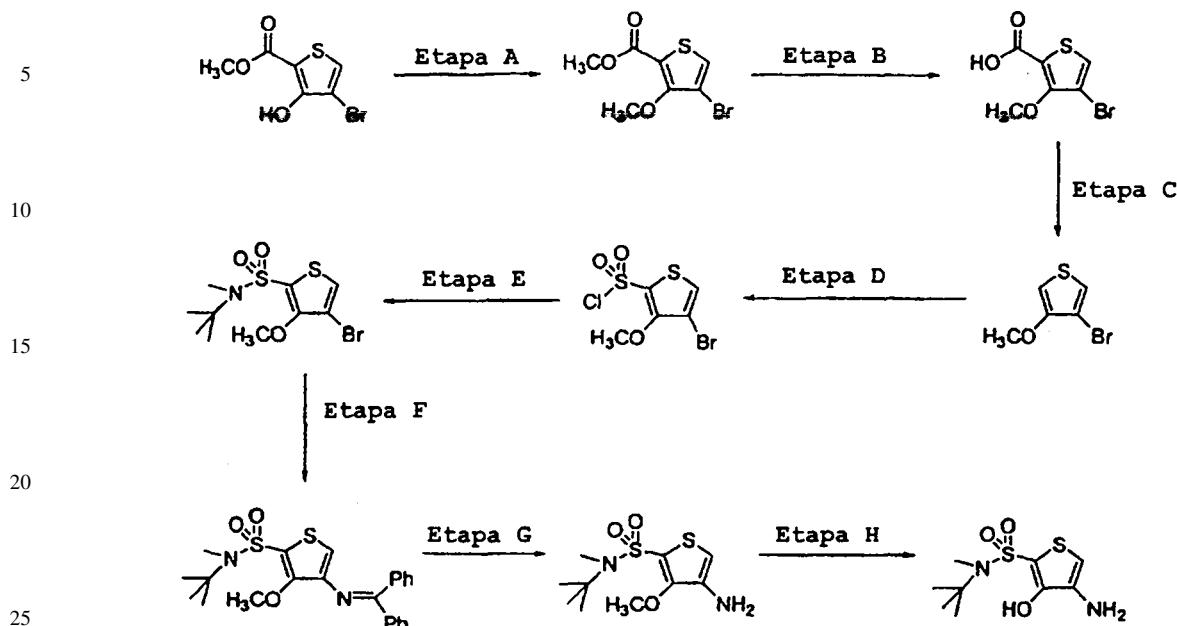
Etapa C

Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (780 mg), se obtuvo el compuesto del título (0,46 g, 68%).

65

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 1314



Etapa A

El 4-bromo-3-hidroxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (20 g, 84,36 mmoles) se disolvió en 400 mL de acetona. Se añadió carbonato de potasio (58 g, 420,3 mmoles) seguido de yodometano (45 mL), 424 mmoles). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4,5 h. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de un lecho fino de Celite, enjuagando con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentró a vacío para producir 22,5 g de 4-bromo-3-metoxi-2-tiofenocarboxilato de metilo (bruto, 100%, $MH^+ = 251,0$) en forma de un sólido de color verde oscuro.

35

Etapa B

El producto de la Etapa A anterior (22,5 g, 84,36 mmoles) se disolvió en 60 mL de tetrahidrofurano y se añadió a 125 mL de una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, después 40 se lavó con éter (60 mL x 2), se aciduló a pH-2 utilizando a una solución acuosa 1,0 M de HCl. Los sólidos se separaron mediante precipitación después de la acidulación, y se recogieron mediante filtración. El sólido se disolvió en cloruro de metileno-acetato de etilo (-4:1, v/v). La solución orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta un sólido de color amarillo claro, se secó adicionalmente a alto vacío, produciendo 17,95 g de ácido 4-bromo-3-metoxi-2-tiofenocarboxílico (90%, $MH^+ = 237,0$).

45

Etapa C

El ácido carboxílico (3,26 g, 13,75 mmoles) disponible de la Etapa B anterior se trató con 30 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se selló en un matraz de fondo redondo de un cuello, y se calentó a 65°C durante 4,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 200 mL de hielo triturado, y se extrajo con cloruro de metileno (100 mL x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron sucesivamente con H_2O (50 mL x 2), $NaHCO_3$ sat. (50 mL x 3), y salmuera (50 mL). La solución orgánica se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío hasta un aceite de color pardo oscuro, que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (biotage, columna de SiO_2) 55 utilizando hexanos-cloruro de metileno (3:1, v/v) como eluyentes. La eliminación de los disolventes proporcionó 1,83 g de 3-bromo-4-metoxitiofeno (69%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

50

Etapa D

A una solución agitada de 3-bromo-4-metoxitiofeno (550 mg, 2,85 mmoles), preparada en la Etapa C anterior, en 30 mL de cloruro de metileno a -78°C se le añadió gota por gota por la pared interna del matraz ácido clorosulfónico (0,48 mL, 7,21 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, continuó a temperatura ambiente durante 1 h, y se filtró a través de un lecho de gel de sílice de 1-in, enjuagando con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentró a vacío para producir 270 mg de cloruro de 4-bromo-3-metoxi-2-tiofenosulfonilo (33%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

55

ES 2 321 186 T3

Etapa E

- A una solución agitada del cloruro de tiofenosulfonilo (270 mg, 0,926 mmoles) preparada en la Etapa D anterior en 15 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente se le añadió trietilamina seguido de *N*-metil-t-butilamina (0,25 mL, 2,094 mmoles). Al cabo de 20 h, la mezcla se diluyó con 50 mL de cloruro de metileno, y se lavó con H₂O y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró hasta un residuo oleoso, que se purificó mediante TLC preparativa (cloruro de metileno como eluyente) para proporcionar 73 mg de la bromo-sulfonamida del título (23%) en forma de un aceite casi incoloro.

10

Etapa F

- Un matraz de fondo redondo de un cuello se cargó con la bromo-sulfonamida (73 mg, 0,2133 mmoles, de la Etapa E anterior), acetato de paladio (5 mg, 0,0223 mmoles), binap (0,03212 mmoles), carbonato de cesio (139 mg, 0,4266 mmoles), y benzofenonimina (0,06 mL, 0,358 mmoles). La mezcla se evacuó mediante vacío común, y se recargó con nitrógeno. Se añadieron 3 mL de tolueno anhidro. La mezcla se evacuó de nuevo, se recargó con nitrógeno, y se calentó a reflujo durante 2,5 d. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cloruro de metileno (50 mL), la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, enjuagando con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentró a vacío para producir 205 mg (bruto, MH⁺ = 443,1) de la imina producto deseada en forma de un aceite de color pardo claro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

20

Etapa G

- 25 La imina de la Etapa F anterior (205 mg, bruta, 0,2133 mmoles) se disolvió en 5 mL de metanol, y se añadió a acetato de sodio (81 mg, 0,9873 mmoles) seguido de hidrocloruro de hidroxilamina (68 mg, 0,98 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h, se sofocó con la adición de 10 mL de una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (30 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para formar un aceite de color amarillo oscuro, que 30 se purificó mediante TLC preparativa (cloruro de metileno-metanol = 100:1, v/v) para producir 34 mg (57% de dos etapas, MH⁺ = 279,0) de amina de metoxi-tiofenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo claro, que se solidificó al reposar.

35

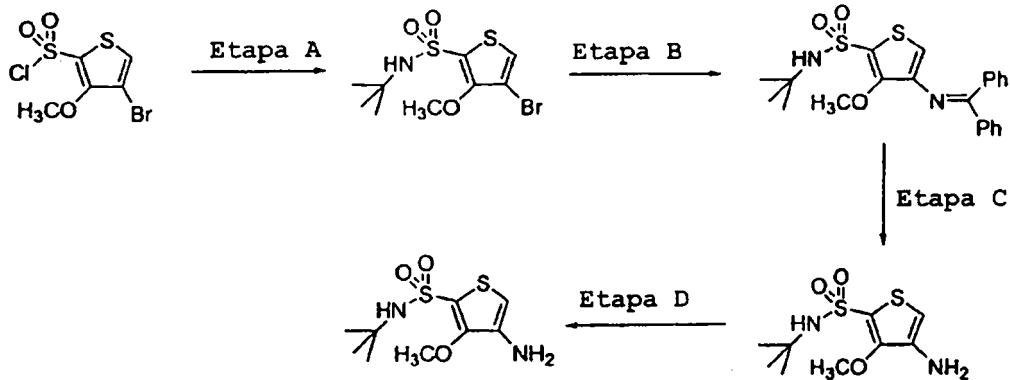
Etapa H

- A una solución agitada de hidruro de sodio (60%, 45 mg, 1,13 moles) en 3 mL de *N,N'*-dimetilformamida (DMF) anhidra se le añadió gota a gota etanotiol (0,1 mL, 1,34 mmoles). Al cabo de 10 min, la mezcla se volvió una solución transparente, y 1 mL de esta solución se recogió en una jeringa y se añadió gota a gota a una solución agitada de 40 amina de metoxi-tiofenosulfonamida en 1 mL de DMF. La mezcla se calentó hasta 95°C, y se continuó durante 3,5 h. Despues de enfriar, la mezcla se vertió en 20 mL de una solución acuosa 1,0 M de NaOH. La mezcla acuosa se lavó con cloruro de metileno (30 mL x 3). Los lavados orgánicos se combinaron, se volvieron a extraer con una solución acuosa 1,0 M de NaOH (15 mL) y H₂O (15 mL). La capa acuosa y los extractos acuosos se combinaron, se ajustaron a pH-6 utilizando una solución acuosa 1,0 M de HCl, y se extrajeron con cloruro de metileno (75 mL x 3). Los extractos 45 orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para formar un aceite de color amarillo oscuro. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con H₂O (10 mL x 2) y salmuera (10 mL). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), y se concentró a vacío para proporcionar 36 mg (100%, MH⁺ = 265,0) de amina de hidroxitiofenosulfonamida en forma de un aceite de color amarillo.

50

Ejemplo preparativo 1315

55



60

65

ES 2 321 186 T3

Etapa A

Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo Preparativo 1314, Etapa E, el cloruro de 4-bromo-3-metoxi-2-tiofeno-sulfonilo (190 mg, 0,65 mmoles, disponible de la Etapa D, Ejemplo Preparativo 1314) se convirtió en la t-butilsulfonamida del título (56 mg, 26%, $MH^+ = 328,1$) tras el tratamiento de trietilamina (0,28 mL, 2,0 mmoles) y t-butilamina (0,15 mL, 1,43 mmoles) en 10 mL de cloruro de metileno.

Etapa B

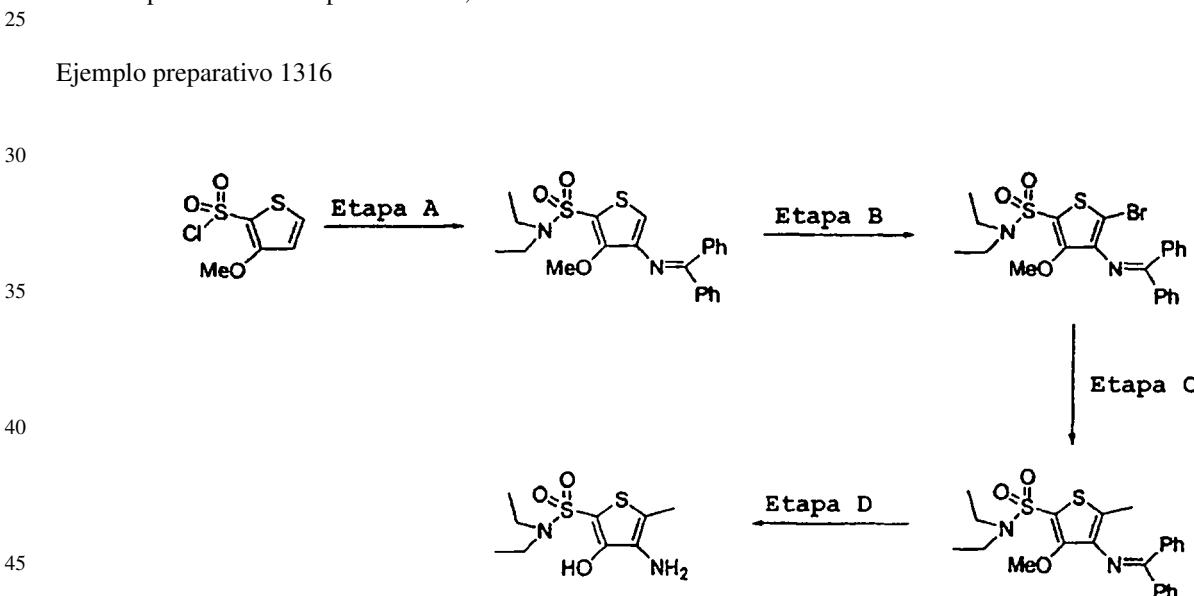
La t-Butilsulfonamida (98 mg, 0,3 mmoles) disponible de la Etapa A anterior se convirtió en la imina producto (296 mg, bruta, $MH^+ = 429,1$) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa F del Ejemplo Preparativo 1314.

Etapa C

La imina producto (296 mg, bruta, ~0,3 mmoles) se transformó en la tiofeno-amina deseada (23 mg, 30% de dos etapas, $MH^+ = 265,0$) utilizando el procedimiento descrito en la Etapa G del Ejemplo Preparativo 1314.

Etapa D

Si se aplicara el procedimiento mostrado en la Etapa H del Ejemplo Preparativo 1314, pero utilizando la tiofeno-amina disponible de la Etapa C anterior, se obtendría la amina de hidroxitiofenosulfonamida del título.



Etapa A

Siguiendo los procedimientos mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.29, Etapa B a F, pero utilizando la dietilamina, el cloruro de 3-metoxi-2-tiofenosulfonilo (disponible de la Etapa A, Ejemplo Preparativo 13.29) se convirtió en la diethylsulfonamidotiofenoimina ($MH^+ = 429,1$).

Etapa B

La tiofenoimina (1,5 g, 3,5 mmoles), disponible de la Etapa A anterior, se disolvió en 30 mL de CH_2Cl_2 , y se añadió a carbonato de potasio (1,2 g, 8,70 mmoles) seguido de adición gota a gota de bromo (0,32 mL, 6,25 mmoles). Después de agitar durante 2 d, se añadió H_2O . Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$ (40 mL x 2) y salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío hasta un aceite de color pardo oscuro. Este aceite se separó mediante TLC preparativa (CH_2Cl_2 como eluyente), para producir 0,96 g (54%) de la bromo-imina deseada en forma de un aceite de color amarillo brillante ($M^+ = 507$, $M + 2 = 509$).

ES 2 321 186 T3

Etapa C

La bromoimina (0,95 g, 1,87 mmoles), disponible de la Etapa B anterior, se disolvió en 15 mL de THF anhidro, se enfrió en un baño a -78°C, y se trató con una solución 2,5 M de n-butil litio en hexanos (1,2 mL, 3,0 mmoles) gota a gota por la pared interior del matraz. Al cabo de 30 min, se añadió yodometano (0,35 mL, 5,62 mmoles). La reacción continuó durante 5 h, tiempo durante el cual el baño refrigerante se dejó templando lentamente a 0°C. La mezcla se sofocó con H₂O (25 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se concentraron a vacío para producir 0,93 g (bruto, >100%) de la imina metilada deseada en forma de un aceite de color amarillo oscuro (MH⁺ = 443,1).

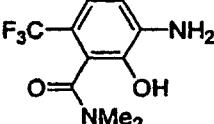
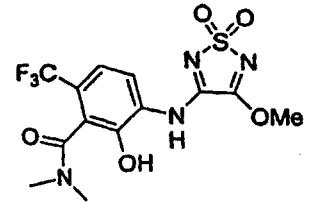
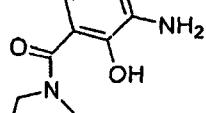
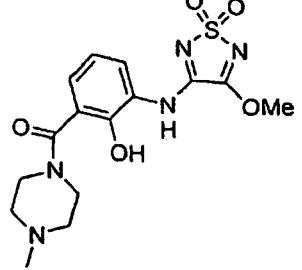
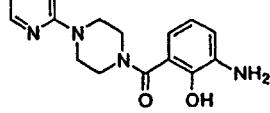
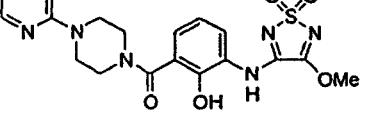
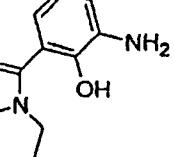
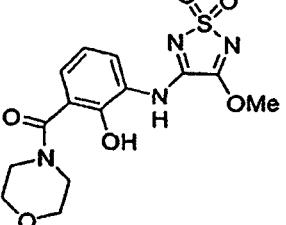
10

Etapa D

La metil-imina bruta (0,93 g), preparada en la etapa C anterior, se convirtió en la metil-hidroxil-amina (0,21 g, 41%, MH⁺ = 265,0) utilizando los procedimientos descritos en la Etapa G del Ejemplo Preparativo 13.29.

Ejemplos preparativos 1203-1234

20 Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22 pero utilizando la amina asequible comercialmente o preparada del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios de dióxido de tiadiazol.

25 Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
30 1203			1. 99% 2. 395,0
35 1205			1. 33% 2. 382,1
40 1206			1. 71% 2. 445,1
45 1207			1. 85% 2. 369,1

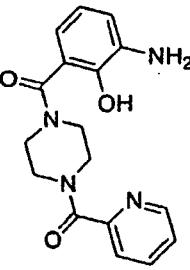
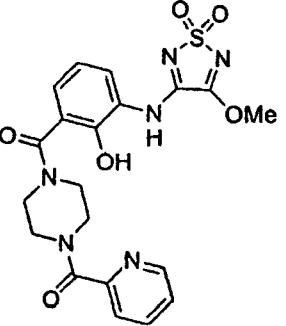
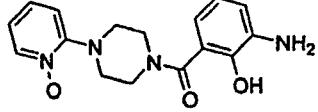
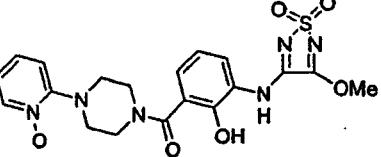
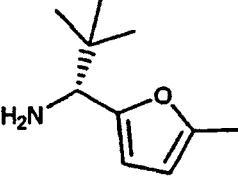
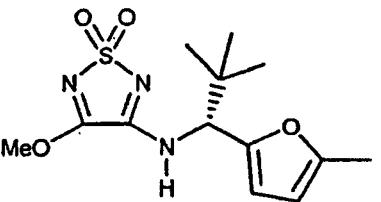
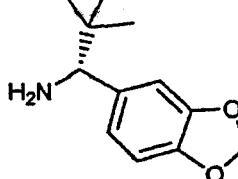
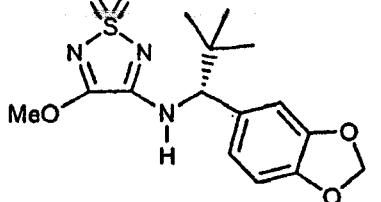
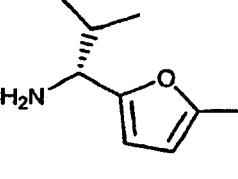
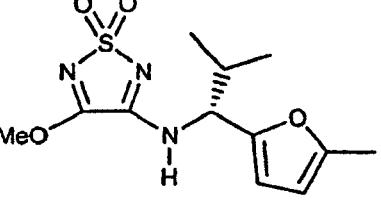
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1209			1. 69% 2. 363,0
1210			1. 92% 2. 405,0 (M+Na)
1211			1. 45% 2. 403,0
1212			1. 85% 2. 442,8
1216			1. 50% 2. 389,0
1217			1. 67% 2. 339,0

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1218			1. 87% 2. 370,9
1219			1. 70% 2. 404,0
1220			1. 83% 2. 419,0
1221			1. 99% 2. 383,1
1222			1. 99% 2. 405,0

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1223			1. 69% 2. 473,0
1224			1. 99% 2. 461,0
1225			1. 99% 2. 314
1226			1. 99% 2. 354
1227			1. 92% 2. 300

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1228			1. 99% 2. 342
1229			1. 99% 2. 300
1230			1. 99% 2. 286
1231			1. 99% 2. 300
1232			utilizado bruto

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1233			1. 92% 2. 396
1234			utilizado bruto

30

Ejemplo 1

35



45

El tiadiazol intermedio del Ejemplo Preparativo 22 (65 mg, 0,2 mmoles), isopropilamina (17 μ l, 0,2 mmoles) y DIEA (100 μ l) se combinaron en MeOH (2 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó mediante chromatografía líquida para proporcionar el producto (22 mg, 31%, MH⁺ = 31%).

50

55

60

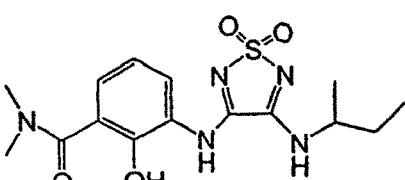
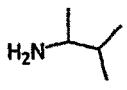
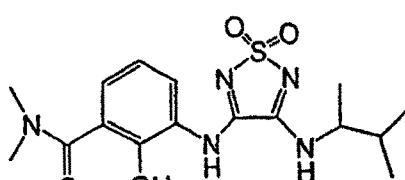
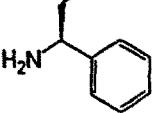
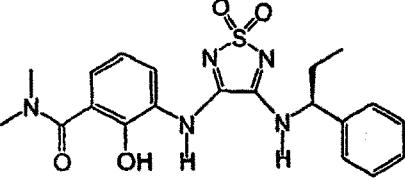
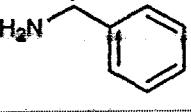
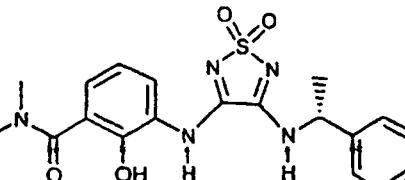
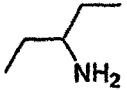
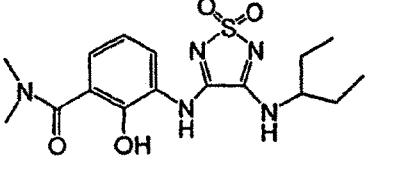
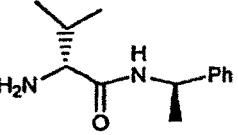
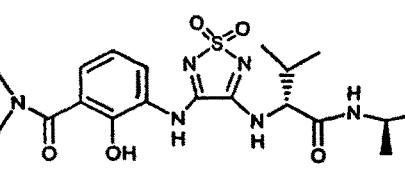
65

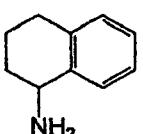
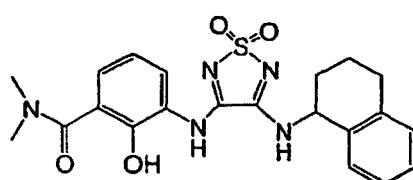
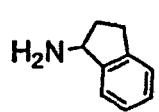
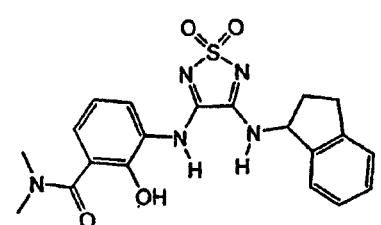
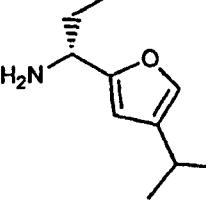
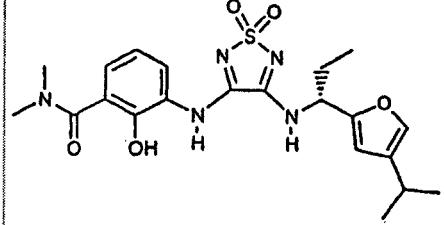
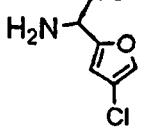
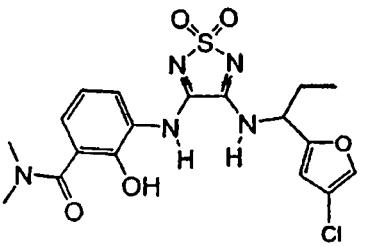
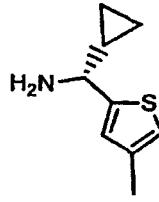
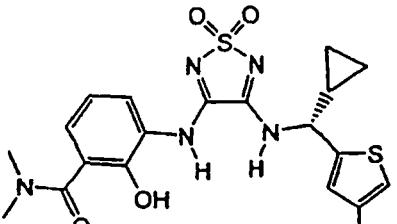
ES 2 321 186 T3

Ejemplos 2-71

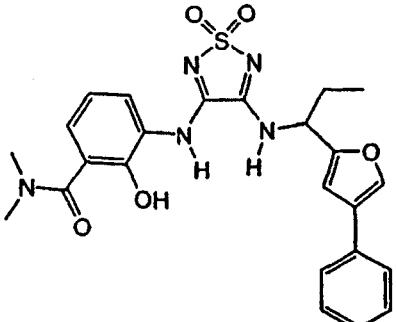
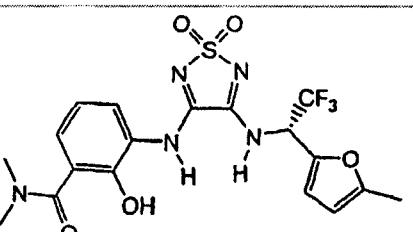
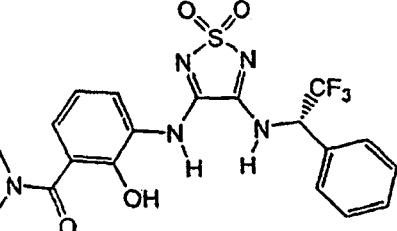
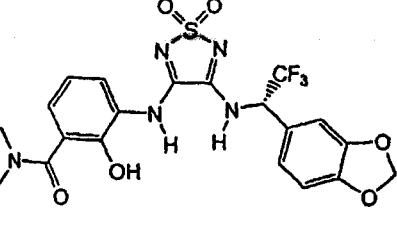
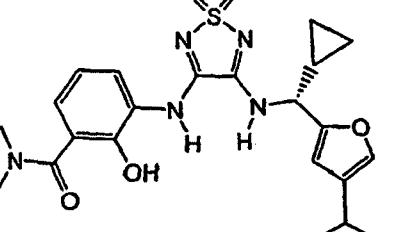
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el dioxido de tiadiazol intermedio de los Ejemplos Preparativos indicados en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de refluxo, se obtuvieron los siguientes productos de dioxido de tiadiazol.

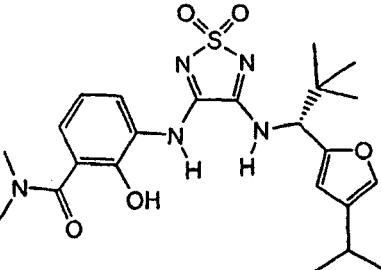
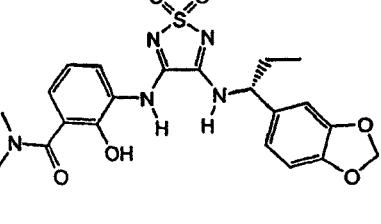
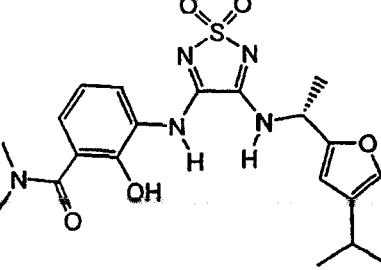
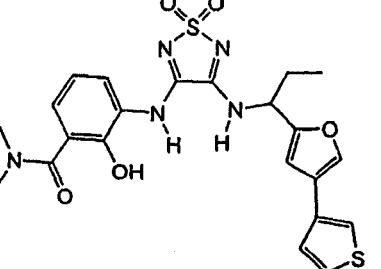
10	Ej. Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
15	22 y		1. 43 2. 379, 9
20	22 y		1. 54 2. 393, 9
25	22 y		1. 18 2. 387, 9
30	22 y		1. 55 2. 430
35	22 y		1. 58 2. 433, 8
40	22 y		
45	22 y		
50	22 y		
55	22 y		
60	22 y		

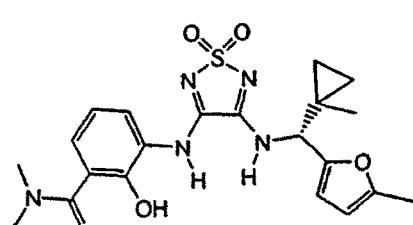
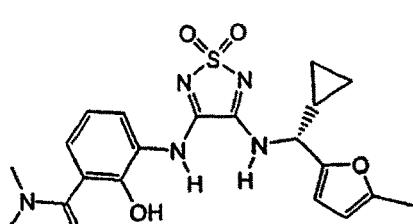
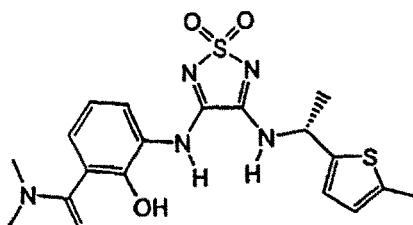
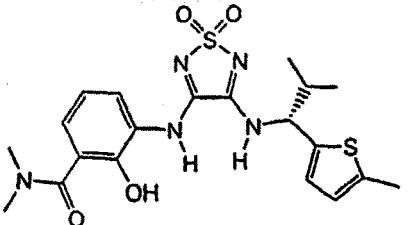
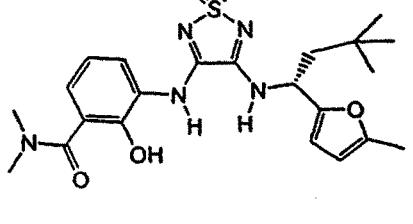
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
7	22 Y 		1. 14 2. 367, 9
8	22 Y 		1. 34 2. 381, 9
9	22 Y 		1. 43 2. 429, 8
10	22 Y 		1. 47 2. 415, 8
11	22 Y 		1. 32% 2. 381, 9
12	22 Y 		1. 27 2. 514, 9

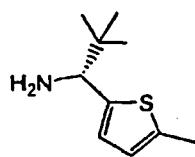
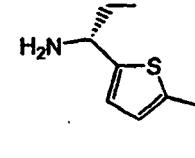
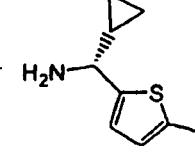
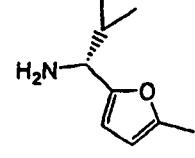
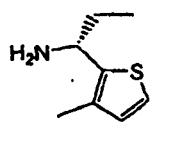
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
13	22 Y 		1. 24 2. 441,8
14	22 Y 		1. 42 2. 427,9
15	22 Y 		1. 33 2. 461,7
16	22 Y 		1. 12 2. 453,7
17	22 Y 		1. 29 2. 461,4

ES 2 321 186 T3

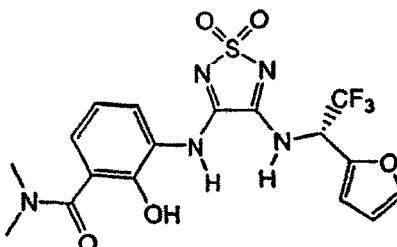
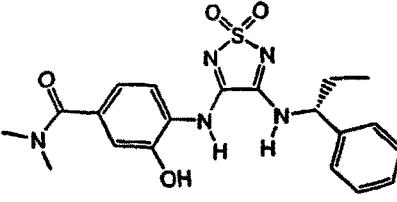
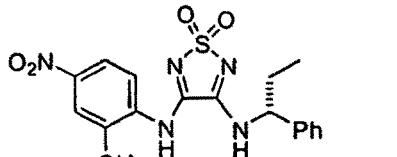
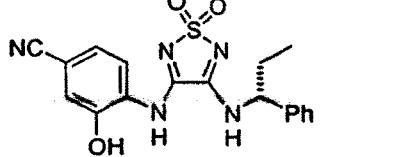
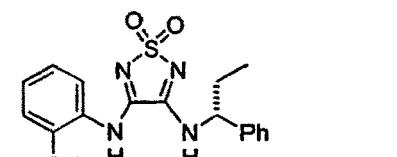
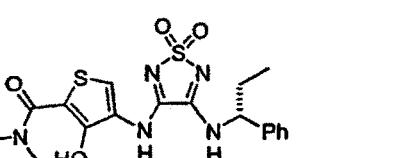
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
18	22 Y		1. 44 2. 495, 7
19	22 Y		1. 40 2. 473, 8
20	22 Y		1. 34 2. 469, 9
21	22 Y		1. 31 2. 513, 8
22	22 Y		1. 30 2. 496, 0 $(M+Na)^+$

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23	22 Y		1. 23 2. 489, 9
24	22 Y		1. 55 2. 473, 8
25	22 Y		1. 4 2. 447, 8
26	22 Y		1. 8 2. 501, 8

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH ⁺
27	22 Y		1. 18 2. 482,0 (M+Na) ⁺
28	22 Y		1. 42 2. 467,9 (M+Na) ⁺
29	22 Y		1. 24% 2. 435,8
30	22 Y		1. 51 2. 463,8
31	22 Y		1. 52 2. 475,8

Ej. Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH ⁺
32 22 y		1. 32 2. 477, 8
33 22 y		1. 58 2. 449, 7
34 22 y		1. 50 2. 483, 9 (M+Na) ⁺
35 22 y		1. 33 2. 447, 8
36 22 y		1. 53 2. 449, 8

ES 2 321 186 T3

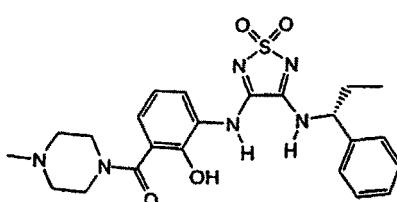
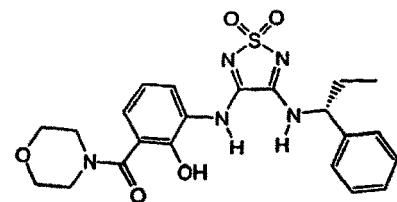
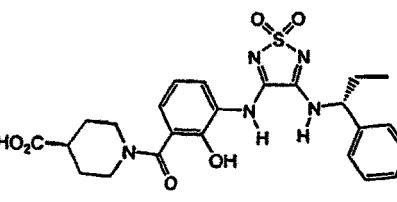
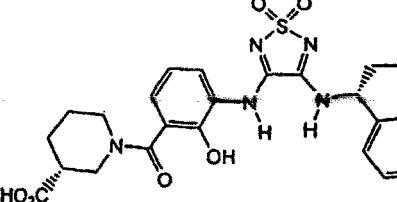
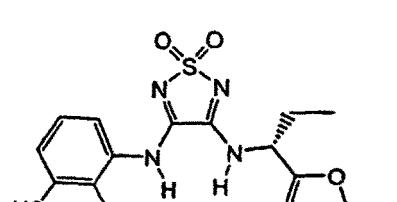
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
37	22 Y		1. 15 2. 459,8
38	23.2 Y		1. 34 2. 430,0
39	23.1 Y		1. 13 2. 403,8
40	23.1 Y		1. 28 2. 383,8
41	23.1 Y		1. 42 2. 358,8
42	23.1 Y		1. 19 2. 435,8

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
43	23.1 y		1. 34 2. 402,8
44	23.1 y		1. 23 2. 383,8
45	23.1 y		1. 30 2. 376,8
46	23.1 y		1. 35 2. 415,8
47	23.1 y		1. 25 2. 401,8
48	23.1 y		1. 13 2. 471,7

ES 2 321 186 T3

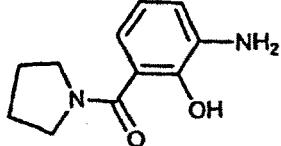
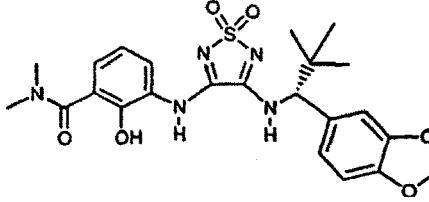
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
49	23.1 Y		1. 10 2. 373,9
50	23.5 Y		1. 15 2. 467,7
51	23.4 Y		1. 21 2. 413,8
52	23.3 Y		1. 16 2. 336,9
53	23.6 Y		1. 29 2. 774,6 (dímero)
54	23.6 Y		1. 20 2. 814,4 (dímero)

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
55	23.8 Y		1. 1 2. 539, 9
56	23.8 Y		1. 9 2. 567, 9
57	23.1 Y		1. 11 2. 443, 9
58	23.1 Y		1. 14 2. 509, 8
59	23.1 Y		1. 15 2. 471, 7

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
60	23.1 y		1. 41 2. 485,0
61	23.1 y		1. 33 2. 471,9
62	23.1 y		1. 21 2. 514,0
63	23.1 y		1. 11 2. 513,9
64	23.7 y		1. 34 2. 415,7

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
65	23.7 y 13.29		1. 31 2. 503, 7
66	23.8 y 		1. 22 2. 511, 7
67	22 y 		1. 33 2. 539, 8
68	22 y 		1. 24 2. 469, 9
69	23.1 y 		1. 12 2. 470, 0

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
70	23.1 y		1. 20 2. 456,0
71	23.9 y		1. 8 2. 361,9
72	22 y 75.60		1. 48 2. 502,1

40

45

50

55

60

65

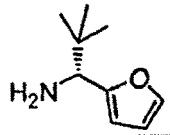
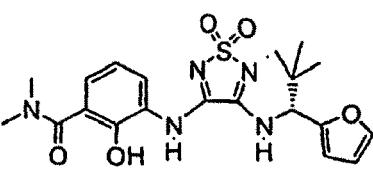
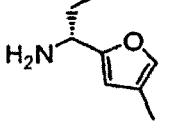
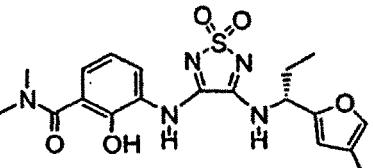
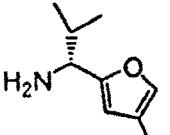
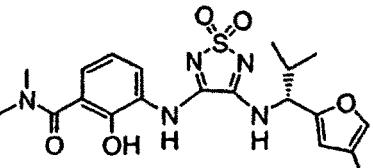
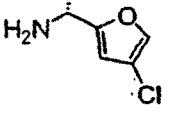
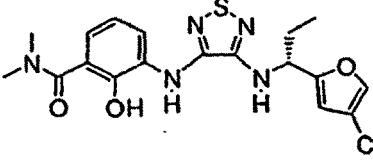
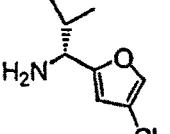
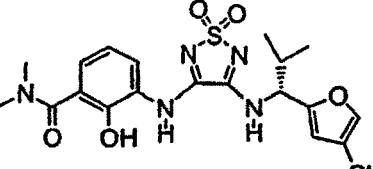
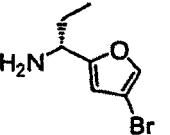
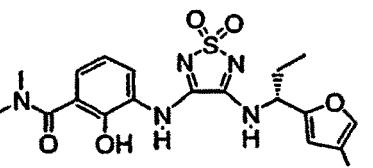
ES 2 321 186 T3

Ejemplos 100-188

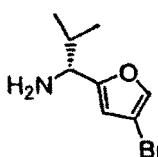
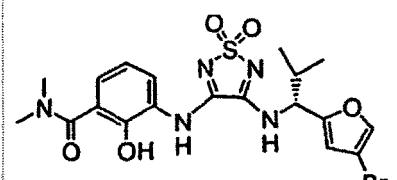
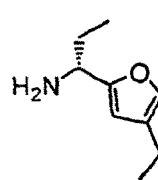
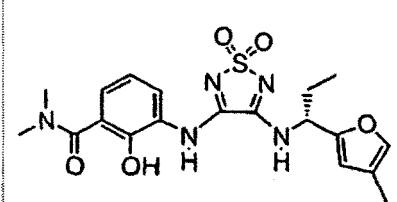
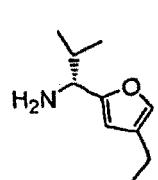
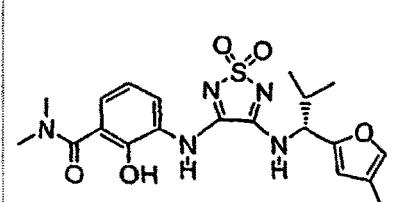
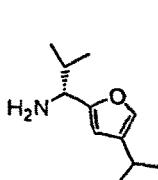
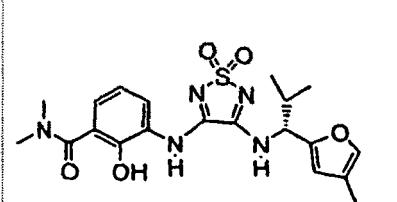
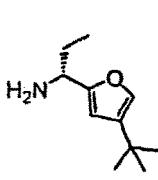
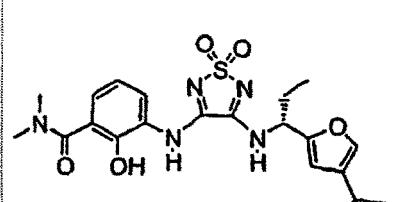
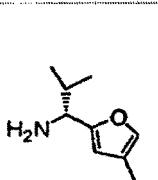
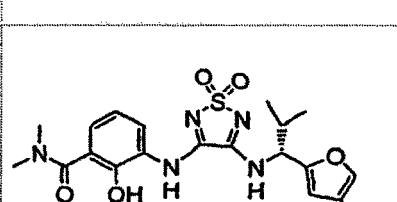
Si se siguiera un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 2, pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el intermedio de dioxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de refluxo, se podrían obtener los productos de dioxido de tiadiazolin de la Tabla siguiente.

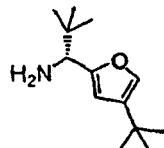
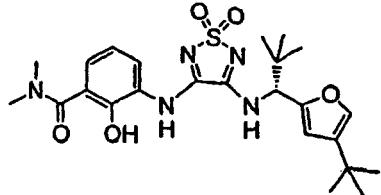
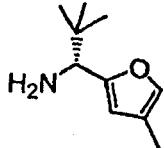
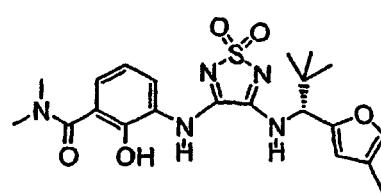
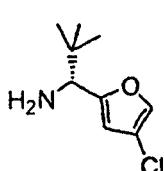
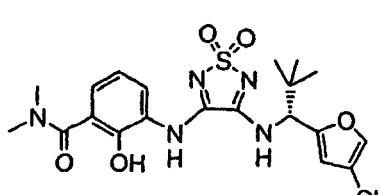
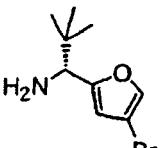
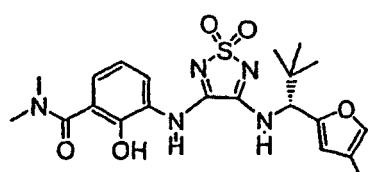
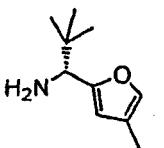
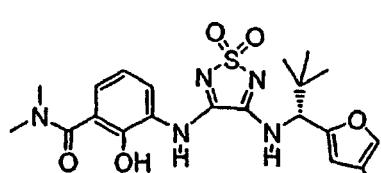
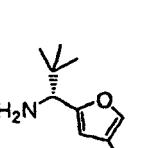
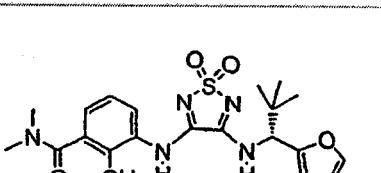
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
100	22		
101	22		
103	22		
104	22		
105	22		
106	22		

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
107	22		
108	22		
109	22		
110	22		
111	22		
112	22		
113	22		

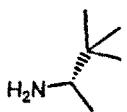
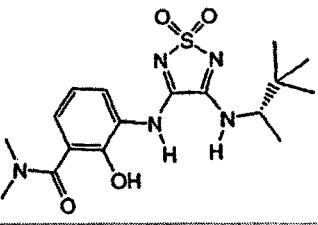
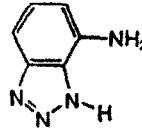
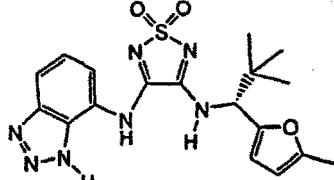
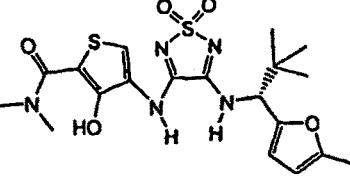
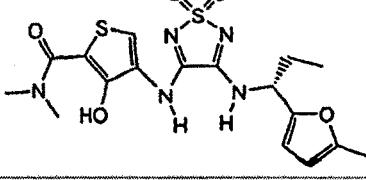
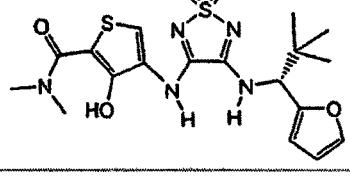
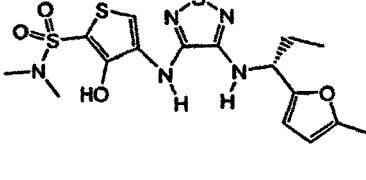
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	114 22		
15	115 22		
20	116 22		
25	117 22		
30	118 22		
35	119 22		
40			
45			
50			
55			
60			
65			

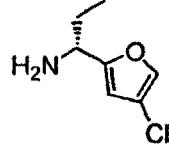
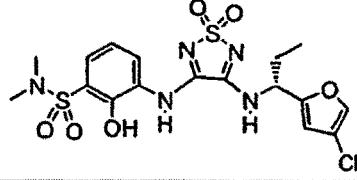
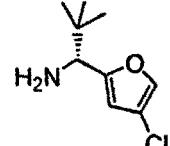
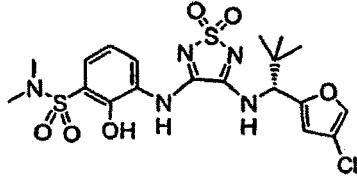
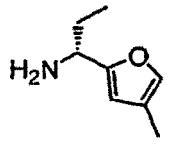
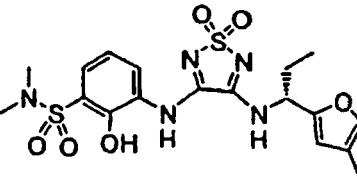
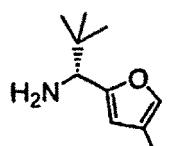
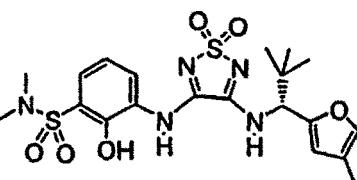
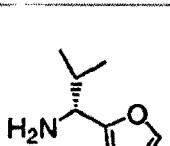
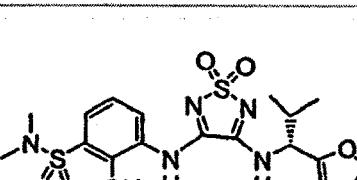
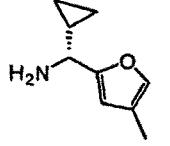
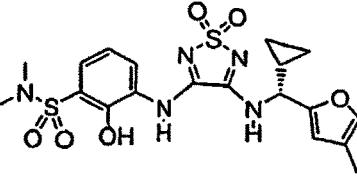
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	120 22		
15	121 22		
20	122 22		
25	123 22		
30	124 22		
35	125 22		
40			
45			
50			
55			
60			
65			

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	126 22		
15			
20	127 22		
25			
30	128 22		
35			
40	129 22		
45			
50	130 22		
55			
60	131 22		
65			

ES 2 321 186 T3

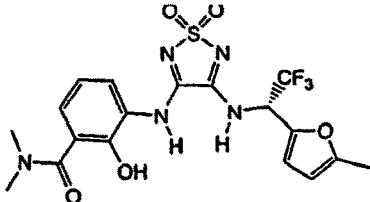
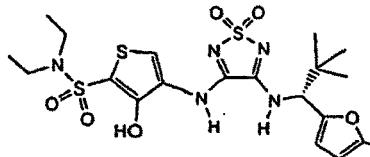
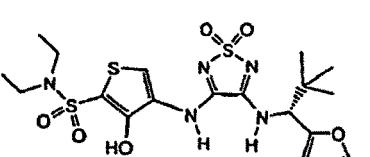
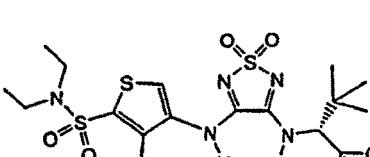
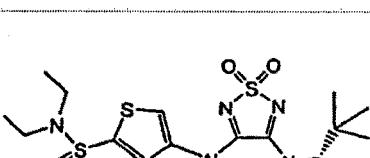
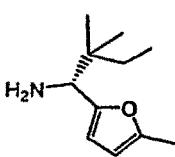
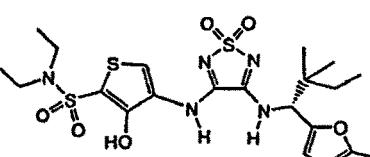
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	132 22		
15			
20	134 23.32		
25			
30	135 23.32	13.19	
35			
40	136 23.6	13.19	
45			
50	137 23.31	13.19	
55			
60	138 23.6	13.29	
65			

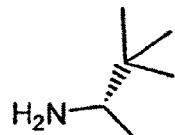
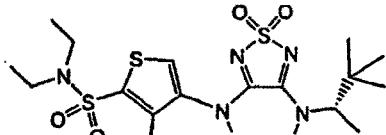
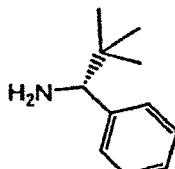
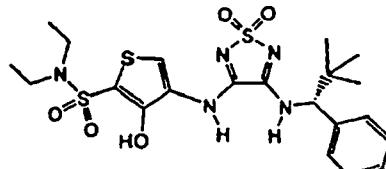
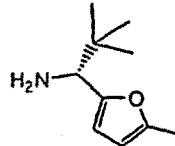
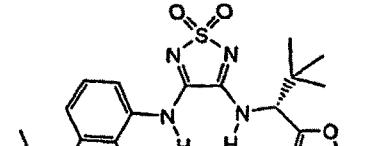
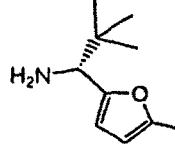
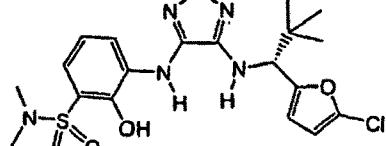
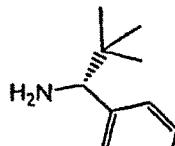
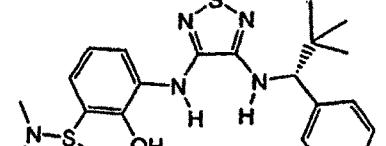
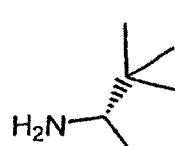
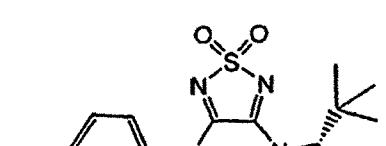
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	139 23.39		
15	140 23.39		
20	141 23.39		
25	142 23.39		
30	143 23.39		
35	144 23.39		
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
145	23.39		
146	23.39		
147	23.39		
148	23.6	500.1 o 500.2	
149	23.32	500.1 o 500.2	
150	23.6		
151	23.38		

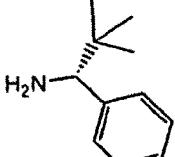
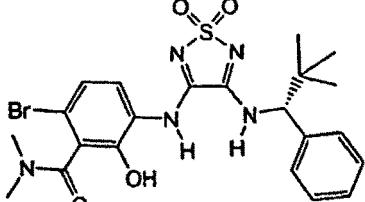
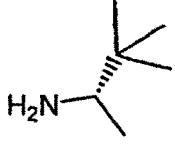
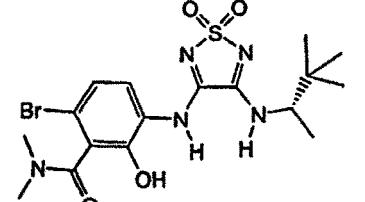
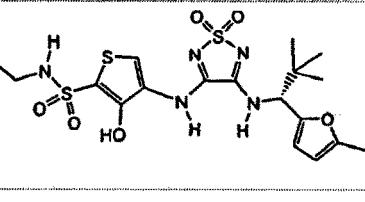
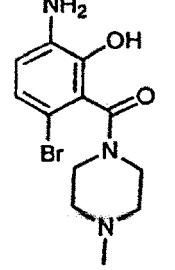
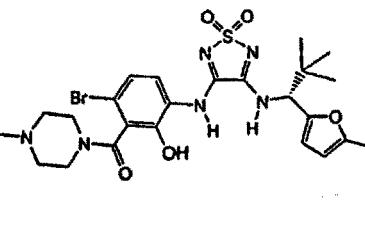
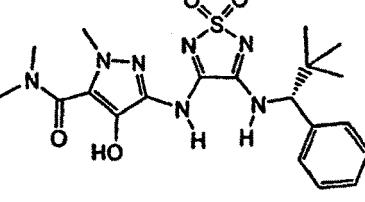
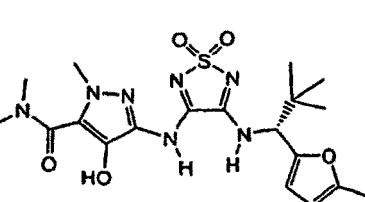
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
152	23.37	3	
153	23.32	13.32-A	
154	23.33	13.32-A	
155	23.31	13.32-A	
156	23.34	13.32-A	
157	23.40		

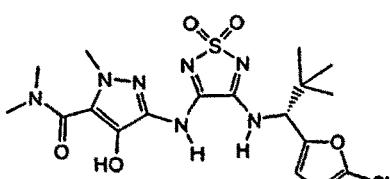
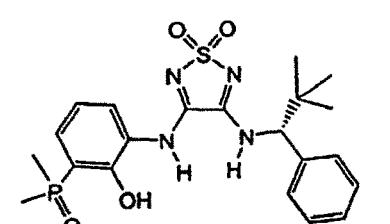
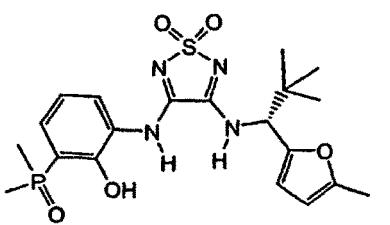
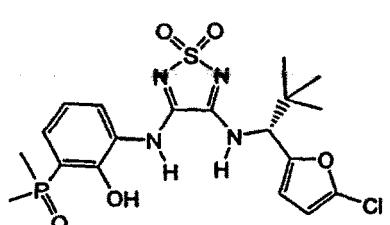
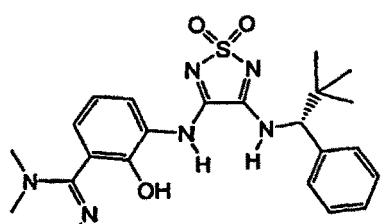
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	158 23.40		
15	159 23.40		
20	160 23.41		
25	161 23.41		
30	162 23.41		
35	163 23.41		
40			
45			
50			
55			
60			
65			

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
5			
10	164 23.42		
15			
20	165 23.42		
25			
30	166 23.42		
35			
40	167 23.40		
45			
50	168 23.41		
55			
60	169 23.42		
65			

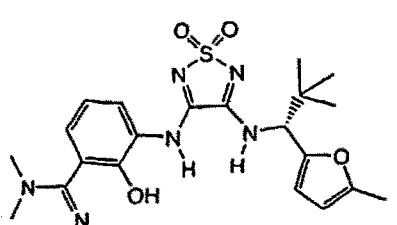
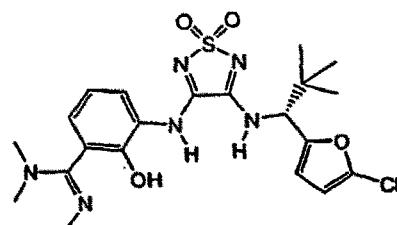
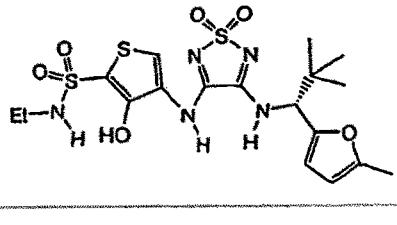
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
170	22		
171	23.8		
172	23.8		
173	23.8		
174	23.8		

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
175	23.8		
176	23.8		
177	23.32	13.32-A	
178	23.32		
179	23.30	15	
180	23.32	15	

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
181	23.33	15	
182	23.30	500.3 o 500.4	
183	23.32	500.3 o 500.4	
184	23.33	500.3 o 500.4	
185	23.30	500.1 o 500.2	

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
186	23.32	500.1 o 500.2	
187	23.33	500.1 o 500.2	
188	23.32	13.71	

45

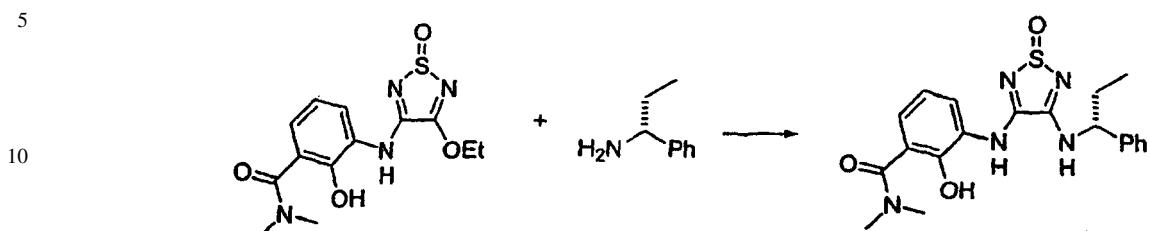
50

55

60

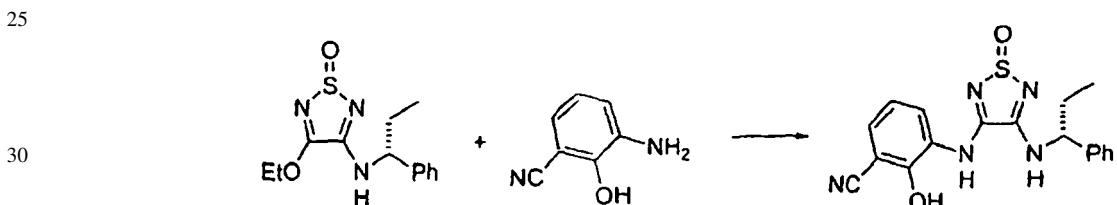
65

Ejemplo 200



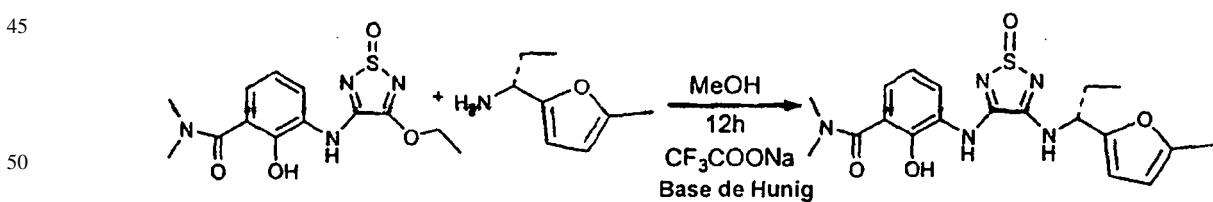
El óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo 22.1 (55 mg, 0,17 mmoles) se añadió a R-2-fenilpropilamina (0,024 mL, 0,17 mmoles) en metanol (2 ml) con diiospropiletilamina (100 μ L). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 100 W durante 4 hrs después se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto puro (12,4 mg, 18%). $MH^+ = 413,9$.

Ejemplo 201



El óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo 22.2 (56 mg, 0,2 mmoles) se añadió a 2-amino-6-cianofenol (27 mg, 0,2 mmoles) en metanol (2 ml) con diiospropiletilamina (100 μ L). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 100 W durante 24 hrs, después se purificó mediante HPLC preparativa. La concentración de las fracciones deseadas proporcionó el producto puro (11 mg, 15%). $MH^+ = 367,9$.

Ejemplo 201A



55 A una solución del intermedio de Monóxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo 22.1 (100 mg, 0,3086 mmoles) y la Furilamina del Ejemplo Preparativo 75.1 (43 mg, 0,3086 mmoles) en metanol (2 mL) se le añadió trifluoroacetato de sodio (84 mg, 0,6172 mmoles), seguido de adición gota a gota de diisopropiletilamina (80 mg, 0,6172 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando Diclorometano-Metanol (20:1) para proporcionar el compuesto en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento: 98 mg, 74%, p.f. = 140°C).

ES 2 321 186 T3

Ejemplos 201.1-201.9

Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 201, pero utilizando la amina y el intermedio de óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente, se prepararon los productos de óxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

10	Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto	1. Rendimiento 2. pf (°C) 3. MH ⁺
15	201.1	22.1	75.9		1. 9% 2. 110 3. 446
20	201.2	22.1	75.49		1. 6% 2. 107 3. 418
25	201.3	23.9	64.1		1. 32% 2. 156 3. 440

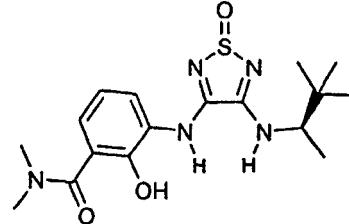
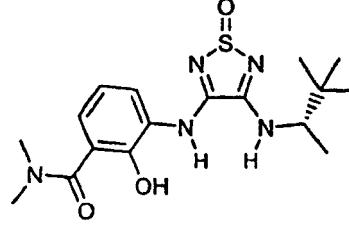
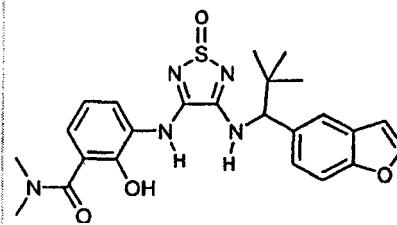
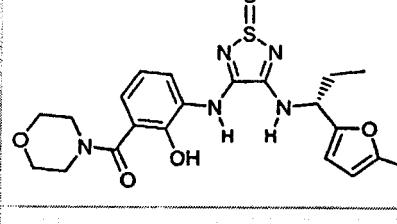
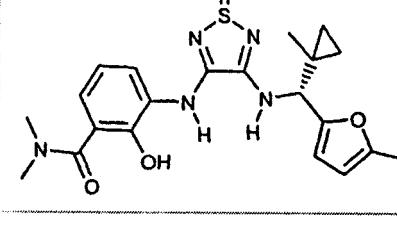
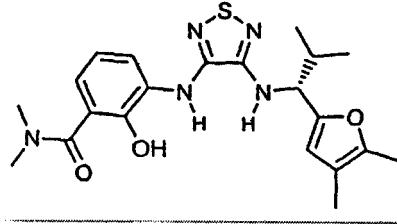
50

55

60

65

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto	1. Rendimiento 2. pf (°C) 3. MH ⁺
5	201.4	22.1	64.4	 1. 50% 2. 171 3. 380
10	201.5	22.1	64.3	 1. 49% 2. 171 3. 380
15	201.6	22.1	75.92	 1. 25% 2. 102 3. 482
20	201.7	23.3	75.1	 1. 9% 2. 145 3. 460
25	201.8	22.1	623	 1. 31% 2. 60 3. 444
30	201.9	22.1	75.61	 1. 37% 2. 172 3. 446

Ejemplos 202-245

Si se siguiera un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 201A, pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el intermedio de óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de refluxo, se podrían obtener los productos de óxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
202	22.1		
203	22.1		
204	22.1		
205	22.1		

55

60

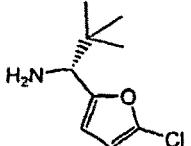
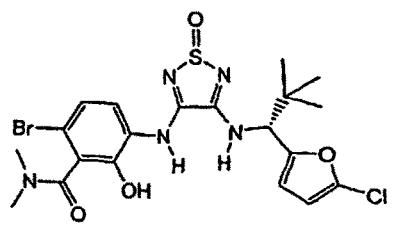
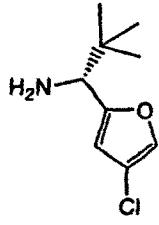
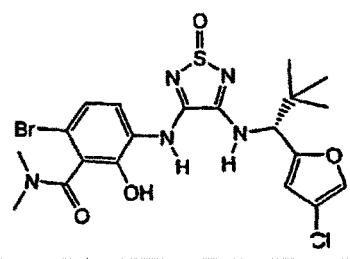
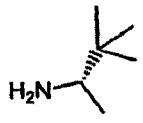
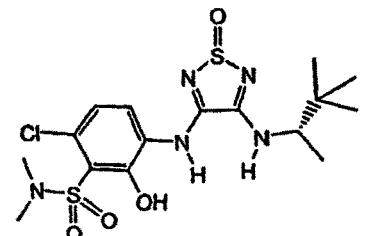
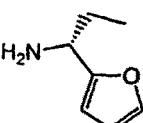
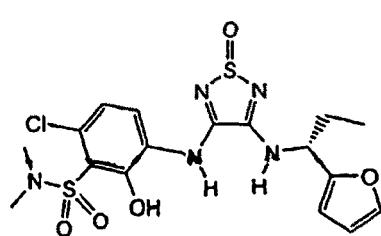
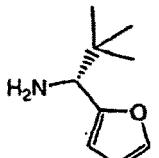
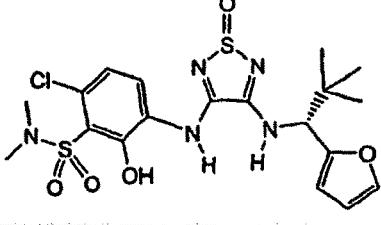
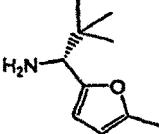
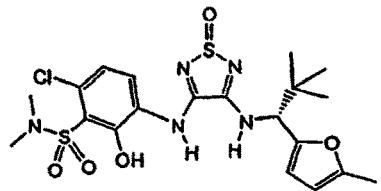
65

ES 2 321 186 T3

5

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
206	22.1		
207	22.1		
208	22.3		
209	22.3		
210	22.3		
211	22.3		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Amina Intermedio de Óxido de tiadiazol	Producto
212	22.3	 
213	22.3	 
214	22.4	 
215	22.4	 
216	22.4	 
217	22.4	 

ES 2 321 186 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

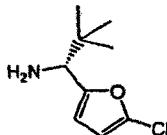
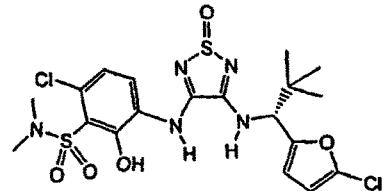
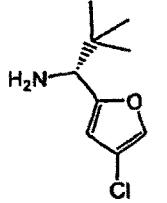
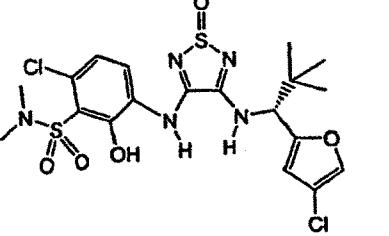
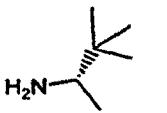
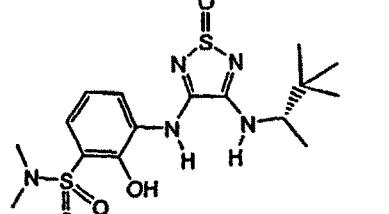
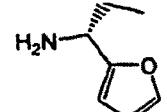
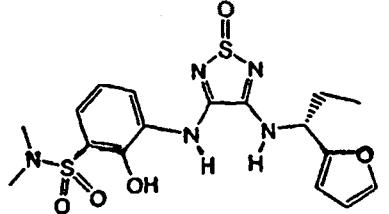
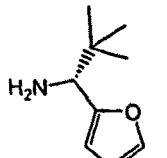
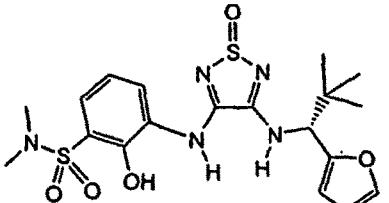
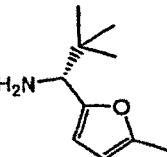
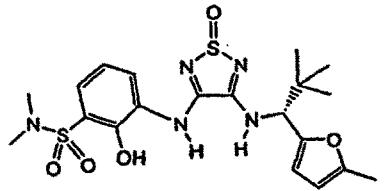
45

50

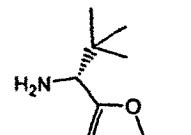
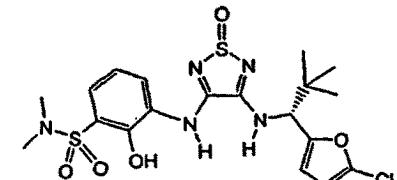
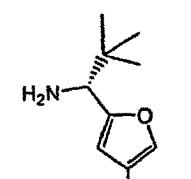
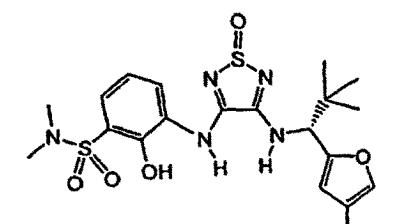
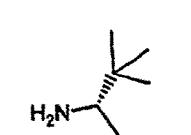
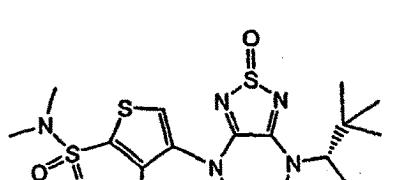
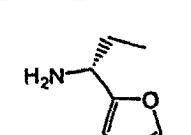
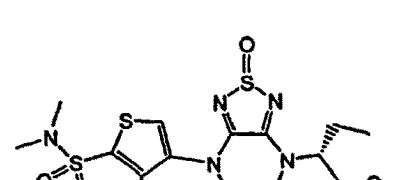
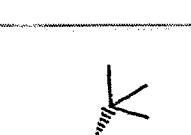
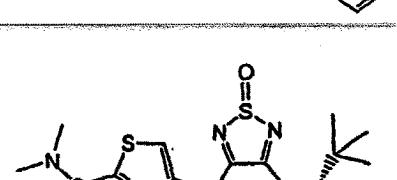
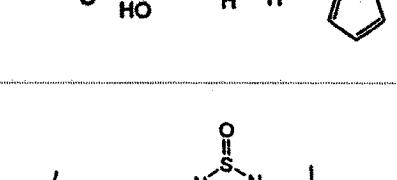
55

60

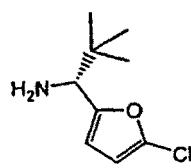
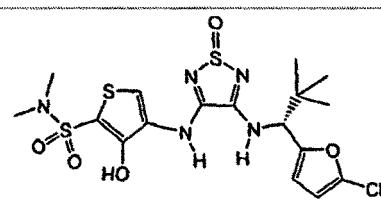
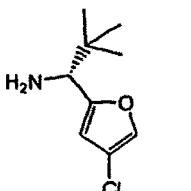
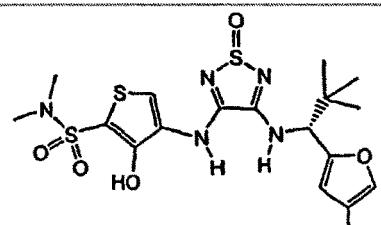
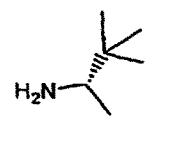
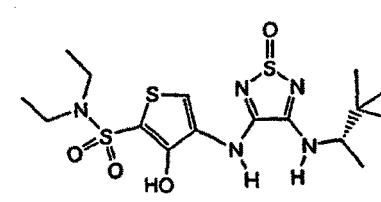
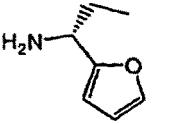
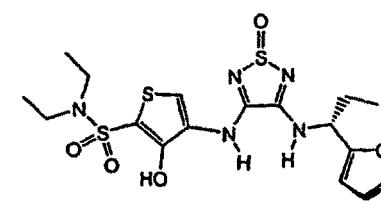
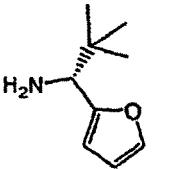
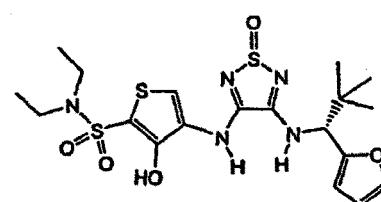
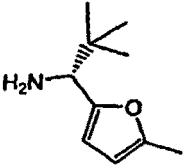
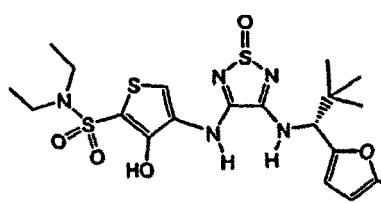
65

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
218	22.4		
219	22.4		
220	22.5		
221	22.5		
222	22.5		
223	22.5		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
224	22.5		
225	22.5		
226	22.6		
227	22.6		
228	22.6		
229	22.6		

ES 2 321 186 T3

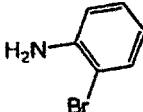
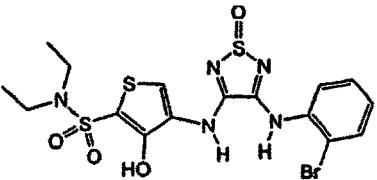
Ej.	Ej. de Prep. del Amina Intermedio de Óxido de tiadiazol		Producto
5			
10	230 22.6		
15			
20	231 22.6		
25			
30	232 22.7		
35			
40	233 22.7		
45			
50	234 22.7		
55			
60	235 22.7		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Amina Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
236	22.7		
237	22.7		
238	22.1		
239	22.1		
240	22.3		
241	22.3		

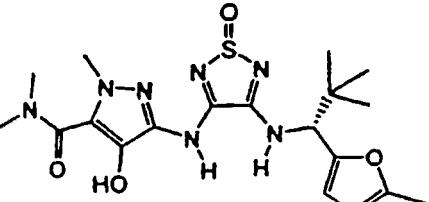
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Amina Intermedio de Óxido de tiadiazol		Producto
241.1	22.4		
241.2	22.4		
241.3	22.5		
241.4	22.5		
242	22.6		
243	22.6		
244	22.7		

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
245	22.7		

Ejemplos 246-373

Si se siguiera un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 201A, pero utilizando las aminas de los Ejemplos Preparativos indicados en la Tabla siguiente (o las aminas asequibles comercialmente indicadas en la Tabla siguiente), y los intermedios de óxido de tiadiazol de los Ejemplos Preparativos indicados en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de refluxo, se podrían obtener los productos de óxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

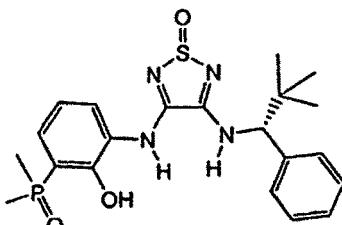
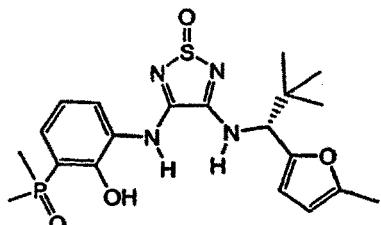
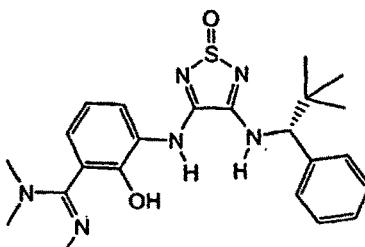
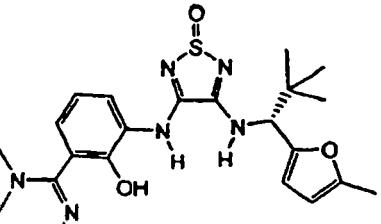
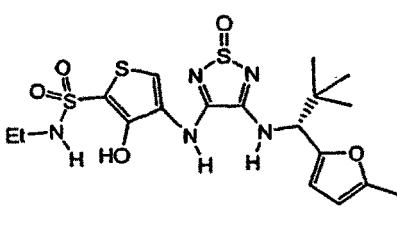
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
246	22.25	75.44	

55

60

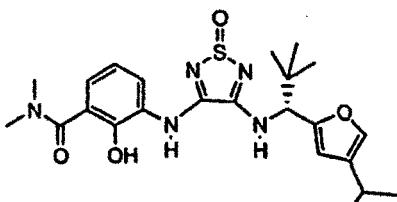
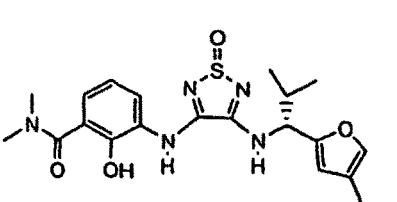
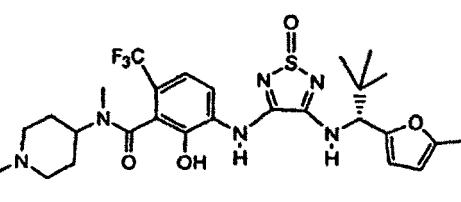
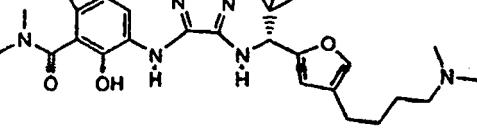
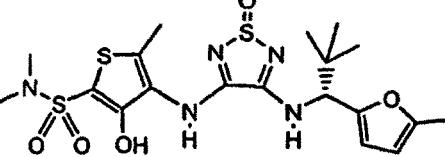
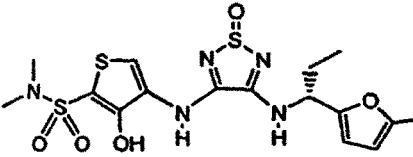
65

ES 2 321 186 T3

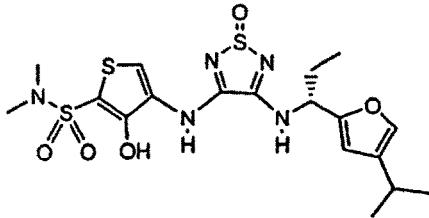
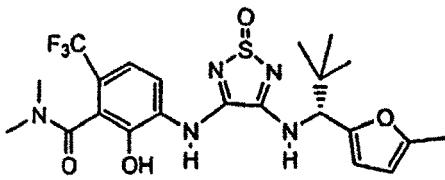
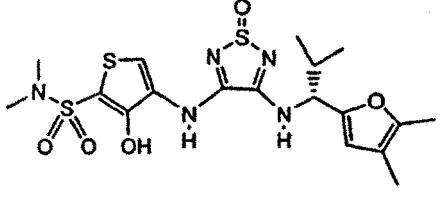
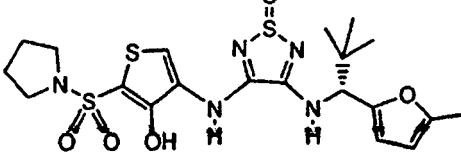
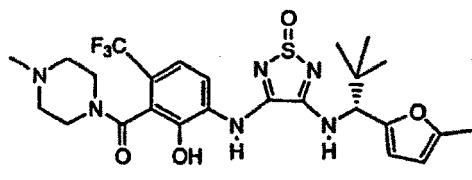
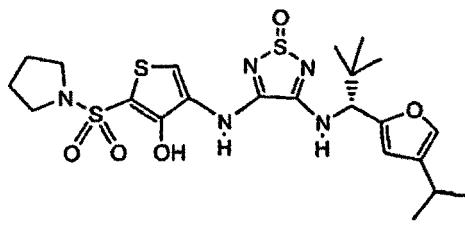
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
248	22.23	74	
249	22.23	75.44	
251	22.24	74	
252	22.24	75.44	
254	22.26	75.44	

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	255	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>H₂N-</p> <p>(asequible comercialmente)</p>
15			
20	256	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>H₂N-</p> <p>(asequible comercialmente)</p>
25			
30	257	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>75.66</p>
35			
40	258	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>75.30</p>
45			
50	259	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>75.50</p>
55			
60	260	22.1	<p><chem>*N(C)c1ccc(O)n2c(S(=O)(=O)N(C)c3ccccc3)nc2=C</chem></p> <p>603D</p>
65			

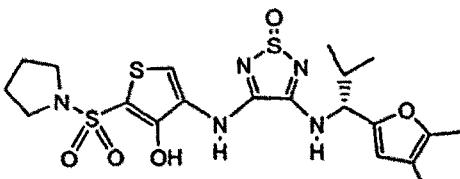
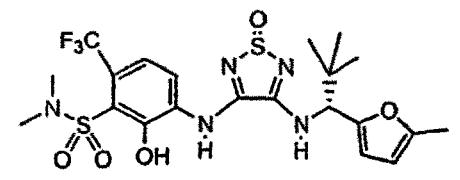
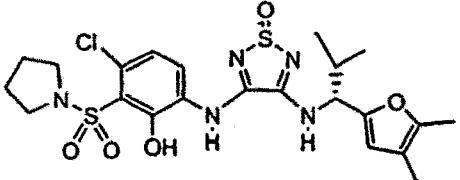
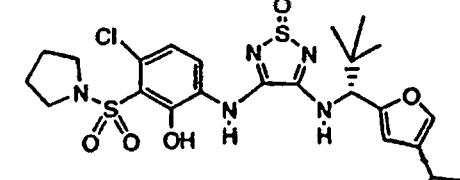
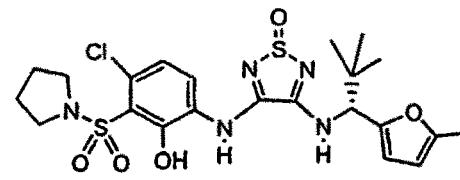
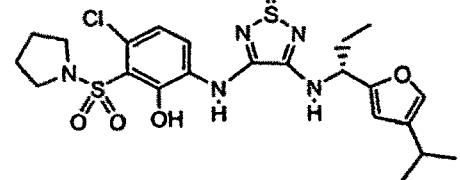
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
262	22.1	75.10	
263	22.1	75.10E	
264	22.29	75.44	
265	22.39	603C	
266	22.30	75.44	
267	22.6	75.1	

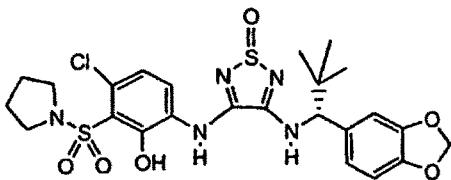
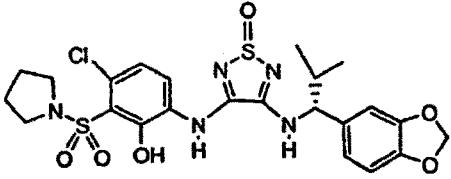
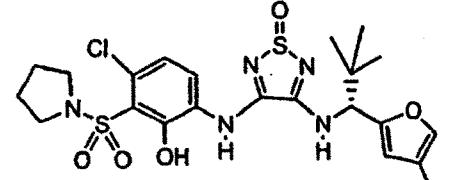
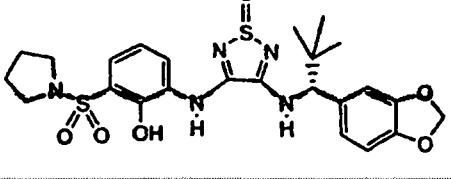
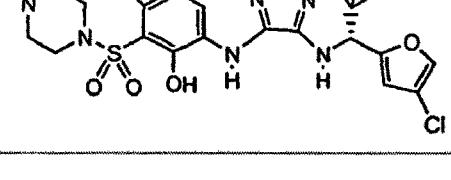
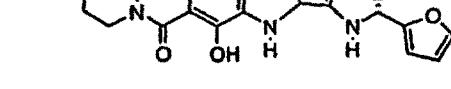
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
268	22.6	75.9	
269	22.39	75.44	
270	22.6	75.61	
271	23.9	75.44	
272	22.27	75.44	
273	22.28	75.10	

ES 2 321 186 T3

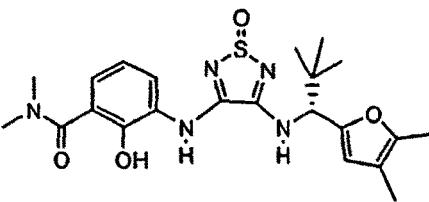
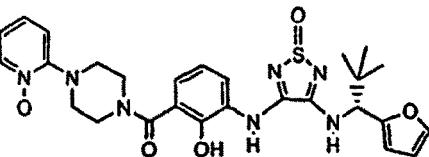
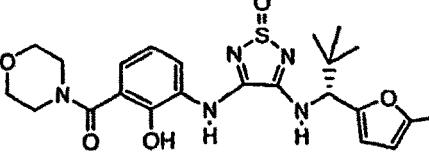
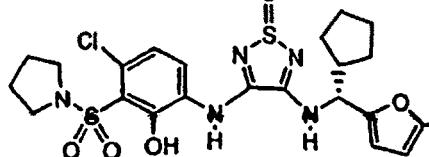
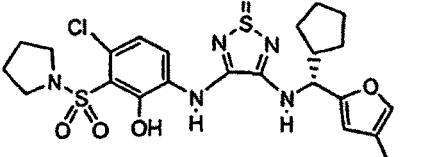
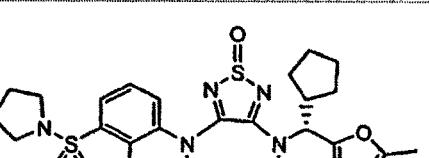
	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	274 22.28	75.61	
15			
20	275 22.31	75.44	
25			
30	276 22.32	75.61	
35			
40	277 22.32	75.10	
45			
50	278 22.32	75.44	
55			
60	279 22.32	75.9	
65			

ES 2 321 186 T3

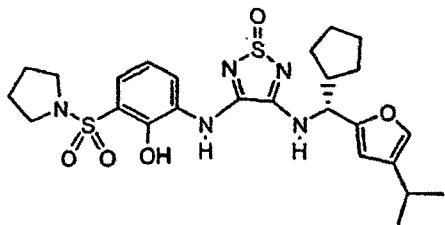
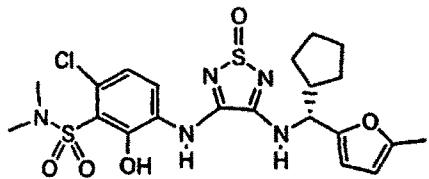
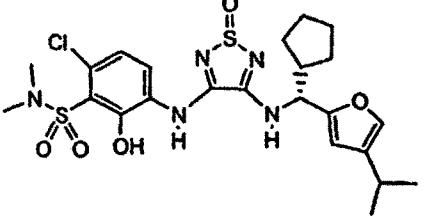
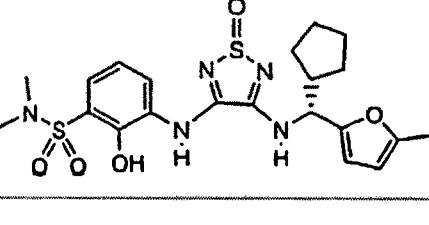
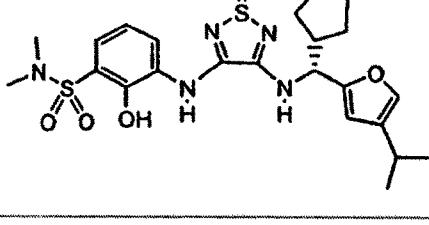
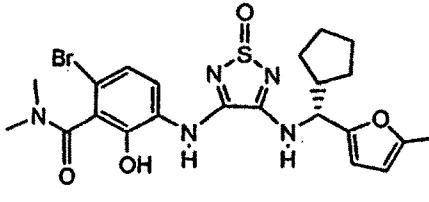
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
280	22.32	75.60	
281	22.32	75.30	
282	22.32	75.52	
283	22.47	75.60	
284	22.34	75.52	
285	22.48	75.44	

65

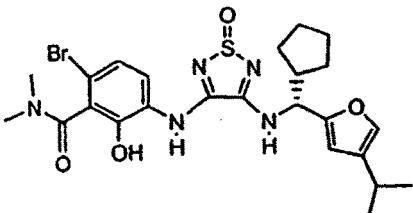
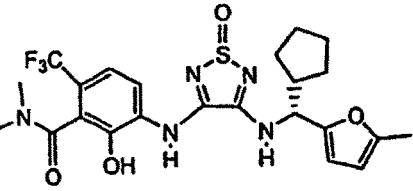
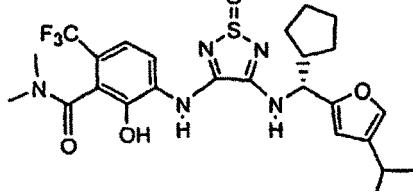
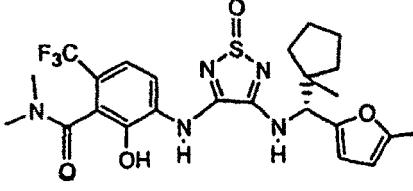
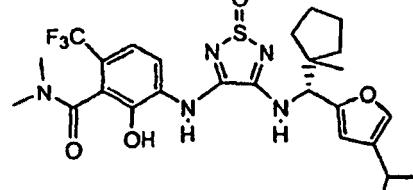
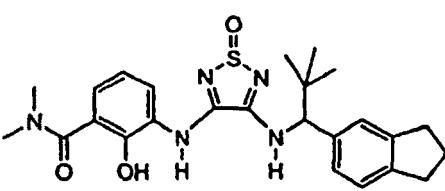
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
286	22.1	75.67	
287	22.36	75.44	
289	22.41	75.44	
291	22.32	75.201	
292	22.32	75.200	
293	22.47	75.201	

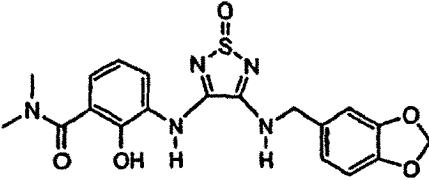
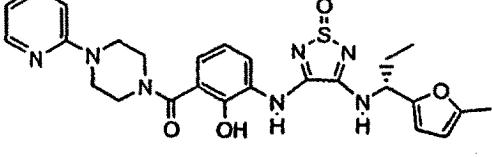
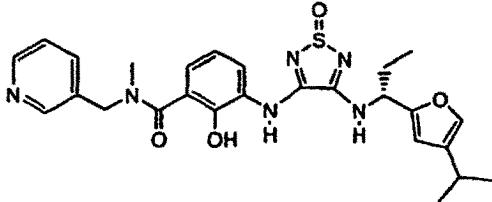
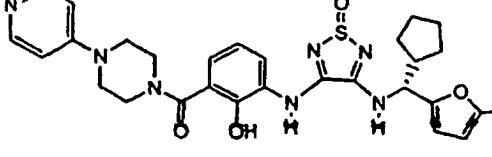
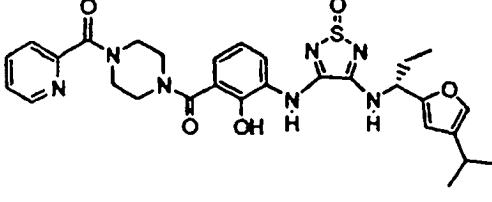
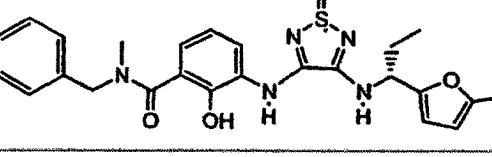
ES 2 321 186 T3

	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10			
15	294 22.47	75.200	
20	295 22.4	75.201	
25			
30	296 22.4	75.200	
35			
40	297 22.45	75.201	
45			
50	298 22.45	75.200	
55			
60	299 22.46	75.201	
65			

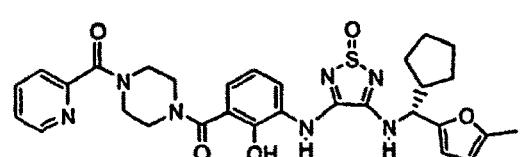
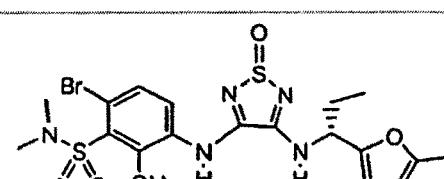
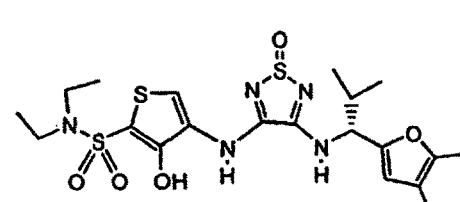
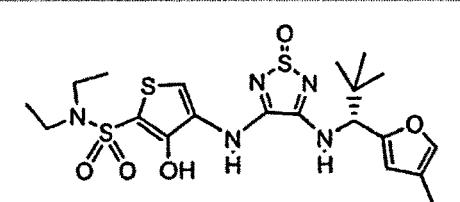
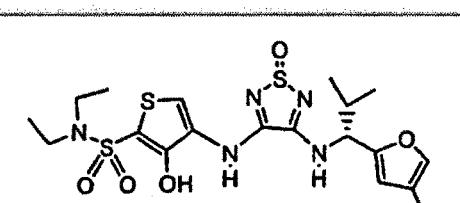
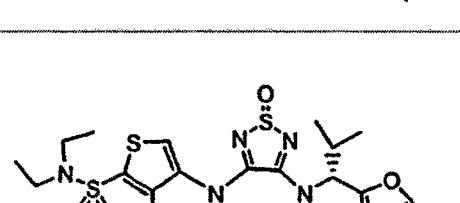
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
300	22.46	75.200	
301	22.39	75.201	
302	22.39	75.200	
303	22.39	601.A	
304	22.39	601.B	
305	22.1	75.93	

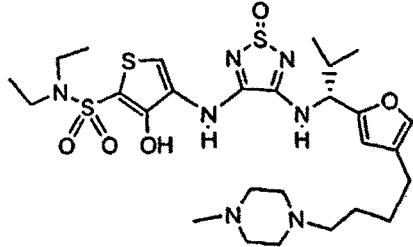
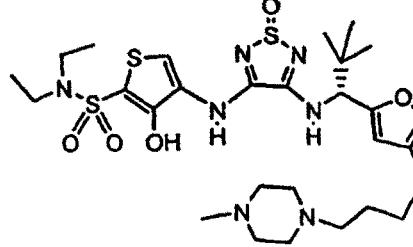
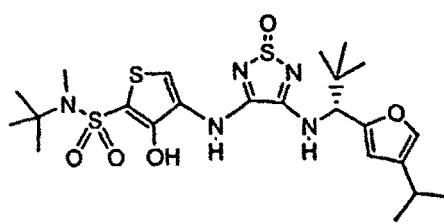
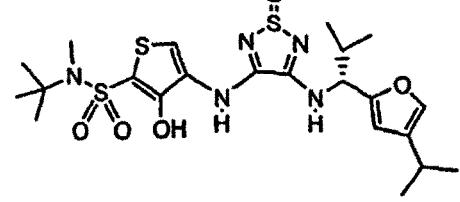
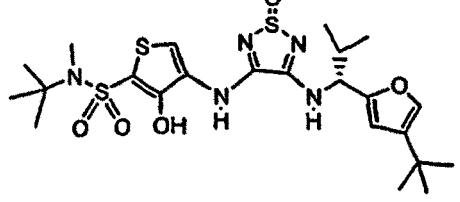
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10			
15	306 22.1	64.11	
20	307 22.48	75.1	
25			
30	308 22.37	75.9	
35			
40	309 22.50	51.26	
45			
50	310 22.51	75.9	
55			
60	311 22.16	75.1	
65			

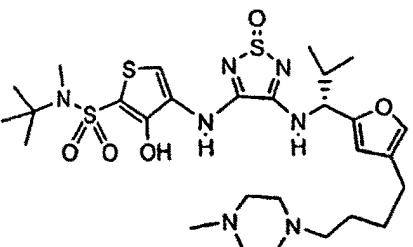
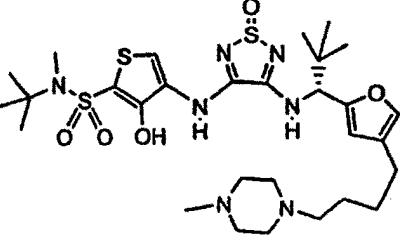
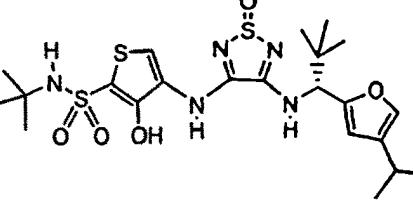
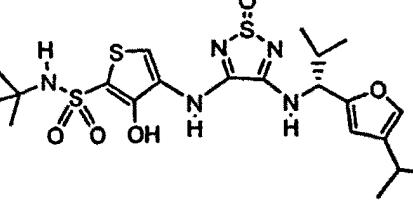
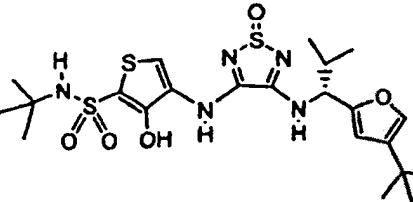
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	312 22.51	51.26	
15			
20	313 22.38	75.1	
25			
30	314 22.7	75.61	
35			
40	315 22.7	75.10	
45			
50	316 22.7	75.10E	
55			
60	317 22.7	603A	
65			

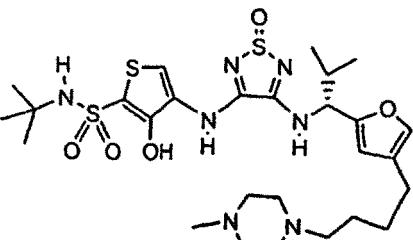
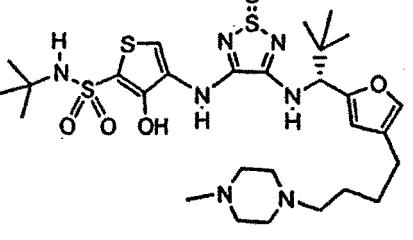
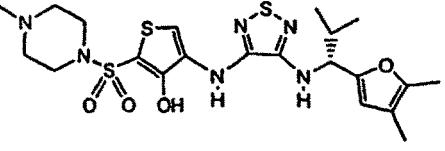
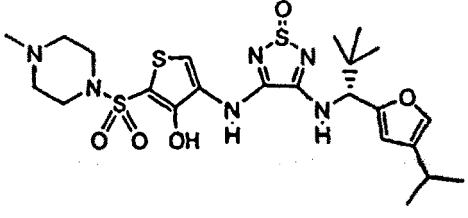
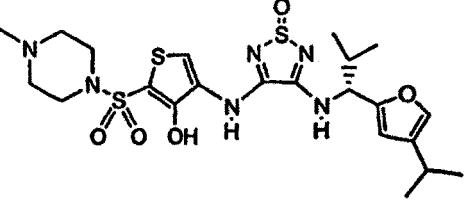
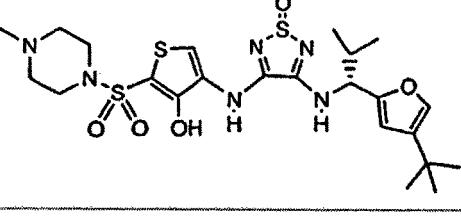
ES 2 321 186 T3

	Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5	318	22.7	603B	
10	319	22.7	603C	
15	320	22.19	75.10	
20	321	22.19	75.10E	
25	322	22.19	603A	
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

	Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5	323	22.19	603B	
10	324	22.19	603C	
15	325	22.20	75.10	
20	326	22.20	75.10E	
25	327	22.20	603A	
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
328	22.20	603B	
329	22.20	603C	
330	22.21	75.10	
331	22.21	75.10E	
332	22.21	75.10E	
333	22.21	603A	

ES 2 321 186 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

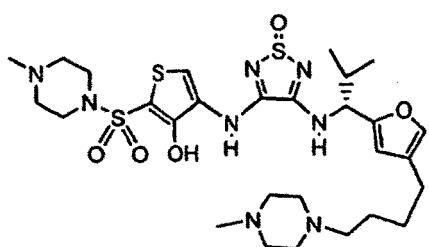
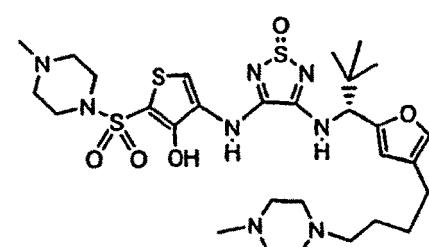
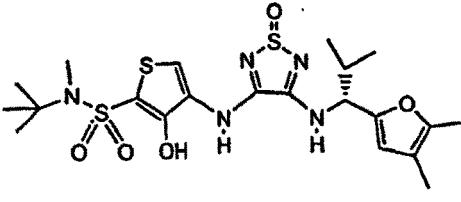
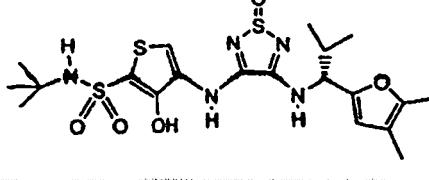
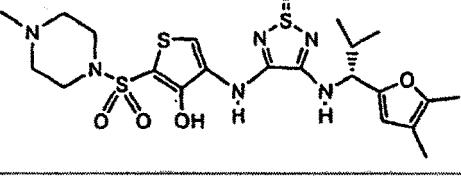
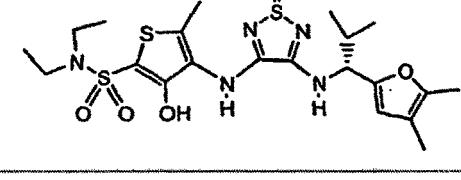
45

50

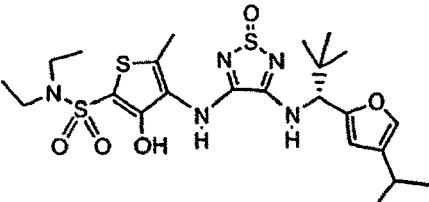
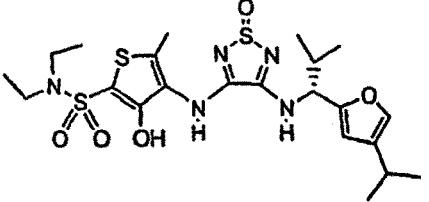
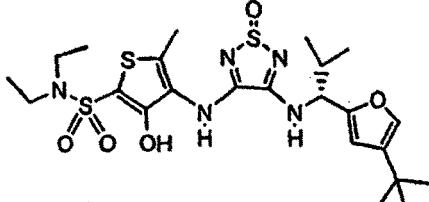
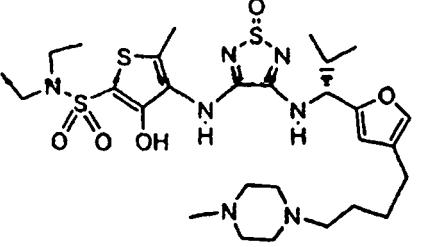
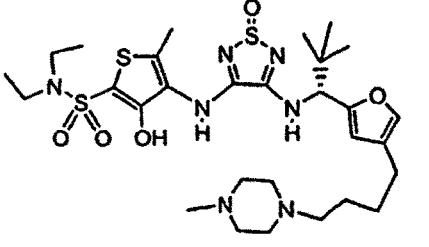
55

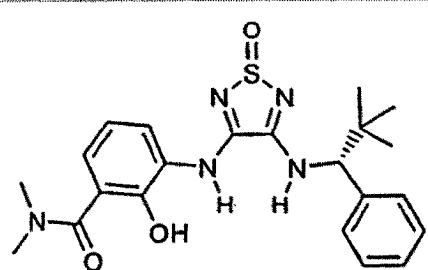
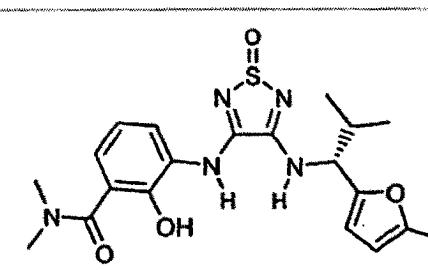
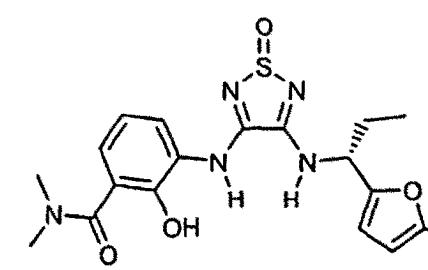
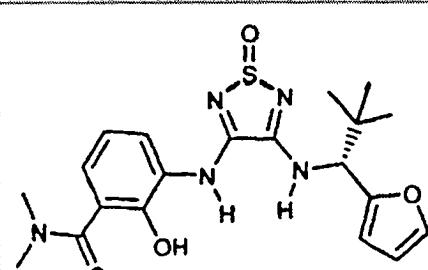
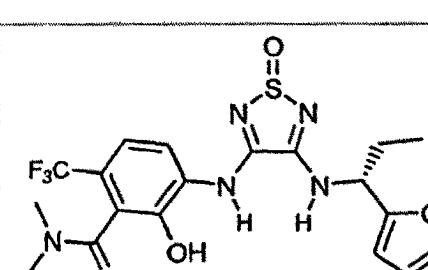
60

65

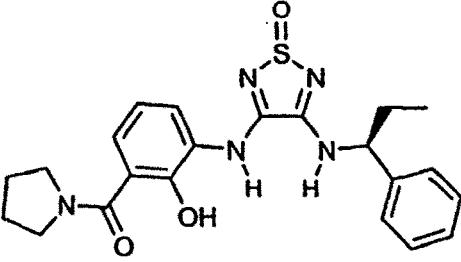
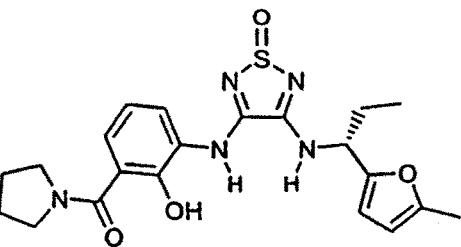
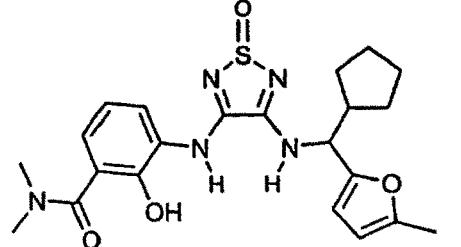
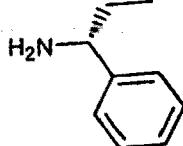
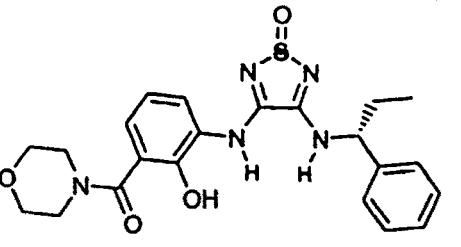
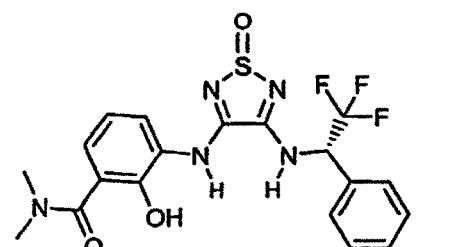
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
334	22.21	603B	
335	22.21	603C	
336	22.19	75.61	
337	22.20	75.61	
338	22.21	75.61	
339	22.22	75.61	

ES 2 321 186 T3

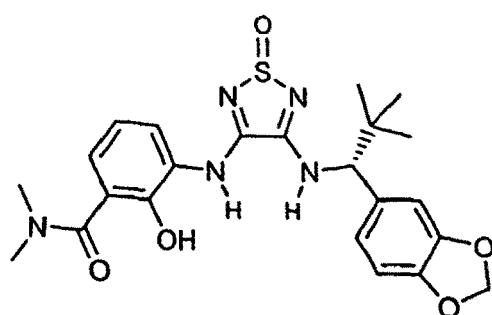
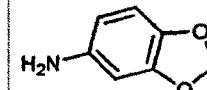
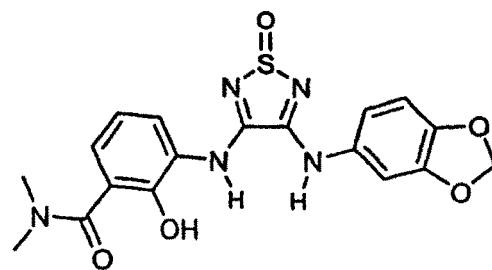
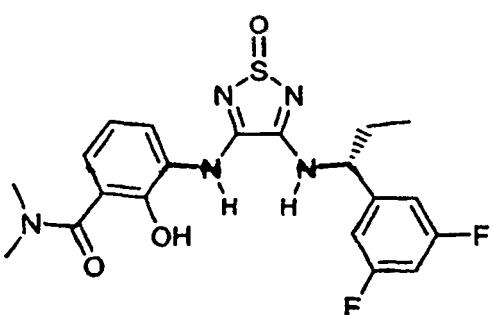
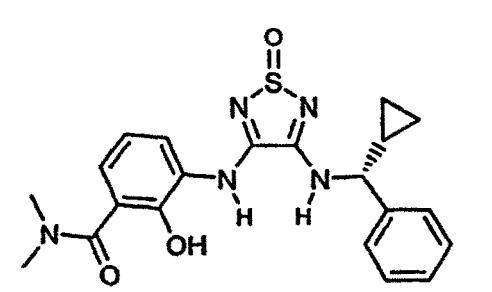
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
340	22.22	75.10	
341	22.22	75.10E	
342	22.22	603A	
343	22.22	603B	
344	22.22	603C	

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
345	22.1	74	
346	22.1	75.45	
347	22.1	75.1	
348	22.1	75.44	
349	22.39	75.1	

ES 2 321 186 T3

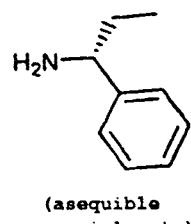
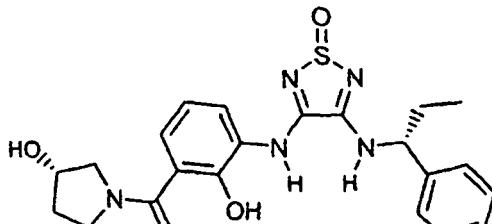
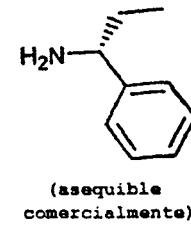
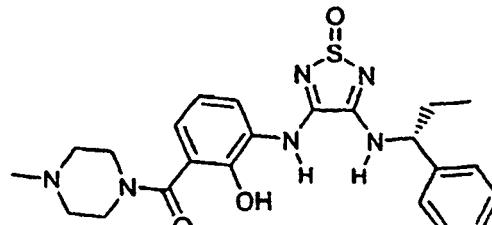
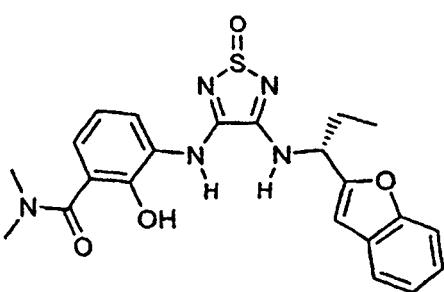
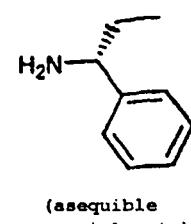
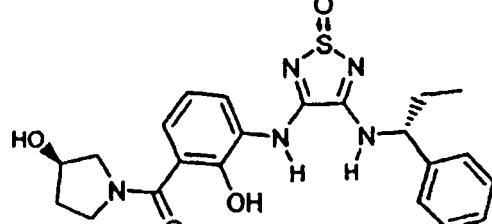
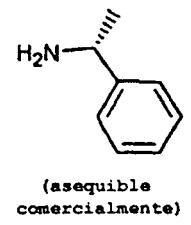
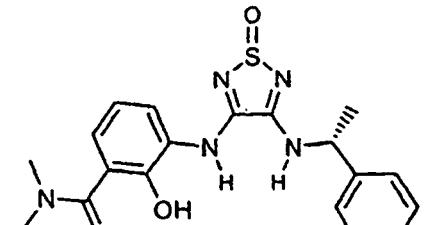
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	350 22.47	64.2	
15			
20			
25	351 22.47	75.1	
30			
35	352 22.1	51.26	
40			
45	353 22.41	 (asequible comercialmente)	
50			
55	354 22.1	13.18	
60			
65			

ES 2 321 186 T3

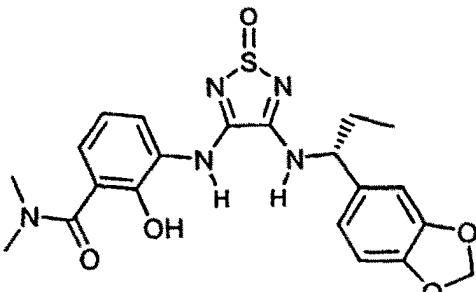
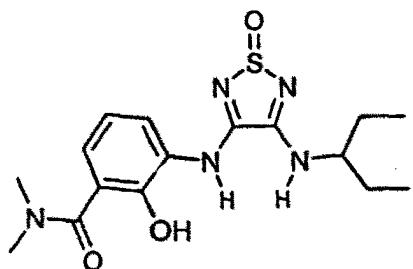
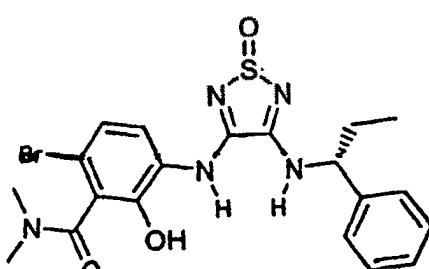
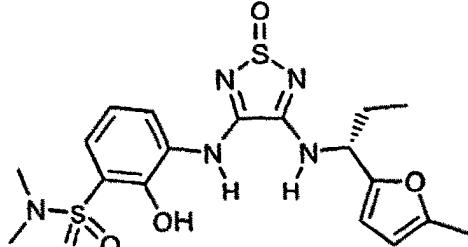
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	355 22.1	75.60	
15			
20			
25	356 22.1	 (asequible comercialmente)	
30			
35			
40	357 22.1	75.29	
45			
50			
55	358 22.1	72	
60			

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	359 22.1	75.34	
15			
20			
25	360 22.1	75.62	
30			
35			
40	361 22.39	75.61	
45			
50	362 22.39	 (asequible comercialmente)	
55			
60			

Ej. Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
363 22.42	 (asequible comercialmente)	
364 22.43	 (asequible comercialmente)	
365 22.1	75.63	
366 22.44	 (asequible comercialmente)	
367 22.1	 (asequible comercialmente)	

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
368	22.1	75.27	
369	22.1	64.6*	
370	22.46	64.1*	
371	22.45	75.1	

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
372	22.47	75.61	
373	22.1	75.19	
374	22.39	75.19	
375	22.46	75.9	

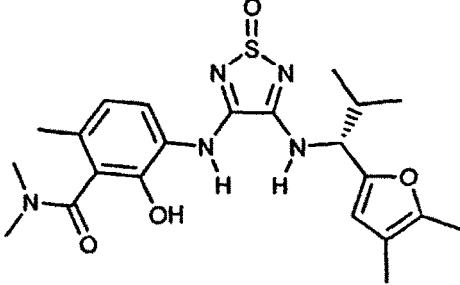
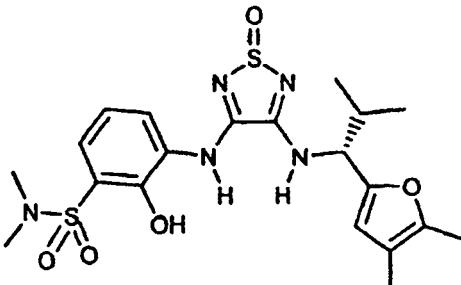
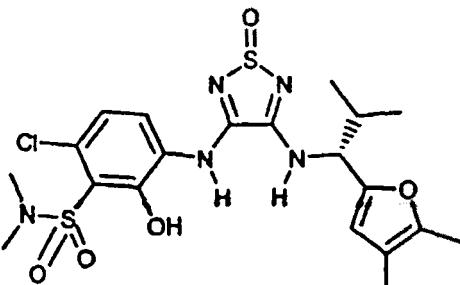
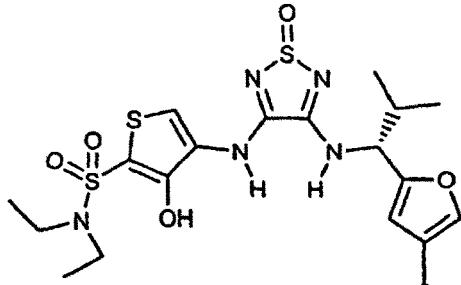
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
376	22.52	75.9	
377	22.52	75.44	
378	22.46	75.10E	
379	22.52	75.10E	

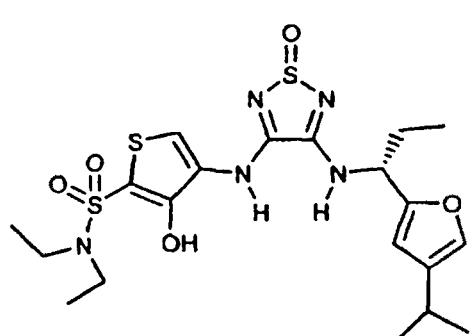
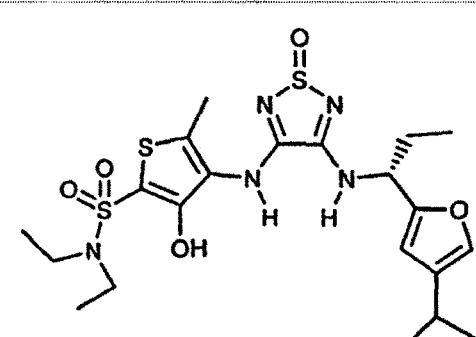
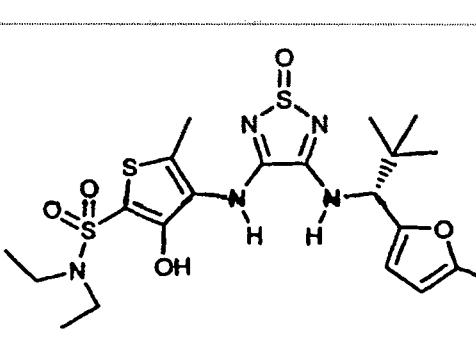
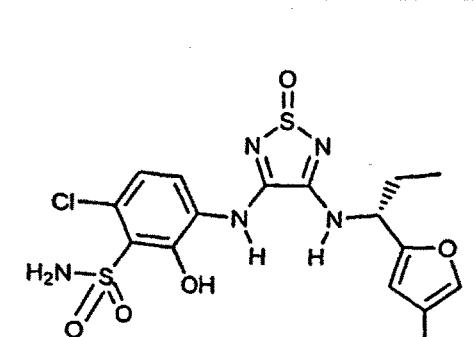
ES 2 321 186 T3

	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	380 22.5	75.9	
15			
20			
25	381 22.4	75.9	
30			
35			
40	382 22.39	75.10E	
45			
50			
55	383 22.46	75.61	
60			
65			

ES 2 321 186 T3

	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	384 22.52	75.61	
15			
20			
25	385 22.5	75.61	
30			
35			
40	386 22.4	75.61	
45			
50			
55	387 22.7	75.10E	
60			
65			

ES 2 321 186 T3

	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	388 22.7	75.9	
15			
20			
25	389 22.22	75.9	
30			
35			
40	390 22.22	75.44	
45			
50			
55	391 22.53	75.9	
60			
65			

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
5			
10	392 22.53	75.10E	
15			
20			
25	393 22.53	75.44	
30			
35			
40	394 22.53	75.61	
45			
50			

55

60

65

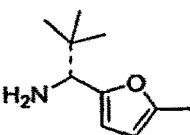
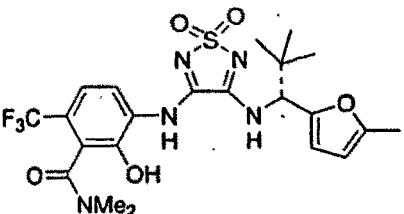
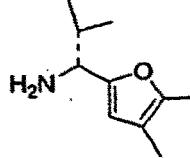
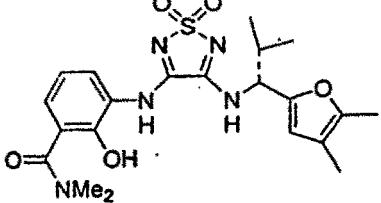
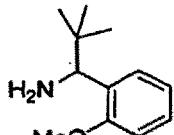
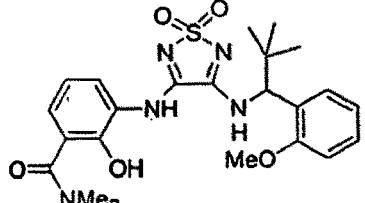
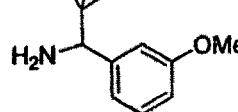
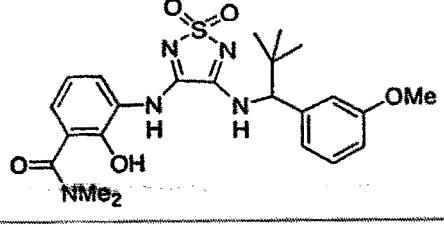
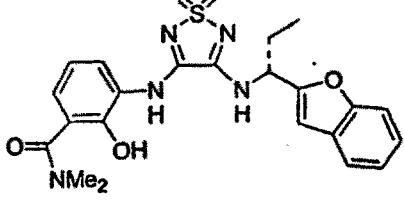
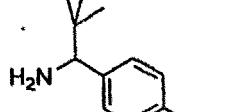
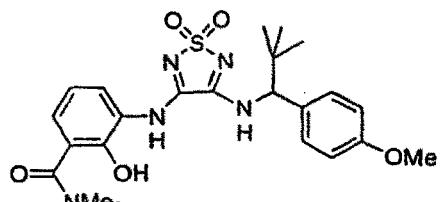
ES 2 321 186 T3

Ejemplos 2001-2113

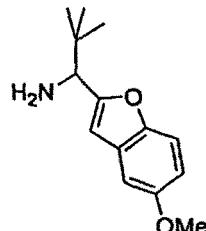
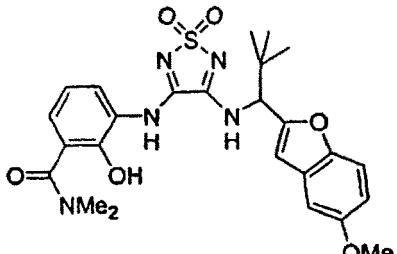
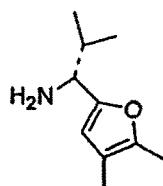
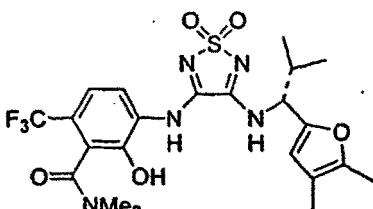
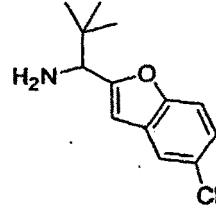
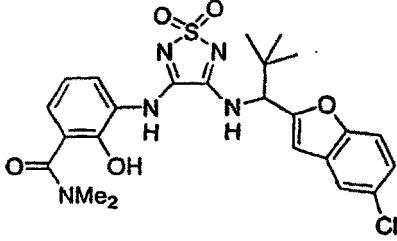
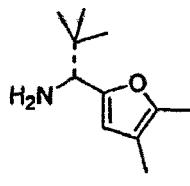
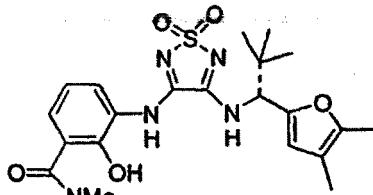
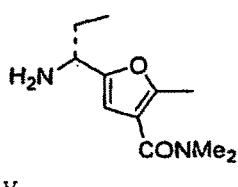
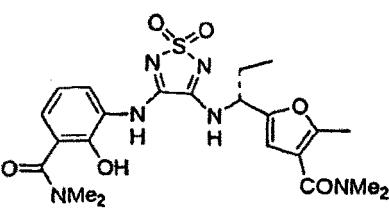
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1 pero utilizando la amina asequible comercialmente o preparada del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes productos de dioxido tiadiazol.

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2001 Y 22			1. 33% 2. 539,8
2002 Y 22			1. 72% 2. 461,0
2003 Y 22			1. 45% 2. 497,9
2004 Y 22			1. 37% 2. 447,9
2005 Y 22			1. 5% 2. 497,9

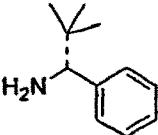
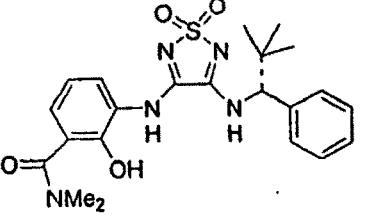
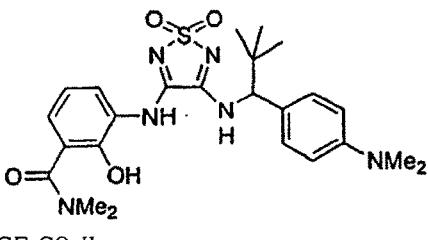
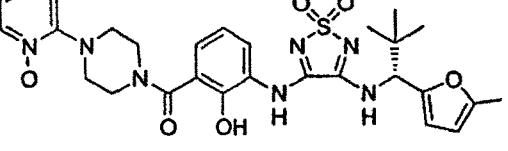
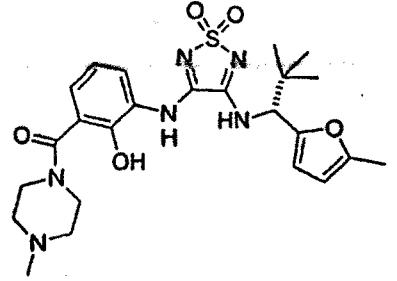
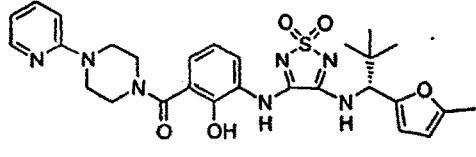
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) [*]
2006 y 1203			1. 59% 2. 529,9
2007 y 22			1. 64% 2. 461,7
2008 y 22			1. 55% 2. 487,9
2009 y 22			1. 14% 2. 488,0
2010 y 22			1. 24% 2. 469,9
2011 y 22			1. 14% 2. 488,9

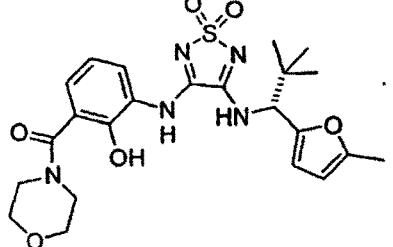
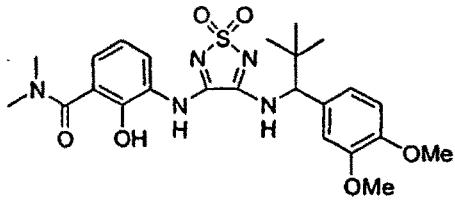
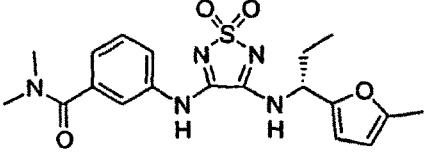
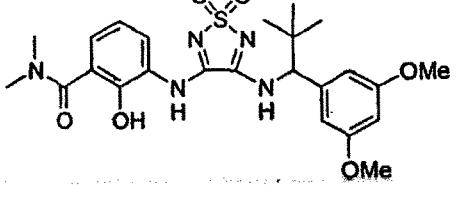
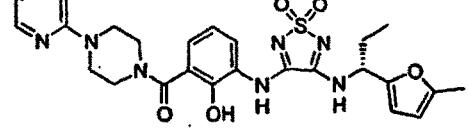
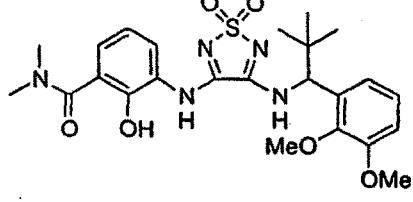
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2012	 Y 22		1. 10% 2. 527,8
2013	 Y 1203		1. 14% 2. 529,8
2014	 Y 22		1. 32% 2. 531,8
2015	 Y 22		1. 6% 2. 498
2016	 Y 22		1. 6% 2. 504,9

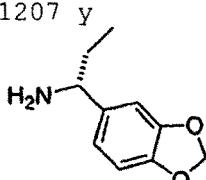
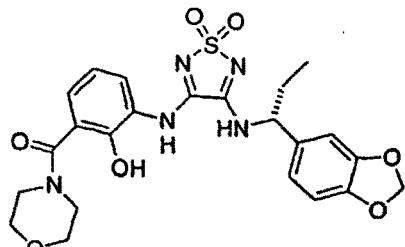
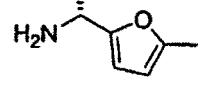
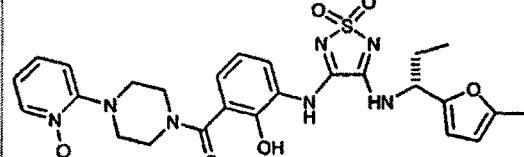
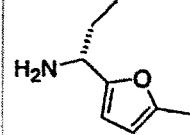
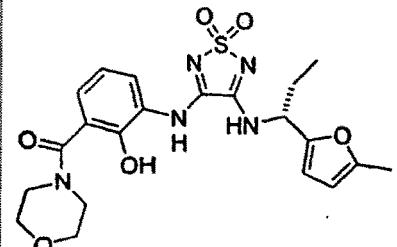
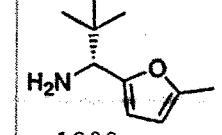
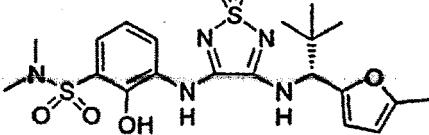
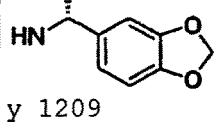
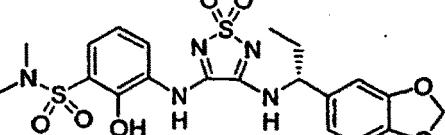
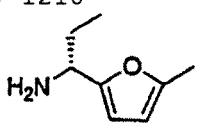
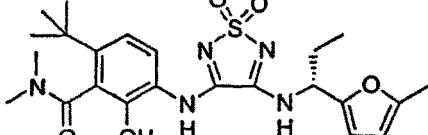
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65	2017 y 22 2018 y 22 2019 Y 1224 2020 Y 1205 2021 Y 1206	     	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
			1. 8% 2. 458,2
			1. 92% 2. 501,0
			1. 75% 2. 596,2
			1. 33% 2. 517,2
			1. 71% 2. 580,2

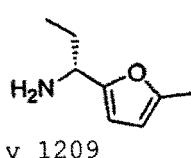
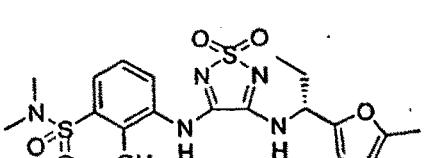
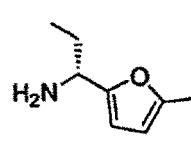
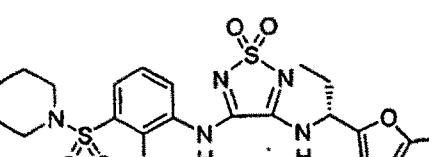
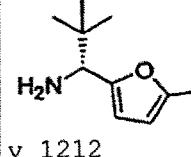
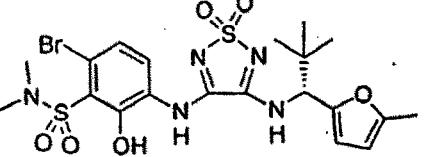
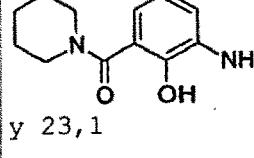
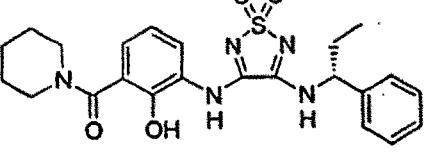
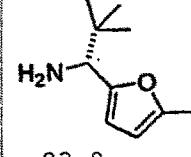
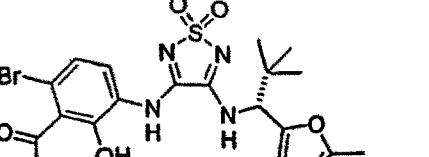
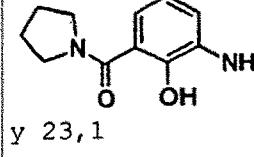
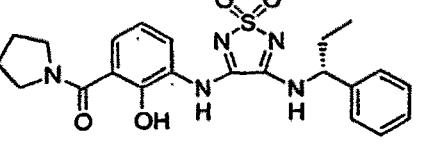
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2022	Y 1207		1. 85% 2. 504,2
2023	22 Y		1. 92% 2. 518,2
2024	22 Y		1. 69% 2. 418,1
2025	22 Y		1. 86% 2. 518,2
2026	1206 Y		1. 75% 2. 552,2
2027	22 Y		1. 83% 2. 518,2

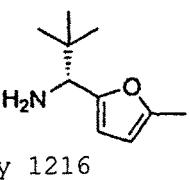
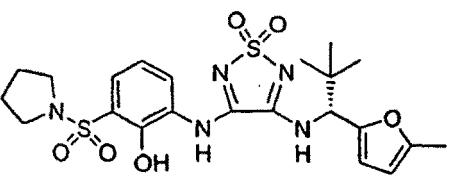
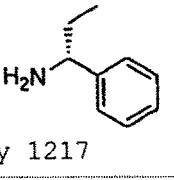
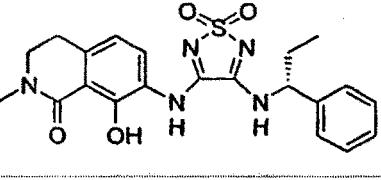
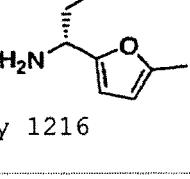
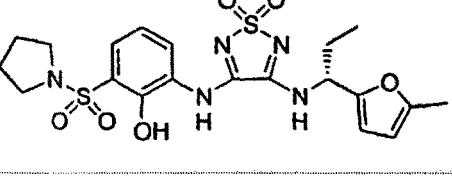
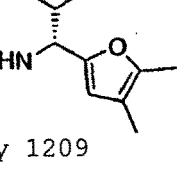
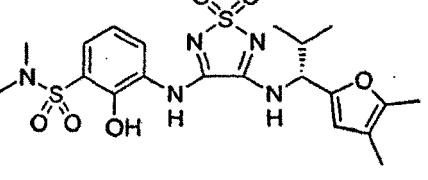
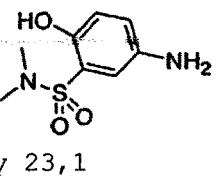
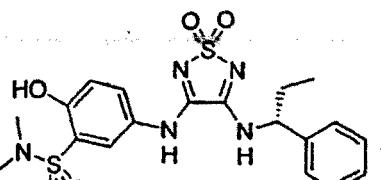
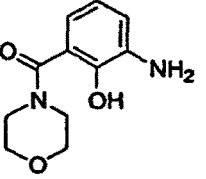
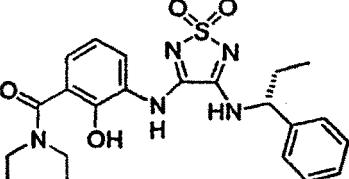
ES 2 321 186 T3

	Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
5	2028	1207 y 		1. 79% 2. 516,1
10	2029	1224 y 		1. 75% 2. 568,2
15	2031	 y 1207		1. 92% 2. 476,1
20	2032	 y 1209		1. 39% 2. 497,7
25	2033	 y 1209		1. 46% 2. 509,8
30	2034	y 1210 		1. 89% 2. 489,9

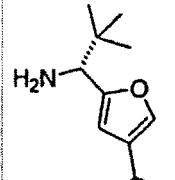
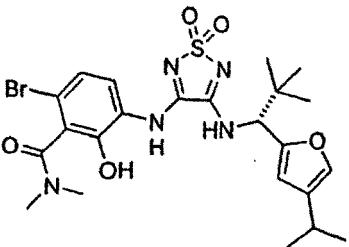
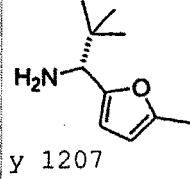
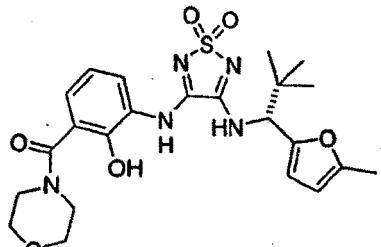
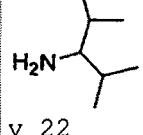
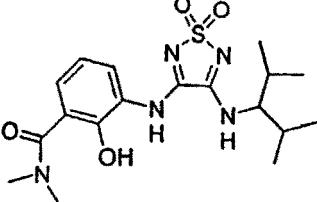
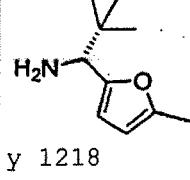
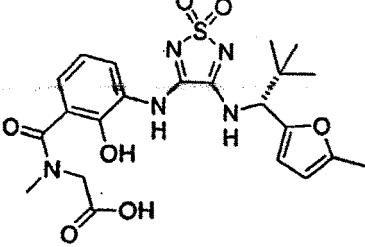
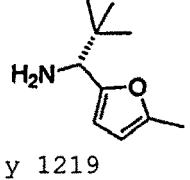
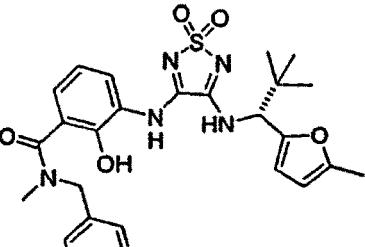
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2035	 y 1209		1. 13% 2. 469,6
2036	 y 1211		1. 36% 2. 509,5
2037	 y 1212		1. 48% 2. 577,7
2038	 y 23,1		1. 12% 2. 470,0
2039	 y 23,8		1. 1% 2. 539,8
2040	 y 23,1		1. 19% 2. 456,0

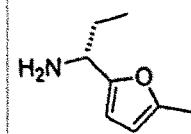
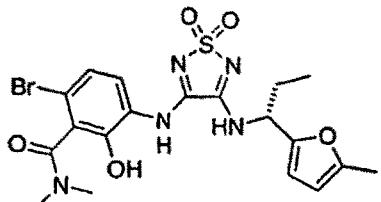
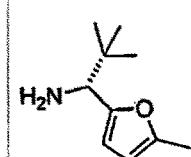
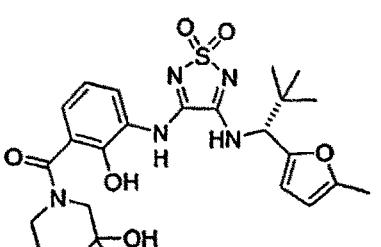
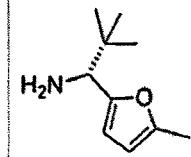
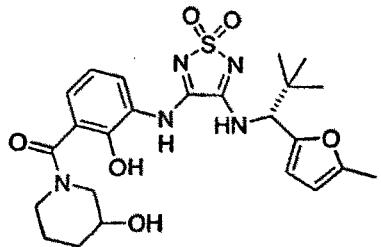
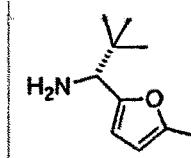
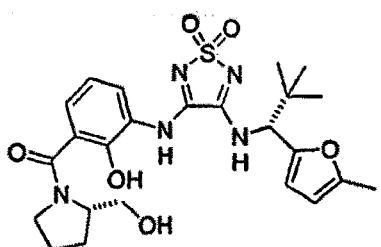
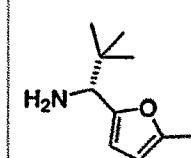
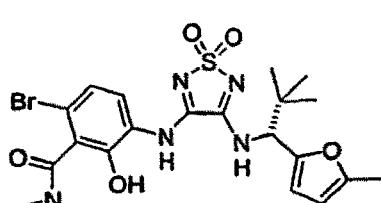
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2041 y 1216			1. 73% 2. 523,7
2042 y 1217			1. 23% 2. 442,0
2043 y 1216			1. 38% 2. 495,6
2044 y 1209			1. 25% 2. 497,6
2045 y 23,1			1. 4% 2. 466,0
2046 y 23,1			1. 33% 2. 471,9

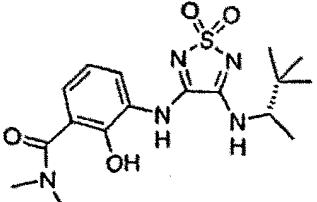
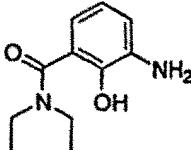
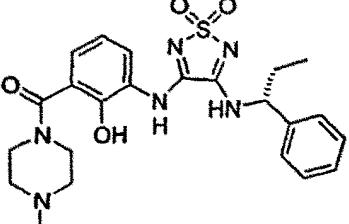
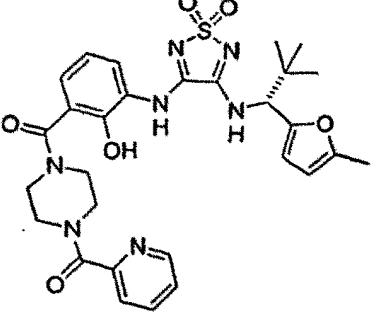
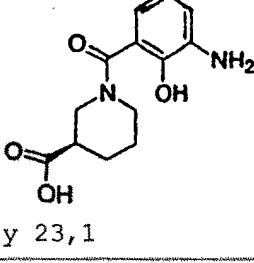
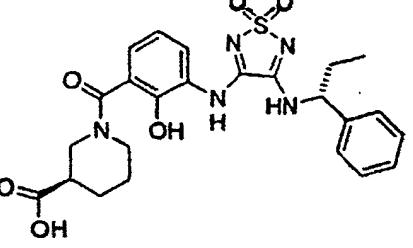
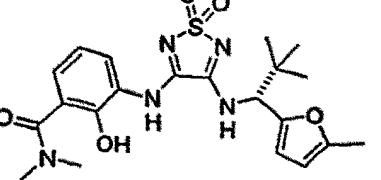
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2047	 y 23,8		1. 9% 2. 567,9
2049	 y 1207		1. 28% 2. 526,0 (M+Na)
2050	 y 22		1. 17% 2. 410,0
2051	 y 1218		1. 43% 2. 505,8
2052	 y 1219		1. 45% 2. 539,0

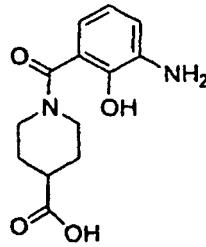
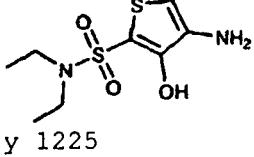
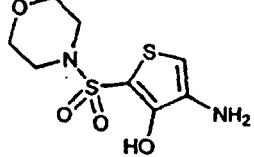
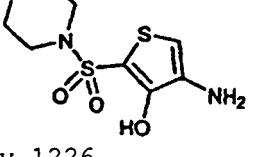
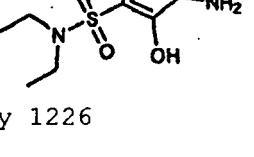
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2053 y 23,8			1. 22% 2. 511,6
2054 y 1220			1. 55% 2. 531,9
2055 y 1221			1. 46% 2. 517,9
2056 y 1222			1. 38% 2. 517,9
2057 y 23,8			1. 1% 2. 539,8

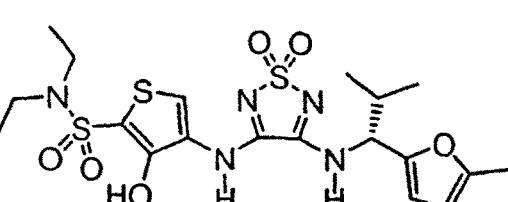
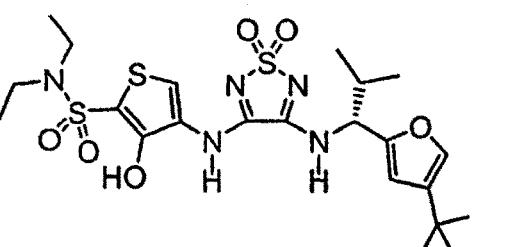
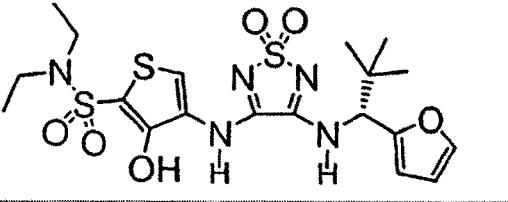
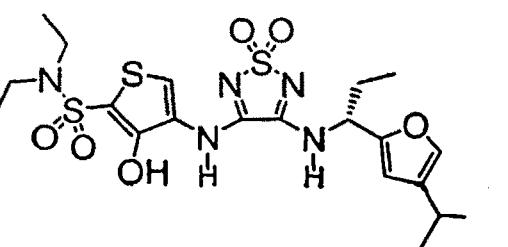
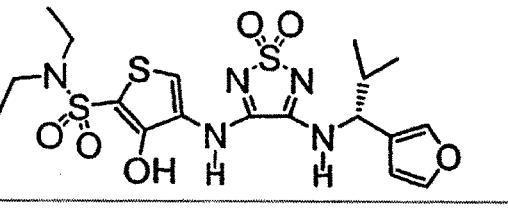
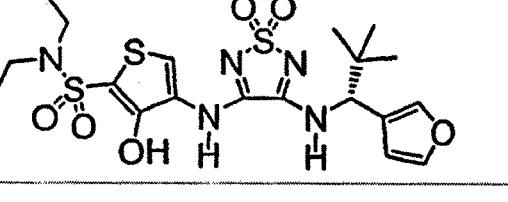
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2058	H ₂ N y 22		1. 23% 2. 396,0
2059	 y 1205		1. 41% 2. 485,0
2060	H ₂ N y 1223		1. 55% 2. 608,0
2062	 y 23,1		1. 11% 2. 513,9
2063	H ₂ N y 22		1. 5% 2. 461,7

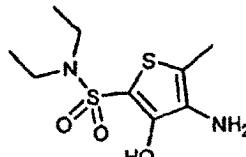
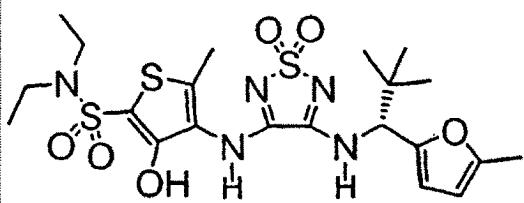
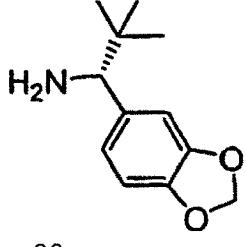
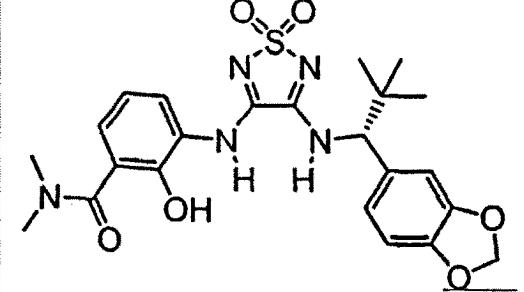
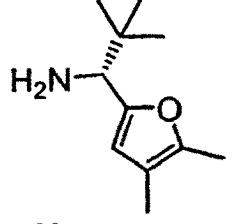
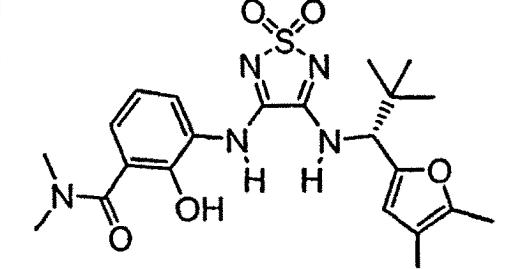
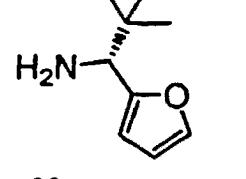
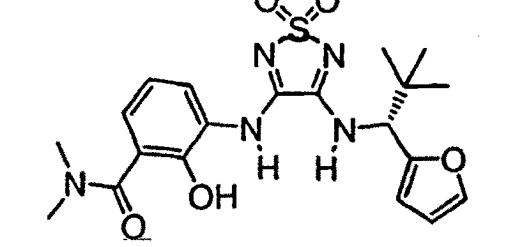
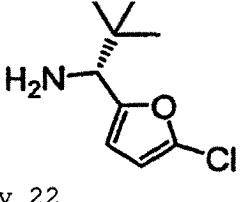
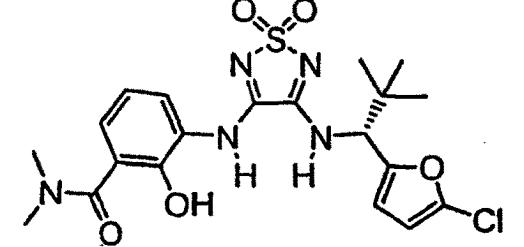
ES 2 321 186 T3

	Ej. Amina y Ej. de Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
	Prep. de intermedio	
5		
10	2064  y 23,1	1. 21% 2. 514,0
15		
20		
25	2065  y 1225	1. 41% 2. 532
30		
35	2066  y 1225	1. 48% 2. 546
40		
45	2067  y 1226	1. 23% 2. 586
50		
55	2068  y 1226	1. 58% 2. 572
60		
65		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2069	y 1227		1. 43% 2. 518
2070	y 1228		1. 28% 2. 560
2071	y 1229		1. 69% 2. 518
2072	y 23, 7		1. 27% 2. 532
2073	y 1230		1. 23% 2. 504
2074	y 1231		1. 44% 2. 518

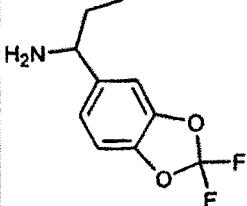
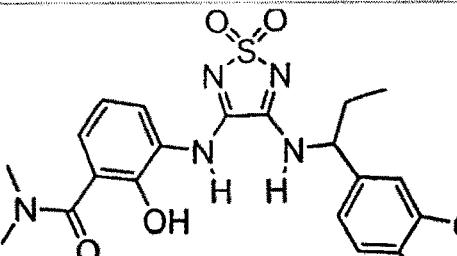
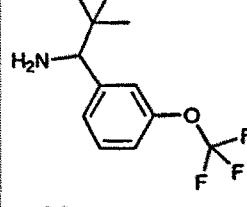
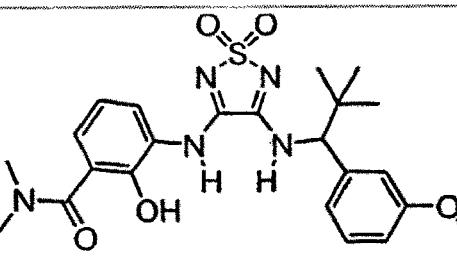
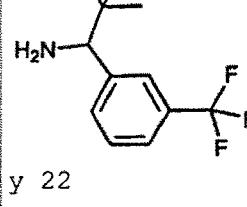
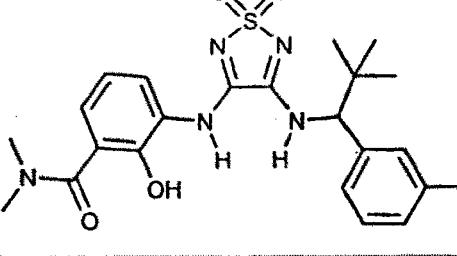
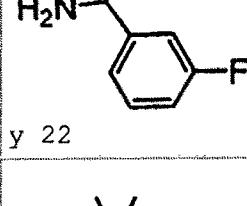
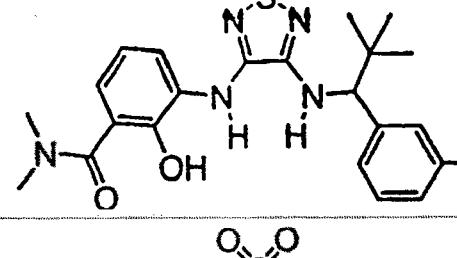
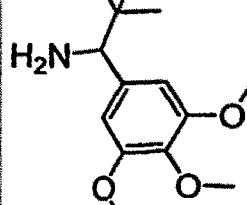
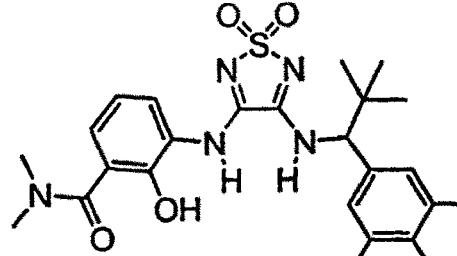
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2075 y 1225			1. 48% 2. 546
2076 y 22			1. 48% 2. 502
2077 y 22			1. 24% 2. 476
2078 y 22			1. 22% 2. 448
2079 y 22			1. 28% 2. 482

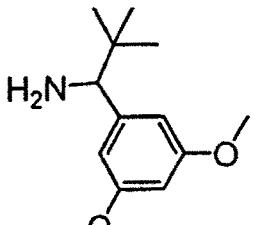
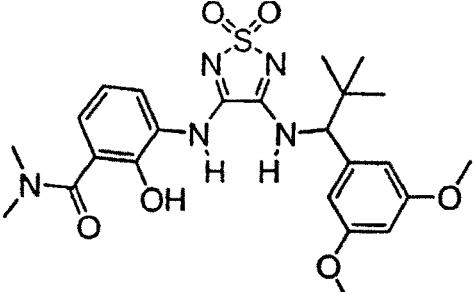
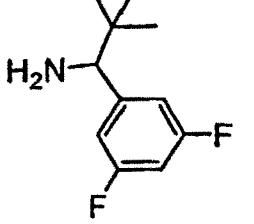
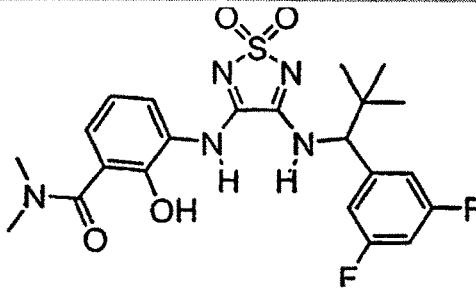
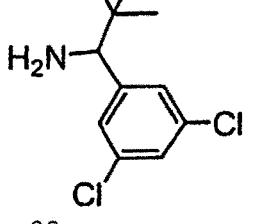
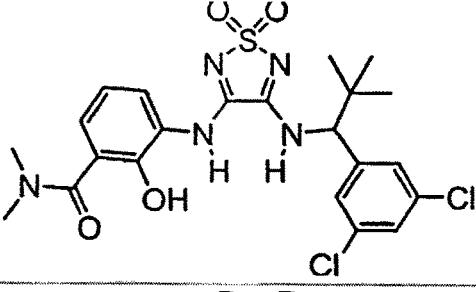
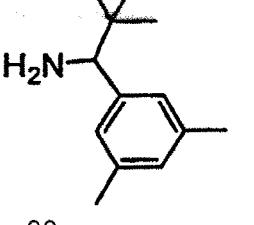
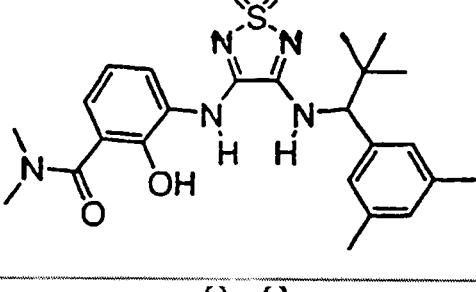
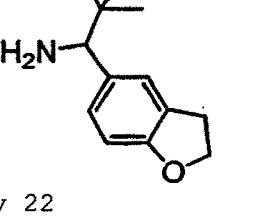
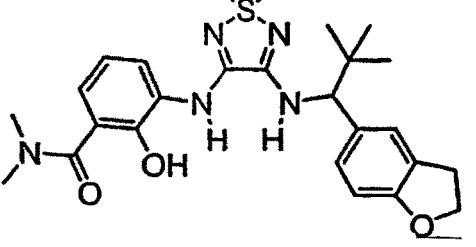
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(M+1)^+$
2080 y 22			1. 38% 2. 528
2081 y 22			1. 27% 2. 488
2082 y 22			1. 29% 2. 486
2083 y 22			1. 36% 2. 462
2084 y 22			1. 40% 2. 498

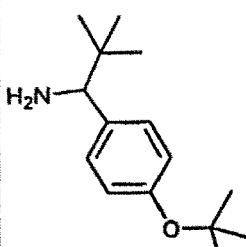
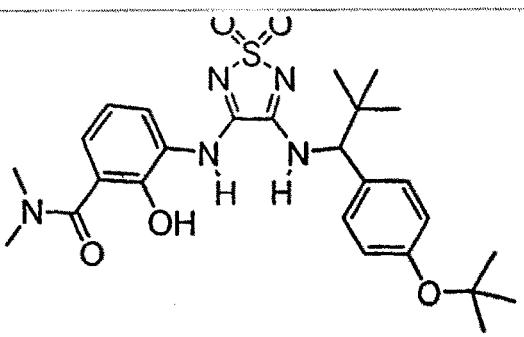
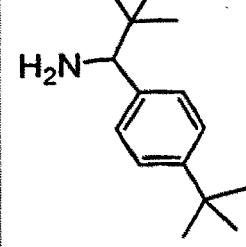
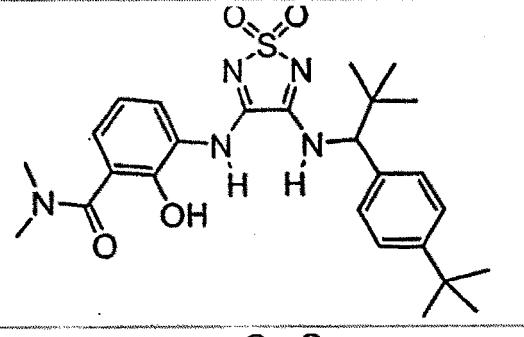
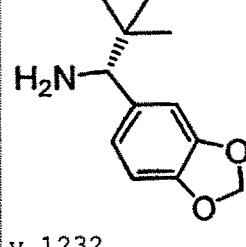
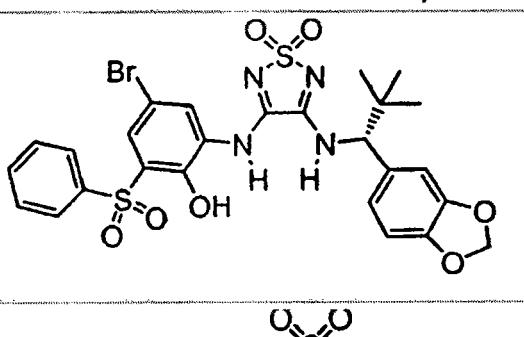
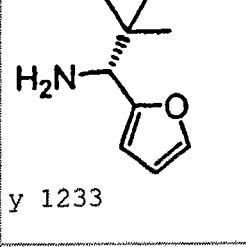
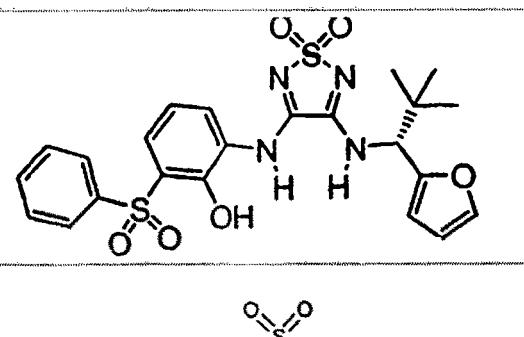
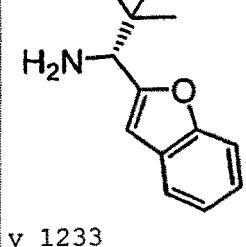
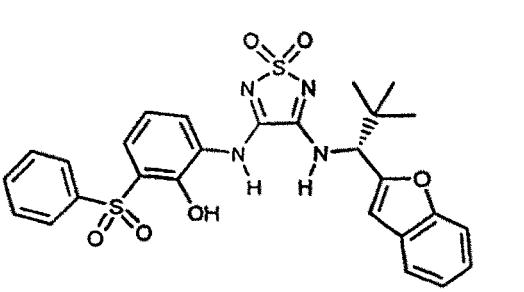
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. $(M+1)^+$
2085	 y 22		1. 67% 2. 510
2086	 y 22		1. 71% 2. 542
2087	 y 22		1. 58% 2. 526
2088	 y 22		1. 70% 2. 476
2089	 y 22		1. 42% 2. 548

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. $(M+1)^+$
2090	 y 22		1. 47% 2. 518
2091	 y 22		1. 37% 2. 494
2092	 y 22		1. 39% 2. 526
2093	 y 22		1. 34% 2. 486
2094	 y 22		1. 48% 2. 500

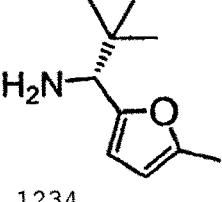
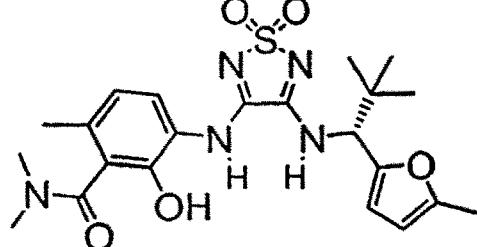
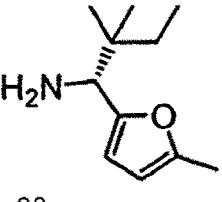
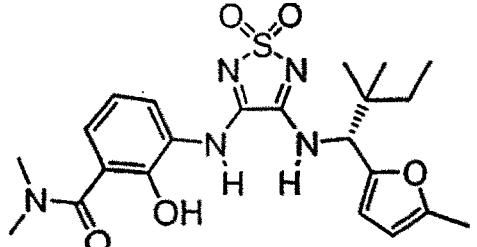
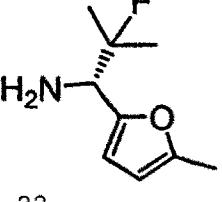
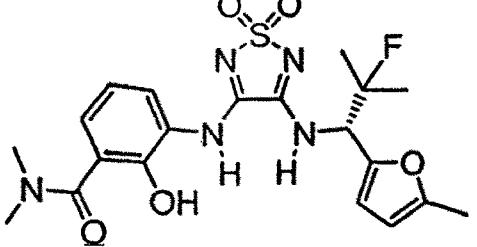
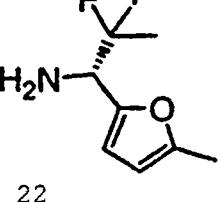
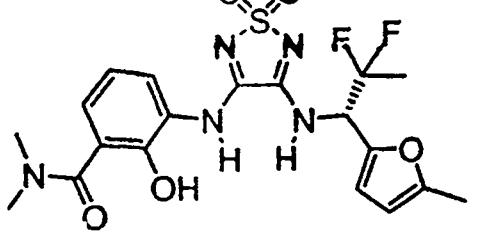
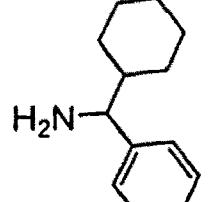
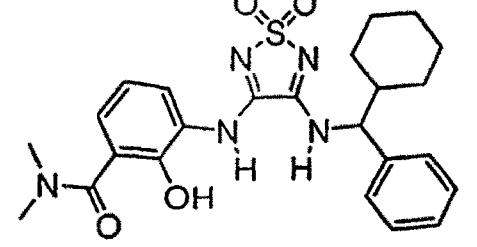
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Producto Prep. de intermedio		1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2095	 y 22		1. 38% 2. 530
2096	 y 22		1. 21% 2. 514
2097	 y 1232		1. 13% 2. 649
2098	 y 1233		1. 49% 2. 517
2099	 y 1233		1. 22% 2. 567

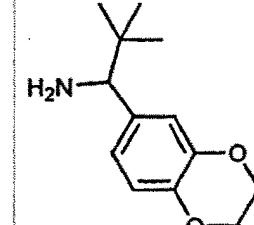
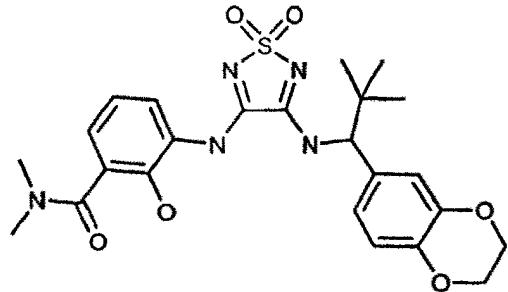
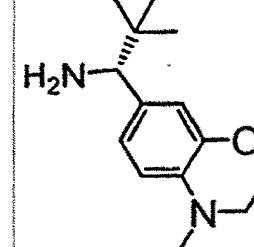
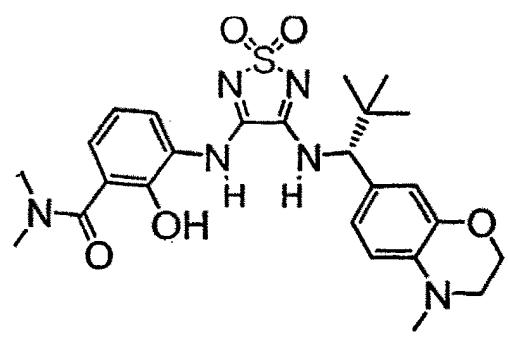
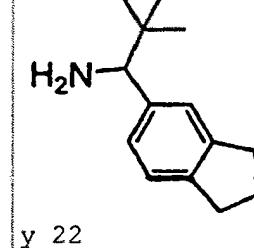
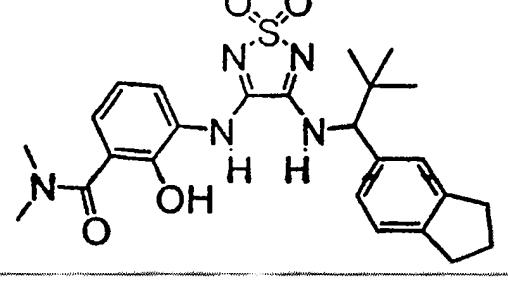
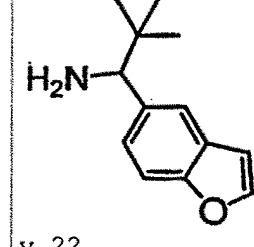
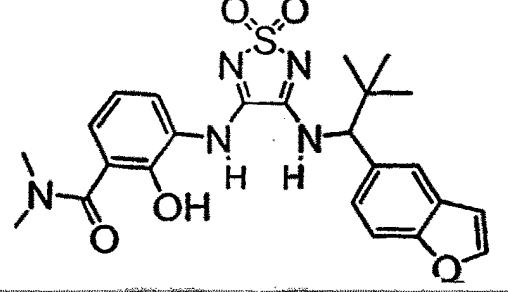
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2100	 y 1233		1. 40% 2. 571
2101	 y 23,8		1. 15% 2. 582
2102	 y 1209		1. 15% 2. 538
2103	 y 23,8		1. 9% 2. 568
2104	 y 22		1. 29% 2. 538

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Producto Prep. de intermedio		1. Rendi- miento (%) 2. $(M+1)^+$
2105	 y 1234		1. 15% 2. 476
2106	 y 22		1. 11% 2. 476
2107	 y 22		1. 26% 2. 466
2108	 y 22		1. 25% 2. 470
2109	 y 22		1. 34% 2. 448

ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2110			1. 24% 2. 480
2111			1. 17% 2. 516
2112			1. 22% 2. 498
2113			1. 30% 2. 516

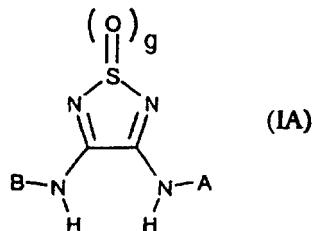
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

5

10

15



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde:

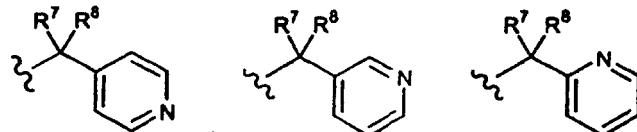
20

A se selecciona del grupo que consiste en:

(1)

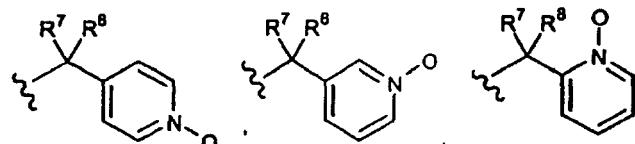
25

30



35

40



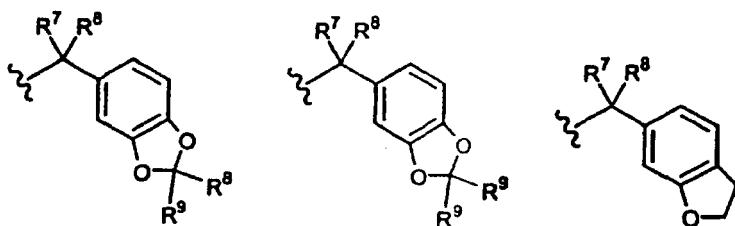
45

50



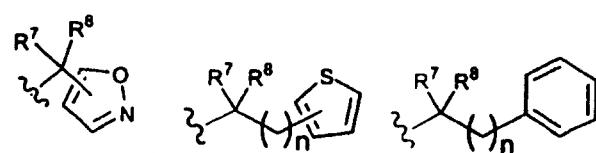
55

60

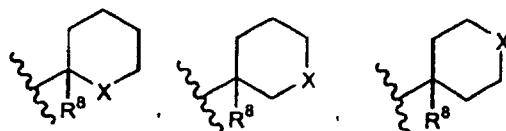


65

ES 2 321 186 T3

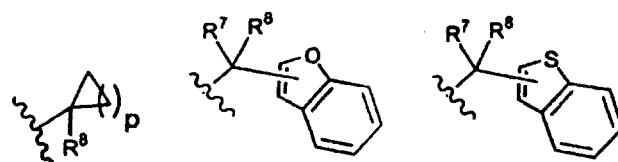


10



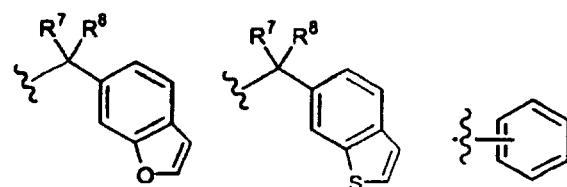
15

20



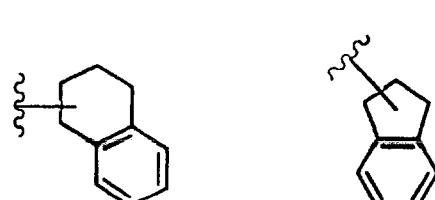
25

30



35

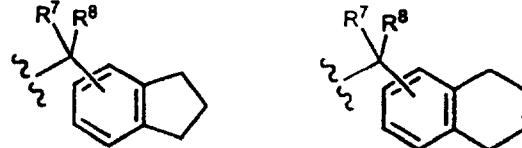
40



45

50

55

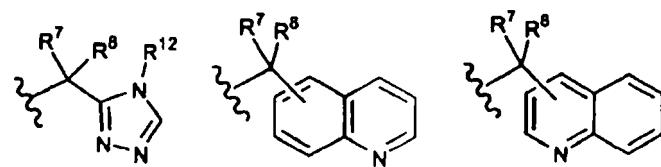


60

65

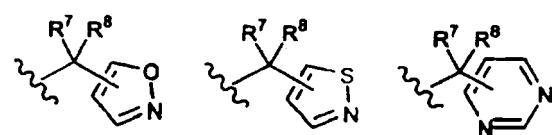
ES 2 321 186 T3

5



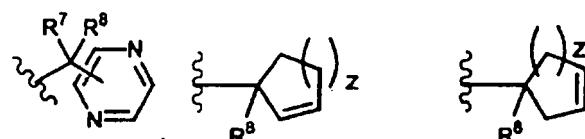
10

15

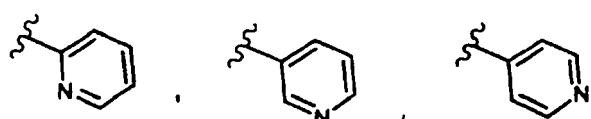


20

25

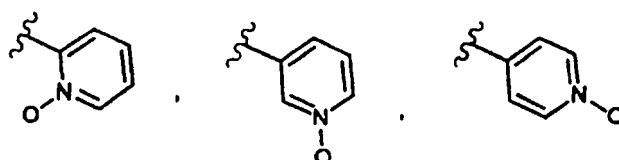


30



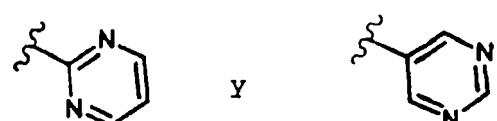
35

40



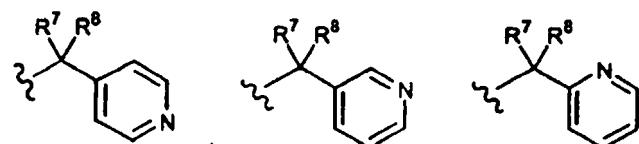
45

50



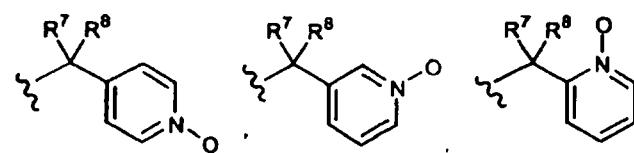
55 (2)

60

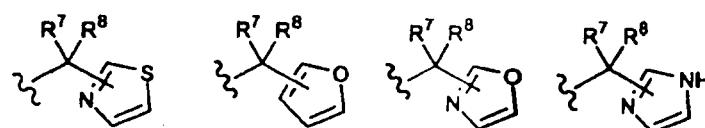


65

ES 2 321 186 T3

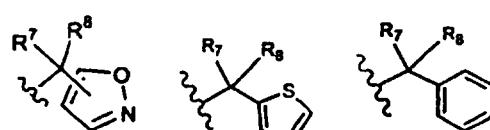


10



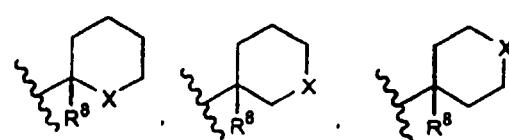
15

20



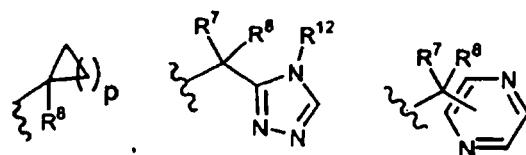
25

30



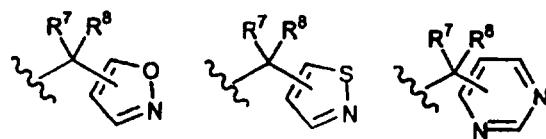
35

40



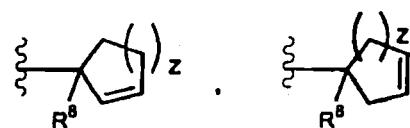
45

50



55

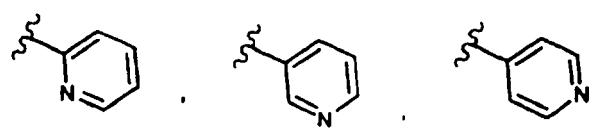
60



65

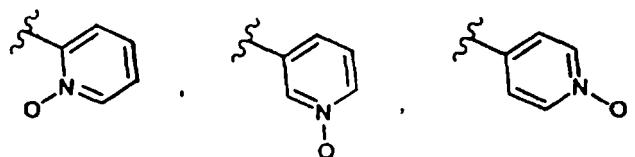
ES 2 321 186 T3

5



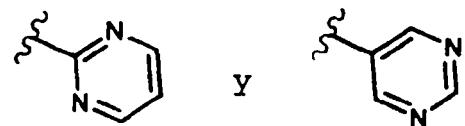
10

15



20

25

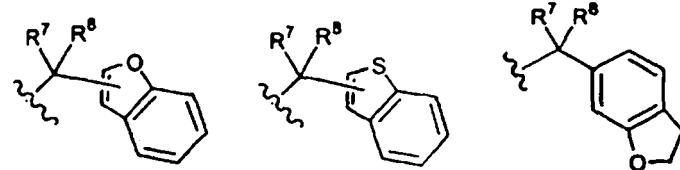


donde los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

30 (3)

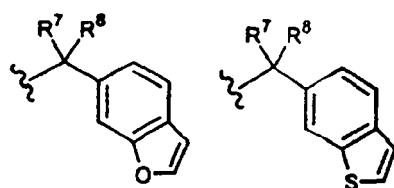
35

40



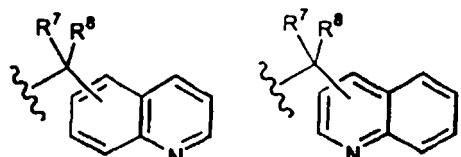
45

50



55

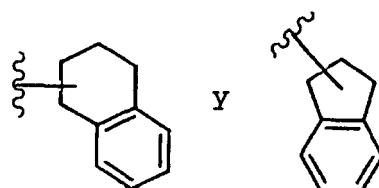
60



65

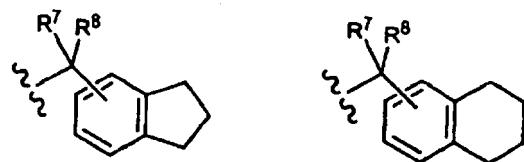
ES 2 321 186 T3

5



10

15

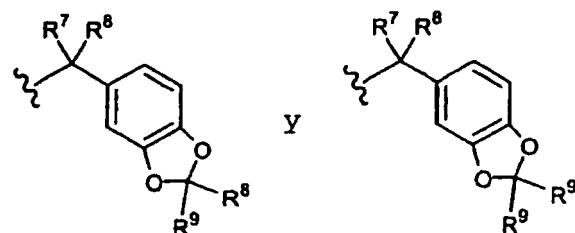


20 donde uno o ambos de los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

25 (4)

30

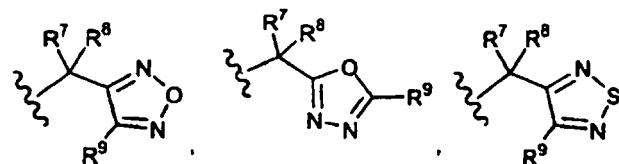
35



40 donde los anillos fenílicos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y

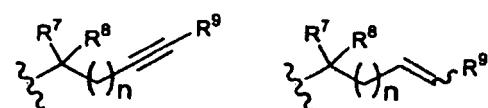
45 (5)

50



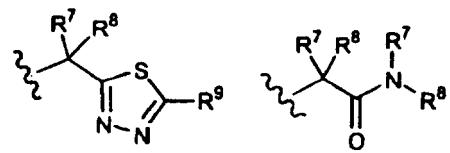
55

60



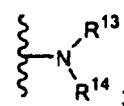
65

ES 2 321 186 T3



Y

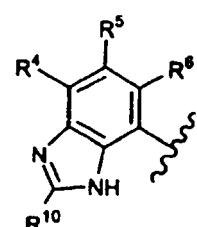
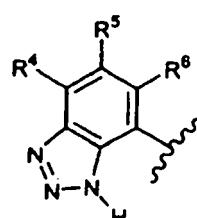
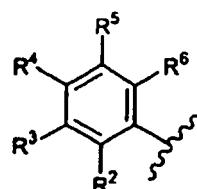
10



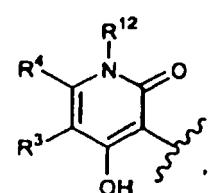
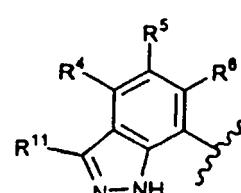
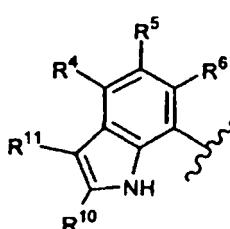
15

B se selecciona del grupo que consiste en

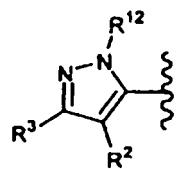
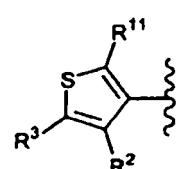
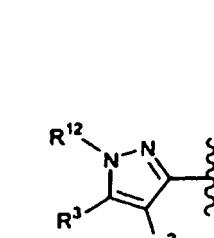
20



25

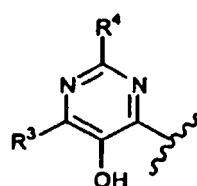
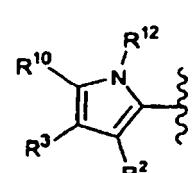
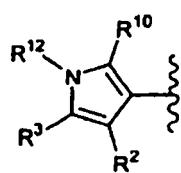


30



35

40

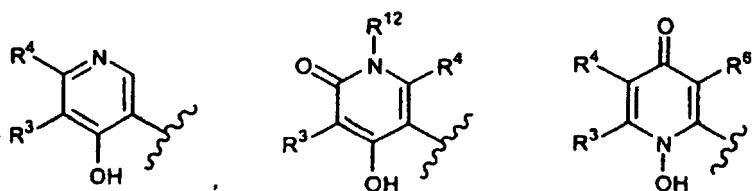


45

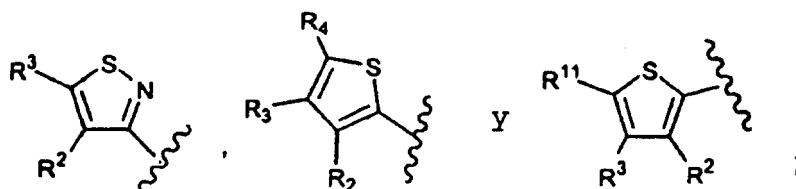
50

65

ES 2 321 186 T3



10



20

n es de 0 a 6;

p es de 1 a 5;

25

X es O, NR¹⁸, o S;

Z es de 1 a 3;

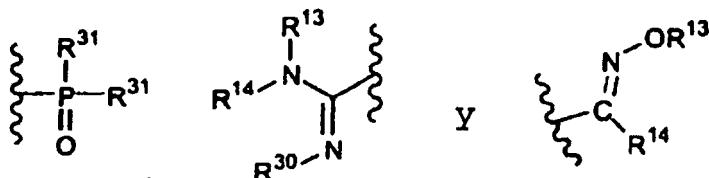
30 R² se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, -C(O)OH, -SH, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NHOR¹³, -C(O)NR¹³OH, -S(O₂)OH, -OC(O)R¹³, un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida no sustituido, y un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heterocíclico con funcionalidad ácida sustituido estando seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

35

cada R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo sustituido con 1 a 4 grupos alquilo donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, cicloalquilo no sustituido, cicloalquilo sustituido con 1 a 4 grupos alquilo, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₍₁₎NR¹³R¹⁴, -SO₍₁₎R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido,

40

45



50

donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y

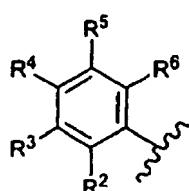
55

donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; o

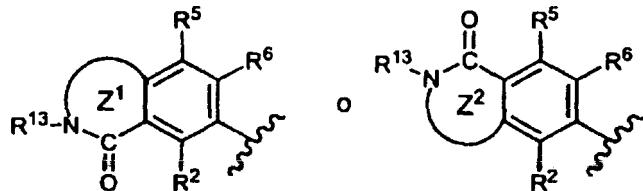
R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos en el sustituyente fenílico B

60

65



forman un anillo fusionado de la fórmula:



5

10

donde Z^1 o Z^2 es un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros), conteniendo opcionalmente dicho anillo Z^1 o Z^2 un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR¹⁸; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en dicho anillo Z^1 o Z^2 , y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO_(t)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)OR¹⁵, halógeno, y un grupo heterocicloalquenilo;

20 cada R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, ciano, arilo no sustituido o sustituido, y heteroarilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹;

25

30 cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, alquinilo, alquenilo, y cicloalquenilo; y donde hay uno o más sustituyentes en dichos grupos R⁷ y R⁸ sustituidos, donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) halógeno,
- b) -CF₃,
- c) -COR¹³,
- d) -OR¹³,
- e) -NR¹³R¹⁴,
- f) -NO₂,
- 40 g) -CN,
- 45 h) -SO₂OR¹³,
- i) -Si(alquilo)₃, donde cada alquilo se selecciona independientemente,
- j) -Si(arilo)₃, donde cada arilo se selecciona independientemente,
- 50 k) -Si(R¹³)₂R¹⁴Si, donde cada R¹³ se selecciona independientemente,
- l) -CO₂R¹³,
- 55 m) -C(O)NR¹³R¹⁴,
- n) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- 60 o) -SO₂R¹³,
- p) -OC(O)R¹³,
- 65 q) -OC(O)NR¹³R¹⁴,
- r) -NR¹³C(O)R¹⁴, y,

ES 2 321 186 T3

s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

(fluoroalquilo es un ejemplo no limitante de un grupo alquilo que está sustituido con halógeno);

5 cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) $-\text{R}^{13}$,

b) halógeno,

c) $-\text{CF}_3$,

d) $-\text{COR}^{13}$,

15 e) $-\text{OR}^{13}$,

f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

g) $-\text{NO}_2$,

20 h) $-\text{CN}$,

i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

25 j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

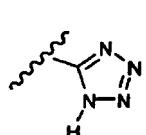
k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,

30 m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

35 o)



40 p) alquilo sustituido con uno o más grupos $-\text{OH}$,

45 q) alquilo sustituido con uno o más grupos $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, y

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$;

50 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{13} , halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C(O)OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_{(1)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC(O)R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC(O)R}^{13}$ y ciano;

55 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, $-\text{C(O)OR}^{13}$, un grupo arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, y heteroarilalquilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en los grupos R^{12} sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

60 cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, heterocíclico no sustituido o sustituido, fluoroalquilo no sustituido o sustituido, y heterocicloalquilalquilo no sustituido o sustituido (donde "heterocicloalquilo" significa heterocíclico); donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dichos grupos R^{13} y R^{14} sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$, $-\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S(O)}_1\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C(O)R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, halógeno, y $-\text{NHC(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$; o

ES 2 321 186 T3

R¹³ y R¹⁴ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos -C(O)NR¹³R¹⁴ y -SO₂NR¹³R¹⁴ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido, conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR¹⁸; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R¹³ y R¹⁴ ciclados sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -SO_(t)NR¹⁵R¹⁶, -C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H, -NHC(O)NR¹⁵R¹⁶, -NHC(O)OR¹⁵, halógeno, y un grupo heterocicloalquenilo;

5 cada R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloal-

10 quilo y heteroarilo;

R¹⁷ se selecciona del grupo que consiste en: -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂cycloalquilo, y -SO₂heteroarilo;

15 R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)R¹⁹, -SO₂R¹⁹ y -C(O)NR¹⁹R²⁰;

20 cada R¹⁹ y R²⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo;

R³⁰ se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, cycloalquilo, -CN, -NO₂, o -SO₂R¹⁵ siempre que R¹⁵ no sea H;

25 cada R³¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo no sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido y cycloalquilo no sustituido o sustituido; donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dichos grupos R³¹ sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y -CF₃;

30 cada R⁴⁰ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y cycloalquilo;

g es 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2;

35 y donde:

“alquilo” significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

“alquenilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y de 2 a 20 átomos de carbono;

40 “alquinilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático lineal o ramificado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y de 2 a 15 átomos de carbono;

“arilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático, donde al menos un anillo es aromático, que comprende aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono;

45 “cycloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, y que tienen de uno a tres anillos;

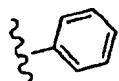
“cycloalquenilo” significa un sistema anular mono o multicíclico no-aromático que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono;

50 “heterociclico” o “heterocíclico” o “heterocycloalquilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico saturado no aromático que comprende de 3 a 10 átomos anulares, donde uno o más de los átomos en el sistema anular es un elemento distinto de carbono; y

55 “heteroarilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromatico que comprende de 5 a 14 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento distinto de carbono.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde A se selecciona del grupo que consiste en:

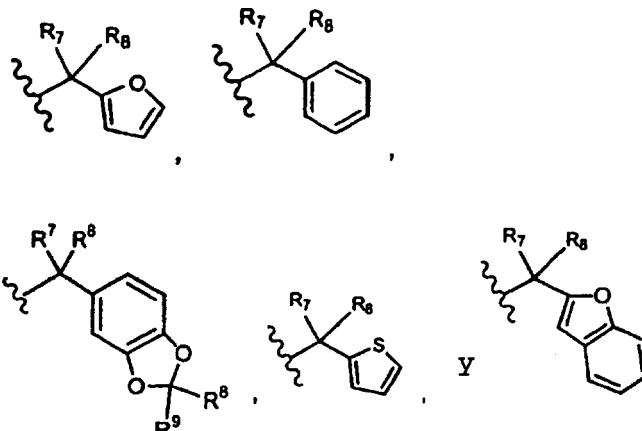
60 (1)



no sustituido; y

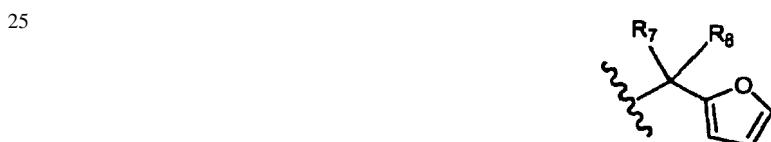
ES 2 321 186 T3

(2)



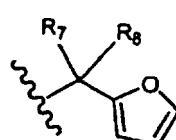
20 no sustituidos o sustituidos;

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A es:



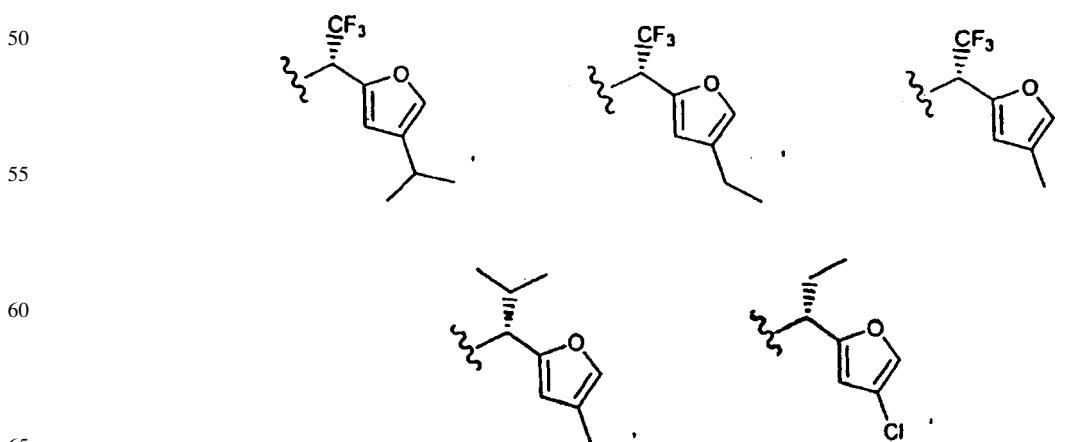
donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: -CF₃, alquilo y cicloalquilo, y R⁸ es H.

35 4. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A es:

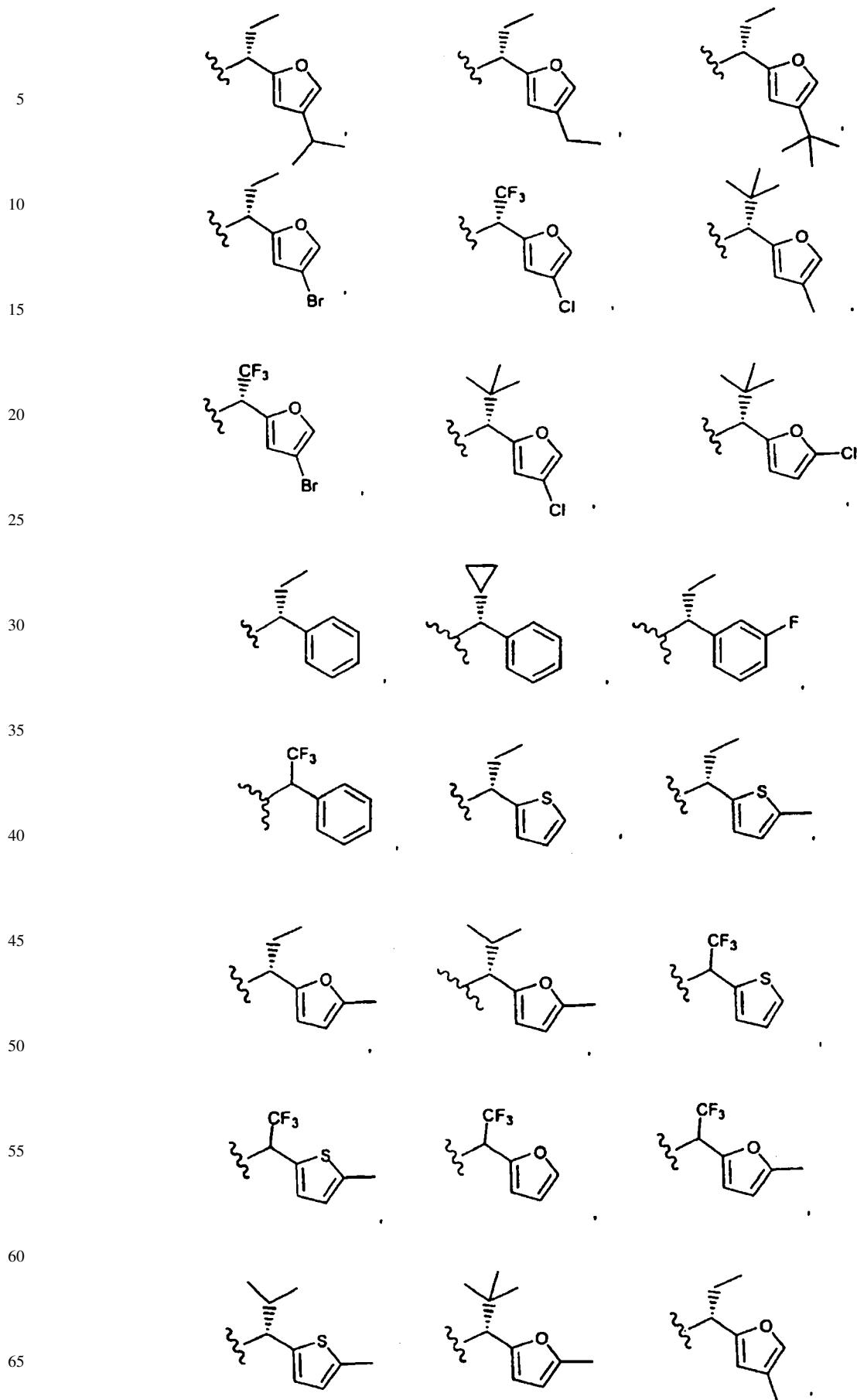


45 donde el anillo de furano está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: etilo, isopropilo y t-butilo, y R⁸ es H.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde A se selecciona del grupo que consiste en:

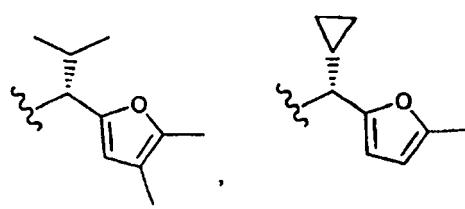


ES 2 321 186 T3

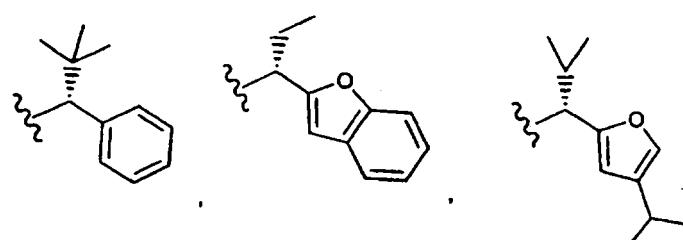


ES 2 321 186 T3

5

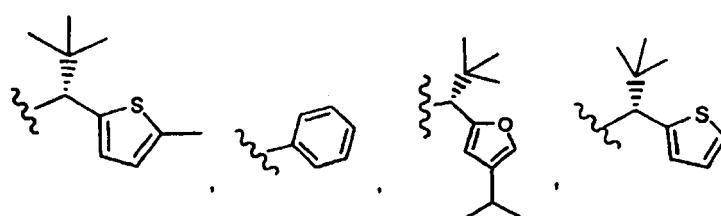


10

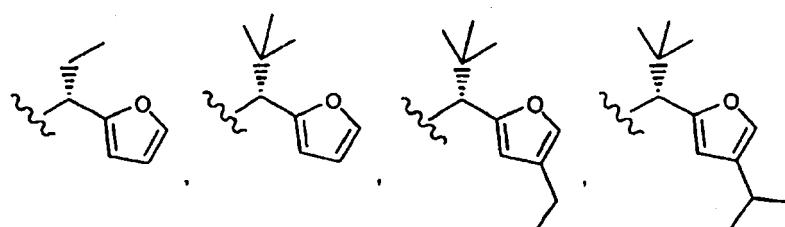


15

20



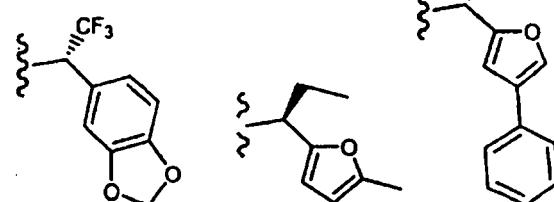
30



40

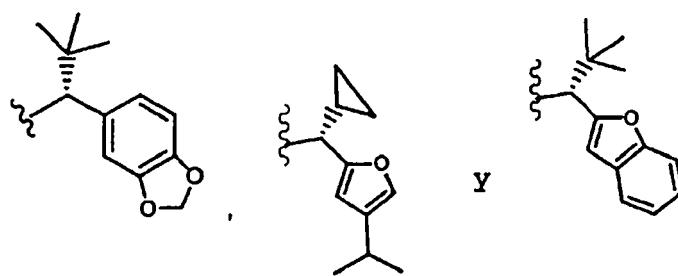
45

50



55

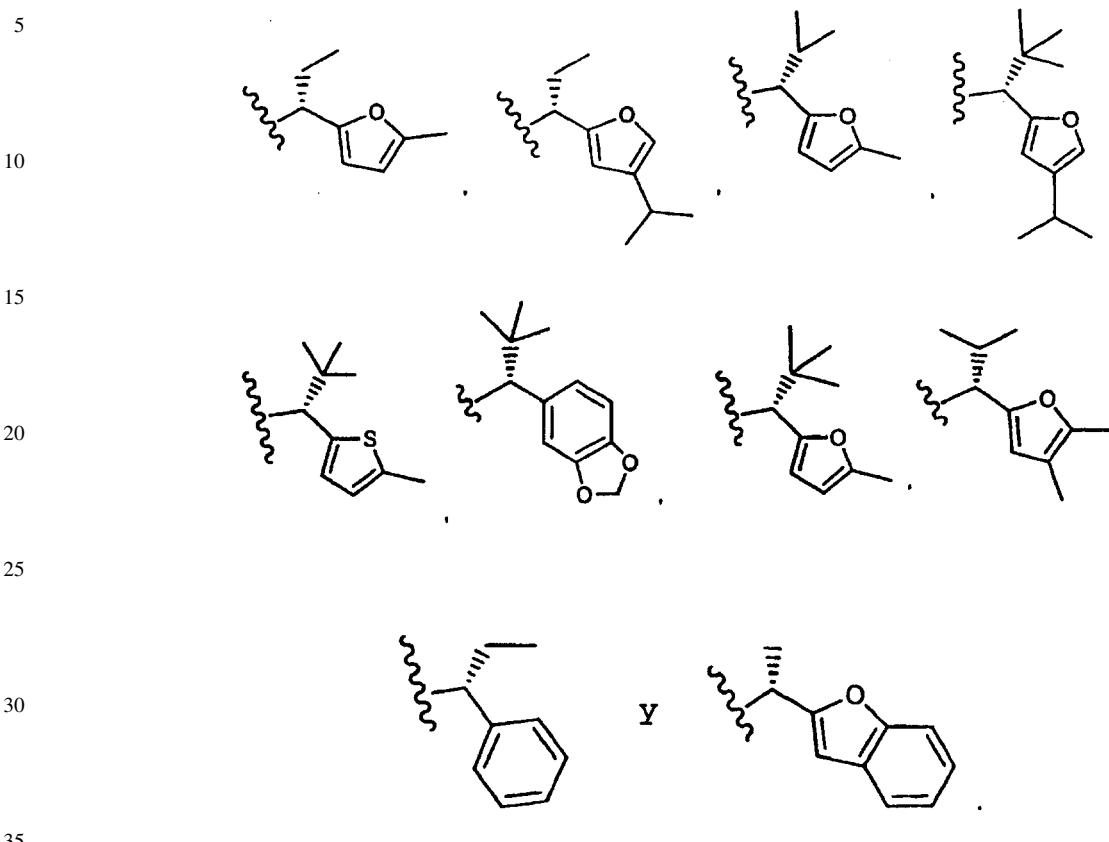
60



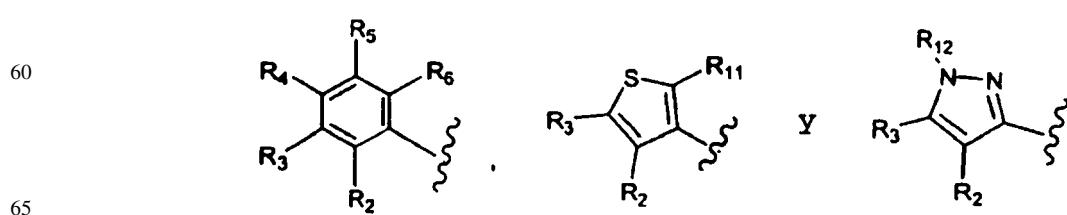
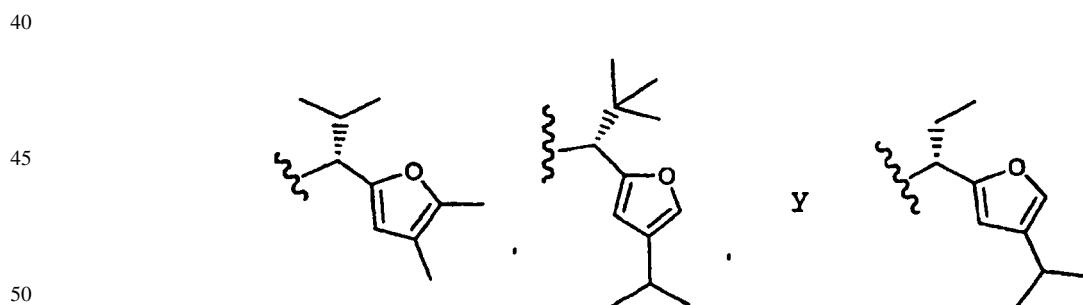
65

ES 2 321 186 T3

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde A se selecciona del grupo que consiste en:



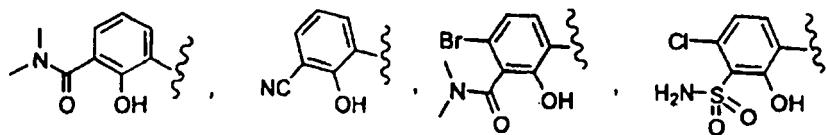
7. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



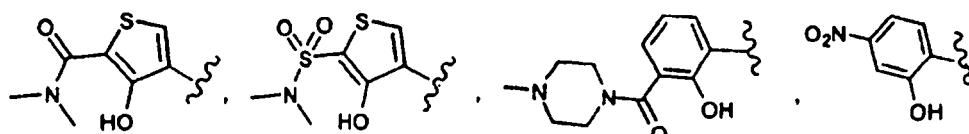
ES 2 321 186 T3

9. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:

5

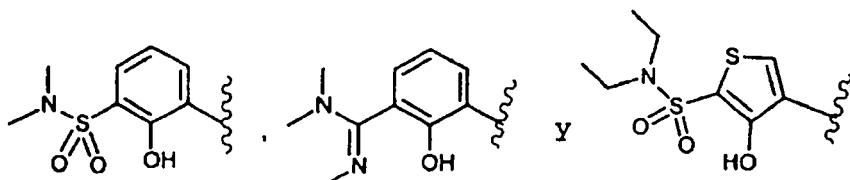


10



20

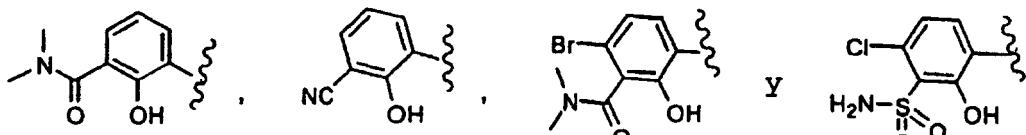
25



30

10. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:

35

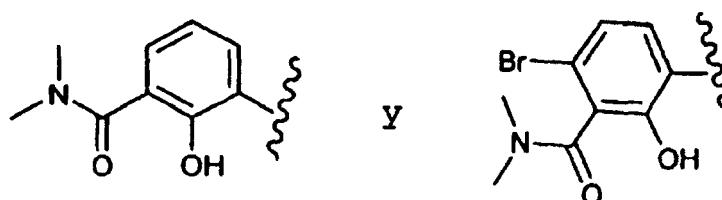


40

45

11. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:

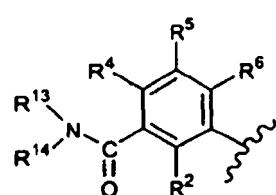
50



55

60

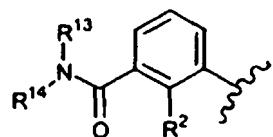
65



ES 2 321 186 T3

13. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

5

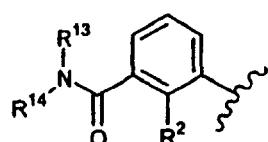


10 donde R² es -OH.

14. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

15

20



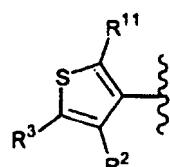
donde R² es -OH, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

25

15. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es

30

35



40

16. El compuesto de la Reivindicación 15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R¹¹ es H.

17. El compuesto de la Reivindicación 16 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R² es -OH.

45

18. El compuesto de la Reivindicación 17 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴.

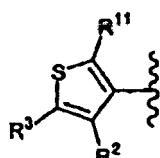
19. El compuesto de la Reivindicación 17 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R³ es -S(O)₂NR¹³R¹⁴.

50

20. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

55

60



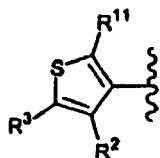
donde R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H o metilo, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, cicloalquilo no sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido y heteroarilo sustituido.

65

ES 2 321 186 T3

21. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

5



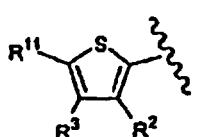
10

donde R² es -OH, R³ es -S(O)_lNR¹³R¹⁴, R¹¹ es H o metilo, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo no sustituido y cicloalquilo sustituido.

15

22. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

20



25

23. El compuesto de la Reivindicación 22 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R¹¹ es H.

30

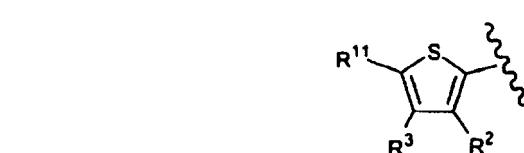
24. El compuesto de la Reivindicación 23 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R² es -OH.

25. El compuesto de la Reivindicación 24 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴.

35

26. El compuesto de la Reivindicación 24 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R³ es -S(O)_lNR¹³R¹⁴.

40



45

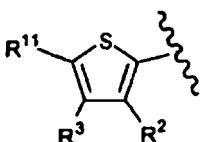
50

donde R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, heteroarilo no sustituido y heteroarilo sustituido.

55

28. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:

60



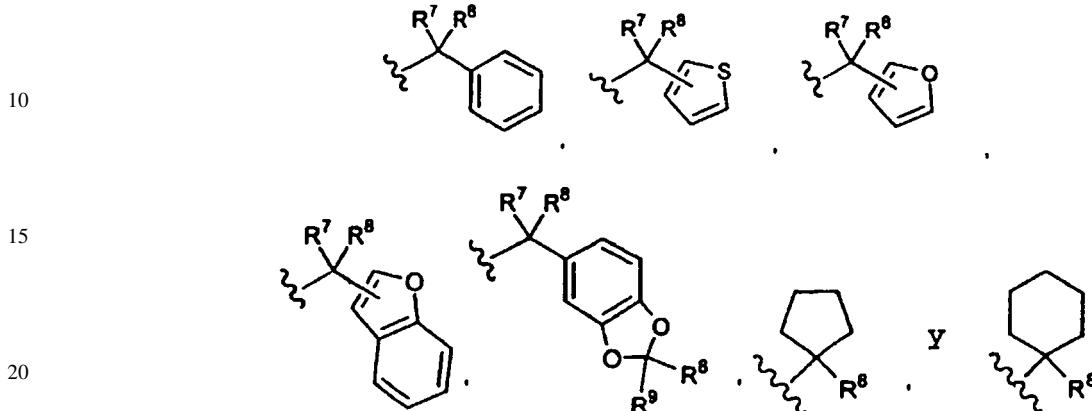
65

donde R² es -OH, R³ es -S(O)_lNR¹³R¹⁴, R¹¹ es H, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

ES 2 321 186 T3

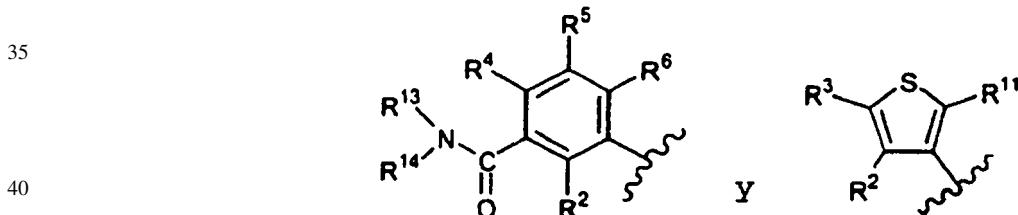
29. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde
 (1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

5



- 25 donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y -CF₃; R⁷ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -CF₂CH₃, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R⁸ es H;

- 30 (2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



- 45 donde:

R² se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, -NHC(O)R¹³ y -NHSO₂R¹³;

R³ se selecciona del grupo que consiste en: -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, ciano, y -SO₂R¹³;

50 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, -NO₂, ciano, alquilo, halógeno y -CF₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: H, -CF₃, -NO₂ y ciano;

55 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y -CF₃;

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo; y

cada R¹³ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido.

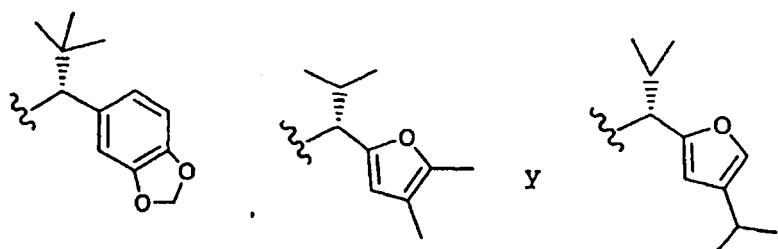
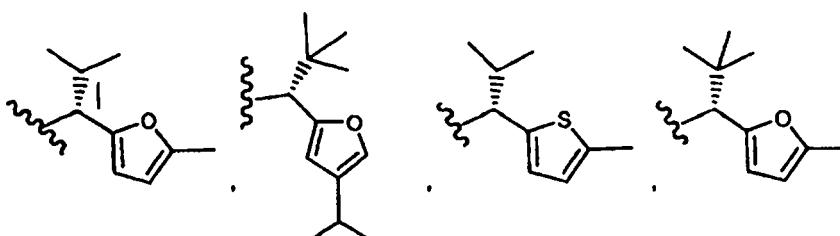
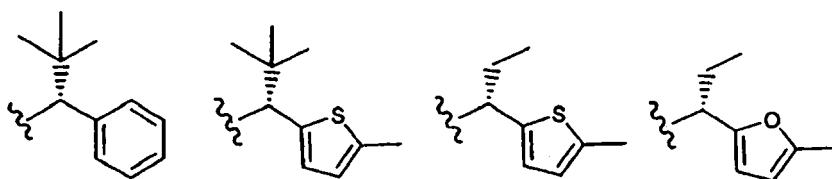
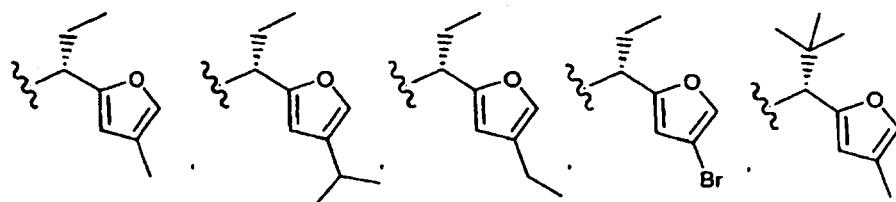
60

65

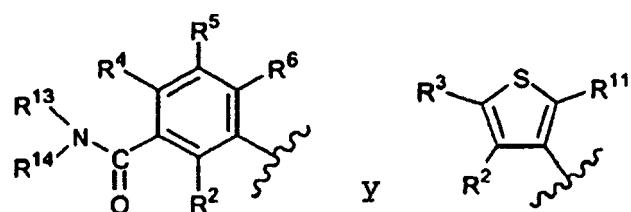
ES 2 321 186 T3

30. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde:

(1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



(2) el sustituyente B en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:



donde:

R^2 es -OH-

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-SO_2NR^{13}R^{14}$ y $-CONR^{13}R^{14}$;

60 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, Br, -CH₃, etilo y -CF₃:

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H y ciano;

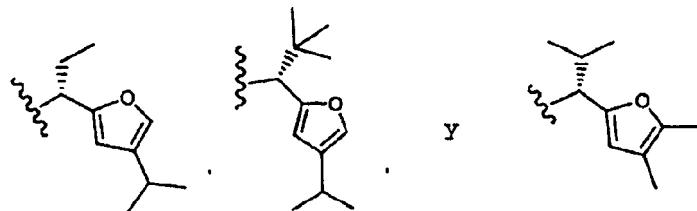
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, -CH₃ y -CF₃;

65 R¹¹ es H: v

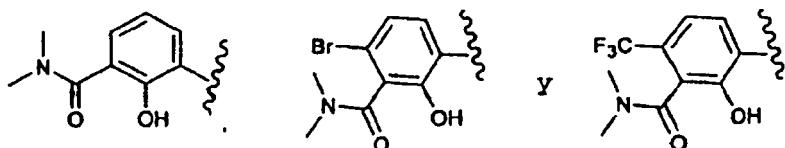
R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo

ES 2 321 186 T3

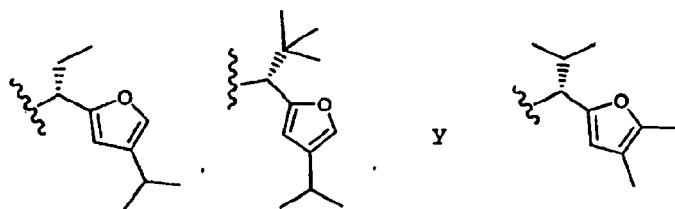
31. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



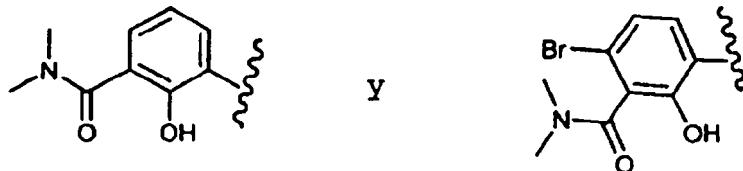
y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



32. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



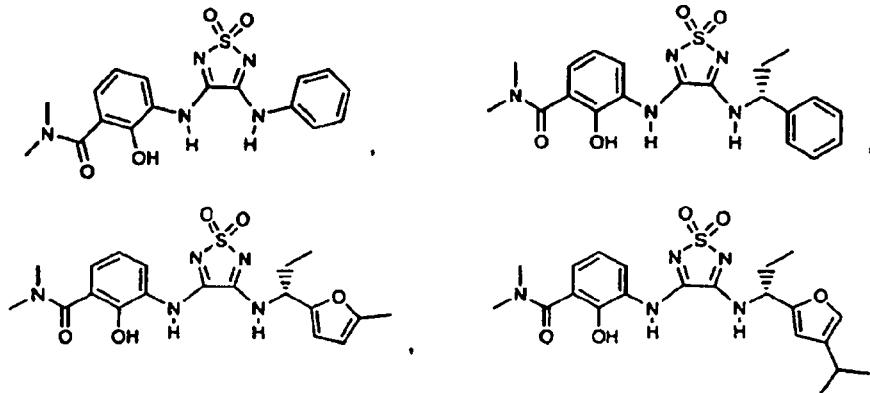
33. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 32 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde g es 1.

45 34. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 32 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde g es 2.

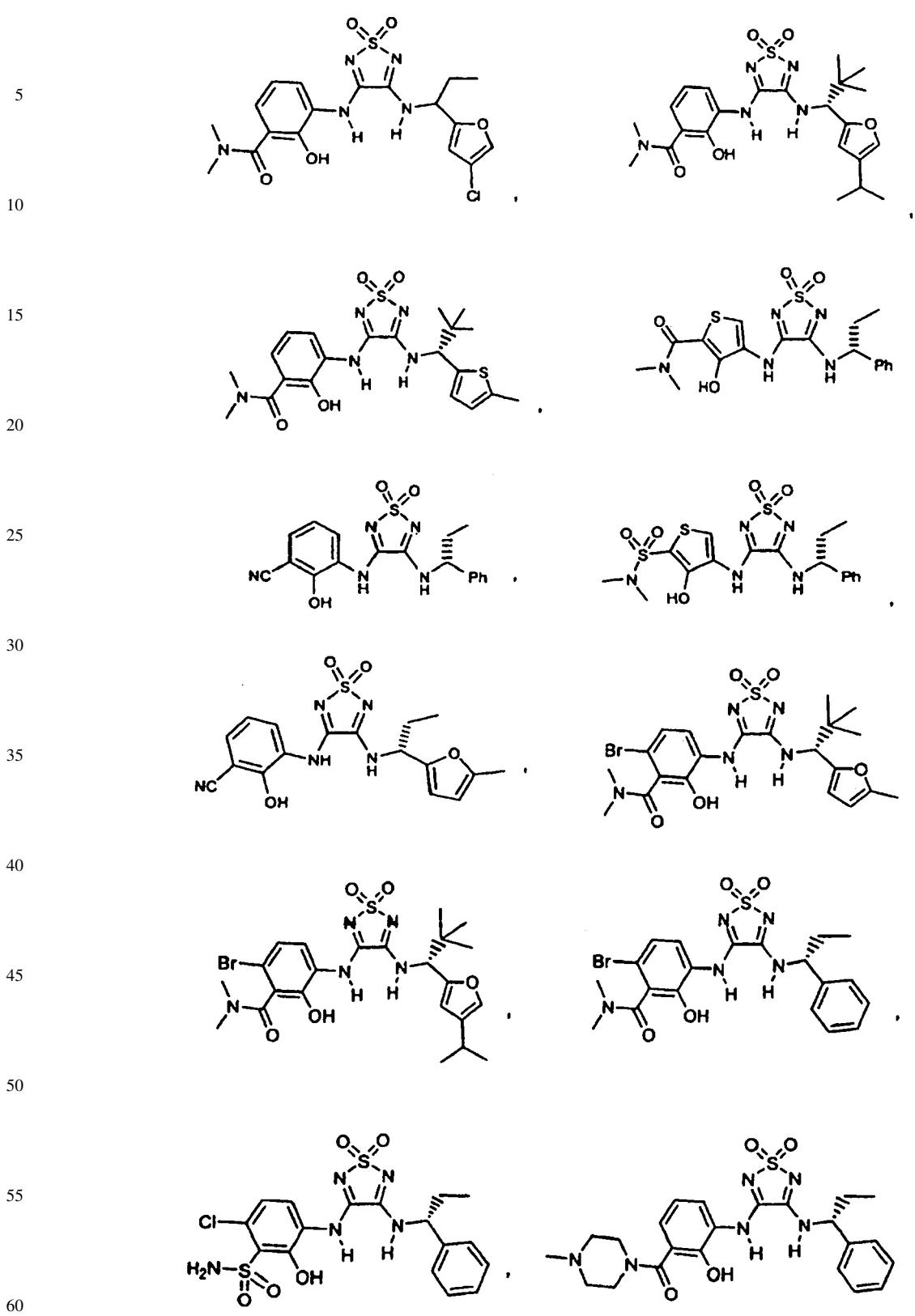
35. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, que está en forma de una de sus sales de sodio.

50 36. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, que está en forma de una de sus sales de calcio.

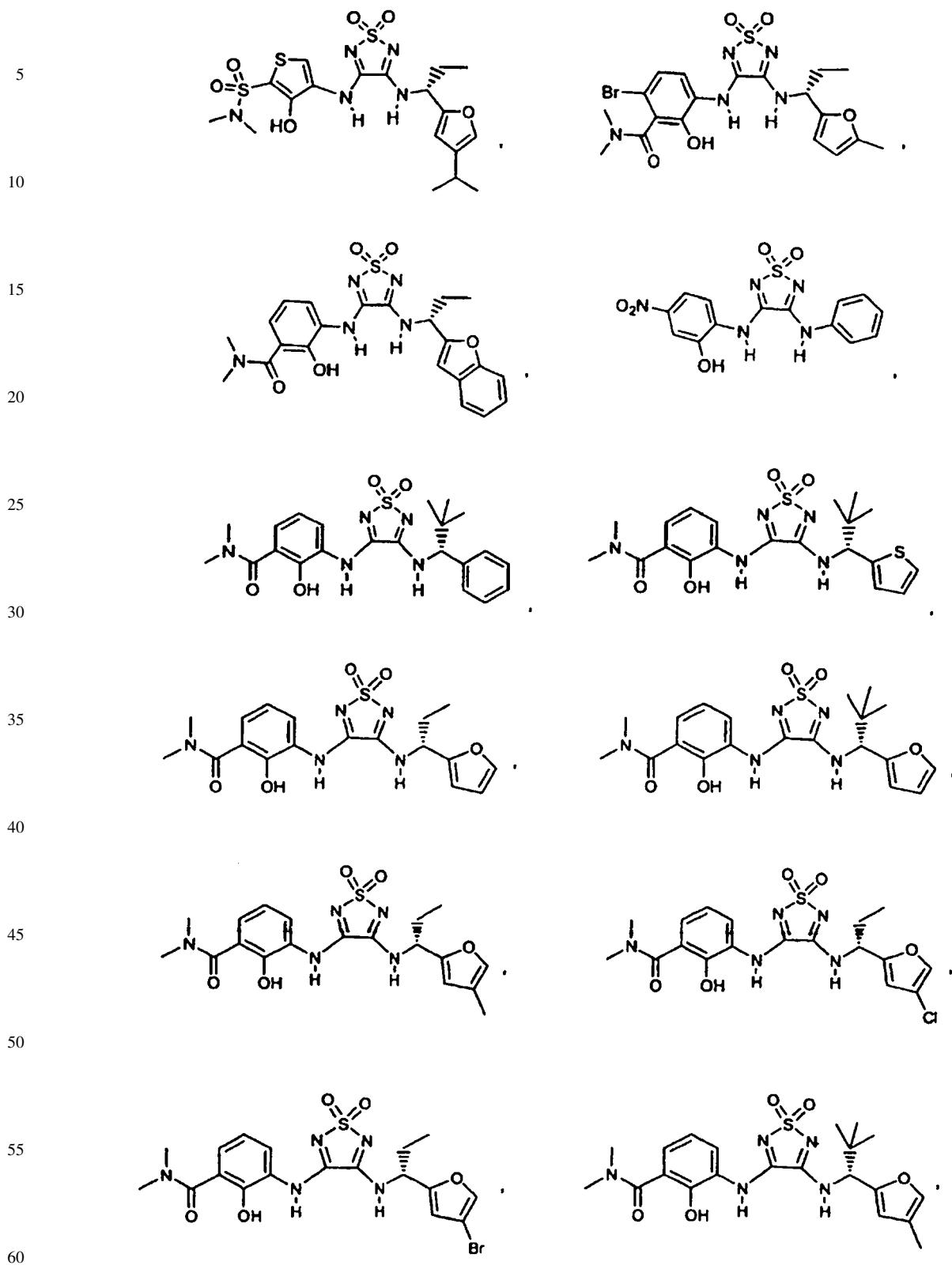
37. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



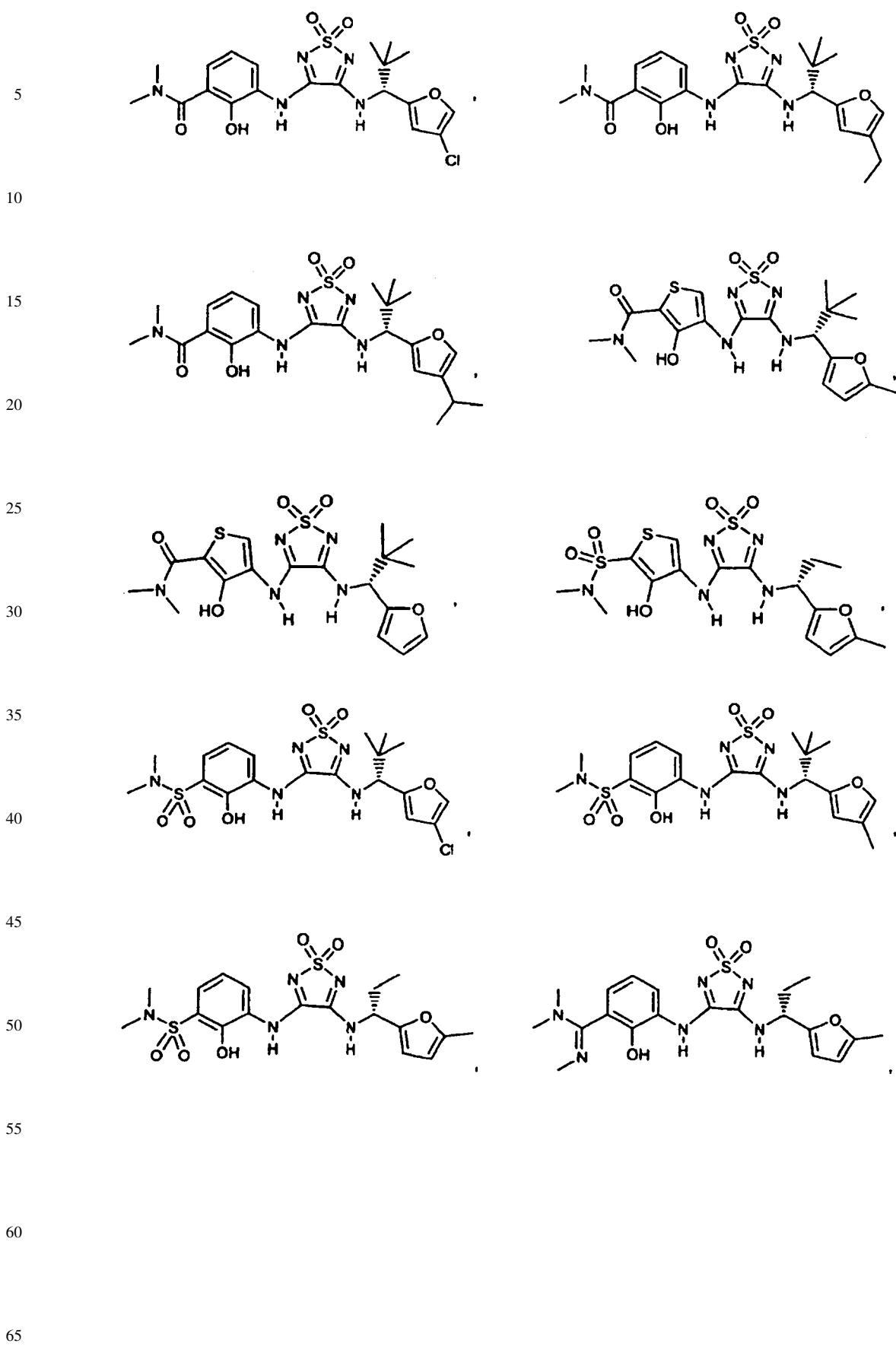
ES 2 321 186 T3



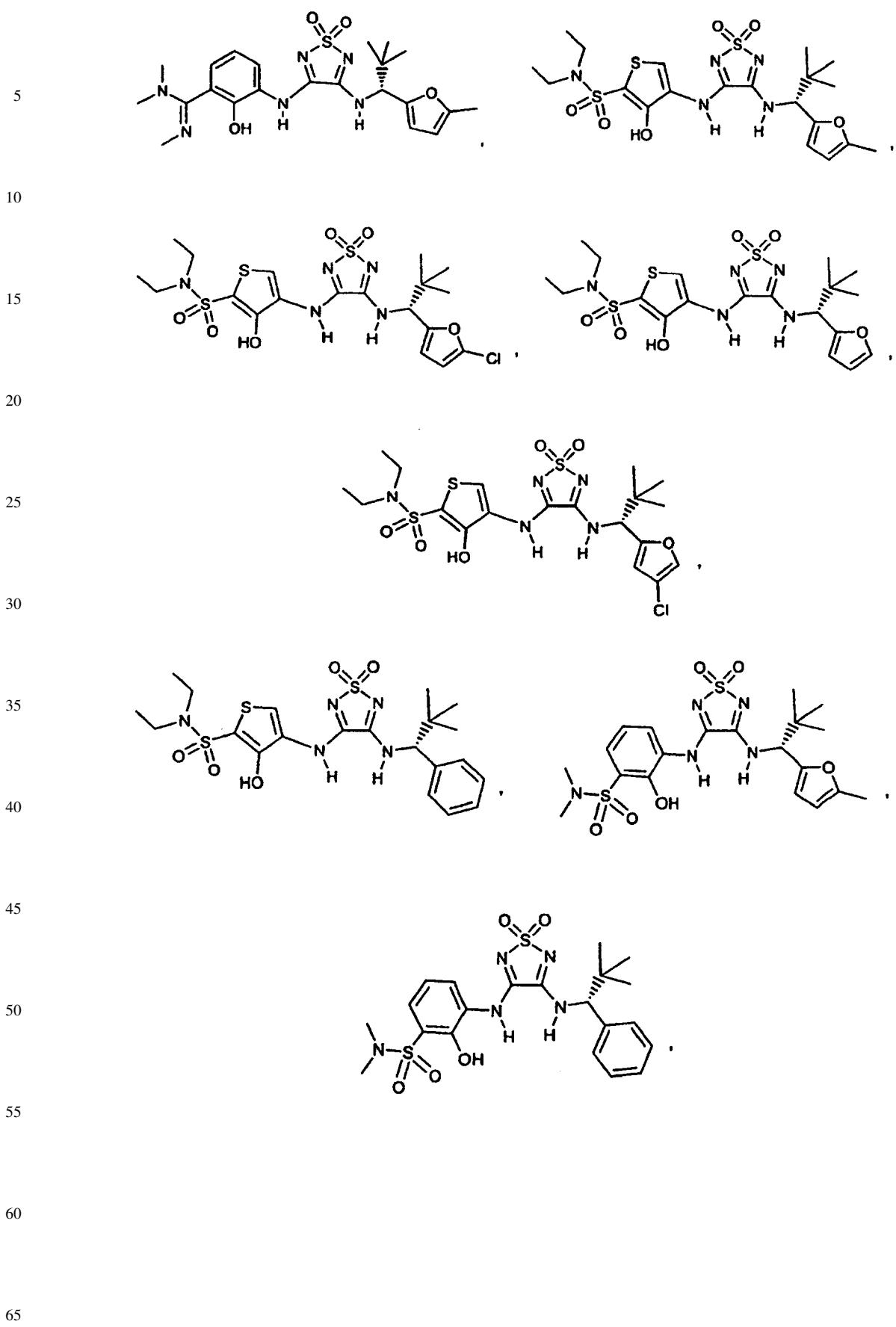
ES 2 321 186 T3



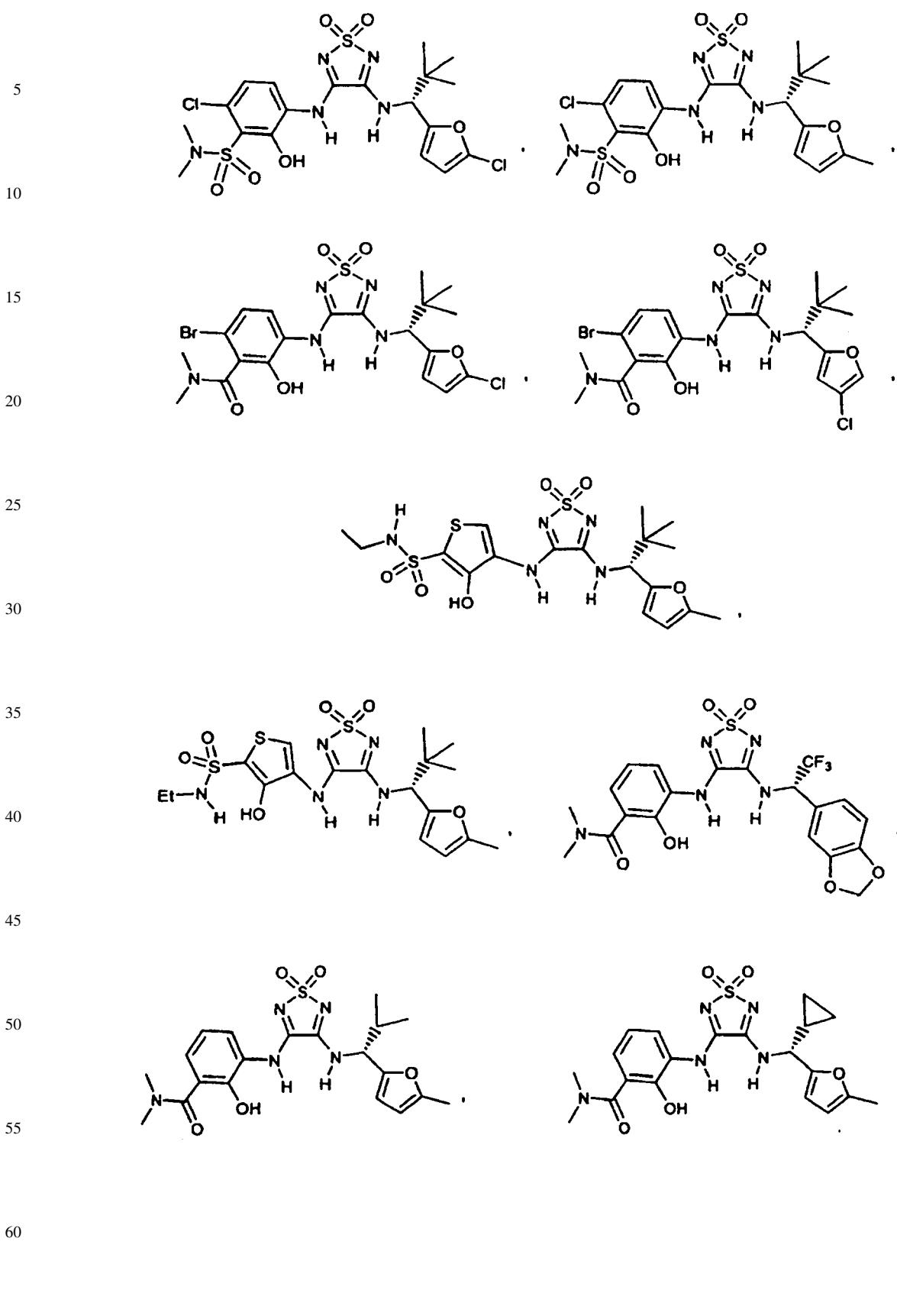
ES 2 321 186 T3



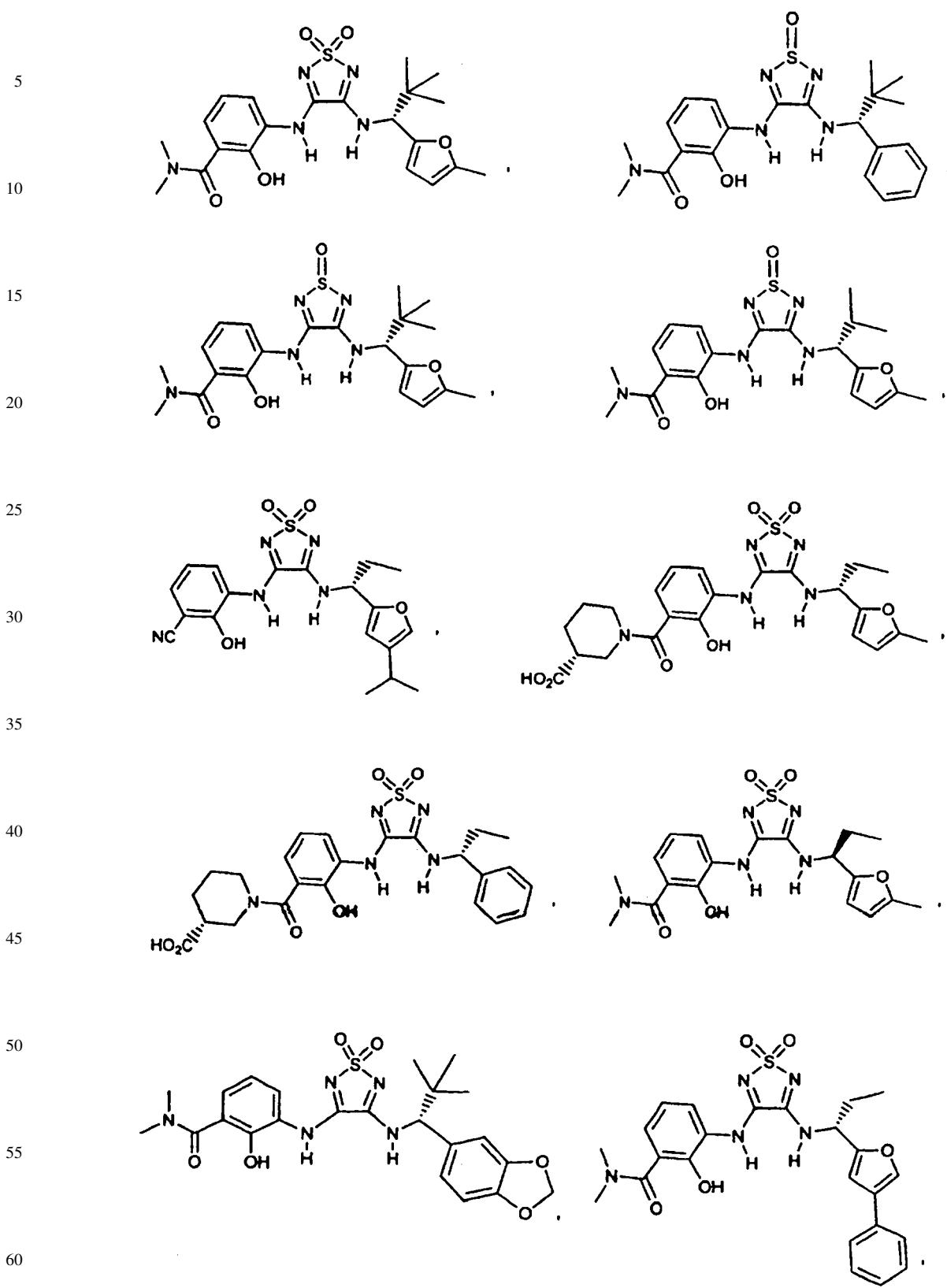
ES 2 321 186 T3



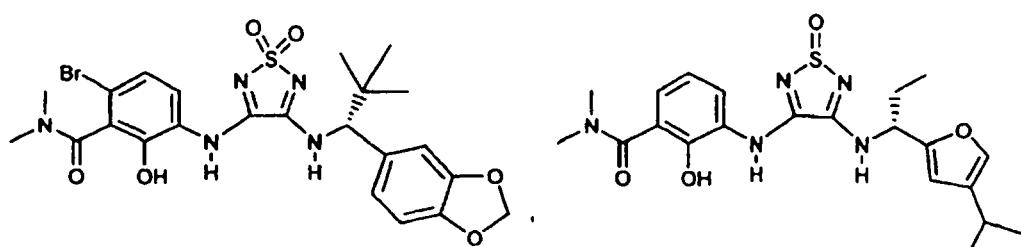
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3

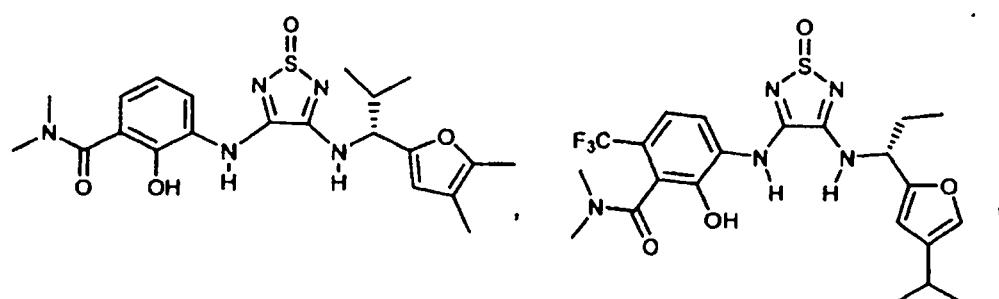


ES 2 321 186 T3



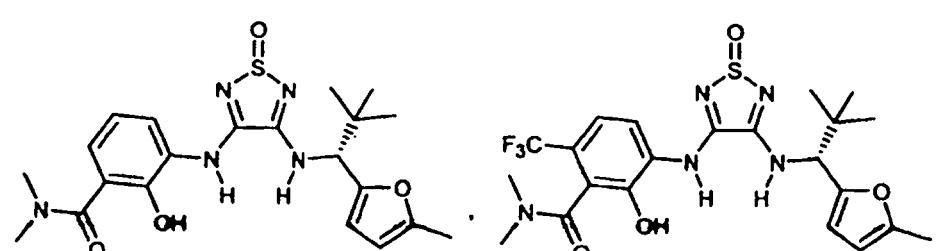
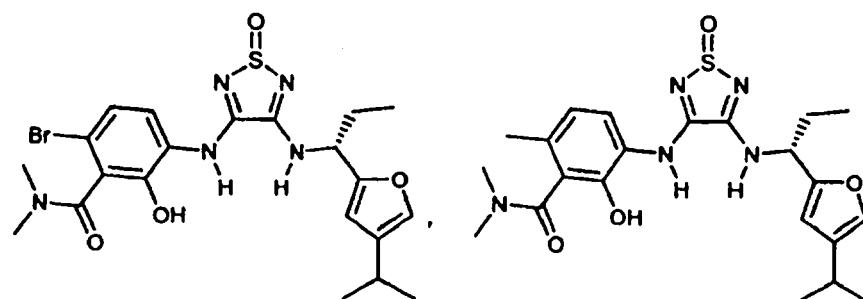
5

10

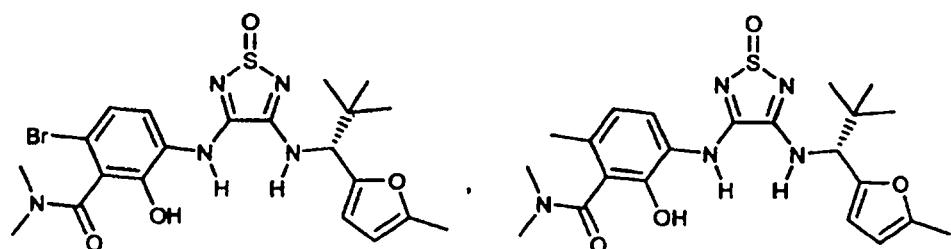


15

20



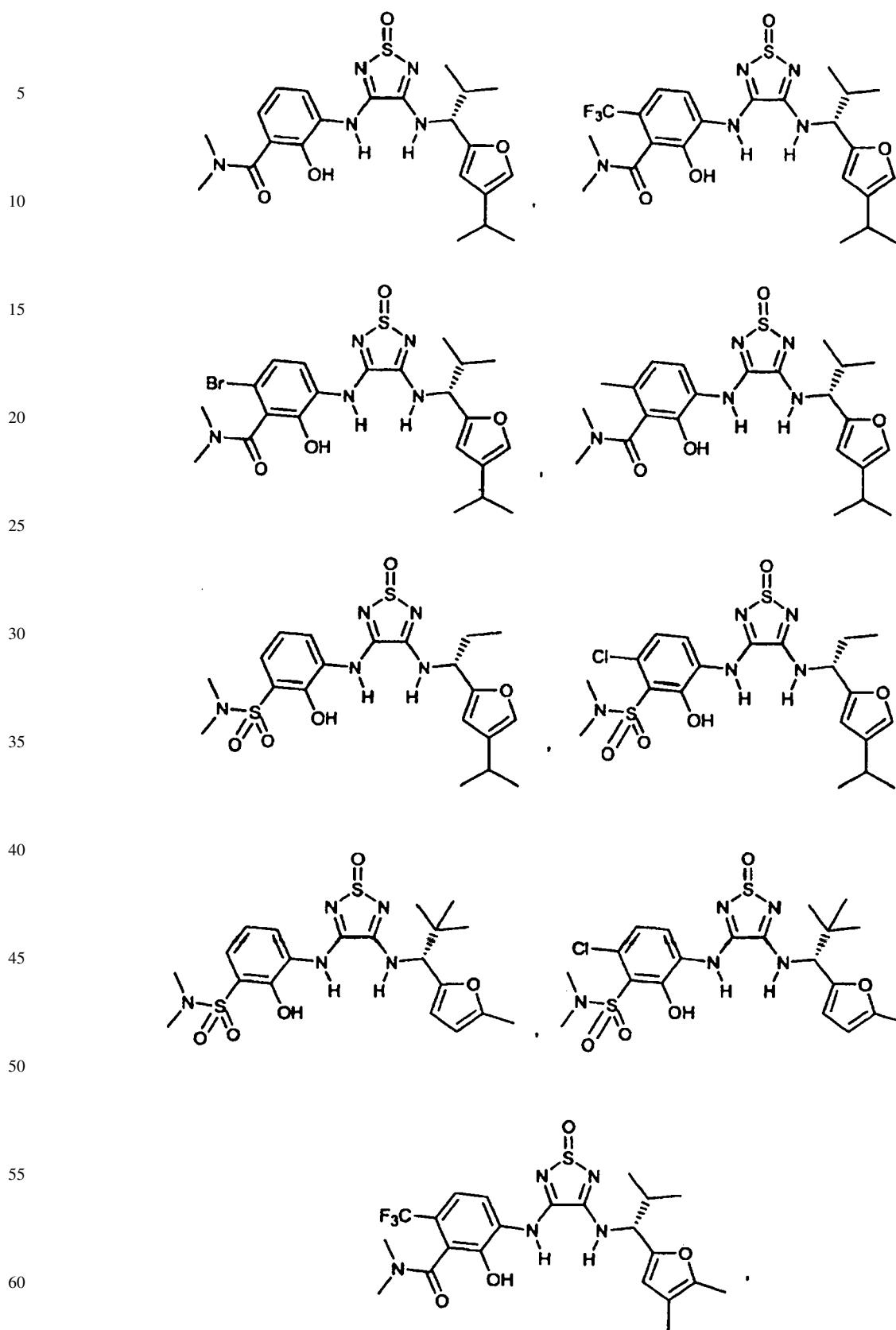
45



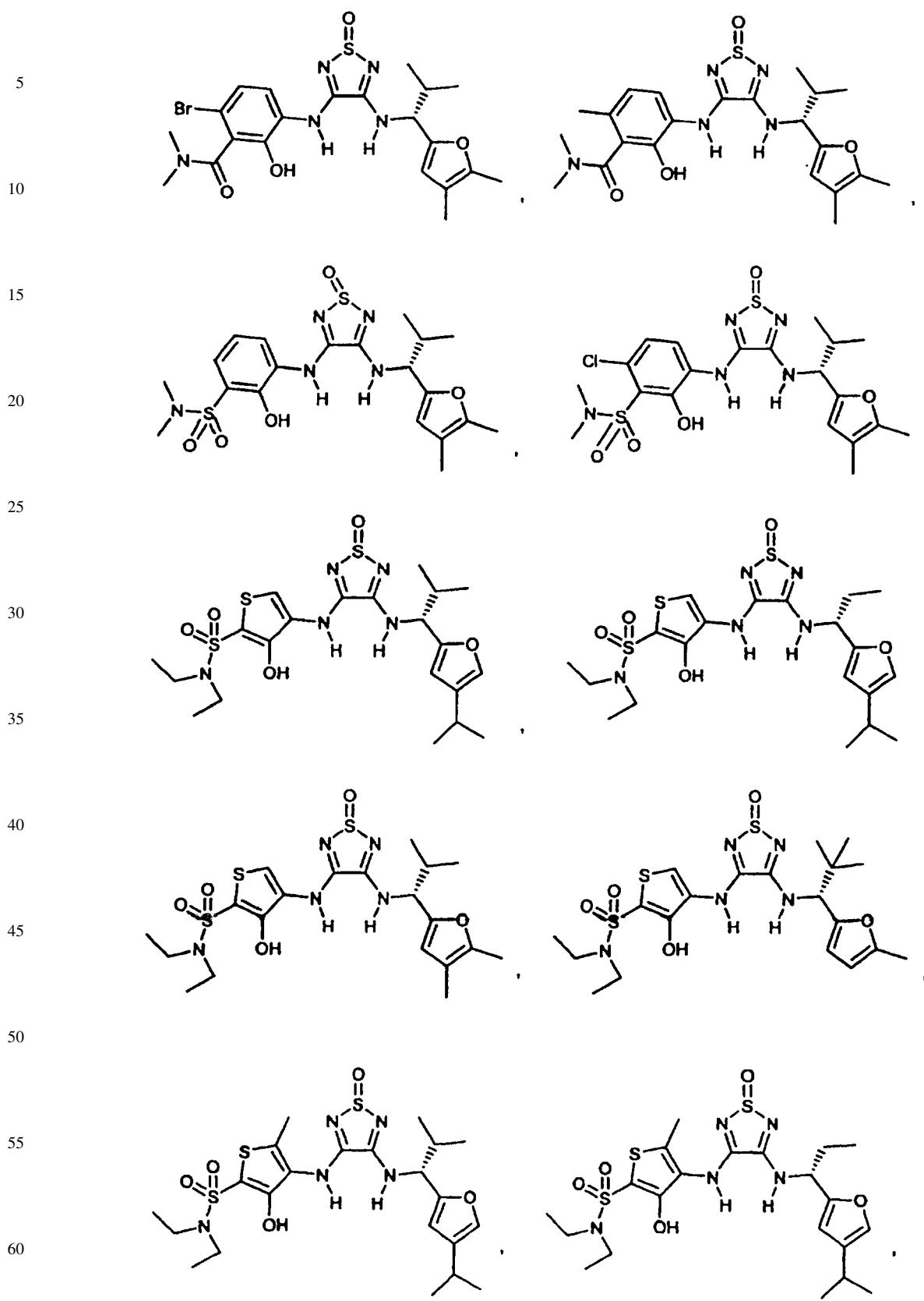
55

60

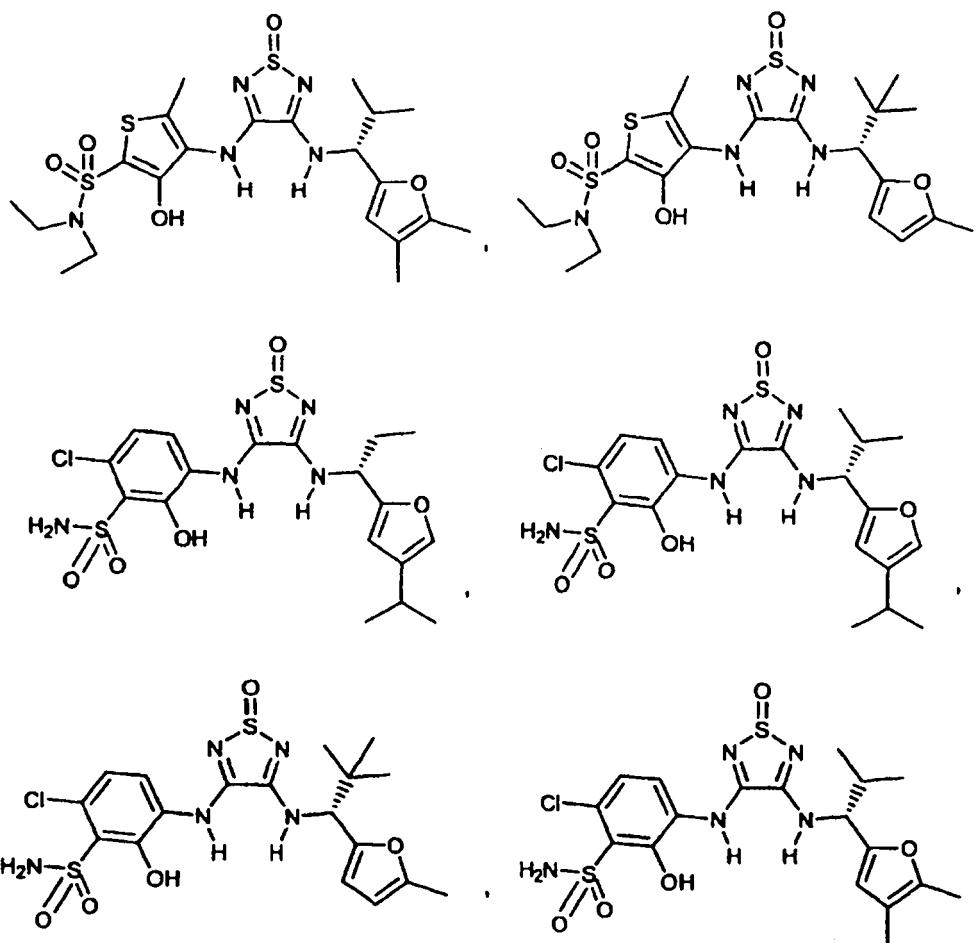
ES 2 321 186 T3



ES 2 321 186 T3

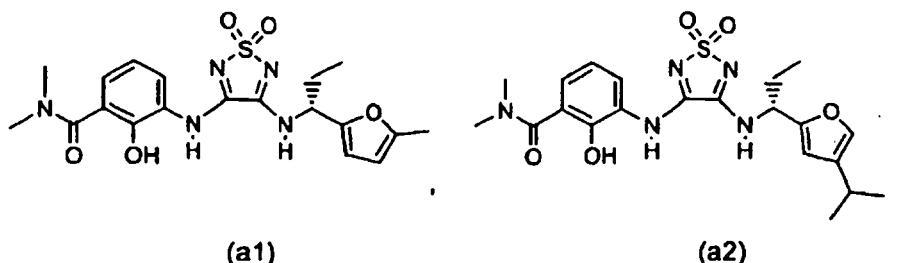


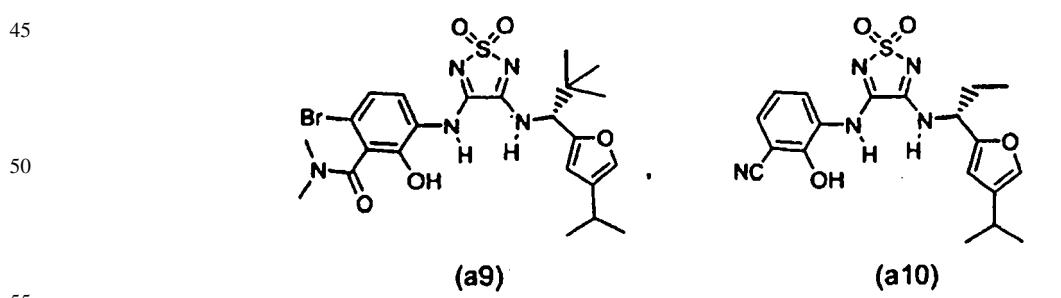
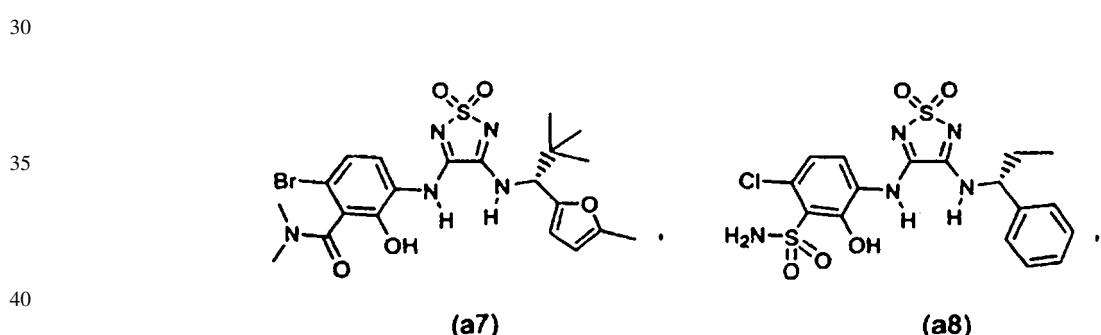
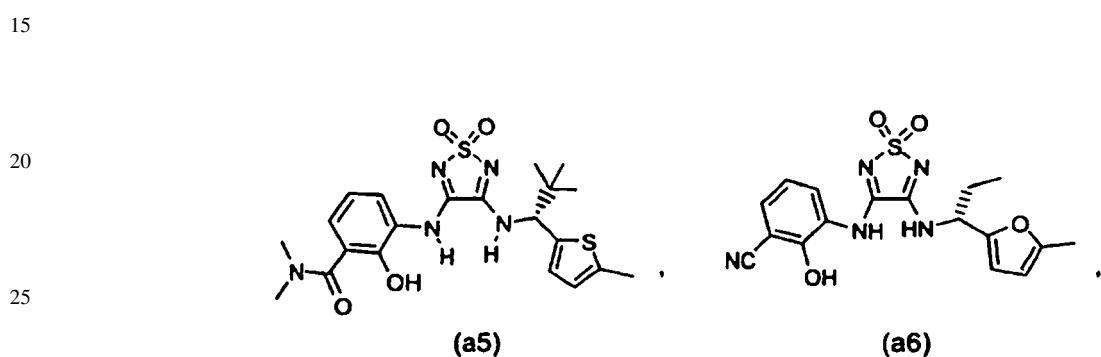
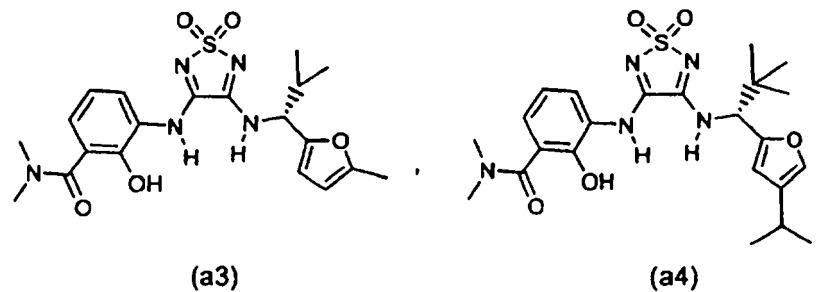
ES 2 321 186 T3



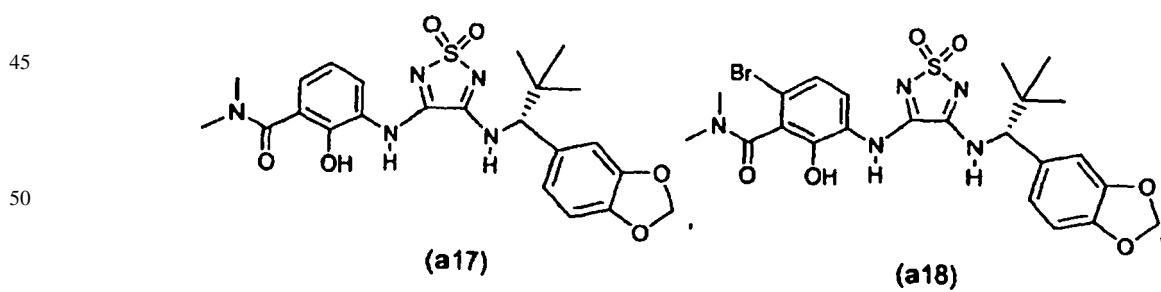
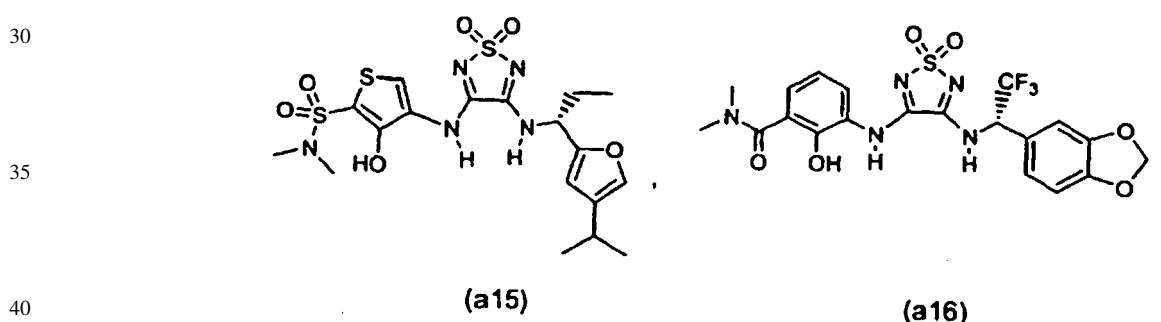
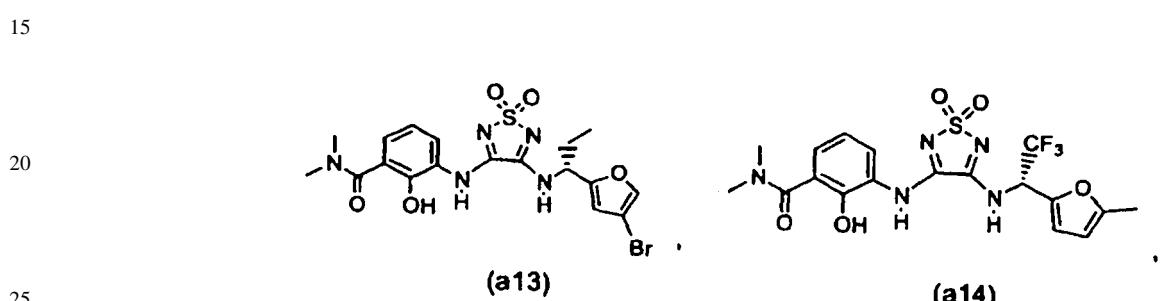
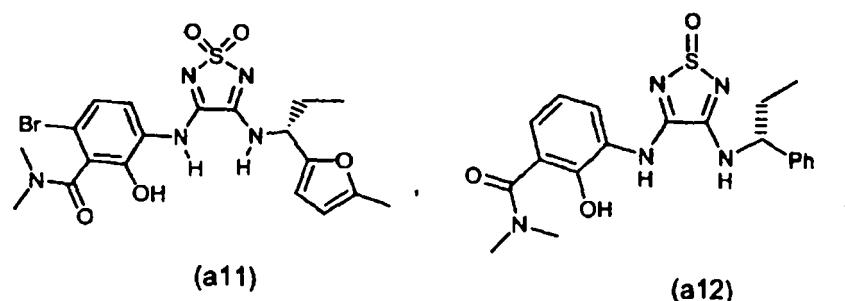
40 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

38. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:





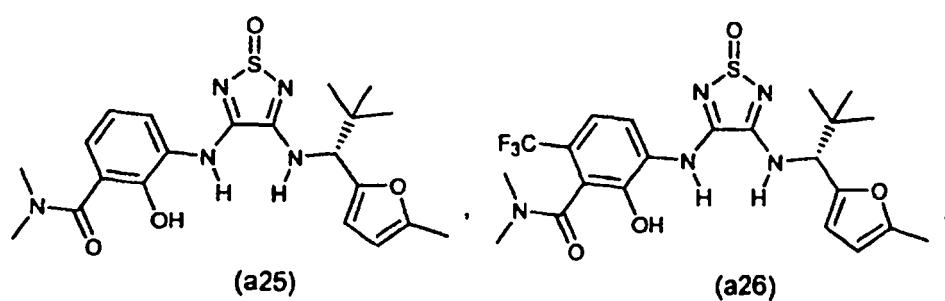
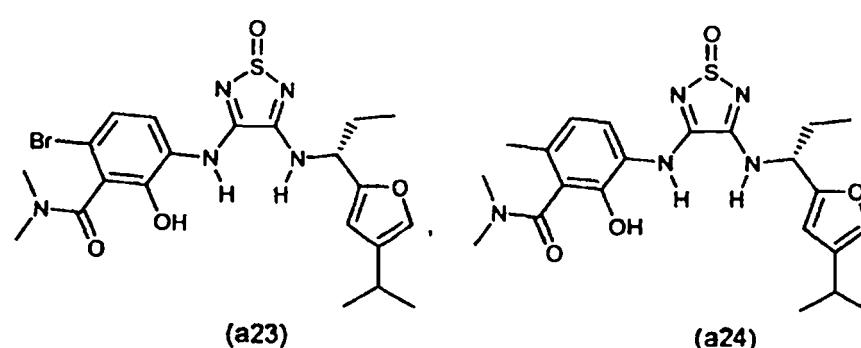
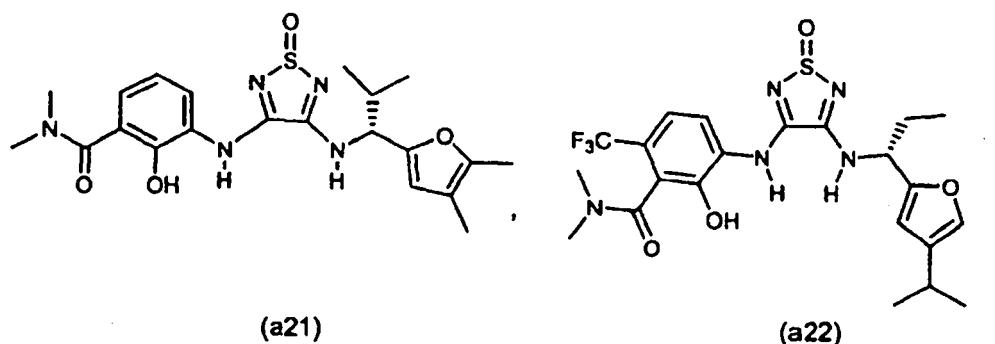
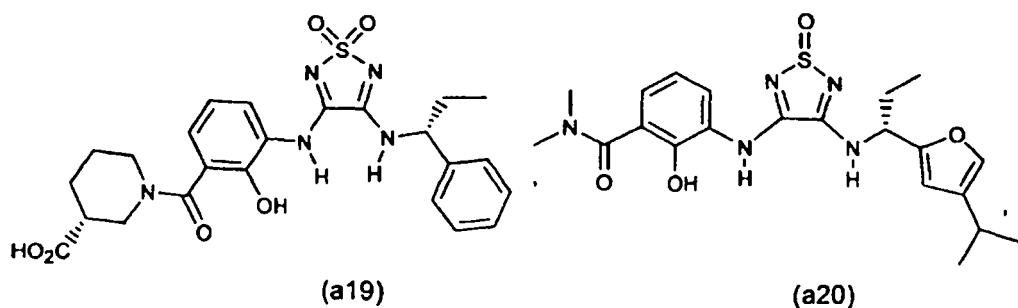
ES 2 321 186 T3



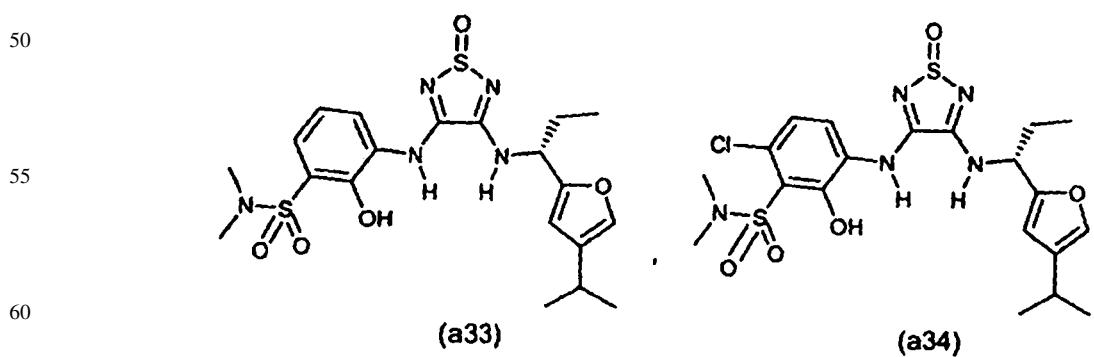
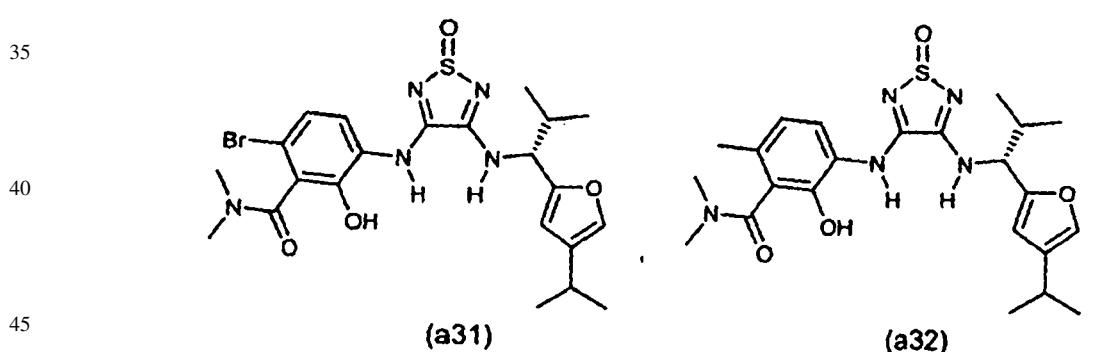
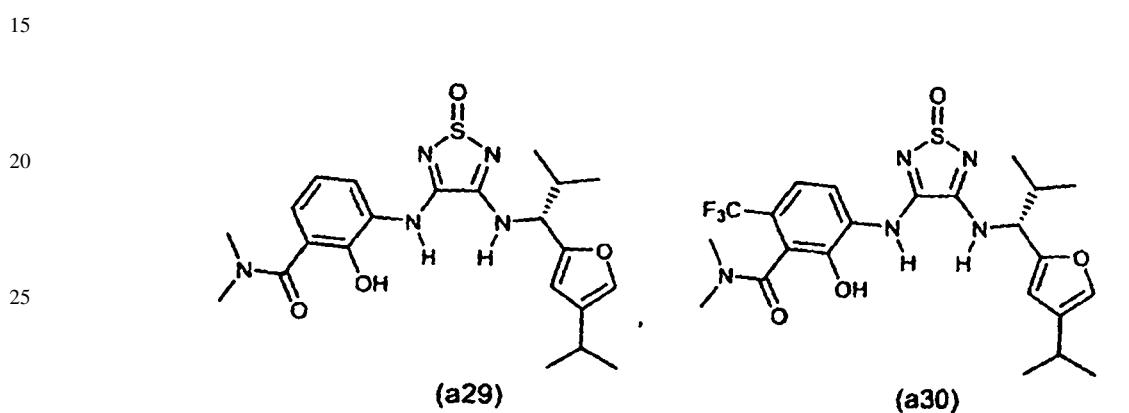
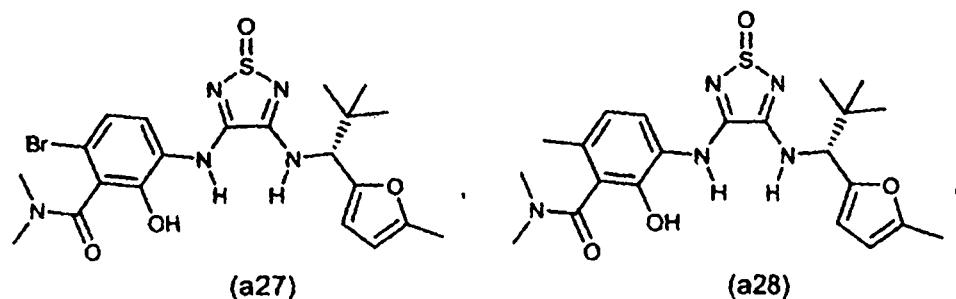
55

60

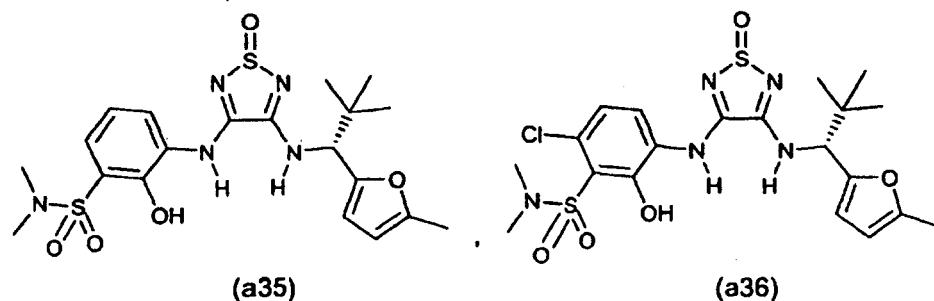
65



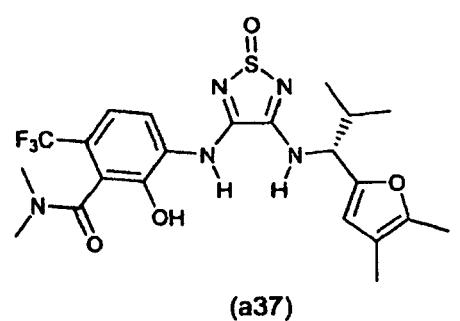
ES 2 321 186 T3



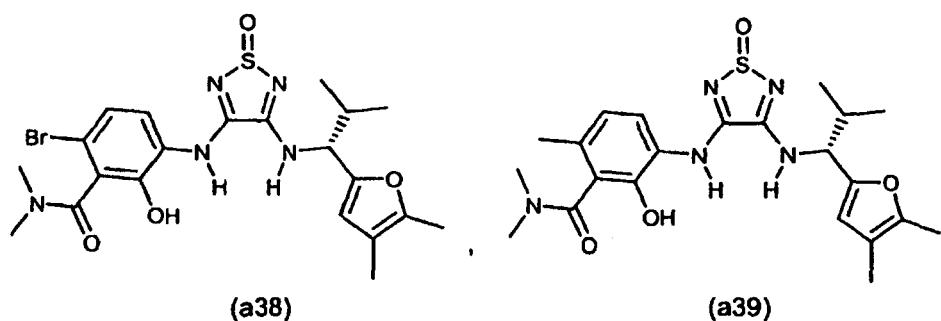
ES 2 321 186 T3



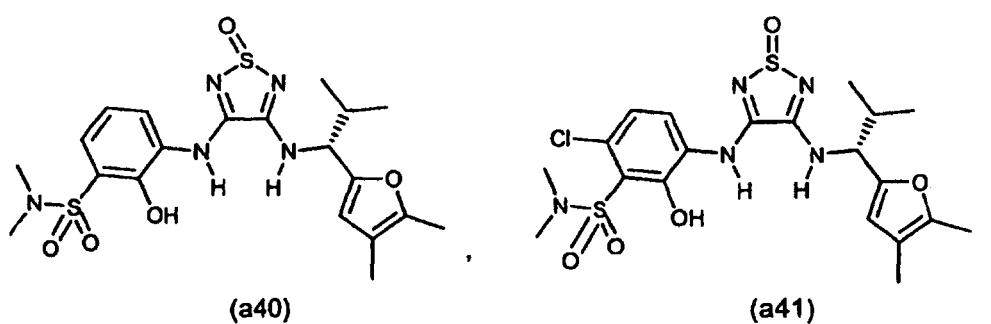
15



30



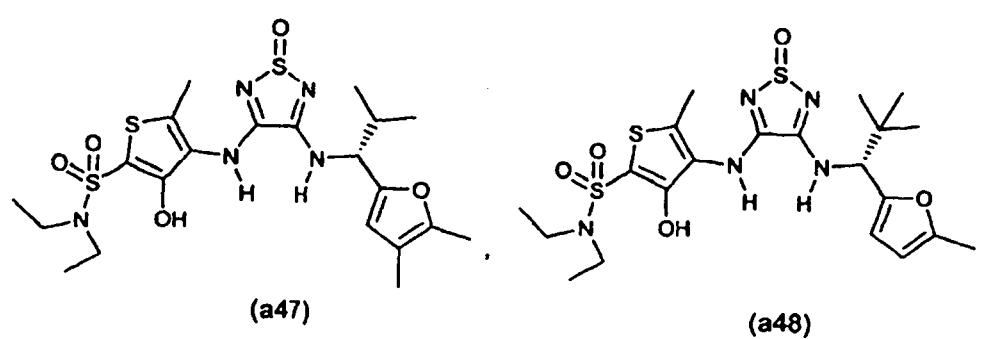
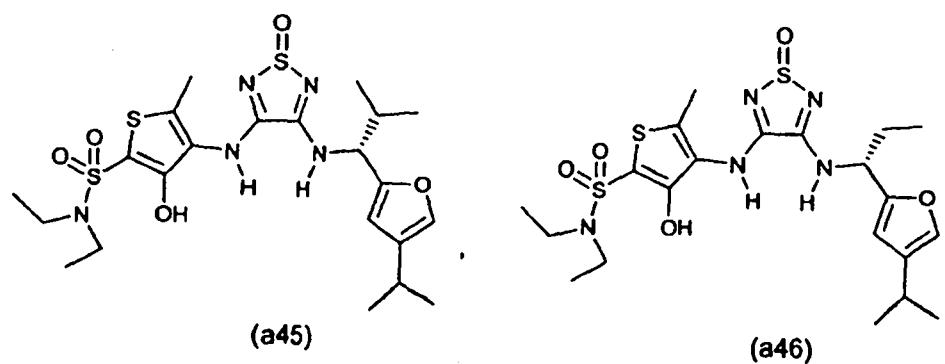
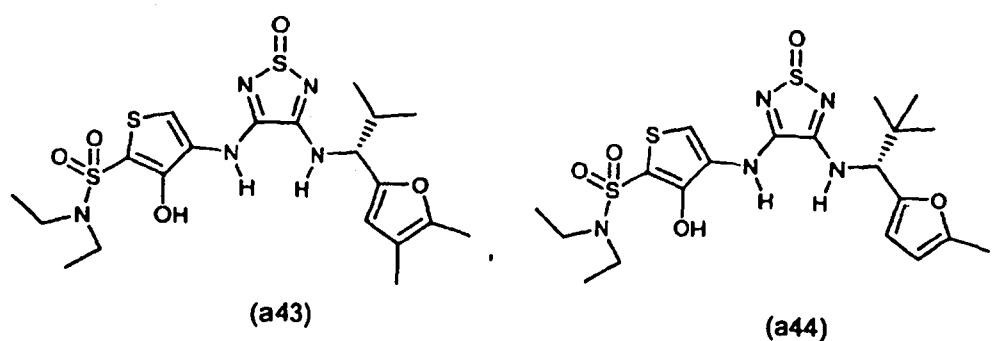
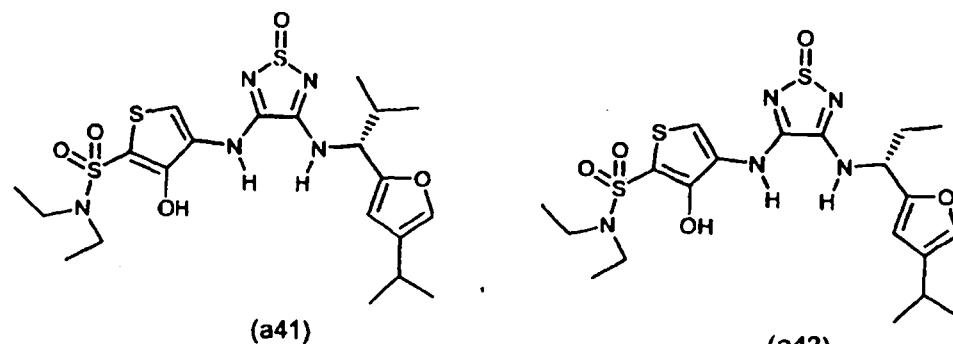
45



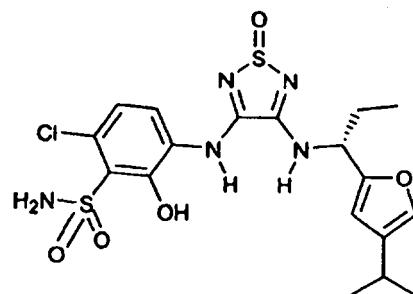
60

65

ES 2 321 186 T3

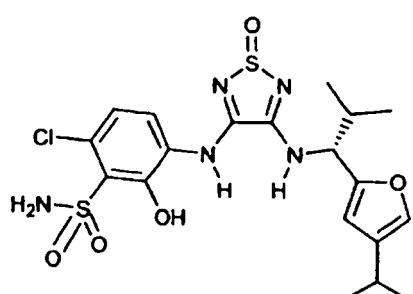


5



10

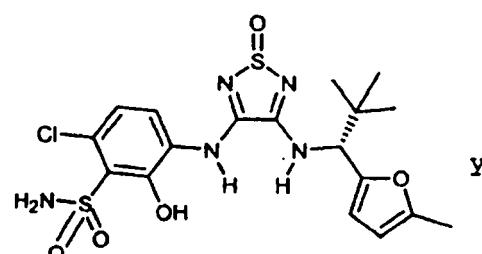
(a49)



15

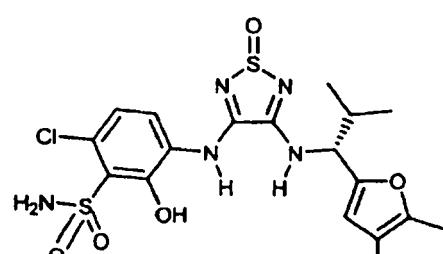
(a50)

20



25

(a51)



30

(a52)

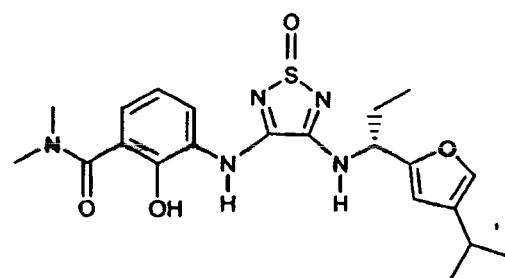
35

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40

39. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:

45



50

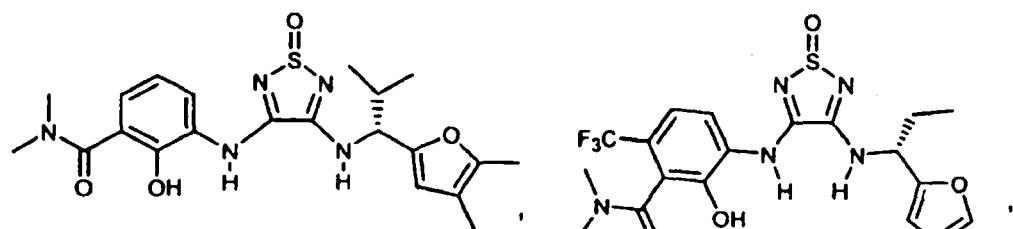
(a20)

55

60

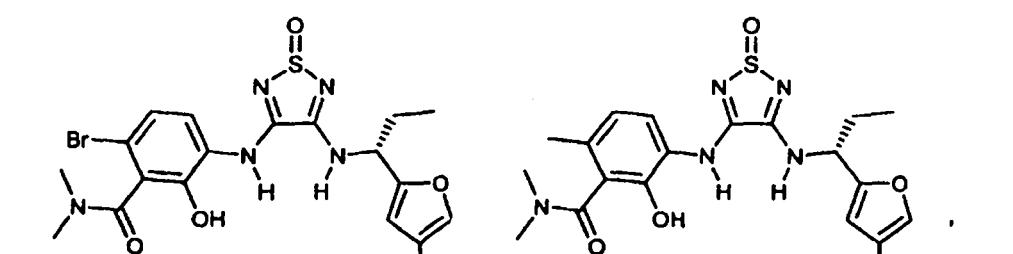
65

ES 2 321 186 T3



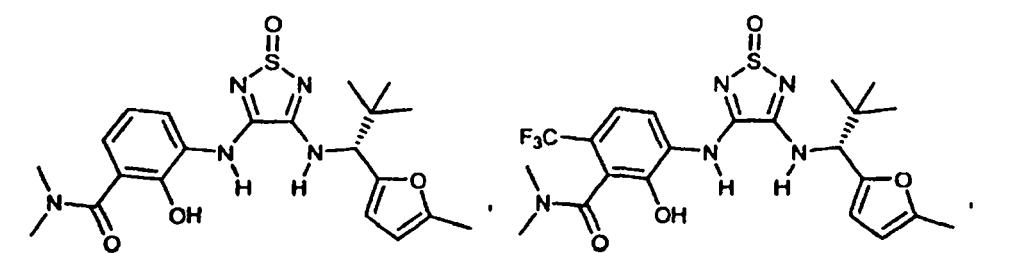
(a21)

(a22)



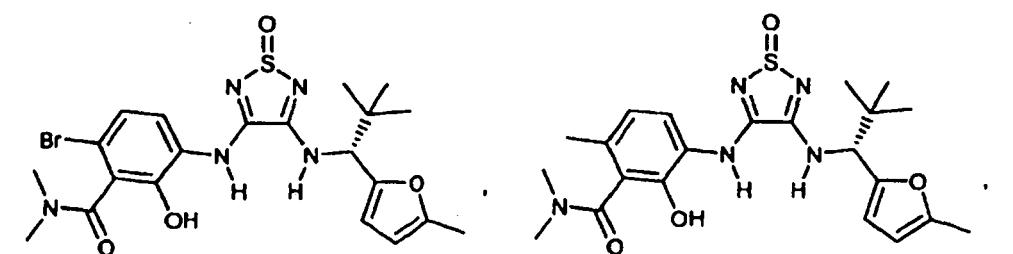
(a23)

(a24)



(a25)

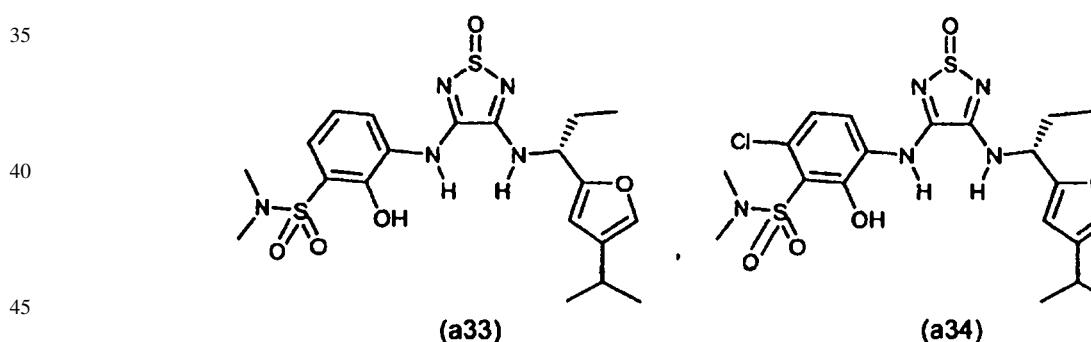
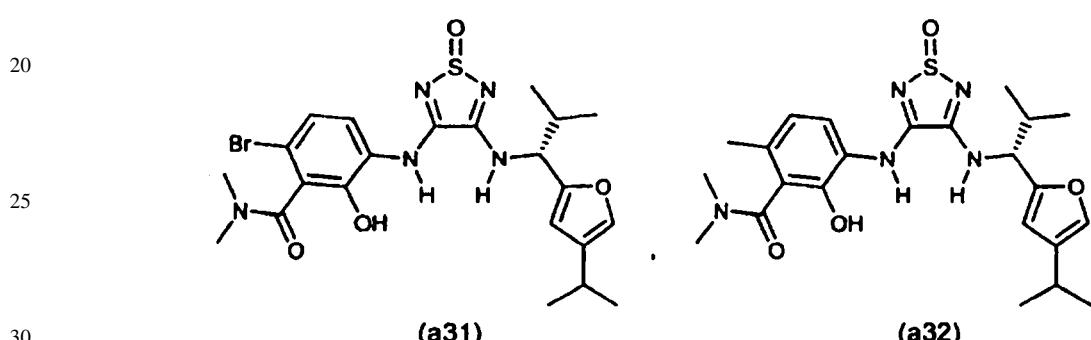
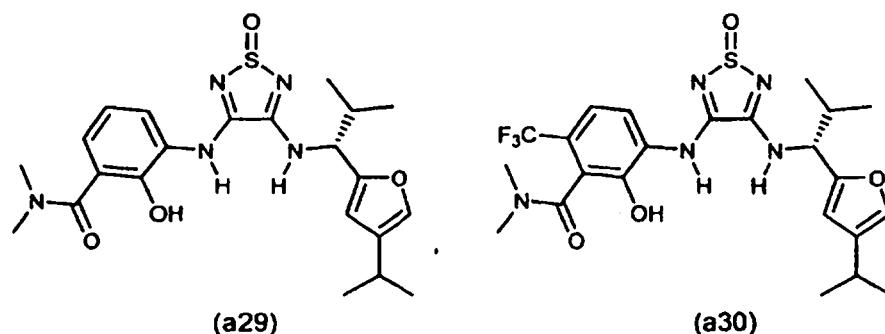
(a26)



(a27)

(a28)

ES 2 321 186 T3



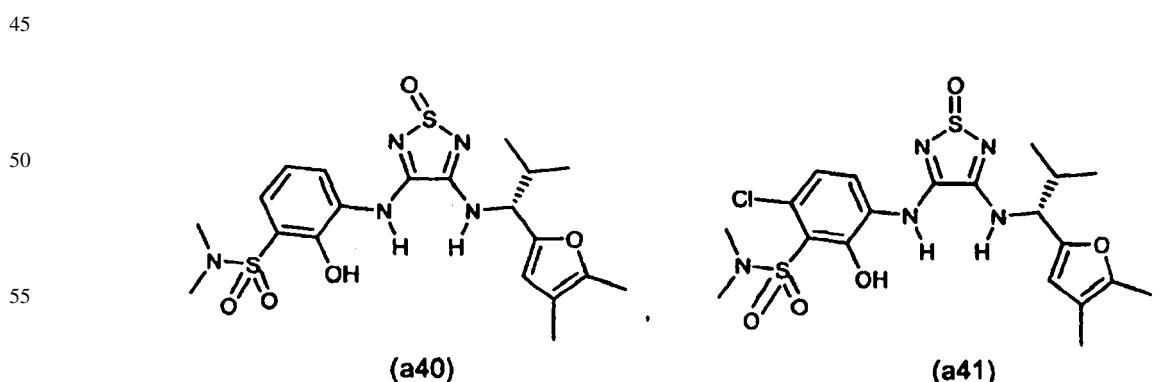
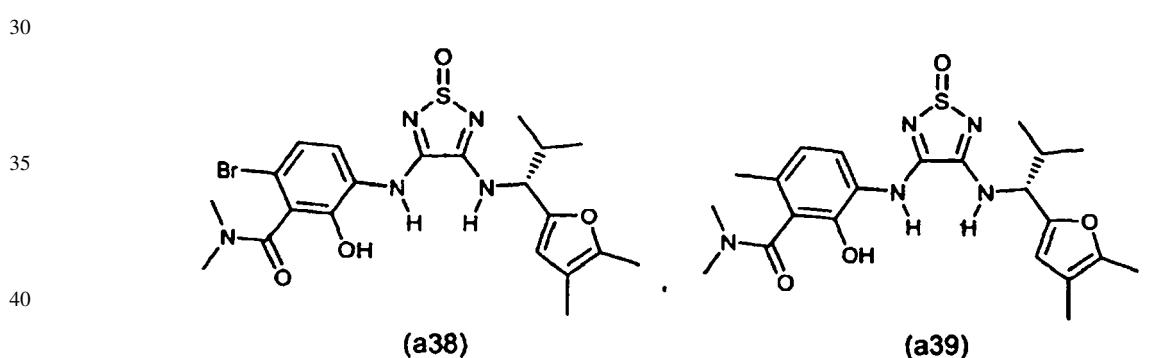
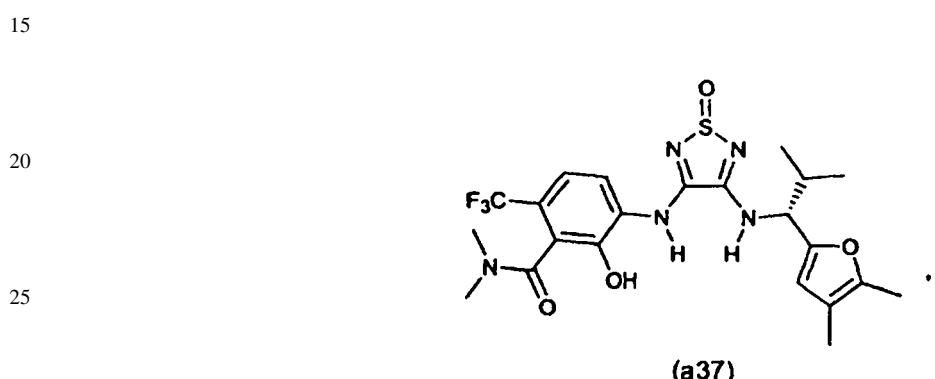
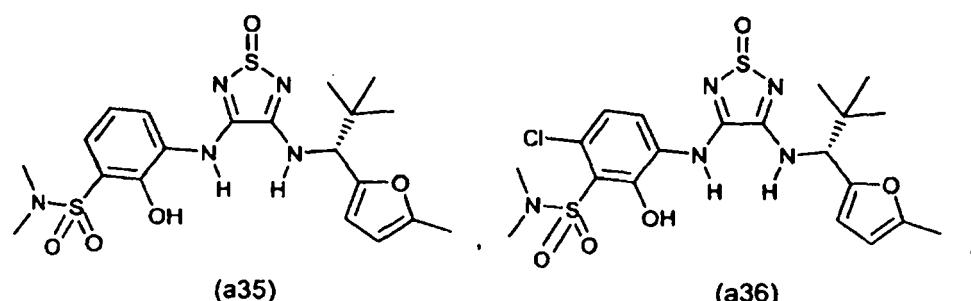
50

55

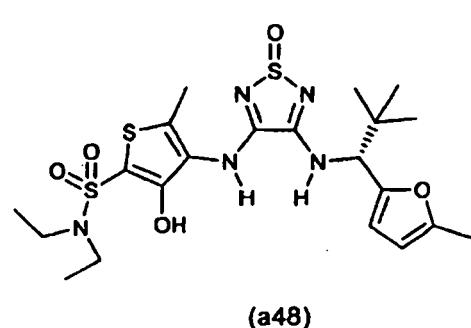
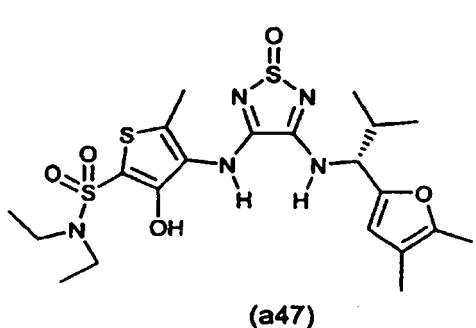
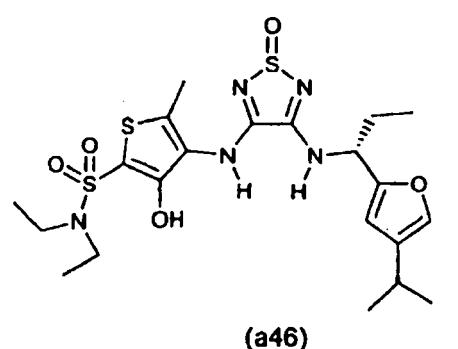
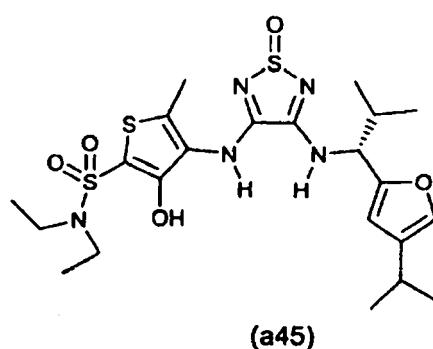
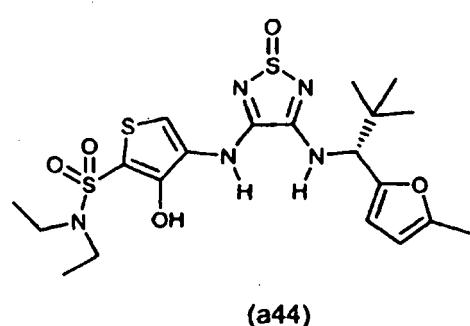
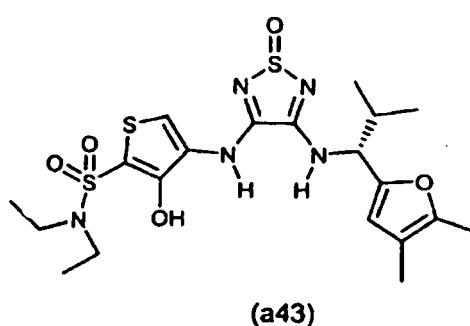
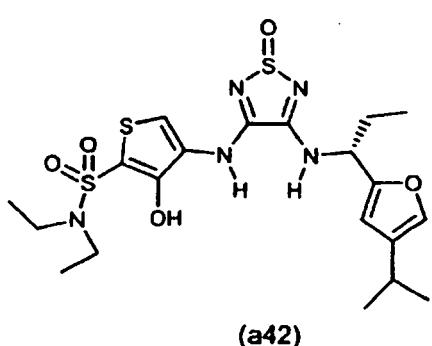
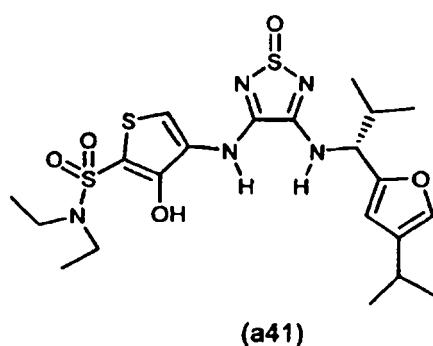
60

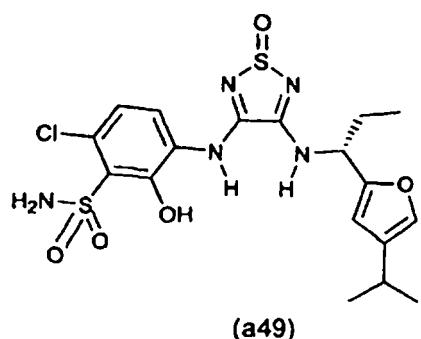
65

ES 2 321 186 T3

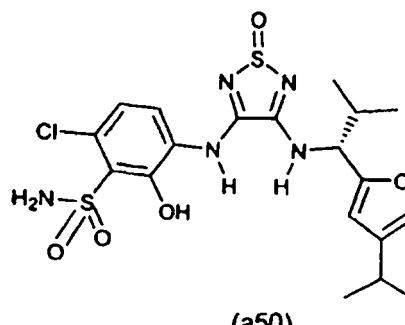


ES 2 321 186 T3

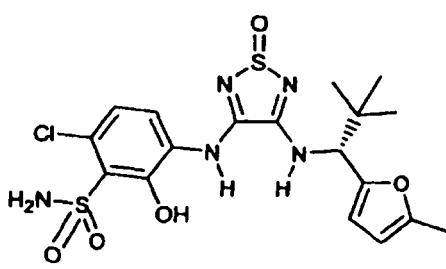




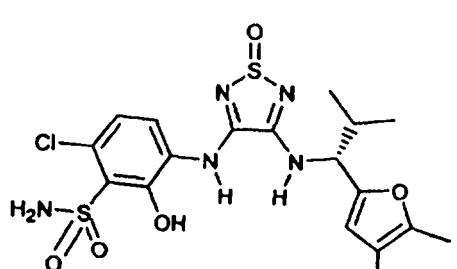
(a49)



(250)



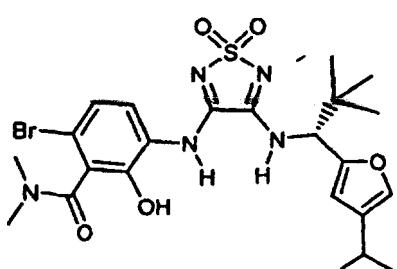
(a51)



(a52)

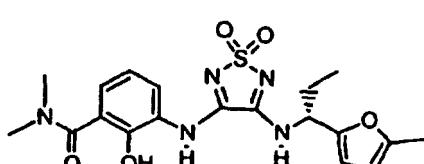
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables

³⁵ 40. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

41. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

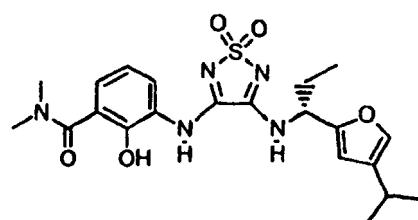


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 321 186 T3

42. El compuesto de la Reivindicación, 38 que tiene la fórmula:

5



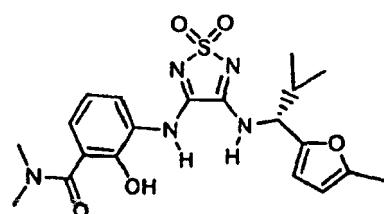
10

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

43. El compuesto de la Reivindicación, 38 que tiene la fórmula:

20



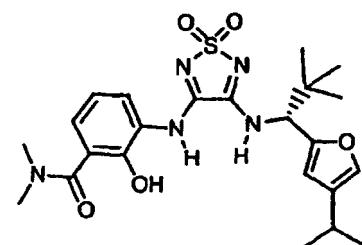
25

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30

44. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

35



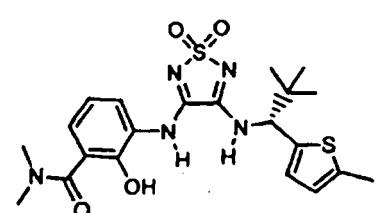
40

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

50

45. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

55



60

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

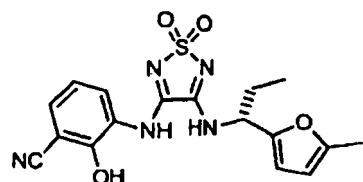
65

ES 2 321 186 T3

46. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

5

10



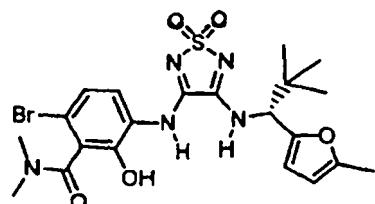
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

47. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

20

25



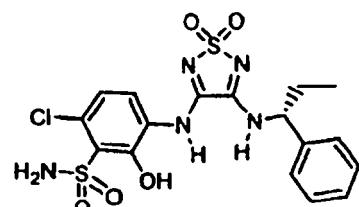
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30

48. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

35

40



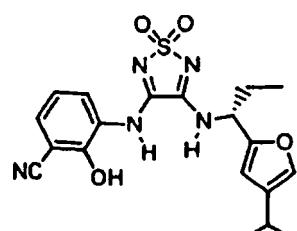
45

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

50

55

60



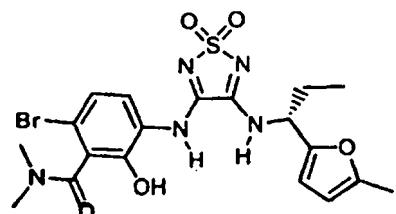
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

65

ES 2 321 186 T3

50. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

5



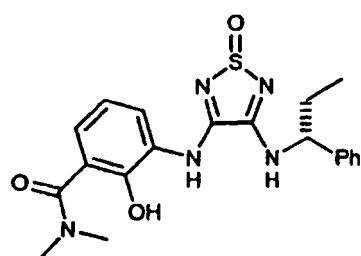
10

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

51. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

20



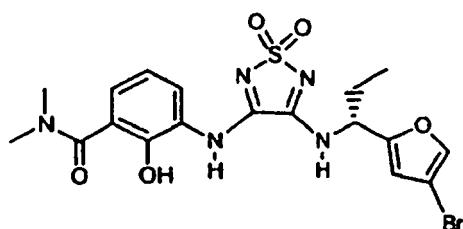
25

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30

52. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

40



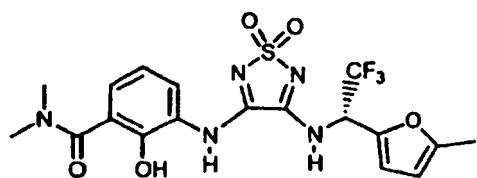
45

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

50

53. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

55



60

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

65

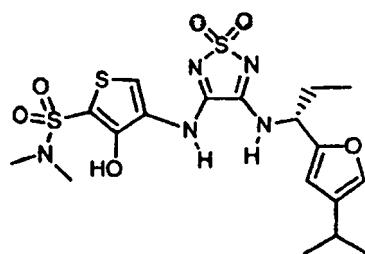
ES 2 321 186 T3

54. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

5

10

15

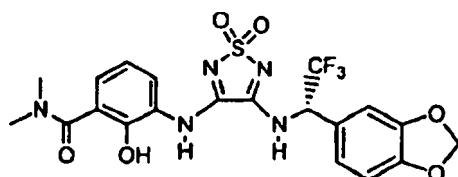


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

55. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

20

25



30

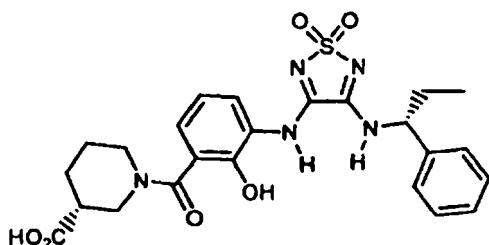
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

56. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

35

40

45



50

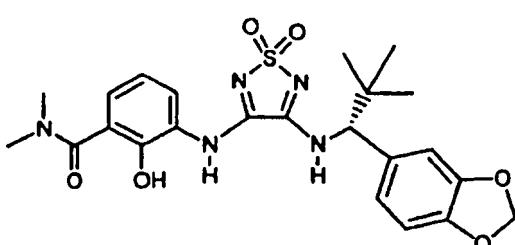
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

57. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

55

60

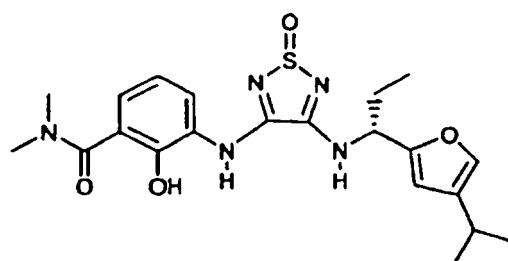
65



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

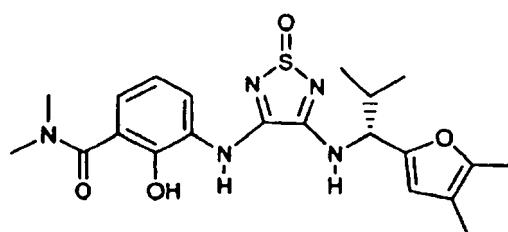
ES 2 321 186 T3

58. El compuesto de la Reivindicación 38 que tiene la fórmula:



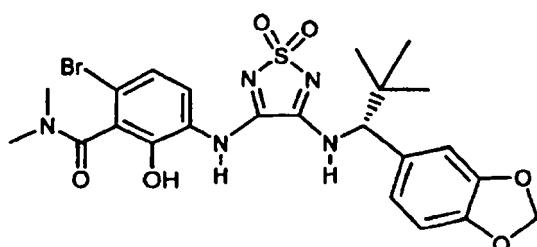
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

59. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



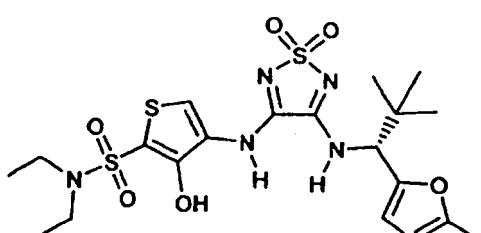
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

35 60. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



50 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

61. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:



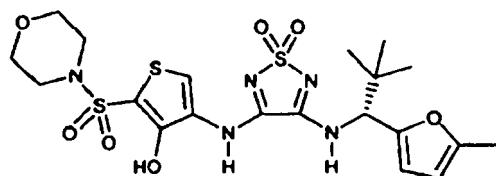
65 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

ES 2 321 186 T3

62. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:

5

10



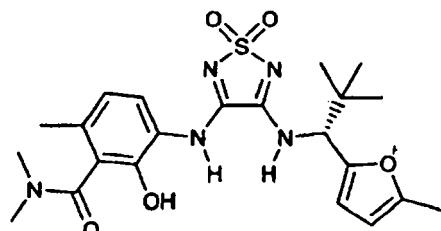
15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

63. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:

20

25

30



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

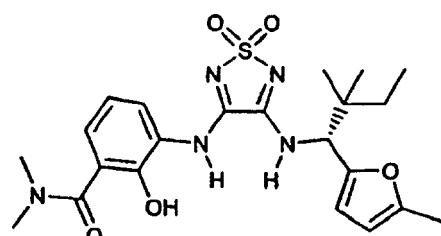
35

64. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:

40

45

50



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

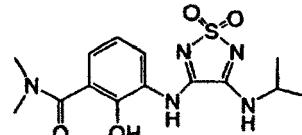
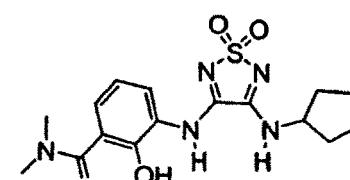
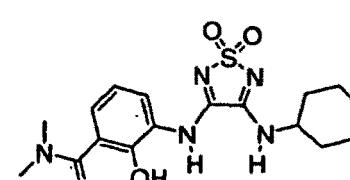
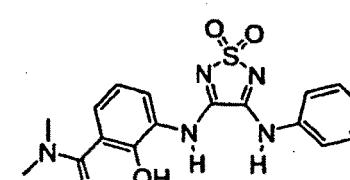
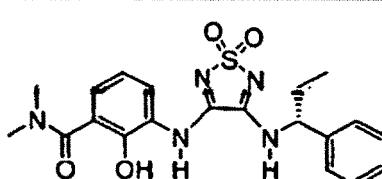
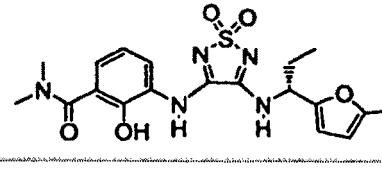
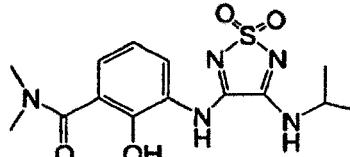
55

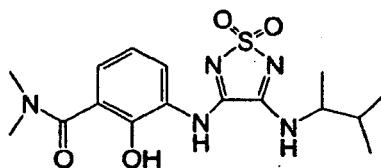
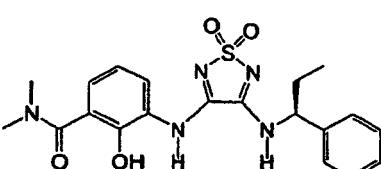
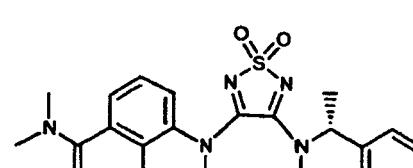
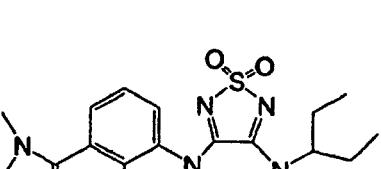
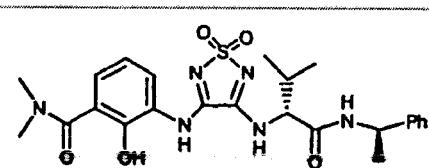
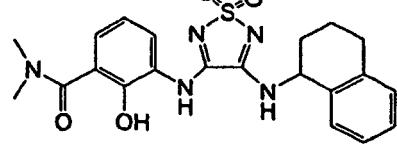
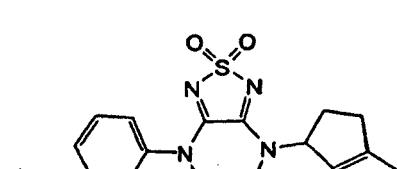
60

65

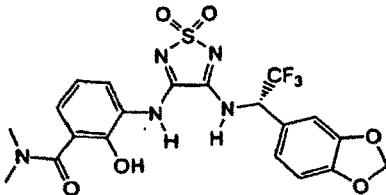
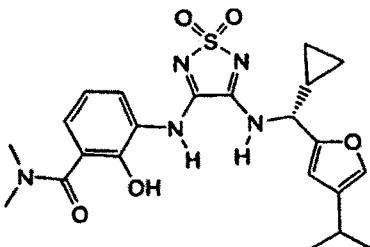
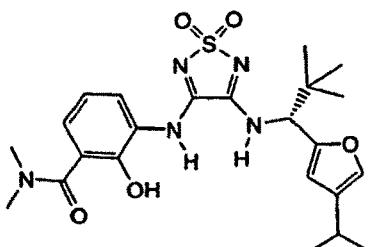
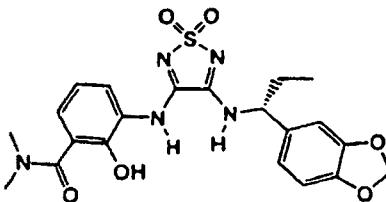
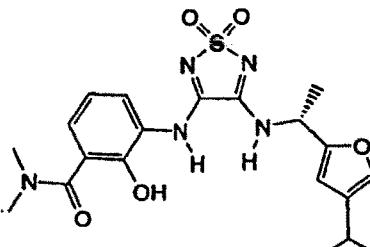
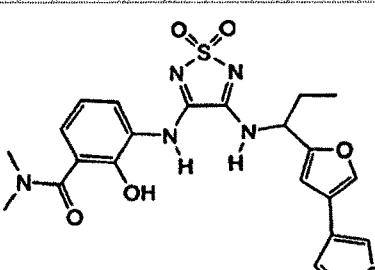
ES 2 321 186 T3

65. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1 a 72, 100, 101, 103 a 132, 134 a 188, 200, 201, 201A, 201,1 a 201,9, 202 a 204, 206 a 241, 241,1, 241,2, 241,3, 241,4, 242 a 246, 248 a 260, 262 a 287, 289, 291 a 394, 2001 a 2029, 2031 a 2047, 2049 a 2060, y 2062 a 2113 proporcionados en la siguiente lista:

Núm.	Compuesto
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

Númer.	Compuesto
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

Núm.	Compuesto
5 15	
10 16	
15 17	
20 18	
25 19	
30 20	

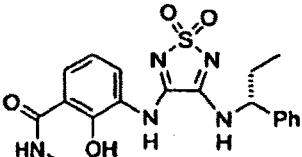
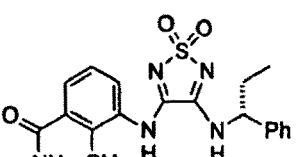
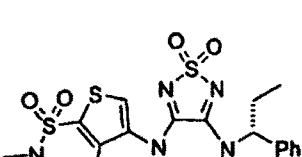
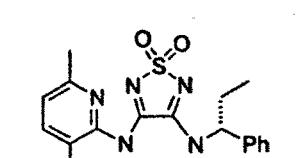
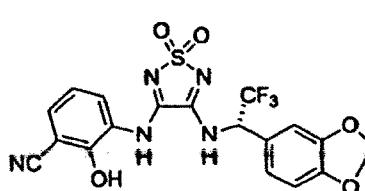
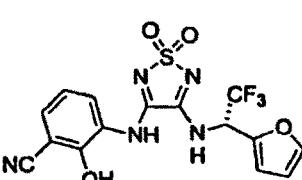
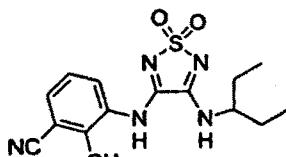
Núm.	Compuesto
5 21	
10 22	
15 23	
20 24	
25 25	
30 26	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

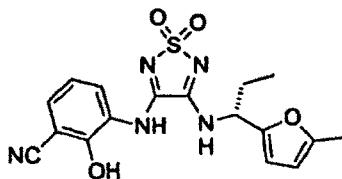
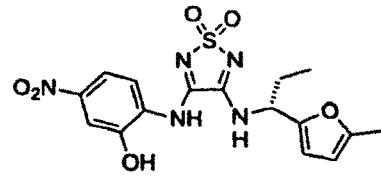
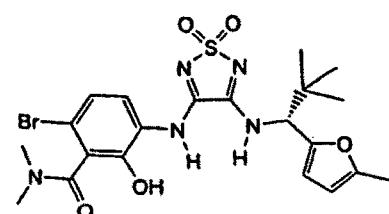
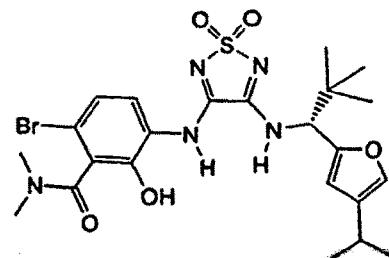
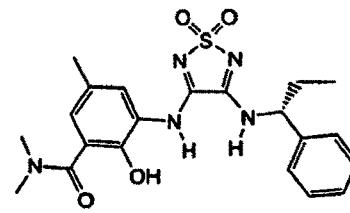
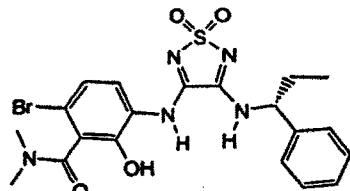
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
27	
28	
29	
30	
31	
32	

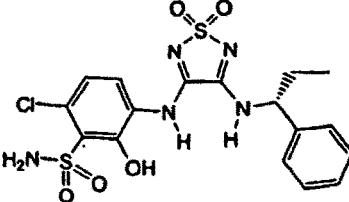
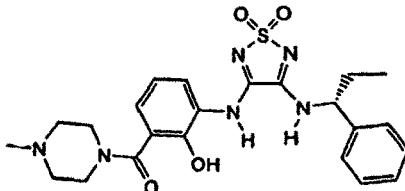
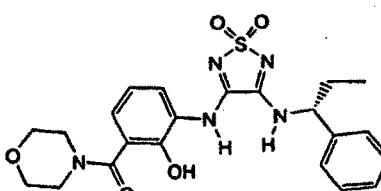
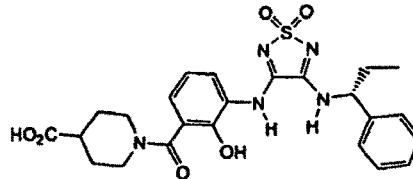
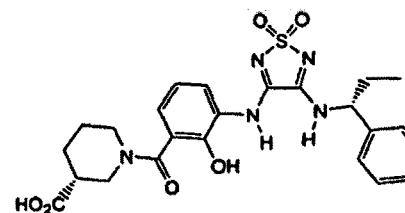
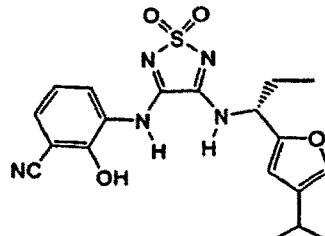
Núm.	Compuesto
5 33	
10 34	
15 35	
20 36	
25 37	
30 38	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

Núm.	Compuesto
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

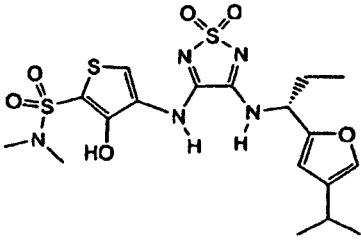
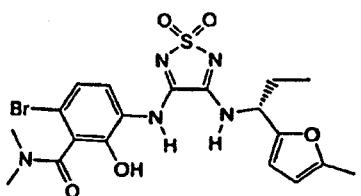
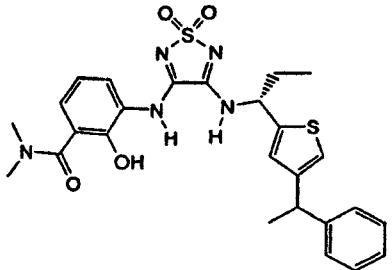
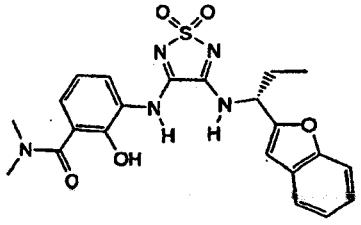
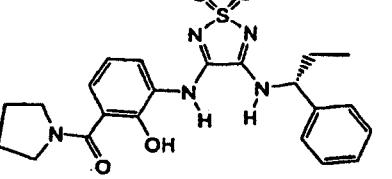
Núm.	Compuesto
5 46	
10 47	
15 48	
20 49	
25 50	
30 51	
35 52	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

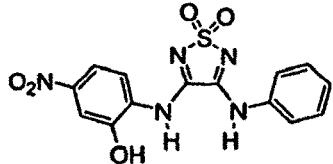
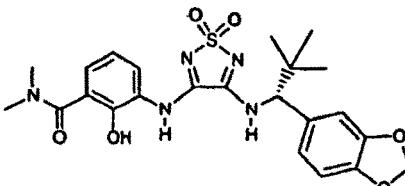
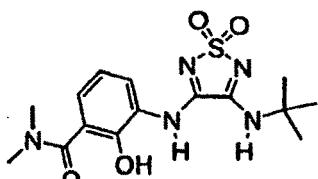
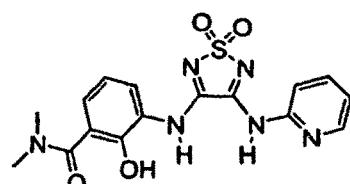
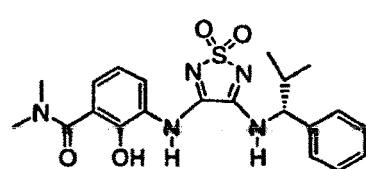
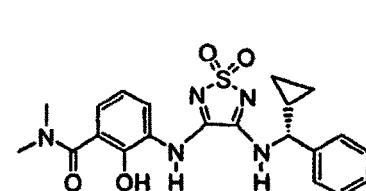
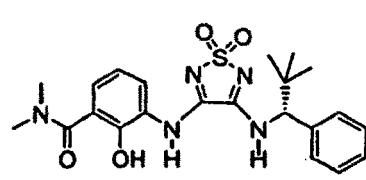
Núm.	Compuesto
53	
54	
55	
56	
57	
58	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 59	
10 60	
15 61	
20 62	
25 63	
30 64	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 321 186 T3

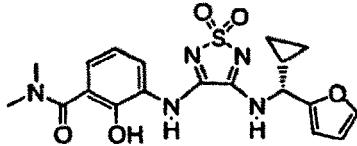
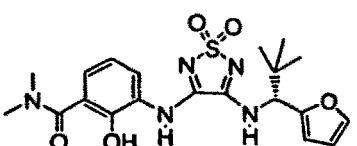
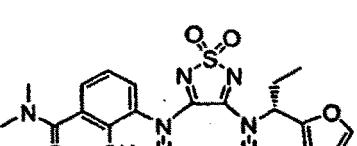
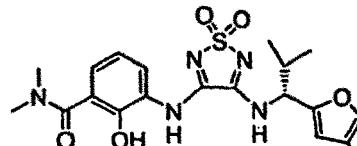
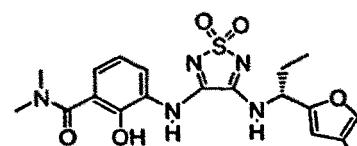
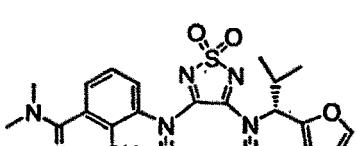
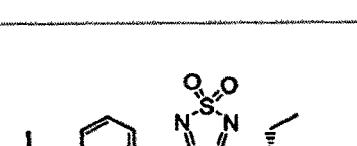
Núm.	Compuesto
65	
66	
67	
68	
69	
70	

Núm.	Compuesto
5 71	
10 72	
15 100	
20 101	
25 103	
30 104	
35 105	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

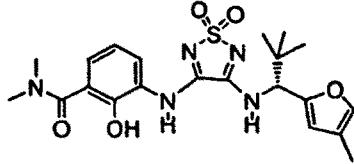
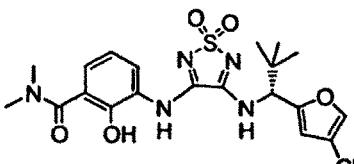
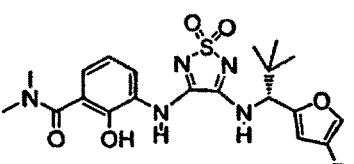
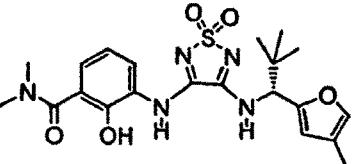
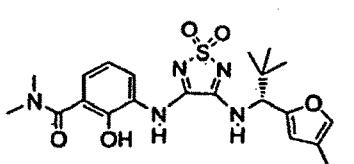
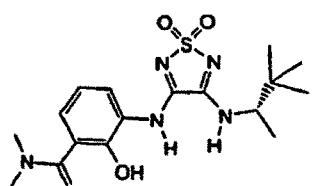
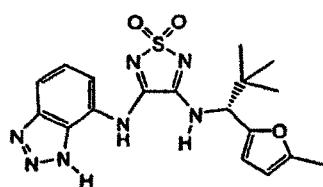
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 113	
10 114	
15 115	
20 116	
25 117	
30 118	
35 119	

ES 2 321 186 T3

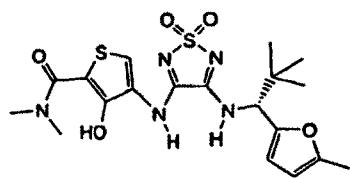
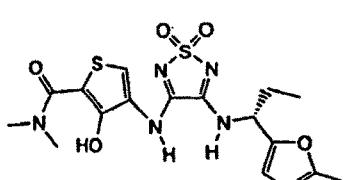
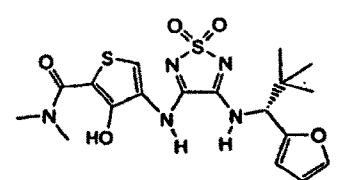
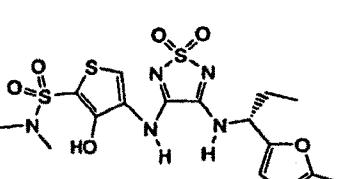
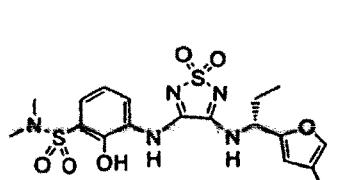
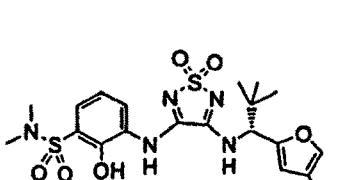
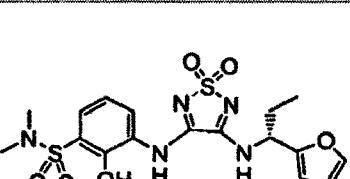
Núm.	Compuesto
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

ES 2 321 186 T3

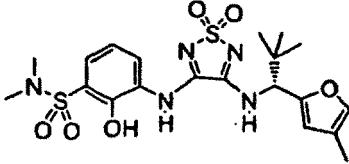
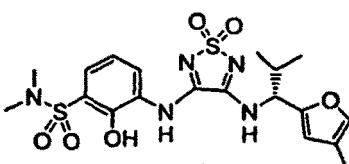
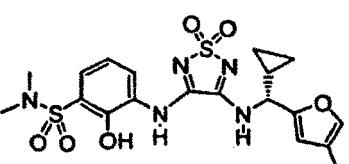
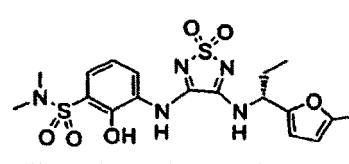
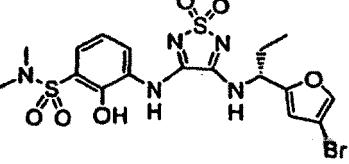
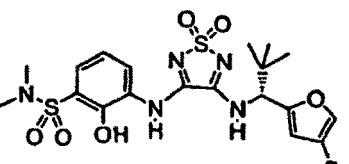
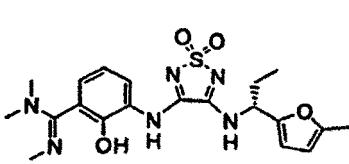
Núm.	Compuesto
5 127	
10 128	
15 129	
20 130	
25 131	
30 132	
35 134	

65

ES 2 321 186 T3

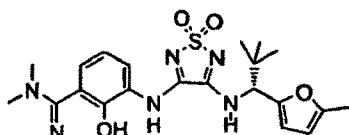
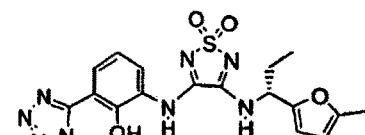
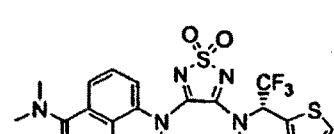
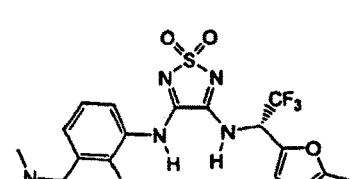
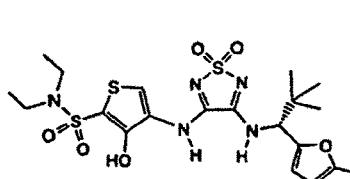
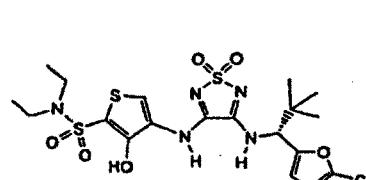
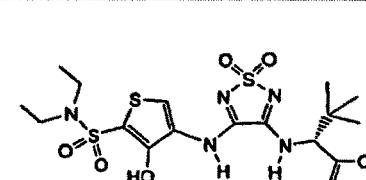
Núm.	Compuesto
5 135	
10 136	
15 137	
20 138	
25 139	
30 140	
35 141	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 142	
10 143	
15 144	
20 145	
25 146	
30 147	
35 148	

65

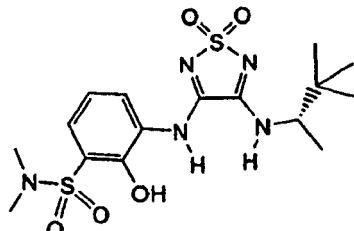
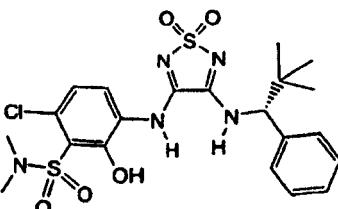
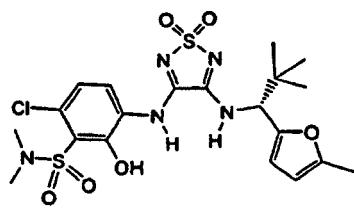
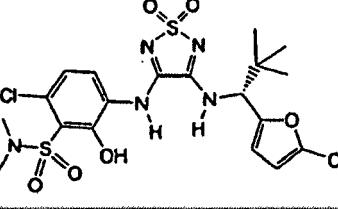
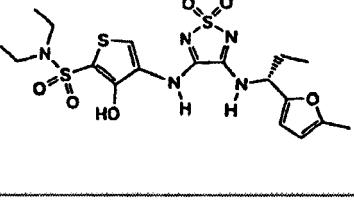
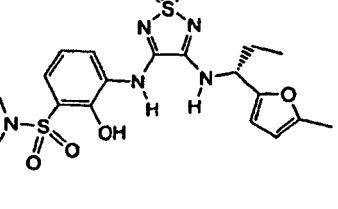
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 149	
10 150	
15 151	
20 152	
25 153	
30 154	
35 155	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 156	
10 157	
15 158	
20 159	
25 160	
30 161	
35 162	

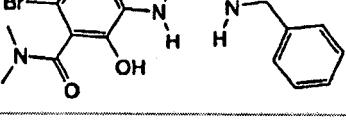
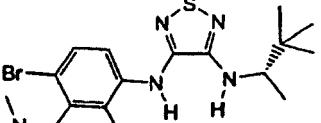
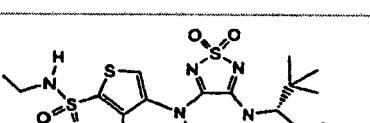
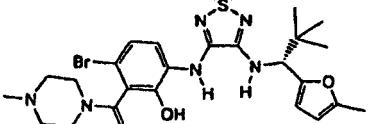
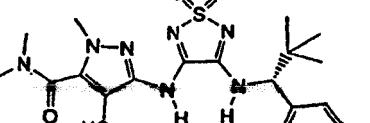
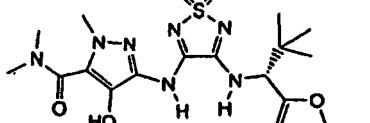
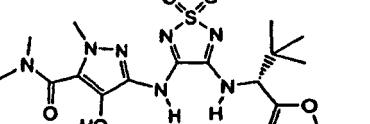
ES 2 321 186 T3

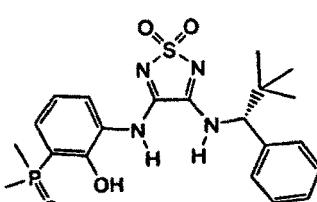
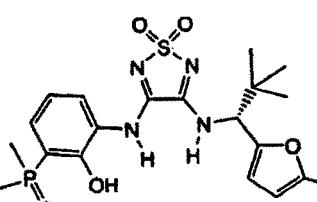
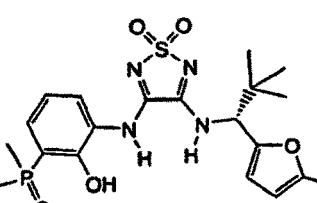
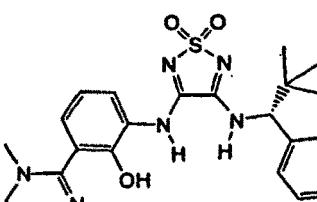
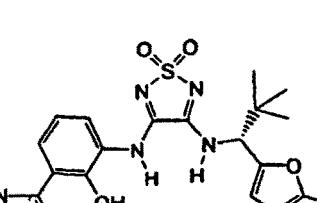
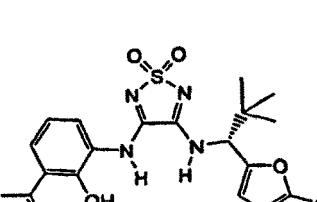
Núm.	Compuesto
5 163	
10 164	
15 165	
20 166	
25 167	
30 168	

65

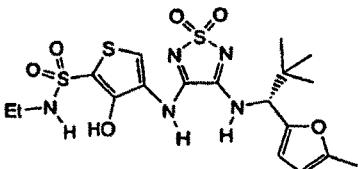
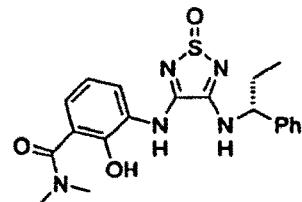
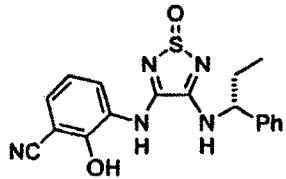
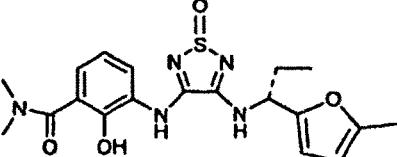
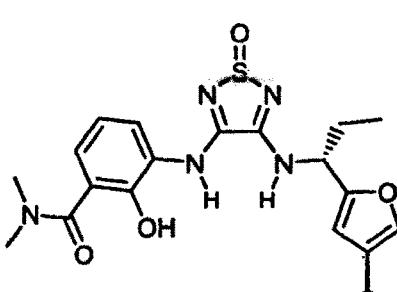
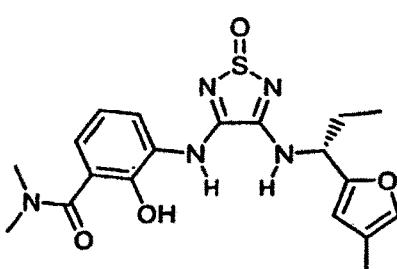
Núm.	Compuesto
5 169	
10 170	
15 171	
20 172	
25 173	
30 174	

ES 2 321 186 T3

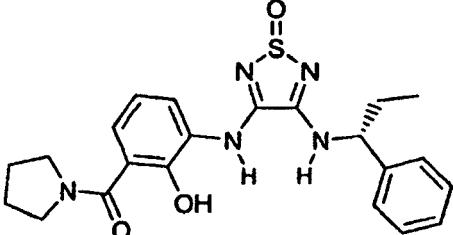
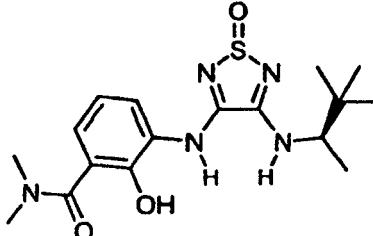
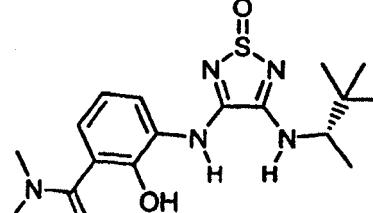
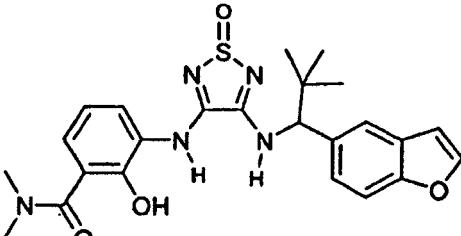
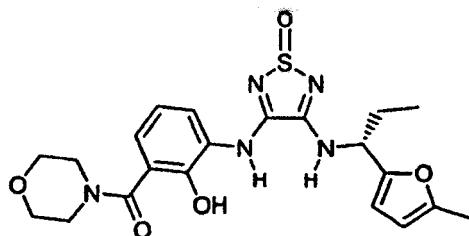
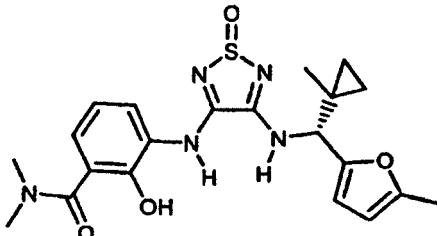
N.º	Compuesto
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

Núm.	Compuesto
5 182	
10 183	
15 184	
20 185	
25 186	
30 187	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
188	
200	
201	
201A	
201, 1	
201, 2	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 201, 3	
10 201, 4	
15 201, 5	
20 201, 6	
25 201, 7	
30 201, 8	
35 201, 9	
40 201, 10	
45 201, 11	
50 201, 12	
55 201, 13	
60 201, 14	
65 201, 15	

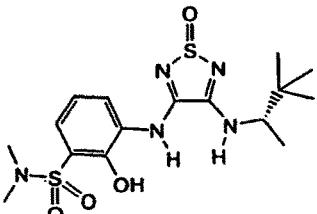
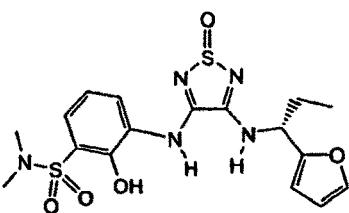
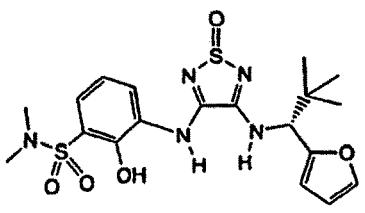
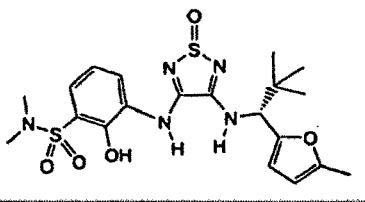
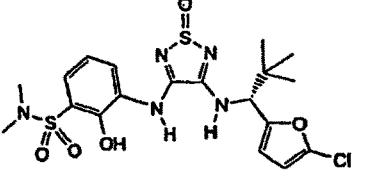
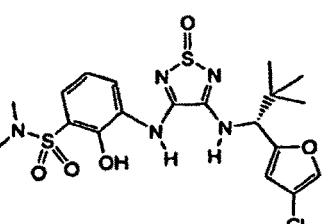
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 201, 9	
10 202	
15 203	
20 204	
25 206	
30 207	

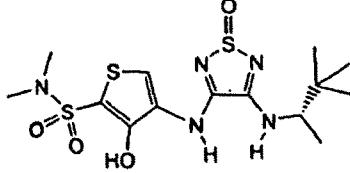
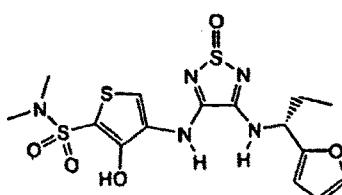
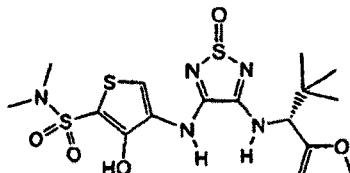
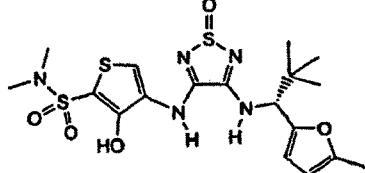
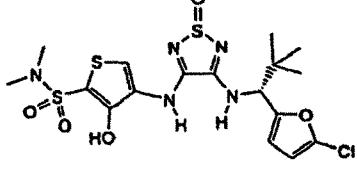
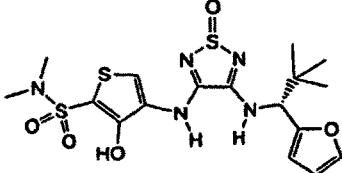
Núm.	Compuesto
5 208	
10 209	
15 210	
20 211	
25 212	
30 213	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

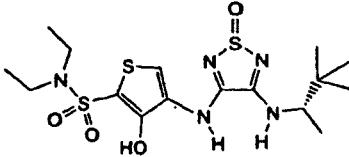
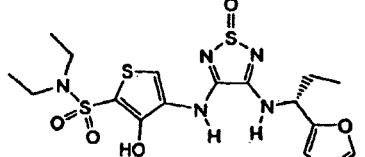
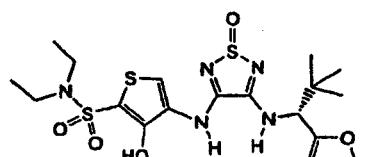
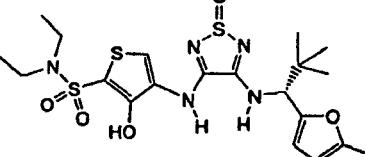
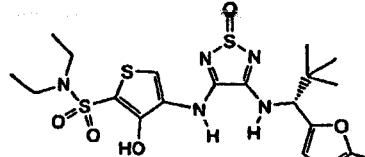
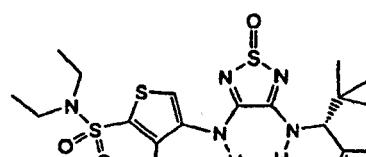
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
214	
215	
216	
217	
218	
219	

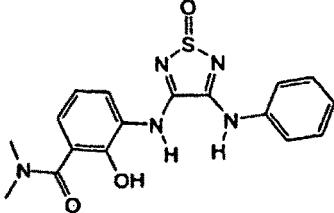
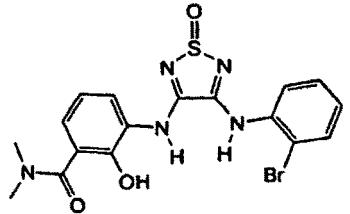
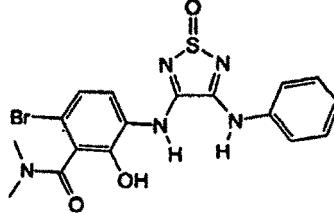
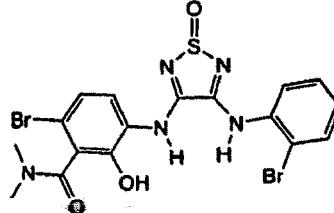
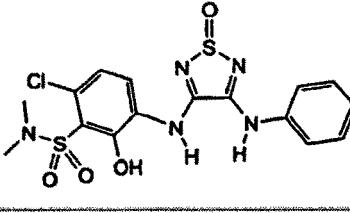
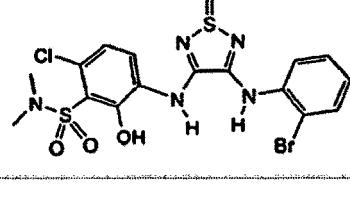
Núm.	Compuesto
5 220	
10 221	
15 222	
20 223	
25 224	
30 225	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 321 186 T3

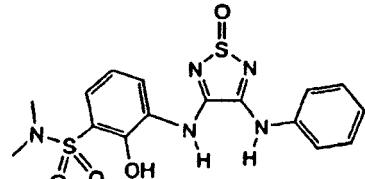
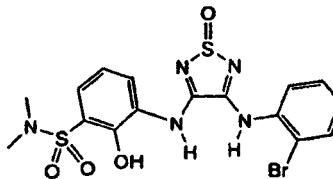
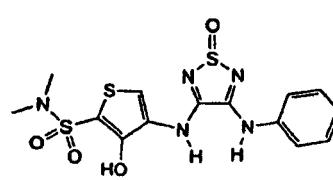
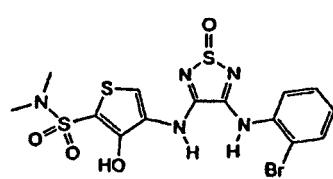
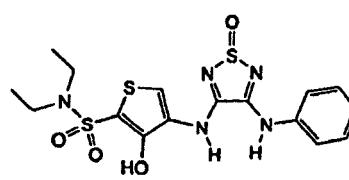
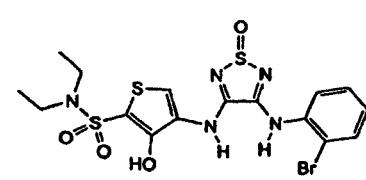
Núm.	Compuesto
226	
227	
228	
229	
230	
231	

Núm.	Compuesto
5 232	
10 233	
15 234	
20 235	
25 236	
30 237	

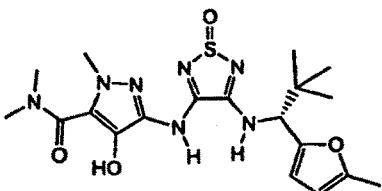
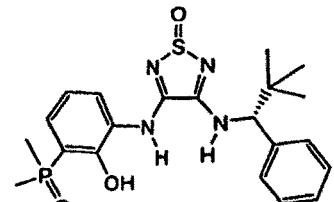
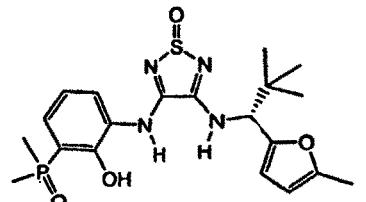
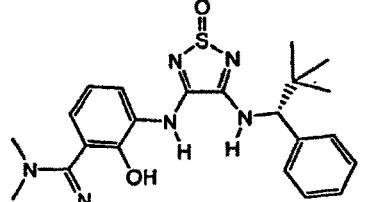
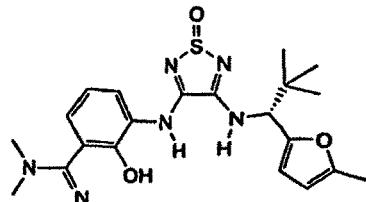
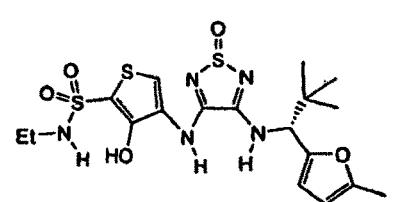
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 238	
10 239	
15 240	
20 241	
25 241,1	
30 241,2	

65

Núm.	Compuesto
5 241, 3	
10 241, 4	
15 242	
20 243	
25 244	
30 245	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

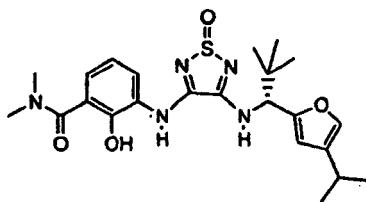
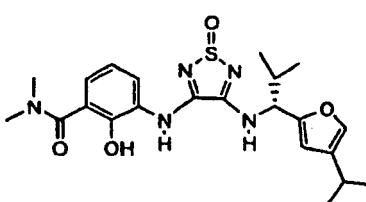
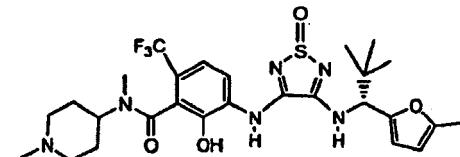
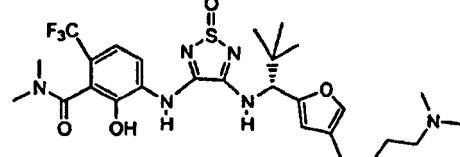
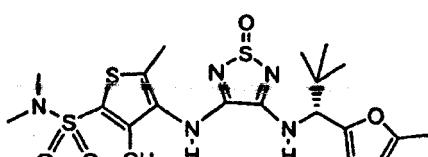
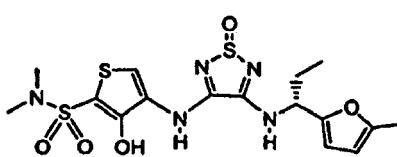
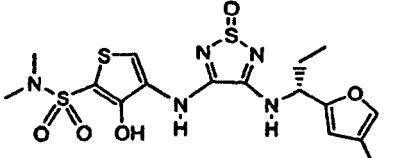
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
246	
248	
249	
251	
252	
254	

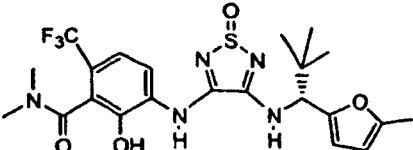
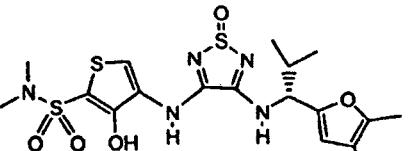
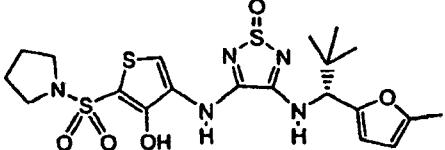
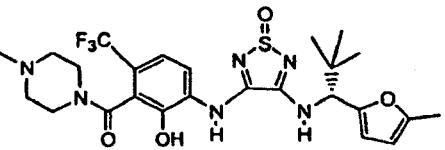
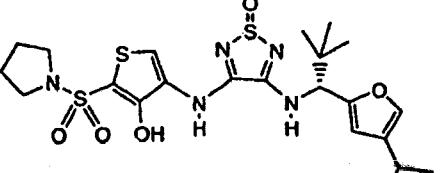
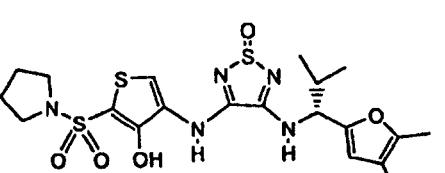
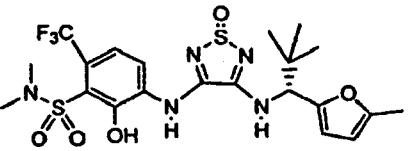
ES 2 321 186 T3

Númer.	Compuesto
5 255	
10 256	
15 257	
20 258	
25 259	
30 260	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

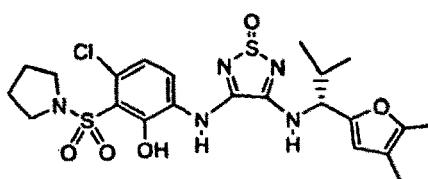
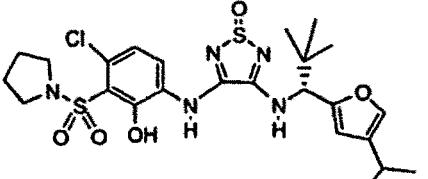
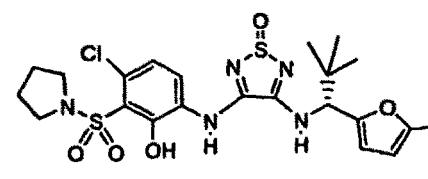
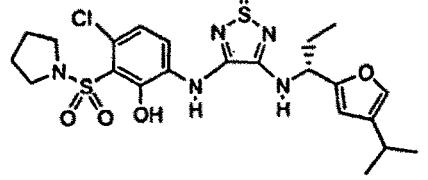
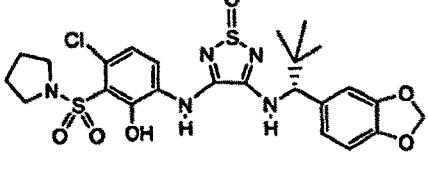
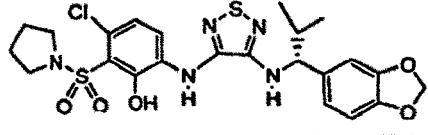
ES 2 321 186 T3

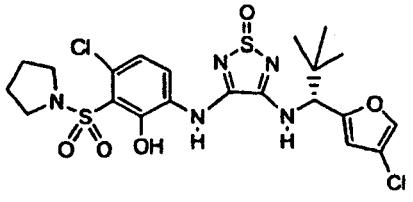
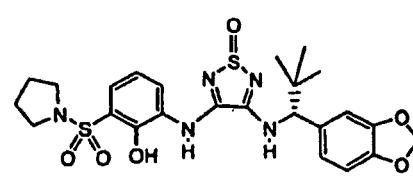
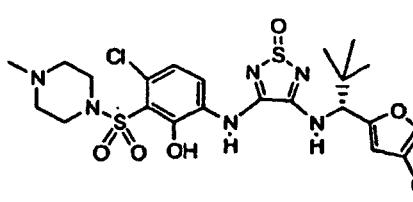
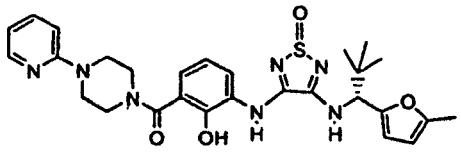
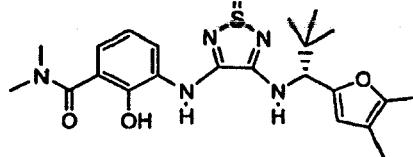
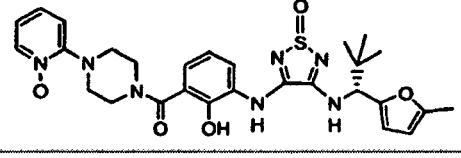
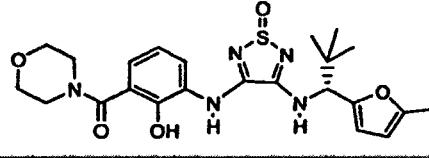
Núm.	Compuesto
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 269	
10 270	
15 271	
20 272	
25 273	
30 274	
35 275	

ES 2 321 186 T3

Nº	Compuesto
276	
277	
278	
279	
280	
281	

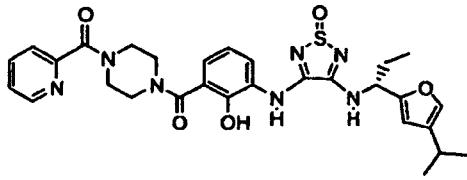
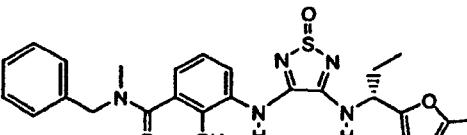
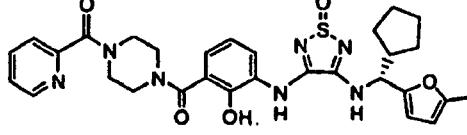
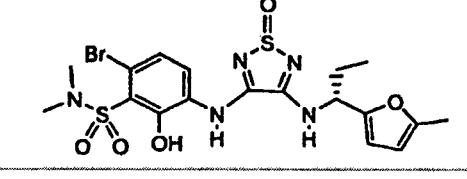
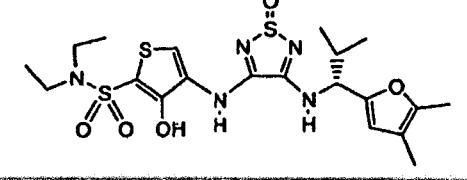
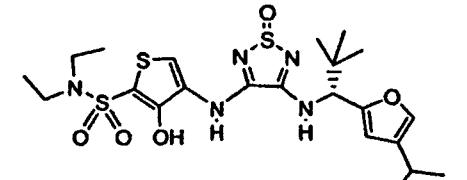
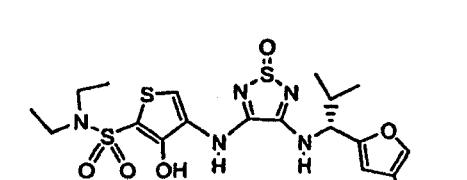
Núm.	Compuesto
282	
283	
284	
285	
286	
287	
289	

Núm.	Compuesto
5 291	
15 292	
25 293	
35 294	
45 295	
55 296	

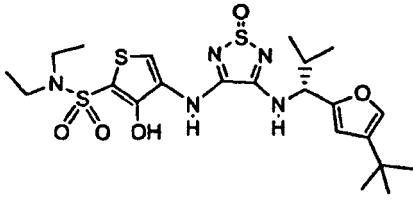
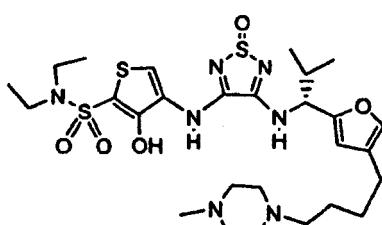
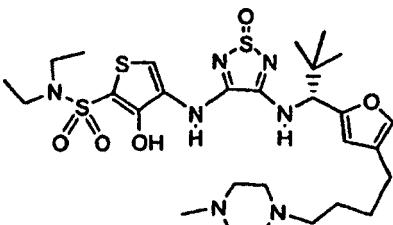
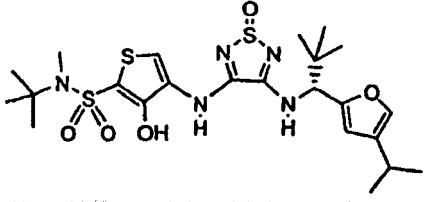
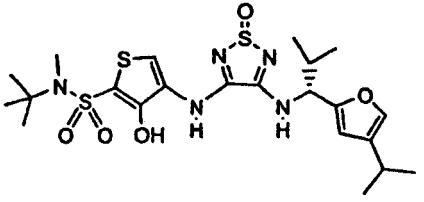
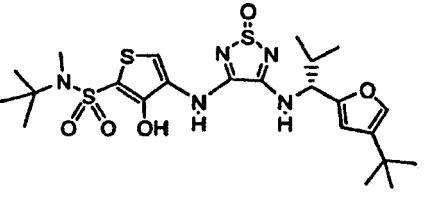
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 297	
10 298	
15 299	
20 300	
25 301	
30 302	

Núm.	Compuesto
5 303	
10 304	
15 305	
20 306	
25 307	
30 308	
35 309	

Núm.	Compuesto
5 310	
10 311	
15 312	
20 313	
25 314	
30 315	
35 316	

ES 2 321 186 T3

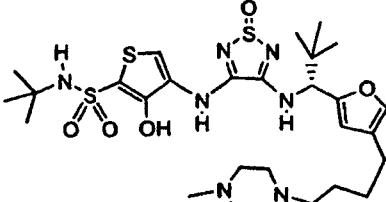
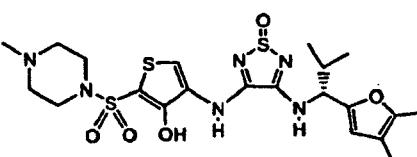
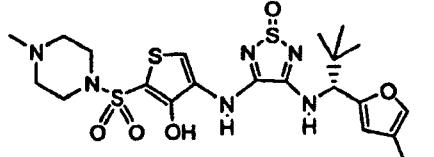
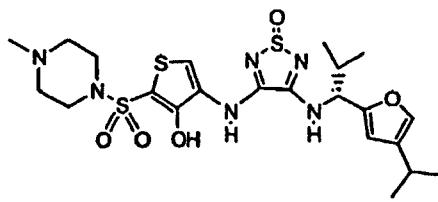
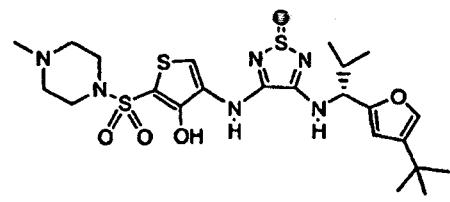
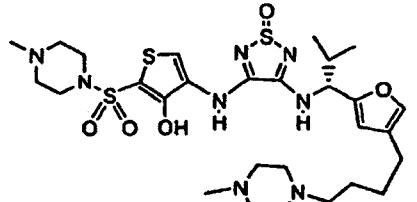
Núm.	Compuesto
5 317	
10 318	
15 319	
20 320	
25 321	
30 322	

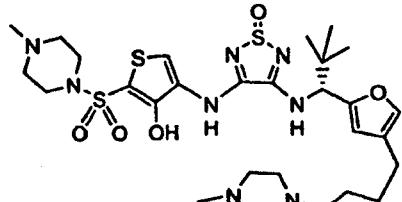
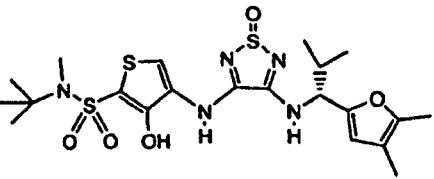
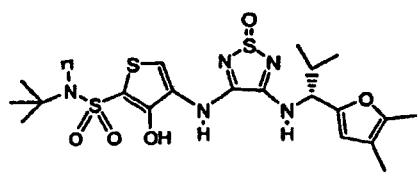
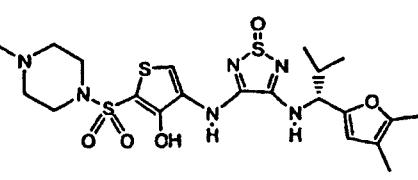
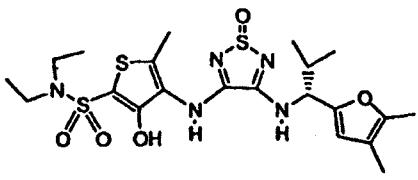
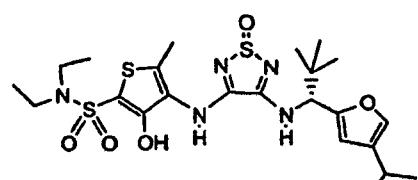
65

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 323	
10 324	
15 325	
20 326	
25 327	
30 328	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

ES 2 321 186 T3

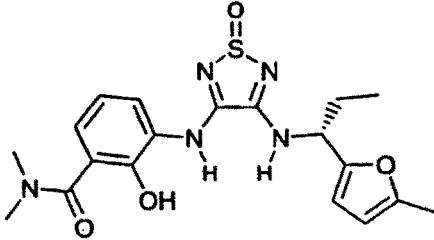
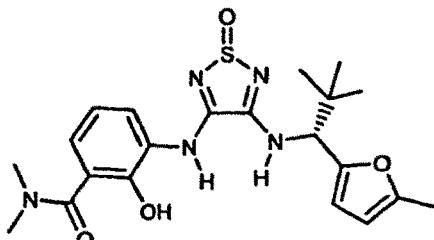
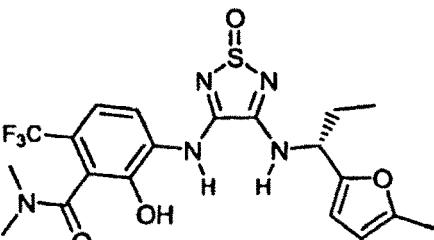
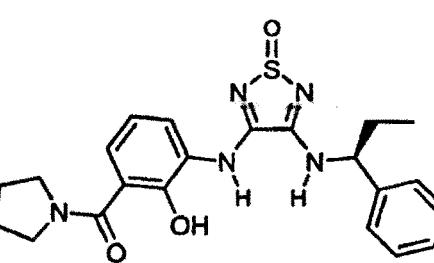
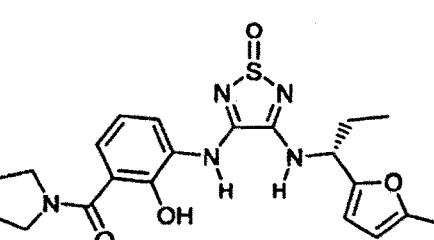
Núm.	Compuesto
5 329	
10 330	
15 331	
20 332	
25 333	
30 334	

Núm.	Compuesto
5 335	
10 336	
15 337	
20 338	
25 339	
30 340	
35 341	

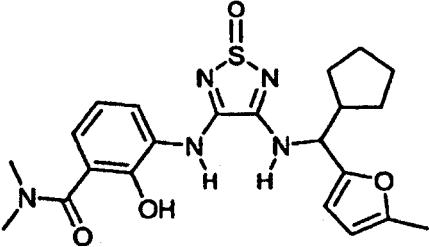
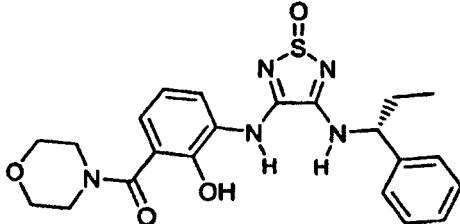
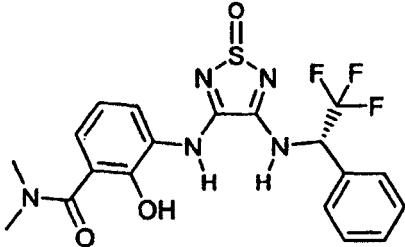
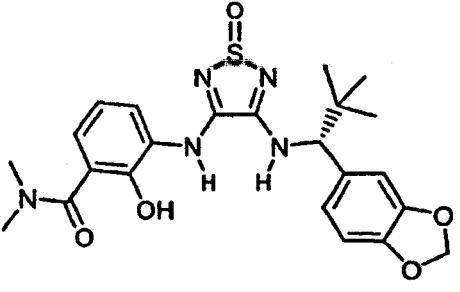
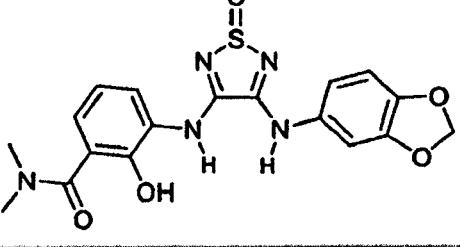
ES 2 321 186 T3

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

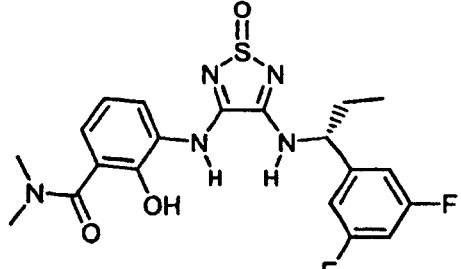
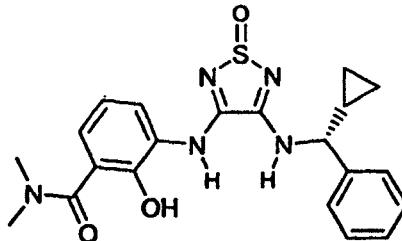
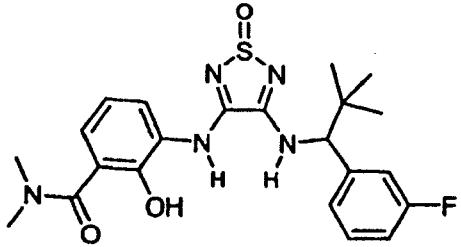
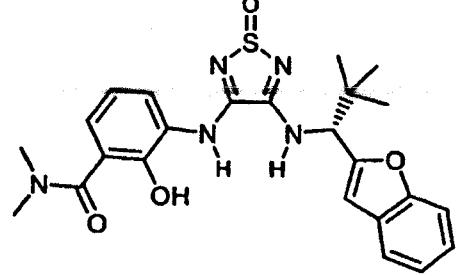
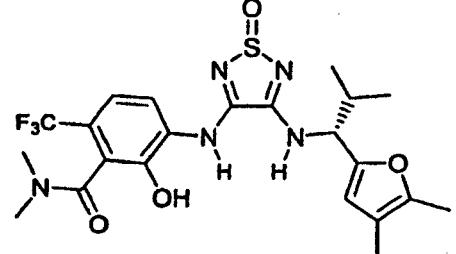
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 347	
10 348	
15 349	
20 350	
25 351	

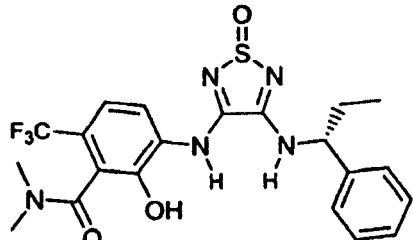
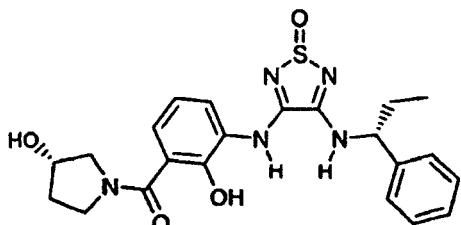
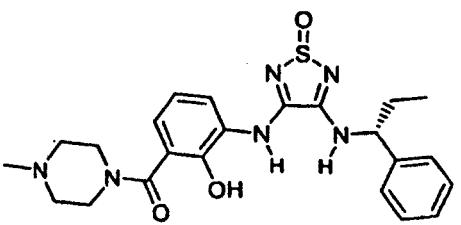
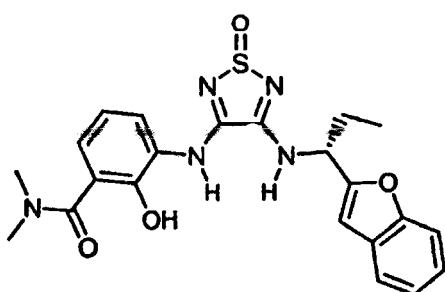
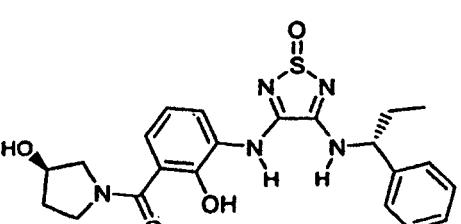
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 352	
10 353	
15 354	
20 355	
25 356	

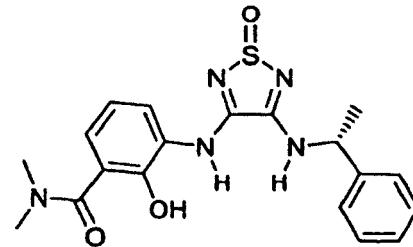
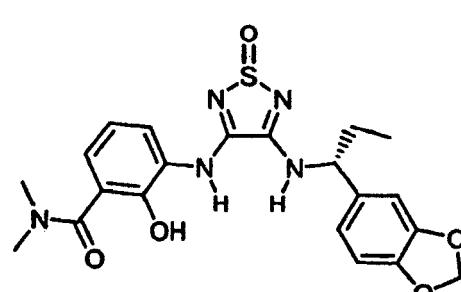
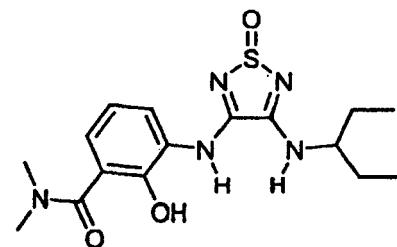
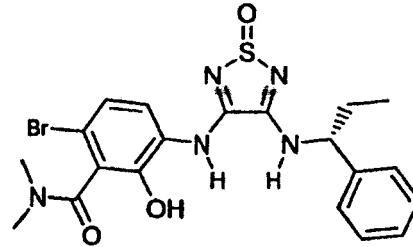
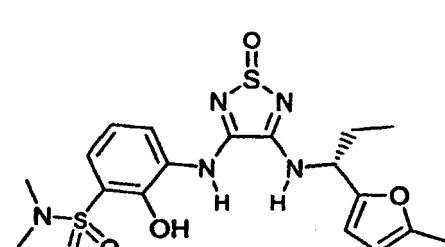
ES 2 321 186 T3

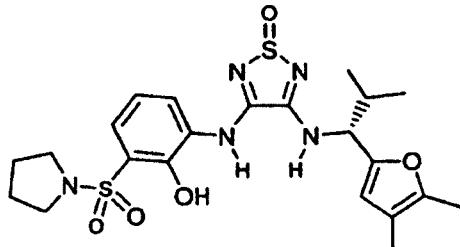
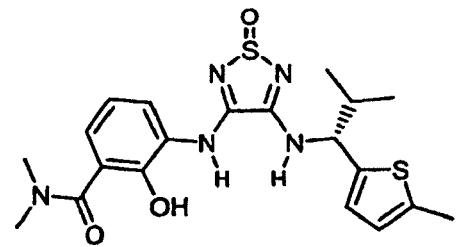
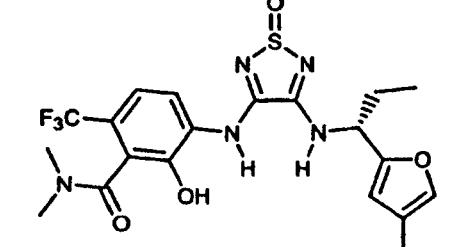
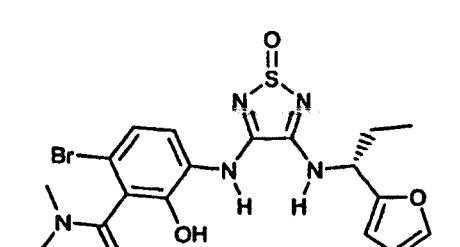
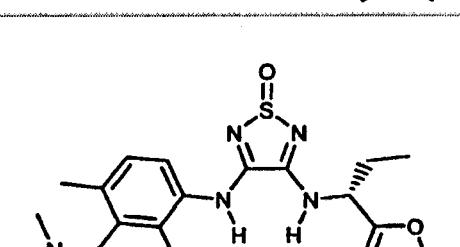
Núm.	Compuesto
5 357	
10 358	
15 359	
20 360	
25 361	

65

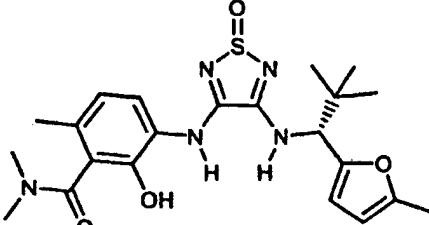
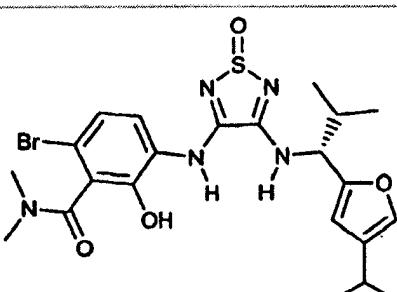
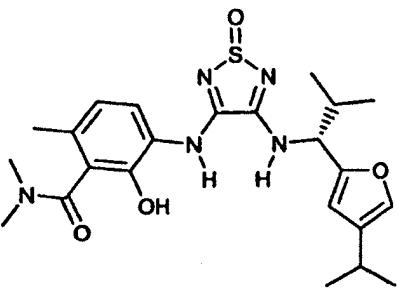
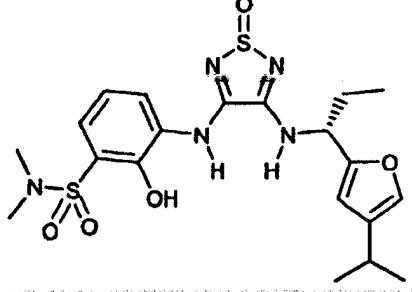
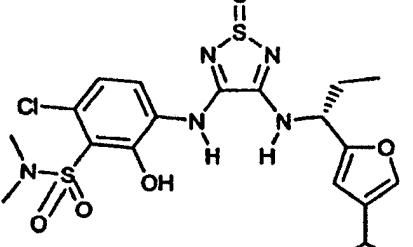
Núm.	Compuesto
5 362	
10 363	
15 364	
20 365	
25 366	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 367	
10 368	
15 369	
20 370	
25 371	
30	
35	
40 370	
45	
50	
55	
60	
65	

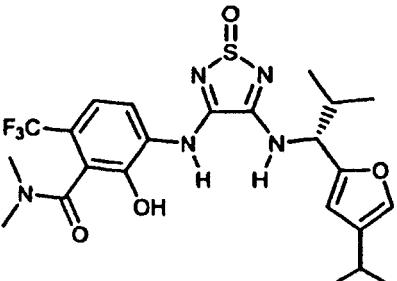
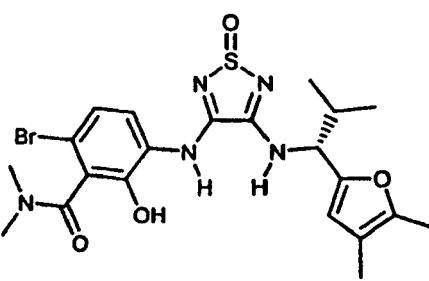
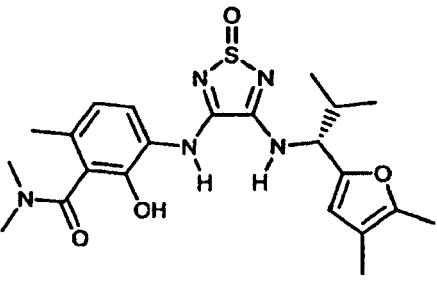
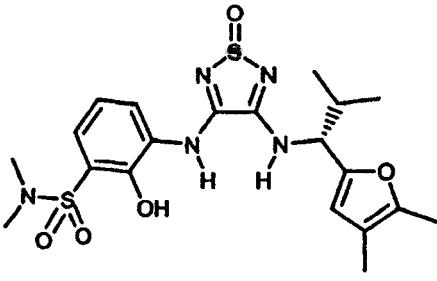
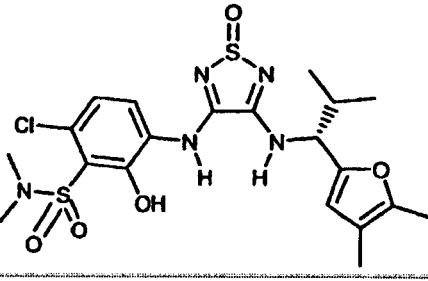
Núm.	Compuesto
372	
373	
374	
375	
376	

ES 2 321 186 T3

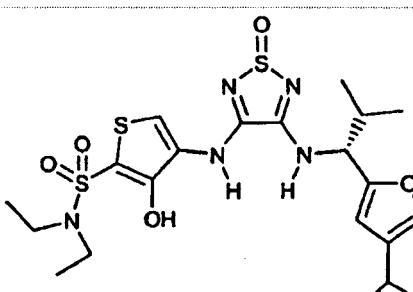
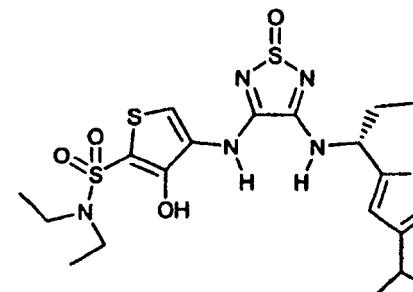
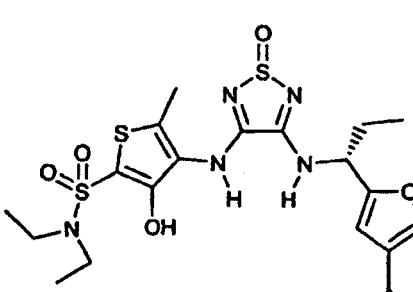
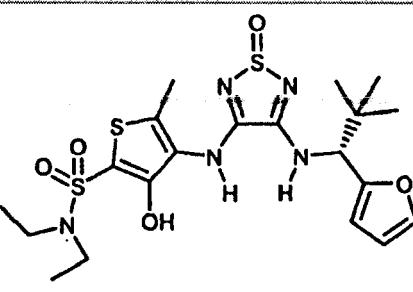
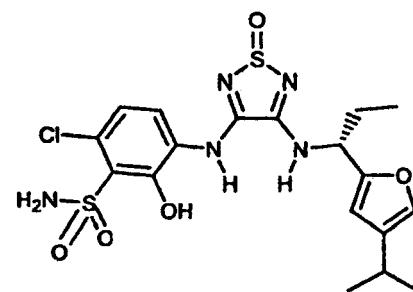
Núm.	Compuesto
5 377	
10 378	
15 379	
20 380	
25 381	

65

ES 2 321 186 T3

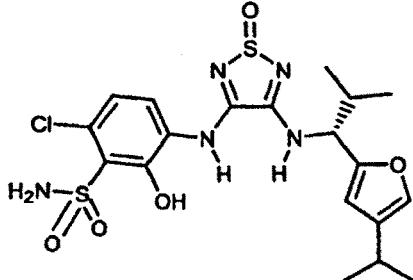
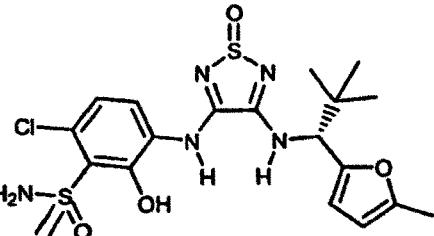
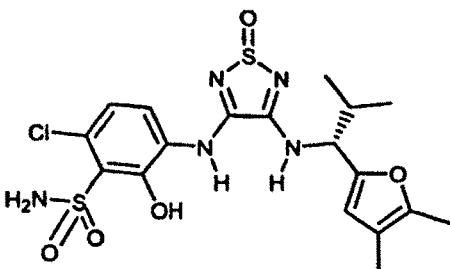
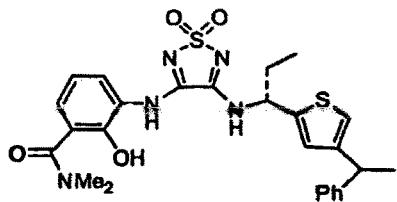
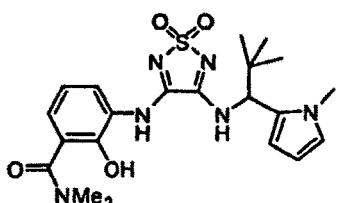
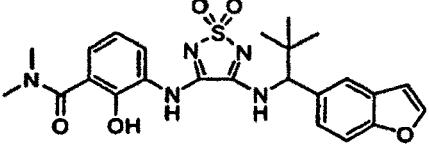
Núm.	Compuesto
382	
383	
384	
385	
386	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 387	
10 388	
15 389	
20 390	
25 391	

65

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 392	
10 393	
15 394	
20 2001	
25 2002	
30 2003	

ES 2 321 186 T3

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

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 2010	
10 2011	
15 2012	
20 2013	
25 2014	
30 2015	

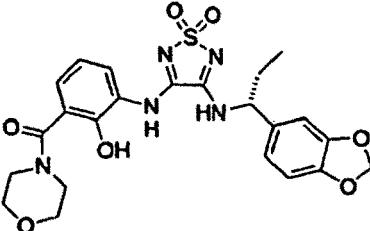
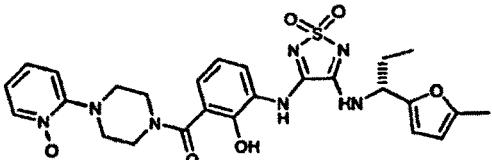
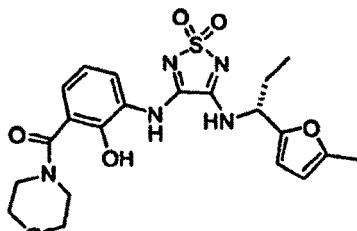
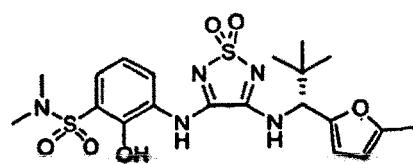
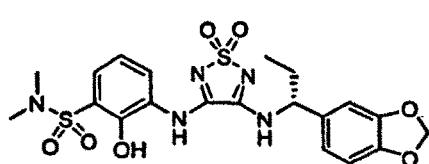
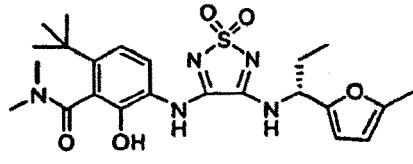
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	<chem>CF3CO2H</chem>
40	
45	
50	
55	
60	
65	

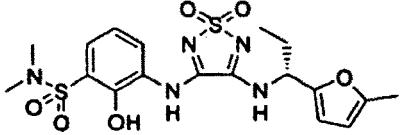
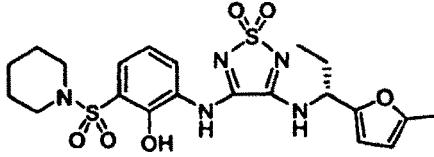
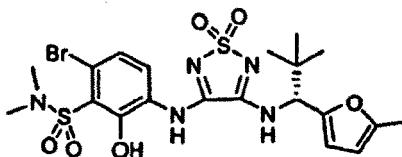
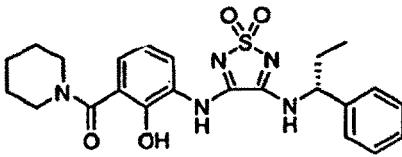
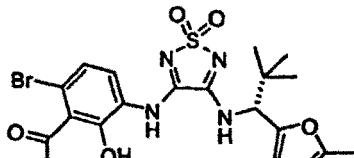
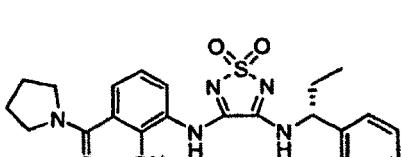
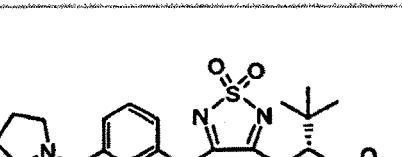
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5	
10	
15	
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	
2022	
2023	
2024	
2025	
2026	
2027	

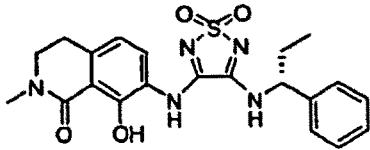
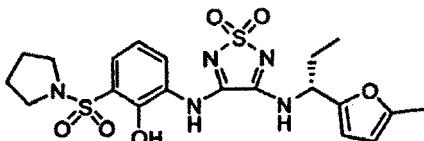
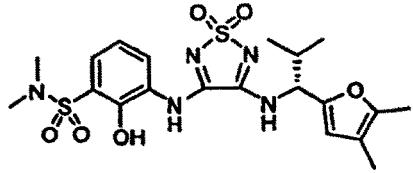
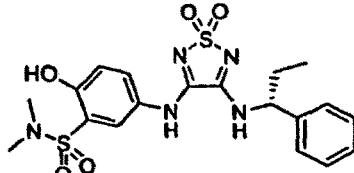
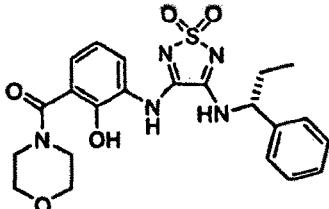
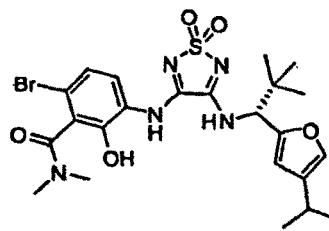
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 2028	
10 2029	
15 2031	
20 2032	
25 2033	
30 2034	
35	
40 45 50 55 60 65	

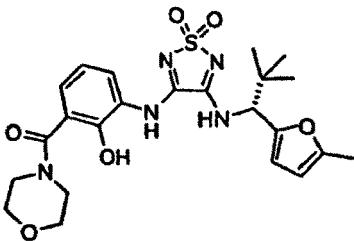
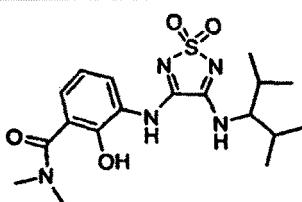
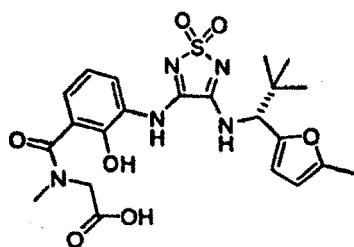
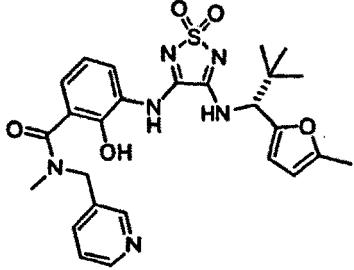
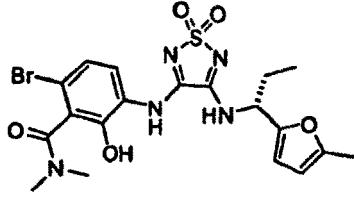
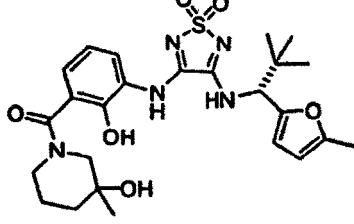
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2035	
2036	
2037	
2038	
2039	
2040	
2041	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2042	
2043	
2044	
2045	
2046	
2047	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2049	
2050	
2051	
2052	
2053	
2054	

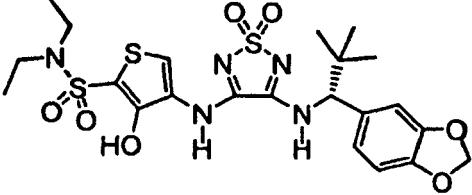
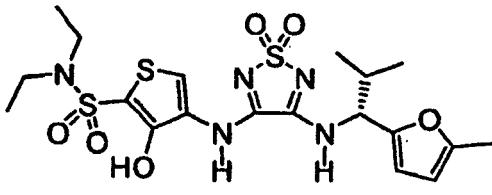
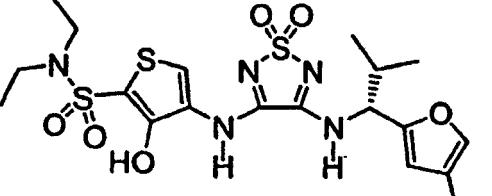
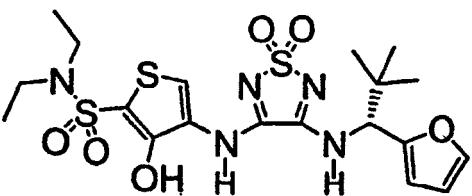
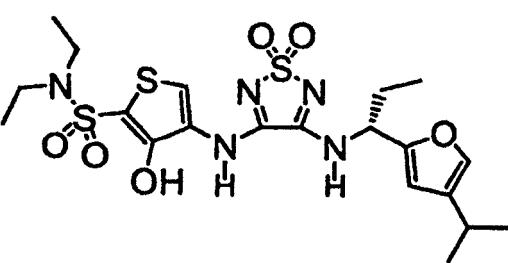
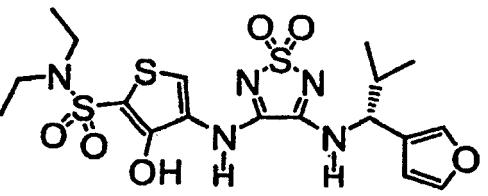
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
5 2055	
10 2056	
15 2057	
20 2058	
25 2059	
30 2060	

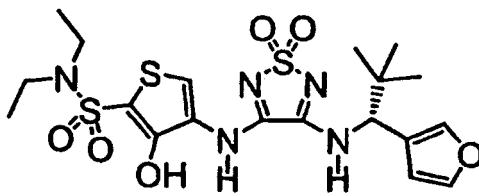
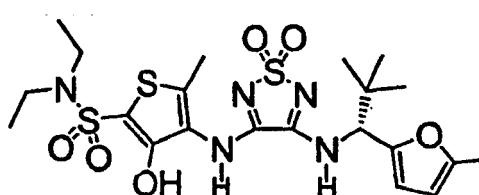
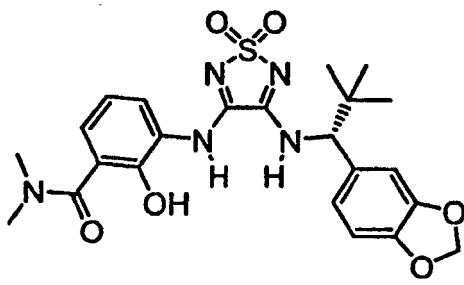
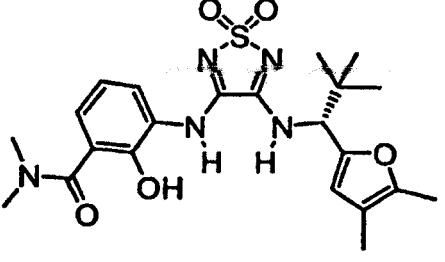
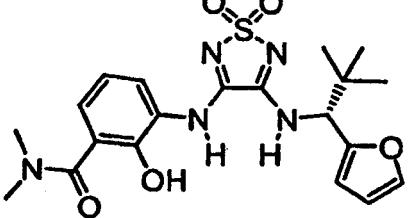
ES 2 321 186 T3

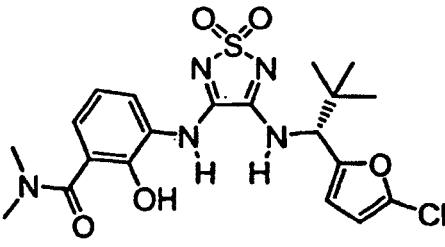
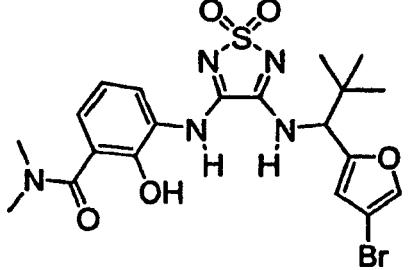
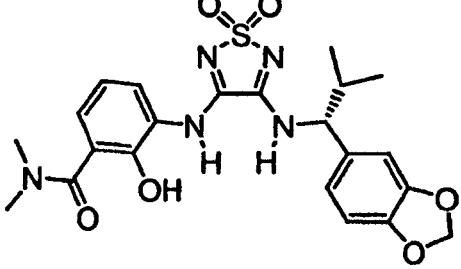
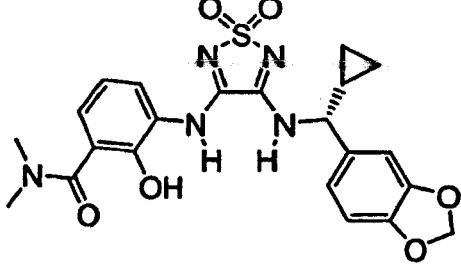
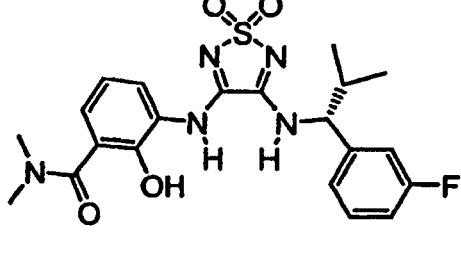
Núm.	Compuesto
2062	
2063	
2064	
2065	
2066	
2067	

ES 2 321 186 T3

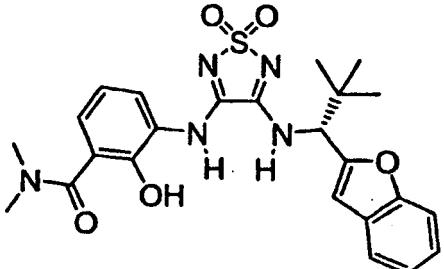
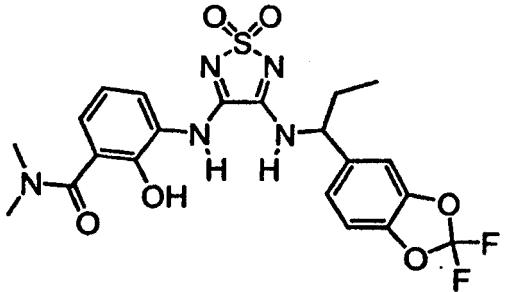
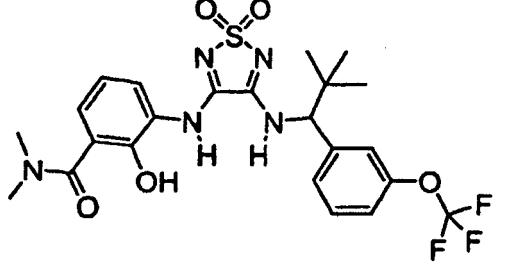
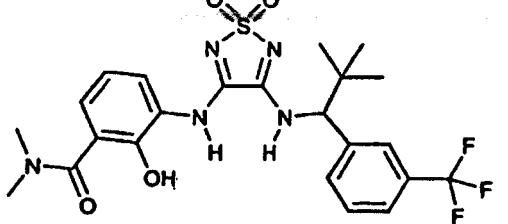
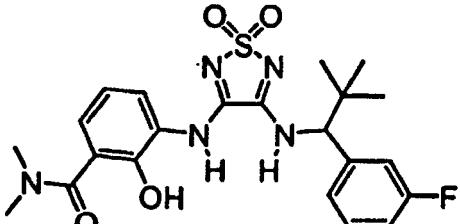
Núm.	Compuesto
5 2068	
10 2069	
15 2070	
20 2071	
25 2072	
30 2073	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

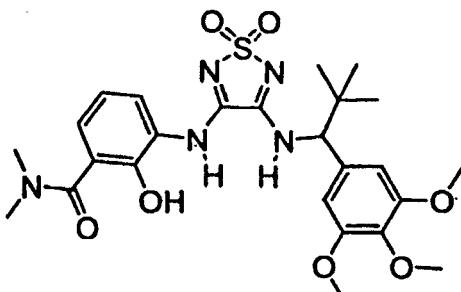
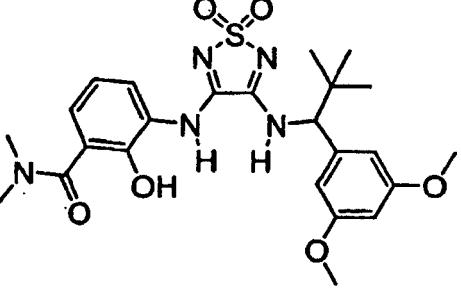
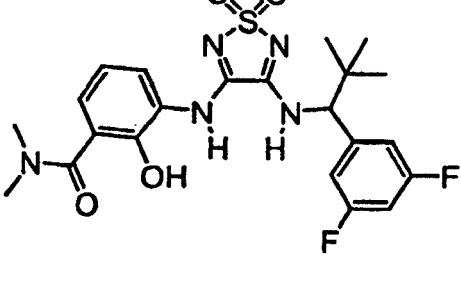
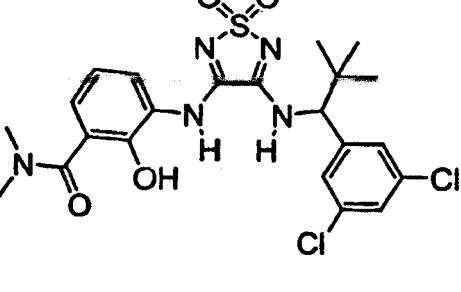
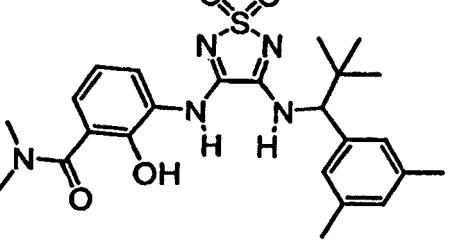
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2074	
2075	
2076	
2077	
2078	

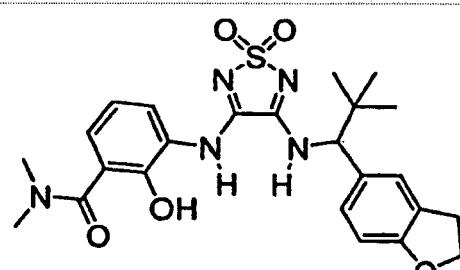
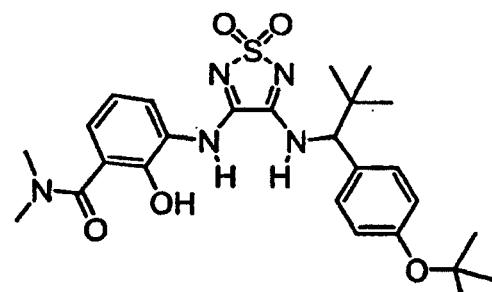
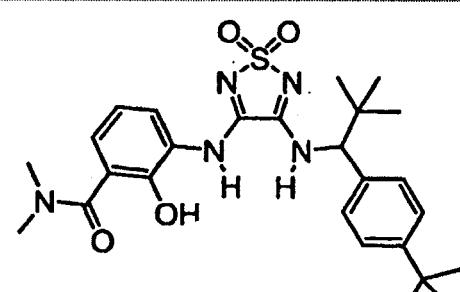
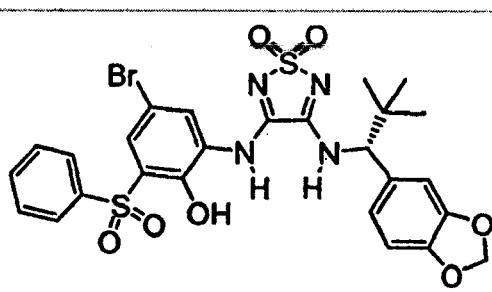
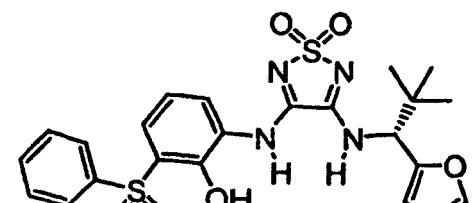
Núm.	Compuesto
5 2079	
10 2080	
15 2081	
20 2082	
25 2083	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

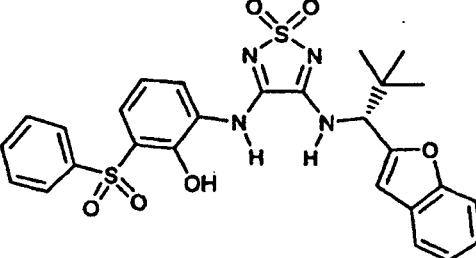
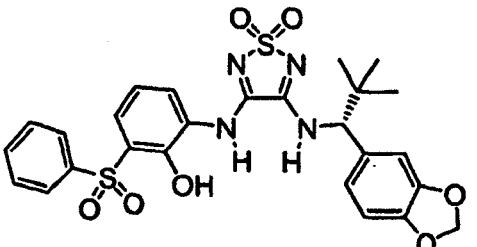
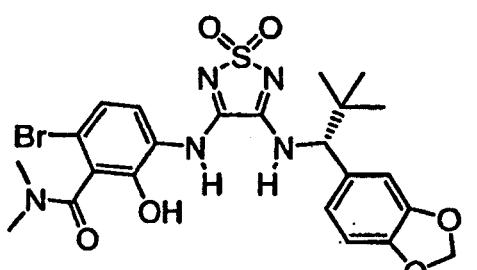
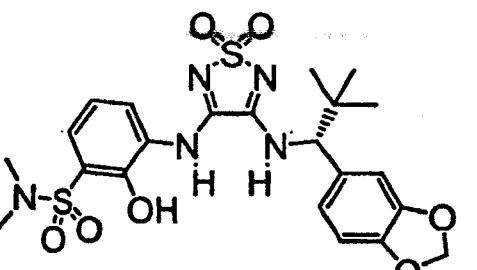
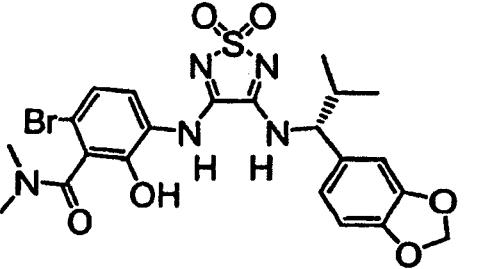
ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2084	
2085	
2086	
2087	
2088	

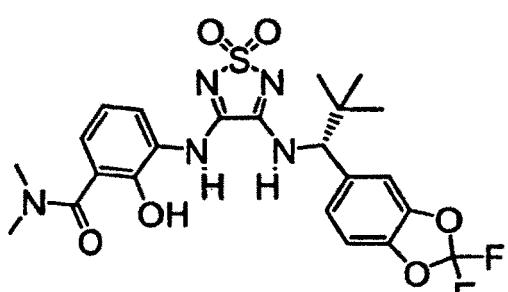
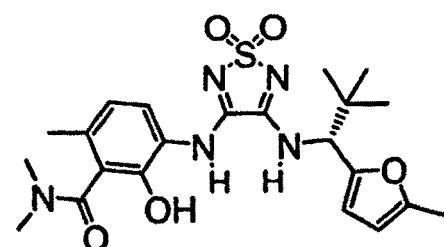
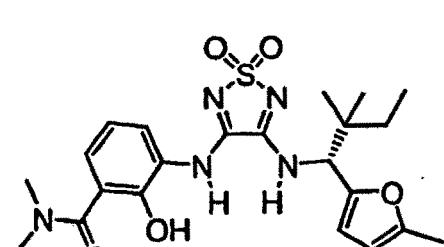
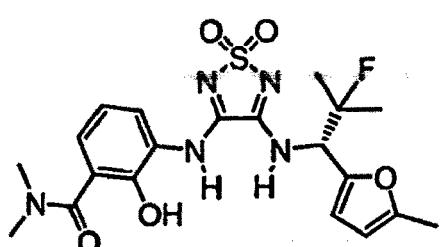
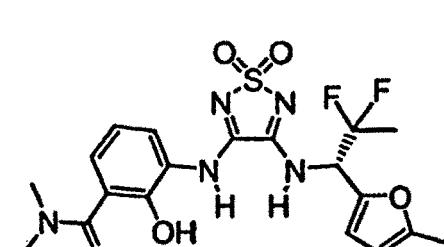
Núm.	Compuesto
2089	
2090	
2091	
2092	
2093	

ES 2 321 186 T3

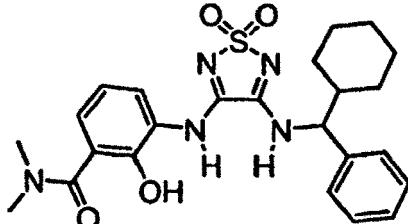
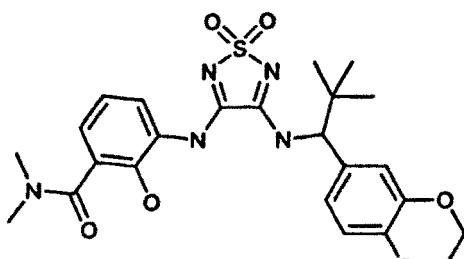
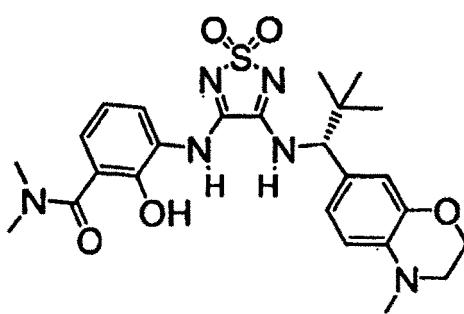
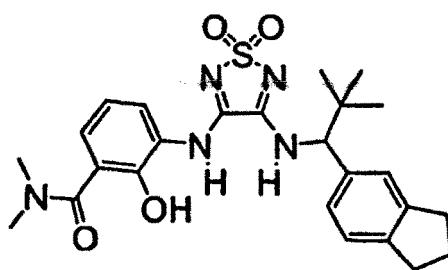
Núm.	Compuesto
2094	
2095	
2096	
2097	
2098	

Núm.	Compuesto
5 2099	
10 2100	
15 2101	
20 2102	
25 2103	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2104	
2105	
2106	
2107	
2108	

ES 2 321 186 T3

Núm.	Compuesto
2109	
2110	
2111	
2112	
2113	

65 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

66. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, combinado con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 67. La composición farmacéutica de la Reivindicación 66, que comprende adicionalmente al menos un agente, medicamento, anticuerpo y/o inhibidor distinto para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas.
- 10 68. Un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para su uso en forma de un medicamento.
- 15 69. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas.
- 20 70. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.
- 25 71. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un agente anticanceroso seleccionado del grupo que consiste en: (a) agentes que afectan a los microtúbulos, (b) agentes antineoplásicos, (c) agentes anti-angiogénesis, o (d) inhibidores del receptor quinasa de VEGF, (e) anticuerpos contra el receptor de VEGF, (f) interferón, y g) radiación.
- 30 72. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: gencitabina, paclitaxel, 5-Fluorouracilo, ciclofosfamida, temozolomida, y Vincristina.
- 35 73. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente a un agente que afecta a los microtúbulos.
- 40 74. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento simultáneamente o sucesivamente a (a) al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en: (1) agentes antineoplásicos, (2) agentes que afectan a los microtúbulos, y (3) agentes anti-angiogénesis.
- 45 75. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para inhibir la angiogénesis.
- 50 76. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad ocular angiogénica.
- 55 77. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en: el dolor agudo, la inflamación aguda, la inflamación crónica, la artritis reumatoide, el dolor inflamatorio agudo, el dolor inflamatorio crónico, el dolor neuropático, la psoriasis, la dermatitis atópica, el asma, la EPOC, la enfermedad respiratoria de adultos, la artritis, la enfermedad inflamatoria del intestino, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el choque séptico, el choque endotóxico, la sepsis gram negativa, el síndrome de choque tóxico, el ictus, la lesión por reperfusión cardíaca, la lesión por reperfusión renal, la glomerulonefritis, la trombosis, la enfermedad de Alzheimer, la reacción de injerto contra anfitrión, el rechazo de aloinjertos, la malaria, el síndrome de fatiga respiratoria aguda, la reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, la aterosclerosis, la isquemia cerebral, la isquemia cardíaca, la osteoartritis, la esclerosis múltiple, la reestenosis, la angiogénesis, la osteoporosis, la gingivitis, los virus respiratorios, el virus del herpes, el virus de la hepatitis, el VIH, el virus asociado al sarcoma de Kaposi, la meningitis, la fibrosis quística, el parto prematuro, la tos, la pruritis, la disfunción multiorgánica, el trauma, las torceduras, los desgarros, las contusiones, la artritis psoriática; el herpes, la encefalitis, la vasculitis del SNC, la lesión cerebral traumática, los tumores del SNC, la hemorragia subaracnoidea, el trauma post-quirúrgico, la neumonitis intersticial, la hipersensibilidad, la artritis inducida por cristales, la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica, la hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, la enfermedad ocular angiogénica, la inflamación ocular, la retinopatía de prematuros, la retinopatía diabética, la degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, la neovascularización corneal, la polimiositis, la vasculitis, el acné, las úlceras gástricas, las úlceras duodenales, la enfermedad cefálica, la esofagitis, la glositis, la obstrucción de las vías respiratorias, la hipersensibilidad de las vías respiratorias, la bronquiectasis, la bronquiolitis, la bronquiolitis obliterante, la bronquitis crónica, el cor pulmonar, la disnea, el enfisema, la hipercapnea, la hiperinflación, la hipoxemia, las inflamaciones inducidas por hiperoxia, la hipoxia, la reducción quirúrgica del volumen del pulmón, la fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar, la hipertrofia

ES 2 321 186 T3

ventricular derecha, la peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), la ehrlichiosis granulocítica, la sarcoidosis, la enfermedad de las pequeñas vías aéreas, el desequilibrio en la ventilación-perfusión, la respiración sibilante, los resfriados, la gota, la enfermedad hepática alcohólica, el lupus, la terapia de quemaduras, la periodontitis, el cáncer, la lesión por reperfusión en trasplantes, el rechazo temprano de trasplantes, la hiperreactividad de las vías respiratorias, la dermatitis de contacto alérgica, la rinitis alérgica, la alopecia areata, los síndromes anti-fosfolípidos, la anemia aplásica, la sordera autoinmunitaria, los síndromes hemolíticos autoinmunitarios, la hepatitis autoinmunitaria, la neuropatía autoinmunitaria, la insuficiencia ovárica autoinmunitaria, la orquitis autoinmunitaria, la trombocitopenia autoinmunitaria, el penfigoide bulloso, la vasculopatía crónica por aloinjerto, la polineuropatía des-mielinizante inflamatoria crónica, la cirrosis, el cor pneumoniae, la crioglobulinemia, la dermatomiositis, la diabetes, la autoinmunidad inducida por fármacos, la epidermolisis bullosa adquirida, la endometriosis, las enfermedades fibróticas, la gastritis, el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, la enfermedad de Gullain-Barre, la tiroiditis de Hashimoto, la autoinmunidad asociada con la hepatitis, los síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y los trastornos hematológicos, la hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, la cistitis intersticial, la artritis juvenil, la histiocitosis de células de Langerhans, el liquen plano, la autoinmunidad inducida por metales, la miastenia grave, los síndromes mielodisplásicos, la miocarditis, la miositis, las neuropatías, el síndrome nefrítico, la neuritis óptica, la pancreatitis, la hemoglobulinuria nocturna paroxística, el pénfigo, la polimialgia, la autoinmunidad postinfecciosa, la cirrosis biliar primaria, la artritis reactiva, la espondilitis anquilosante, el fenómeno de Reinaud, el síndrome de Reiter, la lesión por reperfusión, la escleritis, la esclerodermia, la manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias, la enfermedad autoinmunitaria asociada con el implante de silicona, el síndrome de Sjogren, el lupus eritematoso generalizado, la trombocitopenia, la mileitis transversa, la nefritis tubulointersticial, la uveitis, los síndromes asociados a vasculitis, y el vitíligo.

78. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un medicamento distinto útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimioquinas.

79. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por quimioquinas, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un medicamento distinto seleccionado del grupo que consiste en:

a) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad;

35 b) fármacos antiinflamatorios no esteroideos;

c) inhibidores selectivos de COX-2;

d) inhibidores de COX-1;

40 e) inmunosupresores;

f) esteroides;

45 g) modificadores de la respuesta biológica; y

h) otros agentes o sustancias terapéuticas antiinflamatorias útil para el tratamiento de enfermedades mediadas por quimioquinas.

80. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad pulmonar, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: glucocorticoides, inhibidores de la 5-lipoxigenasa, agonistas del adrenoceptor β -2, antagonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M3, agonistas muscarínicos M2, antagonistas de NK3, antagonistas de LTB4, antagonistas de cisteínil leucotrieno, broncodilatadores, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE, inhibidores de elastasa, inhibidores de MMP, inhibidores de fosfolipasa A2, inhibidores de fosfolipasa D, antagonistas de histamina H1, antagonistas de histamina H3, agonistas de dopamina, agonistas A2 de adenosina, antagonistas de NK1 y NK2, agonistas de GABA-b, agonistas de nociceptina, expectorantes, agentes mucolíticos, descongestivos, antioxidantes, anticuerpos anti-IL-8, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IgE, anticuerpos anti-TNF, IL-10, inhibidores de la adherencia celular, y hormonas de crecimiento.

81. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en acetato de glatiramer, glucocorticoides, metotrexato, azatioprina, mitoxantrona, inhibidores de quimioquinas, e inhibidores selectivos de CB2.

ES 2 321 186 T3

82. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la esclerosis múltiple, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: metotrexato, ciclosporina, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etoncept, e infliximab.

83. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide.

84. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de COX-2, inhibidores de COX, inmunosupresores, esteroides, inhibidores de PDE IV, anti-TNF- α compuestos, inhibidores de MMP, glucocorticoides, inhibidores de quimioquinas, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

85. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el ictus y la lesión por reperfusión cardíaca, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en agentes trombolíticos, agentes antiplaquetarios, antagonistas, anticoagulantes, y otros compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

86. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el ictus y la lesión por reperfusión cardíaca, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en tenecteplasa, TPA, alteplasa, abciximab, eftiifbatida, y heparina.

87. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la psoriasis, comprendiendo dicho tratamiento administrar dicho medicamento combinado con al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en inmunosupresores, esteroides, y compuestos anti-TNF- α .

88. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la EPOC.

89. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar dolor agudo.

90. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio agudo.

91. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor inflamatorio crónico.

92. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar el dolor neuropático.

93. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la artritis.

94. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar la osteoartritis.

95. El uso de la Reivindicación 77, donde dichos

(a) Rechazos de aloinjertos se seleccionan del grupo que consiste en el rechazo de aloinjertos agudo y el rechazo de aloinjertos crónico,

(b) Rechazo de trasplantes temprano es un rechazo de aloinjertos agudo,

(c) Sordera autoinmunitaria es la enfermedad de Meniere,

(d) Miocarditis es la miocarditis viral,

(e) Neuropatías se seleccionan del grupo que consiste en la neuropatía por IgA, la neuropatía membranosa y la neuropatía idiopática,

(f) Enfermedades autoinmunitarias son las anemias, y

ES 2 321 186 T3

(g) Síndromes asociados a vasculitis se seleccionan del grupo que consiste en la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behcet y la granulomatosis de Wegener.

- 5 96. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por CXCR1 y/o CXCR2 seleccionada del grupo que consiste en: dolor agudo, inflamación aguda, inflamación crónica, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, psoriasis, dermatitis atópica, asma, EPOC, enfermedad respiratoria de adultos, artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, ictus, lesión por reperfusión cardíaca, lesión por reperfusión renal, glomerulonefritis, trombosis, enfermedad de Alzheimer, reacción de injerto contra anfitrón, rechazo de aloinjertos, malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, esclerosis múltiple, reestenosis, angiogénesis, osteoporosis, gingivitis, virus respiratorios, virus del herpes, virus de la hepatitis, VIH, virus asociado al sarcoma de Kaposi, meningitis, fibrosis quística, parto prematuro, tos, pruritis, disfunción multiorgánica, trauma, torceduras, desgarros, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis del SNC, lesión cerebral traumática, tumores del SNC, hemorragia subaracnoidea, trauma post-quirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, enfermedad ocular angiogénica, inflamación ocular, retinopatía de prematuros, retinopatía diabética, degeneración macular prefiriéndose de tipo húmedo, neovascularización corneal, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas, úlceras duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, hipersensibilidad de las vías respiratorias, bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, bronquitis crónica, cor pulmonar, disnea, enfisema, hiperkapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen del pulmón, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, peritonitis asociada con diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD), ehrlichiosis granulocítica, sarcoidosis, enfermedad de las pequeñas vías aéreas, desequilibrio en la ventilación-perfusión, respiración sibilante, resfriados, gota, enfermedad hepática alcohólica, lupus, terapia de quemaduras, periodontitis, cáncer, lesión por reperfusión en trasplantes, y rechazo temprano de trasplantes.
- 30 97. Un uso de al menos un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 65, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o condición mediada por CCR7 o seleccionada del grupo que consiste en: inflamación aguda, inflamación crónica, dolor inflamatorio agudo, dolor agudo, dolor inflamatorio crónico, dolor neuropático, rechazo de aloinjertos agudo, síndrome de fatiga respiratoria aguda, enfermedad respiratoria de adultos, hiperreactividad de las vías respiratorias, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad ocular angiogénica, síndromes antifosfolípidos, anemia aplásica, asma, aterosclerosis, dermatitis atópica, sordera autoinmunitaria, síndromes hemolíticos autoinmunitarios, hepatitis autoinmunitaria, neuropatía autoinmunitaria, insuficiencia ovárica autoinmunitaria, orquitis autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, bronquiolitis, síndrome de broquiolitis obliterante, penfigoide bulloso, terapia de quemaduras, cáncer, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, rechazo de aloinjertos crónico, vasculopatía crónica por aloinjerto, bronquitis crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, sinusitis crónica, cirrosis, vasculitis del SNC, EPOC, Cor pneumoniae, enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, artritis inducida por cristales, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado, dermatomiositis, diabetes, la retinopatía diabética, autoinmunidad inducida por fármacos, disnea, enfisema, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibróticas, gastritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto vs anfitrón, enfermedad de Graves, enfermedad de Gullain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, inflamación inducida por hiperoxia, hiperkapnea, hiperinflación, hipofisitis, hipoxia, púrpura trombocítica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino, cistitis intersticial, neumonitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, liquen plano; autoinmunidad inducida por metales, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, miocarditis incluidosmiocarditis viral, miositis, neuropatías, síndrome nefrítico, la inflamación ocular, neuritis óptica, osteoartritis, pancreatitis, hemoglobulinuria nocturna paroxística, pénfigo, polimialgia, polimiositis, autoinmunidad postinfecciosa, fibrosis pulmonar, cirrosis biliar primaria, psoriasis, pruritis, artritis reumatoide, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, fenómeno de Rainaud, síndrome de Reiter, lesión por reperfusión, reestenosis, sarcoidosis, escleritis, esclerodermia, manifestación hematológica secundaria de enfermedades autoinmunitarias, enfermedad autoinmunitaria asociada con el implante de silicona, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombocitopenia, trombosis, mileitis transversa, nefritis tubulointersticial, colitis ulcerativa, uveitis, vasculitis y síndromes asociados a vasculitis, y vitílico.
- 60 98. El uso de la Reivindicación 96 donde dichos
- 65 (a) Rechazos de aloinjertos se seleccionan del grupo que consiste en el rechazo de aloinjertos agudo y el rechazo de aloinjertos crónico, y
- 65 (b) Rechazo de trasplantes temprano es un rechazo de aloinjertos agudo.

ES 2 321 186 T3

99. El uso de la Reivindicación 97 donde dichos

(a) Sordera autoinmunitaria es la enfermedad de Meniere,

5 (b) Miocarditis es la miocarditis viral,

(c) Neuropatías se seleccionan del grupo que consiste en la neuropatía por IgA, la neuropatía membranosa y la neuropatía idiopática,

10 (d) Enfermedades autoinmunitarias son las anemias, y

(e) Síndromes asociados a vasculitis se seleccionan del grupo que consiste en la arteritis de células gigantes, la enfermedad de Behcet y la granulomatosis de Wegener.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65