



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**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2009

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

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

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.

74 Agente: **Ungria 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 , 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. Baggiolini *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).

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.

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 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).

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.

Schostarez *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (1996), 6 (18), 2187-2192 describen 1,2,5-tiadiazol-1-óxidos 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-óxidos 3,4-disustituidos como inhibidores del receptor H₂ de histamina.

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

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

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.

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.

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

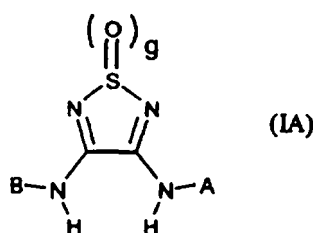
El documento WO-A-01164208 describe dianilino escuaratos como antagonistas del receptor de IL-8.

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

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

Esta invención proporciona compuestos novedosos de fórmula IA:



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

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.

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.

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.

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.

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.

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, (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.

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: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Citoxano®), temozolomida, y Vincristina.

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.

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.

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.

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.

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, 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 obliterante (es decir, síndrome de bronquiolitis 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), erliclosis 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), 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, cirrosis, cor pulmonariae, 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-

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 Raynaud, 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, mielitis 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 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, 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, 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 bronquiolitis obliterante, pénfigoide 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 pulmonar, 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 fibróticas, gastritis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de injerto vs anfitrión, enfermedad de Graves, enfermedad de Guillain-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 incluídosmiocarditis 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 Raynaud, 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, mielitis 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 quimioquinas.

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 una enfermedad mediada por quimioquinas 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) 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 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, 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, azotioquina, 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, leflunimida, sulfasalazina, β -metasona, β -interferón, acetato de glatiramer, prednisona, etanercept, 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, leflunimida 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., abciximab y eptifibatida), anticoagulantes (p. ej., heparina), y otros compuestos indicados para el tratamiento de la
10 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, TPA, alteplasa, abciximab, eptifibatida, y heparina.
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 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., etanercept e infliximab).
20

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.

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.
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 neuropático 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 la artritis 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 osteoartritis 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.

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.
60

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.

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 “alquilica” de “alcoxi”.

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

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

“Bu” representa butilo.

“Bn” representa bencilo.

“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.

“Et” representa etilo.

“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.

“Mamífero” incluye un ser humano, y preferiblemente significa un ser humano.

“Paciente” incluye seres humanos y otros mamíferos, preferiblemente seres humanos.

“Ph”, según se utiliza en las estructuras de la presente memoria, representa fenilo.

“Pr” representa propilo.

“Profármaco” representa compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto de origen de 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.

“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.

“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.

“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-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

“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.

“Ariilo” 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 ariilo adecuados incluyen: fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, indanilo, antracenilo, y fluorenilo.

“Arilalquilo” significa un grupo ariilo, 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 naftenilmetilo.

“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.

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

“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.

“Et” representa etilo.

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

“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 reemplaza por un grupo halo definido anteriormente.

“Heterociclilo” 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 heterociclilos preferidos tienen de 5 a 6 átomos anulares. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclilo 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 heterociclilo se puede oxidar opcionalmente al N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de los anillos heterociclilo monocíclicos incluyen: piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, y tetrahidrotiopiranilo.

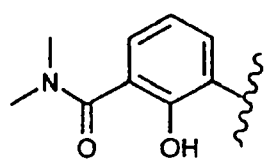
Se pretende que el término grupo con funcionalidad ácida heterocíclico incluya grupos tales como, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, y similares.

“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-óxido. Los ejemplos no limitantes de los heteroarilos incluyen: piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazaniilo, 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.

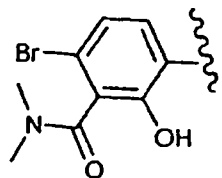
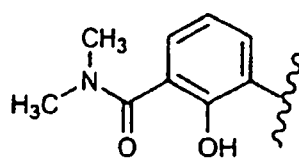
“Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, donde el enlace al radical principal es a través del grupo alquilo.

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

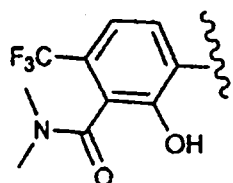
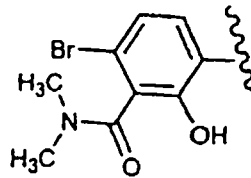
Como es bien conocido en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo concreto donde no se representa ningún radical en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido a través de este enlace al átomo. Por ejemplo:



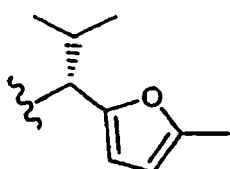
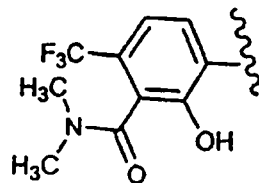
representa



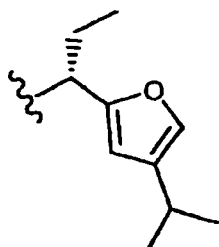
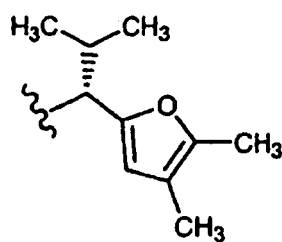
representa



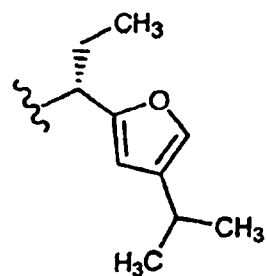
representa



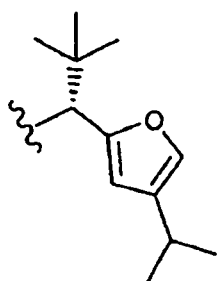
representa



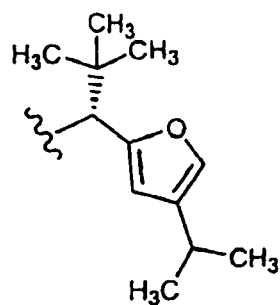
representa



y

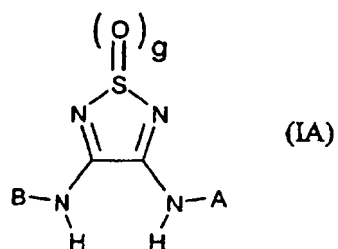


representa



ES 2 321 186 T3

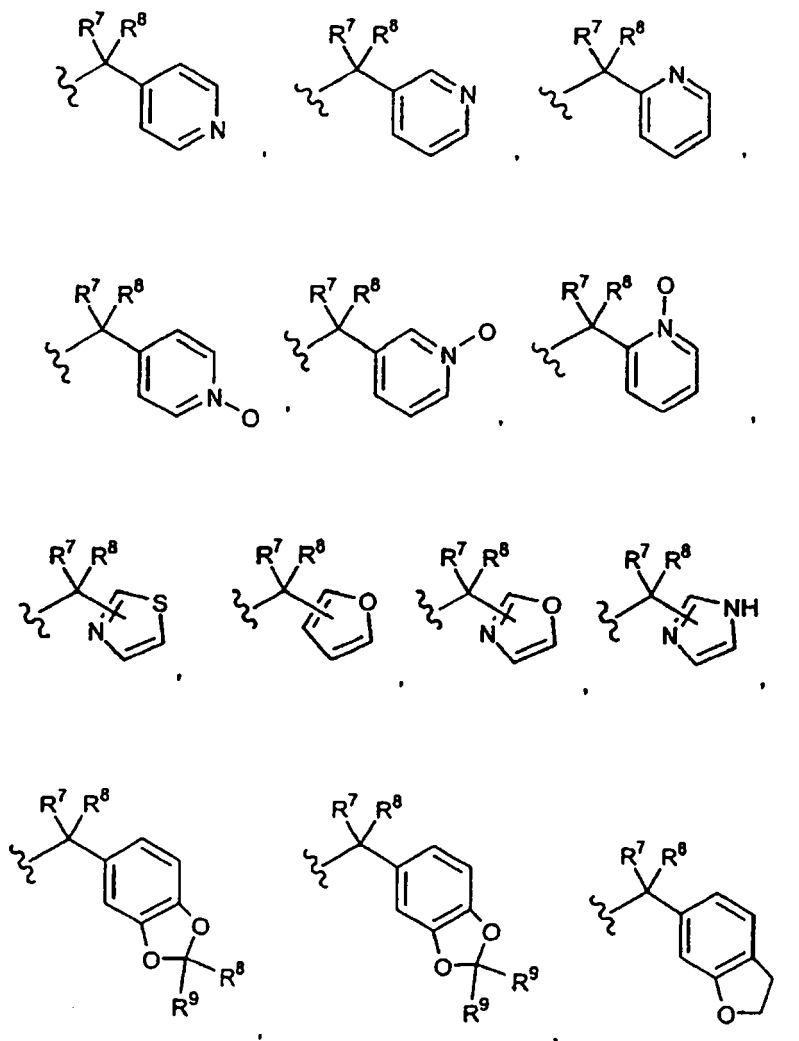
Los compuestos de esta invención están representados mediante la fórmula IA:

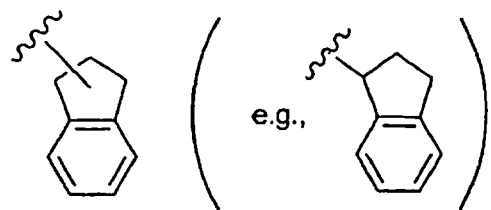
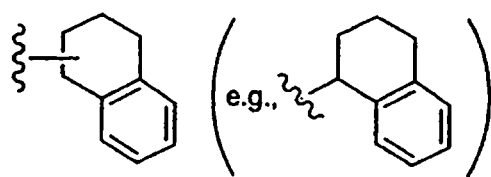
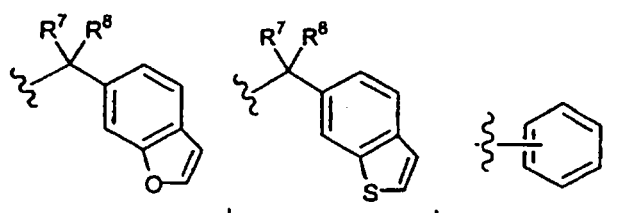
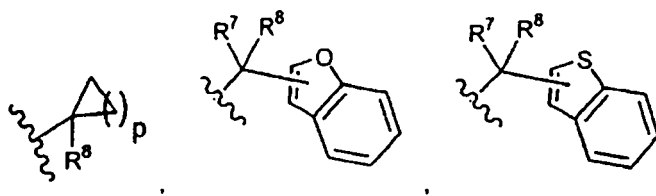
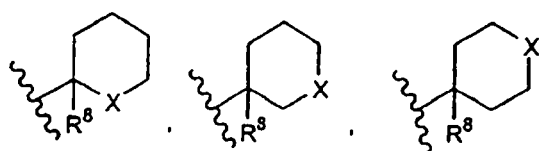
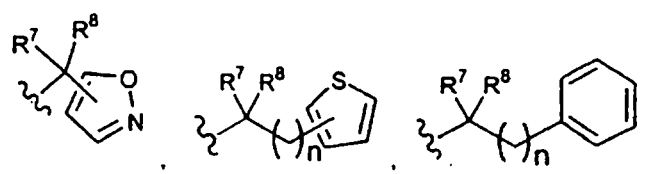


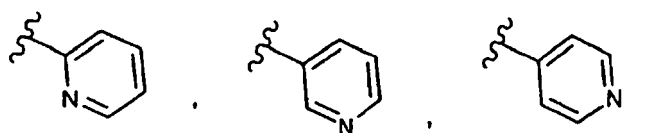
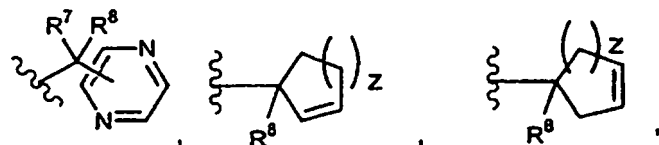
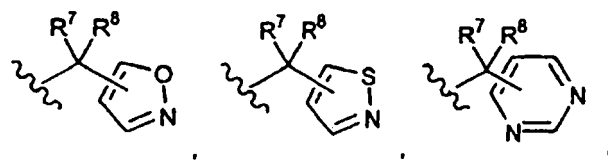
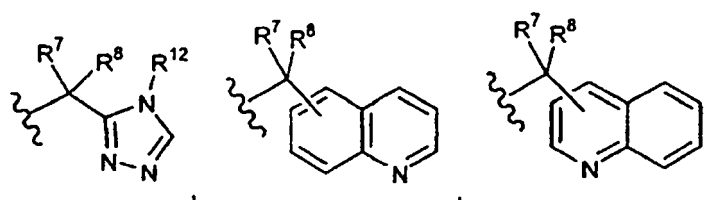
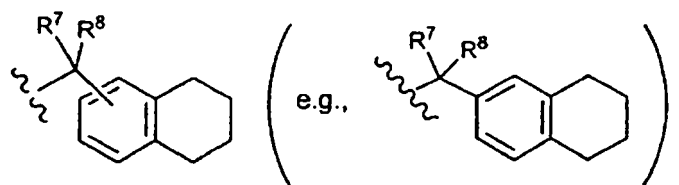
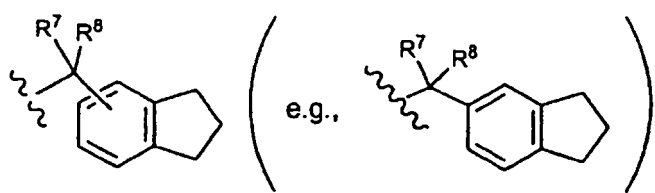
y las sales farmacéuticamente aceptables (p. ej., sal de sodio o calcio) y sus solvatos, donde:

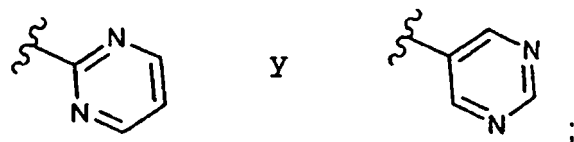
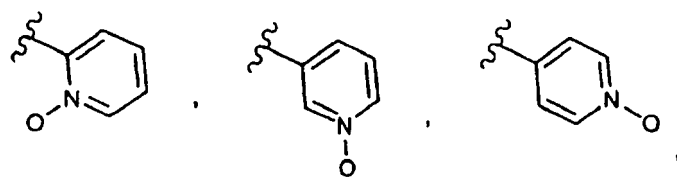
A se selecciona del grupo que consiste en:

(1)

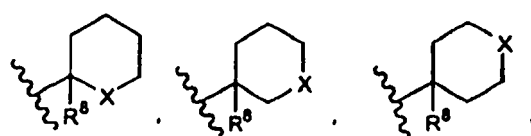
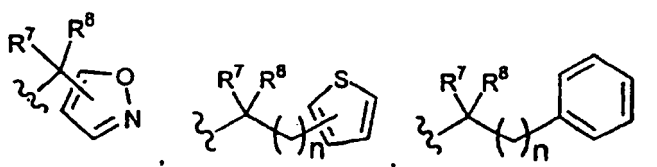
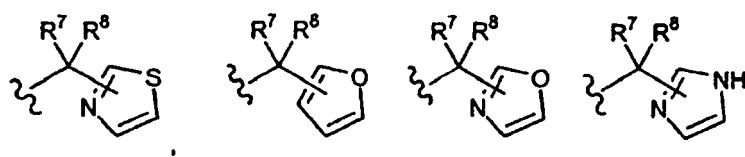
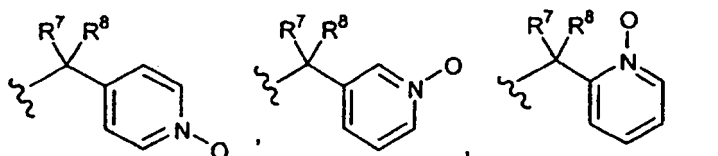
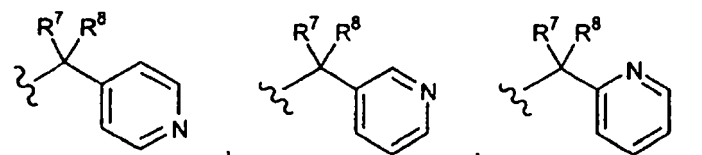


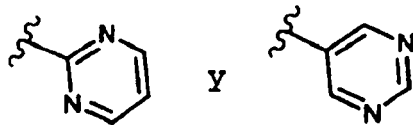
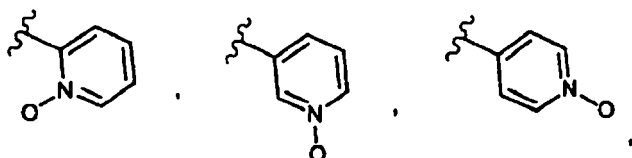
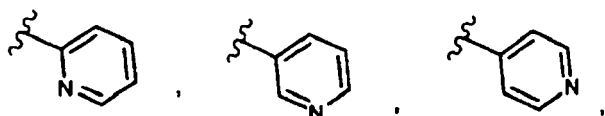
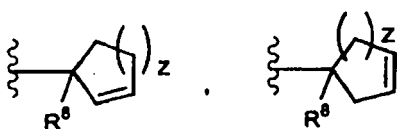
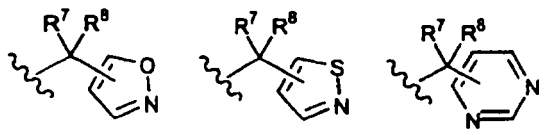
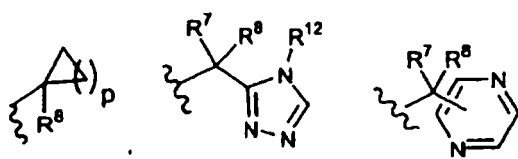






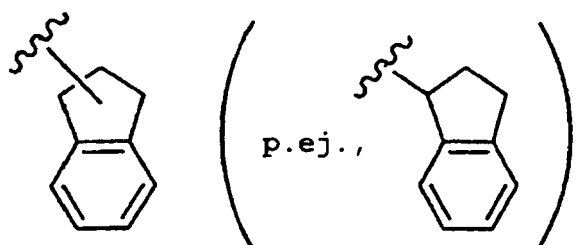
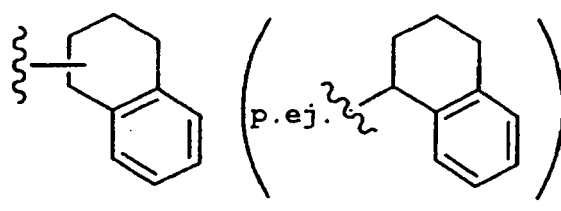
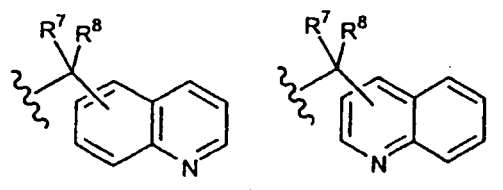
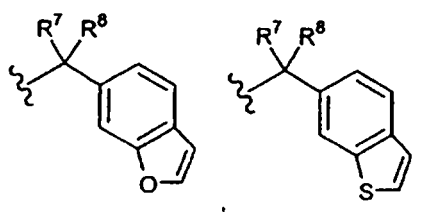
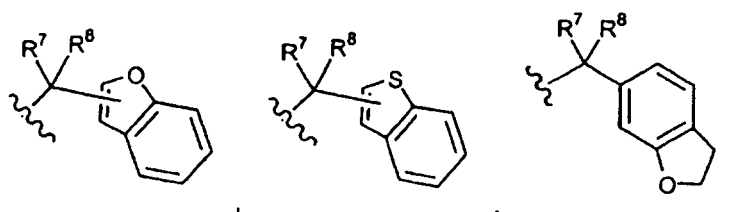
(2)

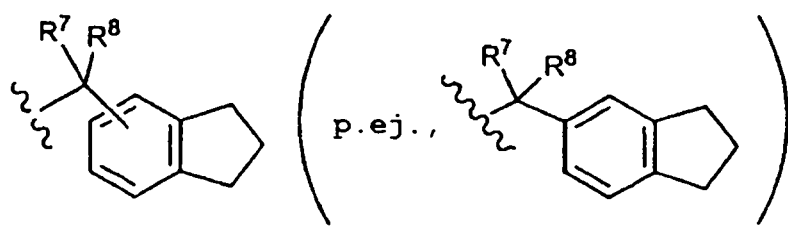




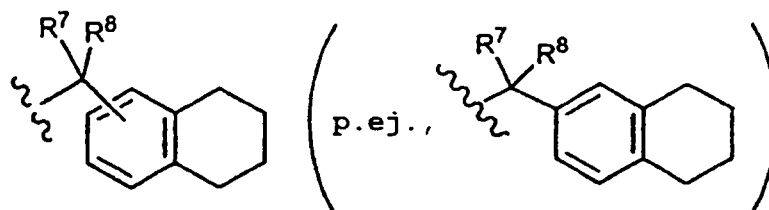
donde los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

(3)



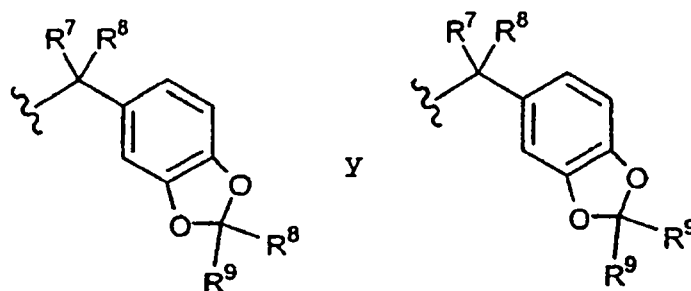


y



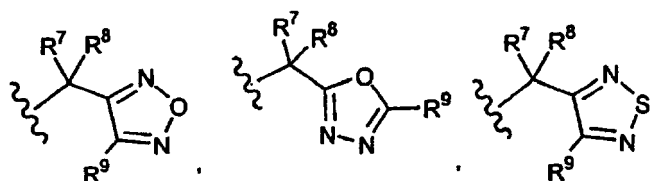
donde uno o ambos de los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

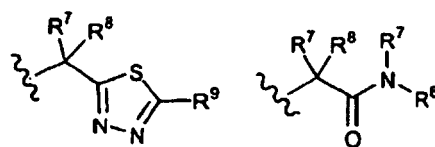
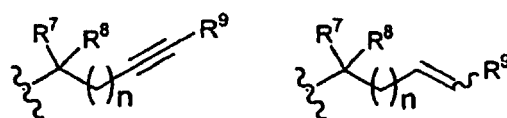
(4)



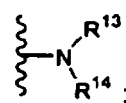
donde los anillos fenólicos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ; y

(5)

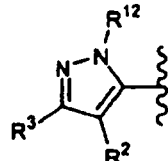
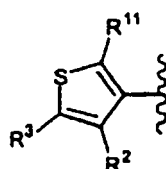
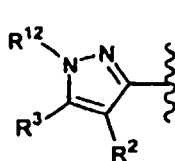
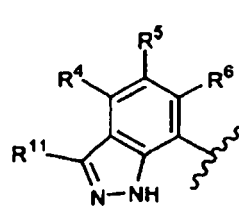
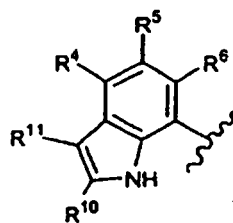
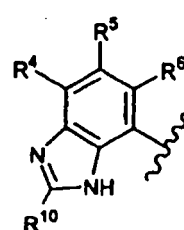
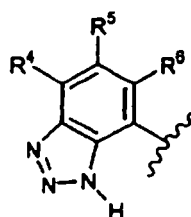
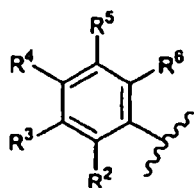


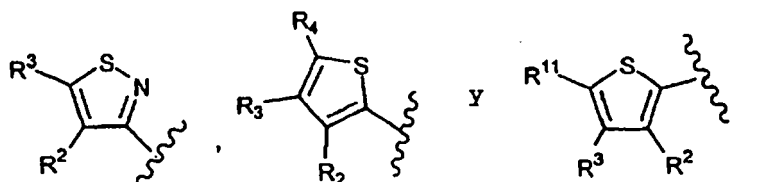
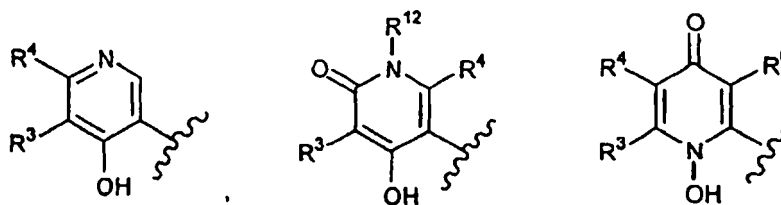
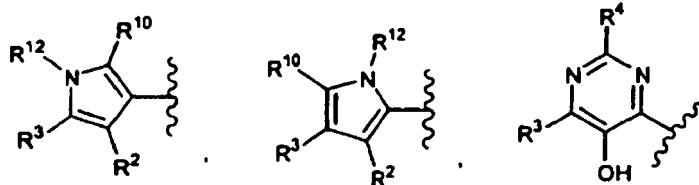


y



B se selecciona del grupo que consiste en





n es de 0 a 6;

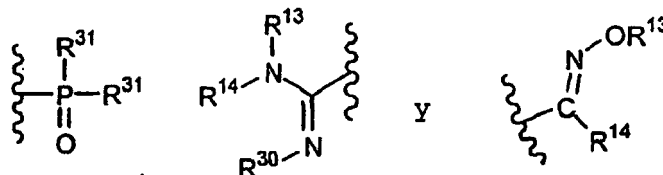
p es de 1 a 5;

X es O, NR¹⁸, o S;

Z es de 1 a 3;

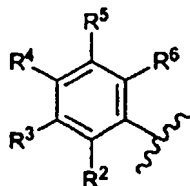
R² se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, -C(O)OH, -SH, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHC(O)R¹³, -NHSO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³R¹⁴, d-C(O)NR¹³R¹⁴, -C(O)NHR¹³, -C(O)NR¹³OH, -S(O₂)OH, -OC(O)R¹³, un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida no sustituido, y un grupo heterocíclico con funcionalidad ácida 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;

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₍₀₎NR¹³R¹⁴, -SO₍₀₎R¹³, -C(O)NR¹³OR¹⁴, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido,

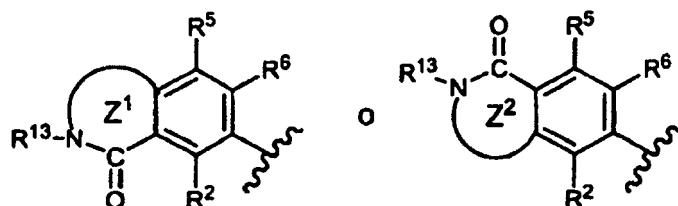


donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R⁹; y donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste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

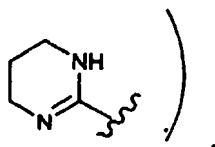
R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos en el sustituyente fenílico B



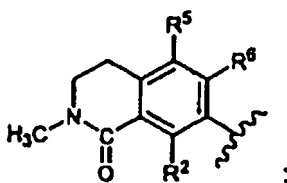
forman un anillo fusionado de fórmula:



(preferiblemente Z^1) 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 Z^1 o Z^2 un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR^{18} ; 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, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halógeno, y un grupo heterocicloalqueno (es decir, un grupo heterocíclico que tiene al menos un, y preferiblemente uno, enlace doble en un anillo, p. ej.,



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



cada R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, 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 R^9 ; 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 R^9 ;

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, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, alquino, alqueno, y cicloalqueno; y donde hay uno o más (p. ej., 1 a 6) el sustituyentes en dichos grupos R^7 y R^8 sustituidos, donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- halógeno,
- $-CF_3$,

c) $-\text{COR}^{13}$,

d) $-\text{OR}^{13}$,

5 e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

f) $-\text{NO}_2$,

g) $-\text{CN}$,

10

h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,

i) $-\text{Si}(\text{alquilo})_3$, donde cada alquilo se selecciona independientemente,

15

j) $-\text{Si}(\text{arilo})_3$, donde cada arilo se selecciona independientemente,

k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, donde cada R^{13} se selecciona independientemente,

l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

20

m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

25

o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,

q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

30

r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, y

s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

35

(fluoroalquilo es un ejemplo no limitante de un grupo alquilo que está sustituido con halógeno);

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) $-\text{R}^{13}$,

40

b) halógeno,

c) $-\text{CF}_3$,

45

d) $-\text{COR}^{13}$,

e) $-\text{OR}^{13}$,

f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

50

g) $-\text{NO}_2$,

h) $-\text{CN}$,

55

i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

60

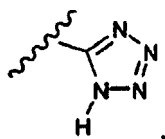
l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,

m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

65

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

o)



p) alquilo sustituido con uno o más (p. ej., uno) grupos $-OH$ (p. ej., $-(CH_2)_qOH$, donde q es 1-6, usualmente de 1 a 2, y preferiblemente 1),

q) alquilo sustituido con uno o más (p. ej., uno) grupos $-NR^{13}R^{14}$ (p. ej., $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, donde q es 1-6, usualmente de 1 a 2, y preferiblemente 1), y

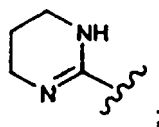
r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (p. ej., R^{13} es H y R^{14} es alquilo, tal como metilo);

cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{13} , (p. ej., hidrógeno y alquilo (p. ej., alquilo C_1 a C_6 , tal como metilo)), halógeno, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ y ciano;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, $-C(O)OR^{13}$, 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 R^{12} sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

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, $-CF_3$, $-OH$, alcoxi, arilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, halógeno, y $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; o

R^{13} y R^{14} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos $-C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-SO_2NR^{13}R^{14}$ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros), conteniendo opcionalmente dicho anillo un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S y NR^{18} ; donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R^{13} y R^{14} ciclados (es decir, hay de 1 a 3 sustituyentes en el anillo formado cuando los grupos 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, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halógeno, y un grupo heterocicloalqueno (es decir, un grupo heterocíclico que tiene al menos un, y preferiblemente uno, enlace doble en un anillo, p. ej.,



cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R^{17} se selecciona del grupo que consiste en: $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ cicloalquilo, y $-SO_2$ heteroarilo;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

cada R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo;

R^{30} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, o $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H;

cada R^{31} 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 R^{31} sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y $-CF_3$;

ES 2 321 186 T3

cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y cicloalquilo;

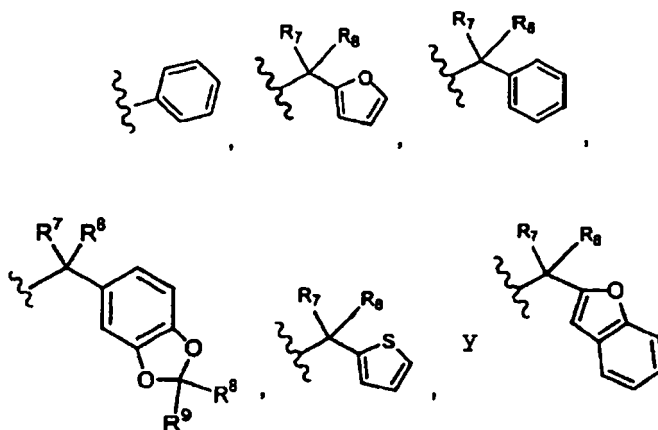
g es 1 o 2 (preferiblemente 1); y

t es 0, 1 o 2.

Para los compuestos de fórmula IA, cuando R^3 es $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (p. ej., $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$), preferiblemente R^{13} y R^{14} 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) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y (2) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ donde R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes grupos alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

Para los compuestos de fórmula IA, cuando R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, preferiblemente R^{13} y R^{14} 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 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ donde cada R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes grupo alquilo, p. ej., el mismo grupo alquilo, tal como, por ejemplo $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

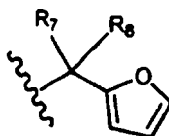
Para los compuestos de fórmula IA el sustituyente A se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en:



sustituido o no sustituido:

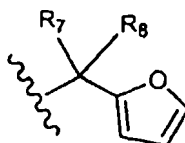
donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo (p. ej., grupos alquilo C_1 a C_3) donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, alquilo (p. ej., C_1 a C_4 alquilo) y cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo), y R^8 es H. Más preferiblemente el anillo de furano está sustituido.

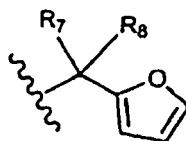
Para los compuestos de fórmula IA el sustituyente A es incluso más preferiblemente:



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, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, etilo, isopropilo, t-butilo y ciclopropilo, y R^8 es H. Aún más preferiblemente el anillo de furano está sustituido.

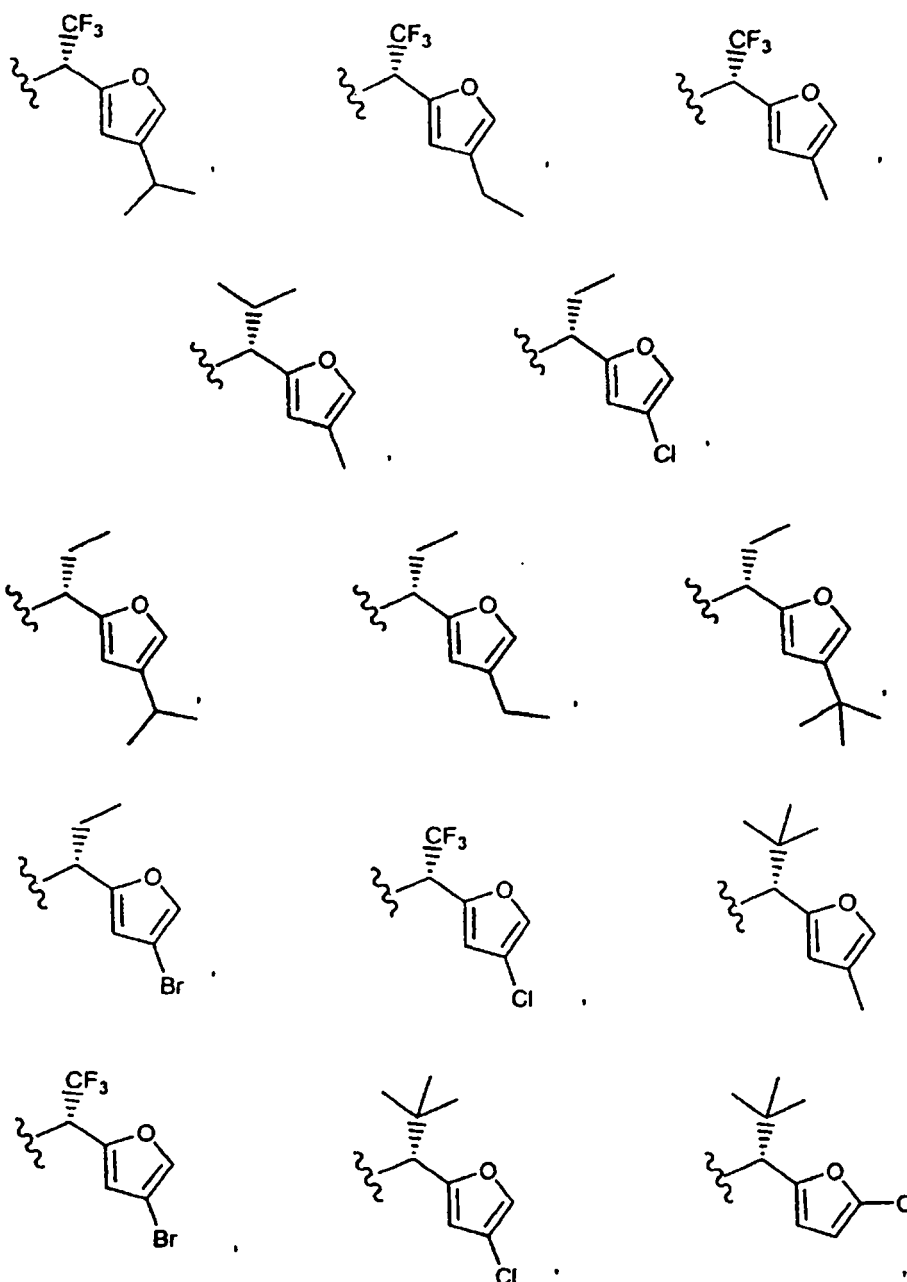
ES 2 321 186 T3

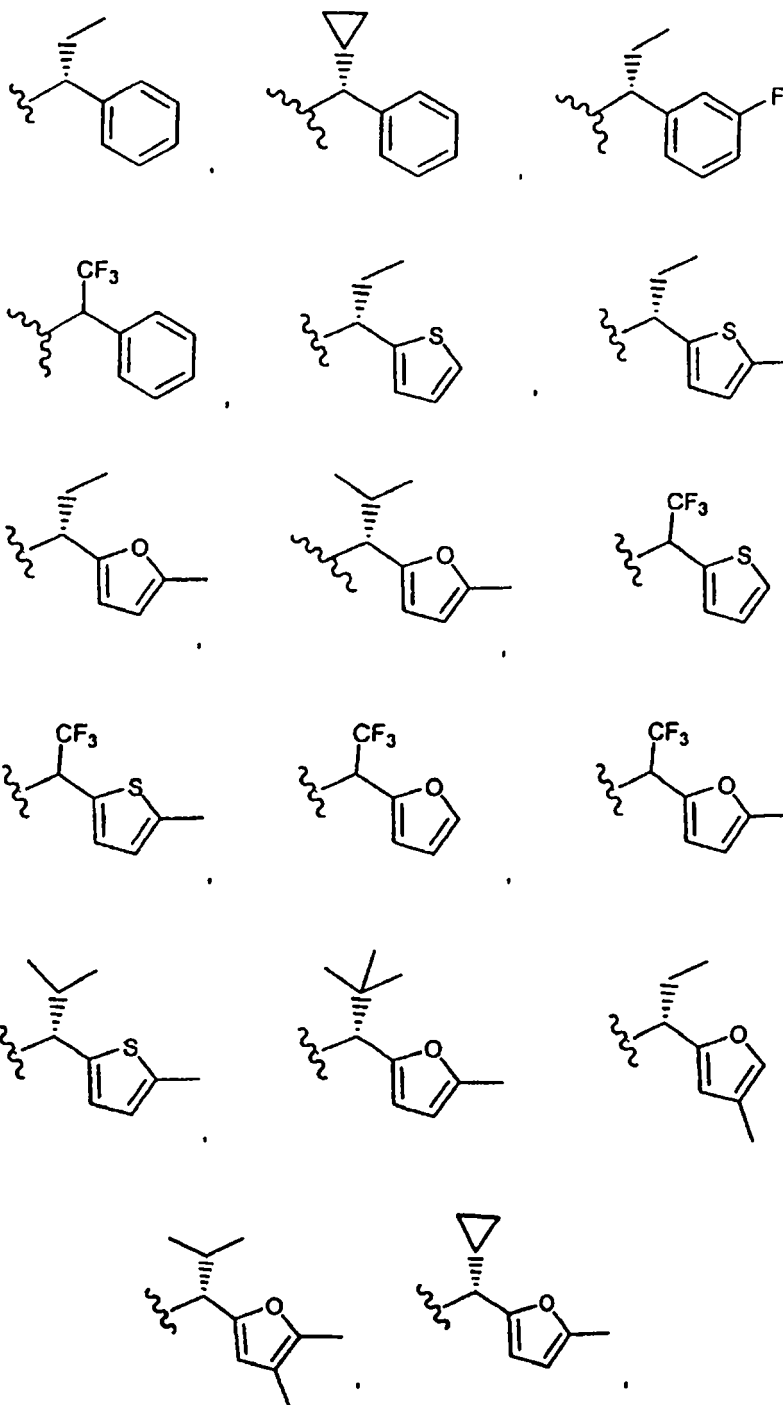
Para los compuestos de fórmula IA sustituyente A es incluso aún más preferiblemente:

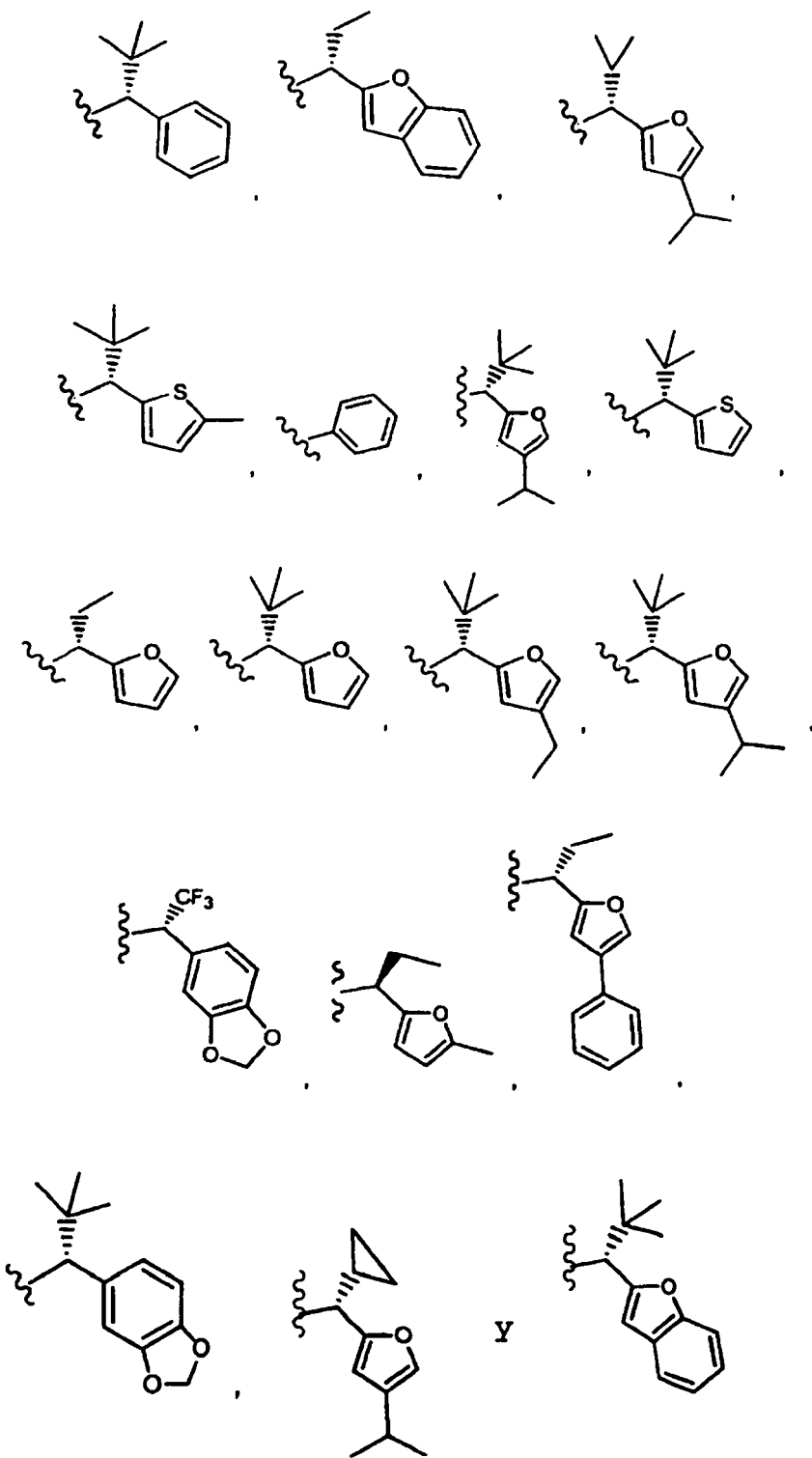


donde el anillo de furano está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: etilo, isopropilo y t-butilo, y R^8 es H.

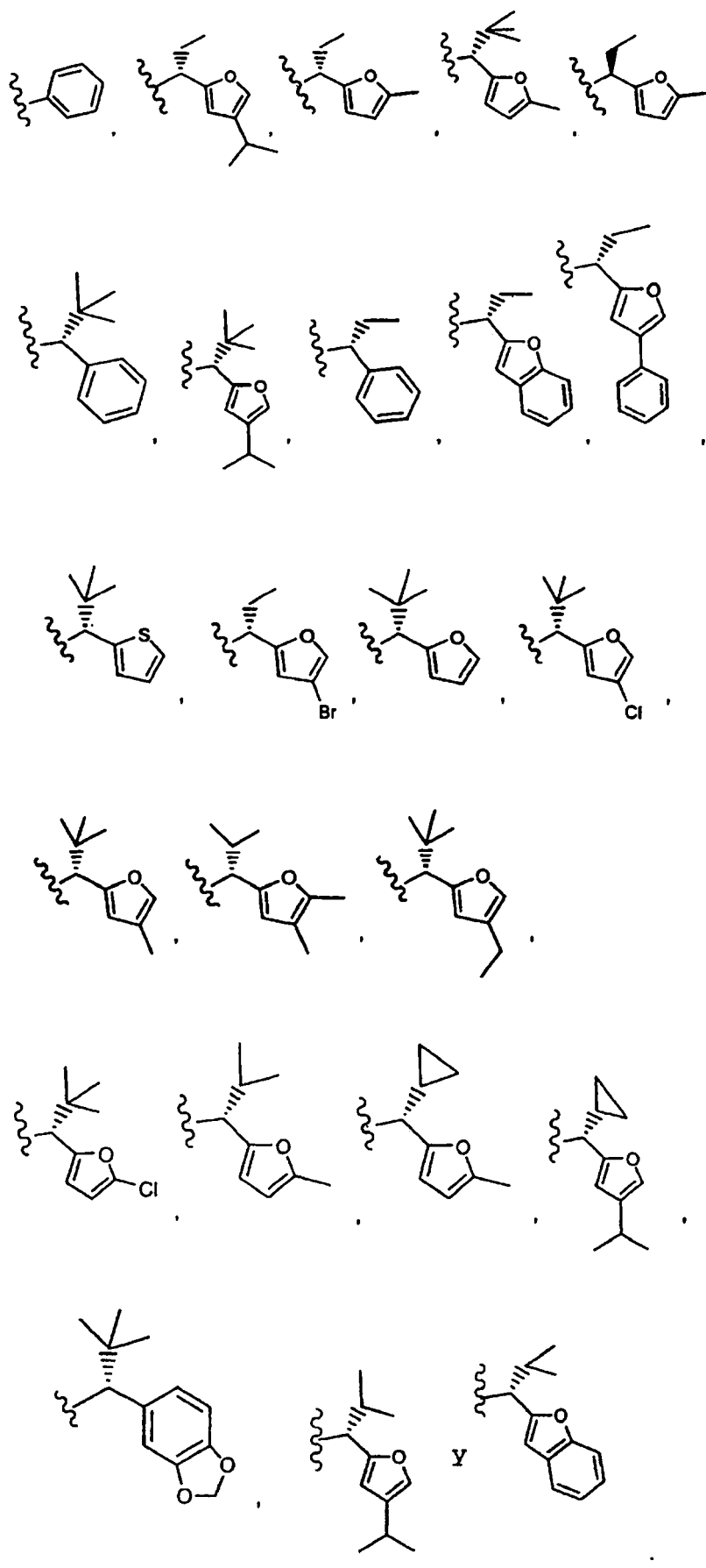
Los ejemplos del sustituyente A en la fórmula IA incluyen, pero no están limitados a:

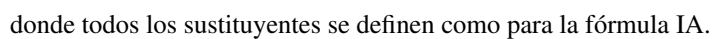
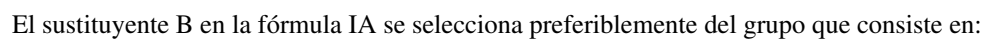
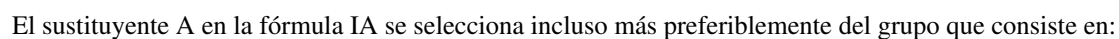






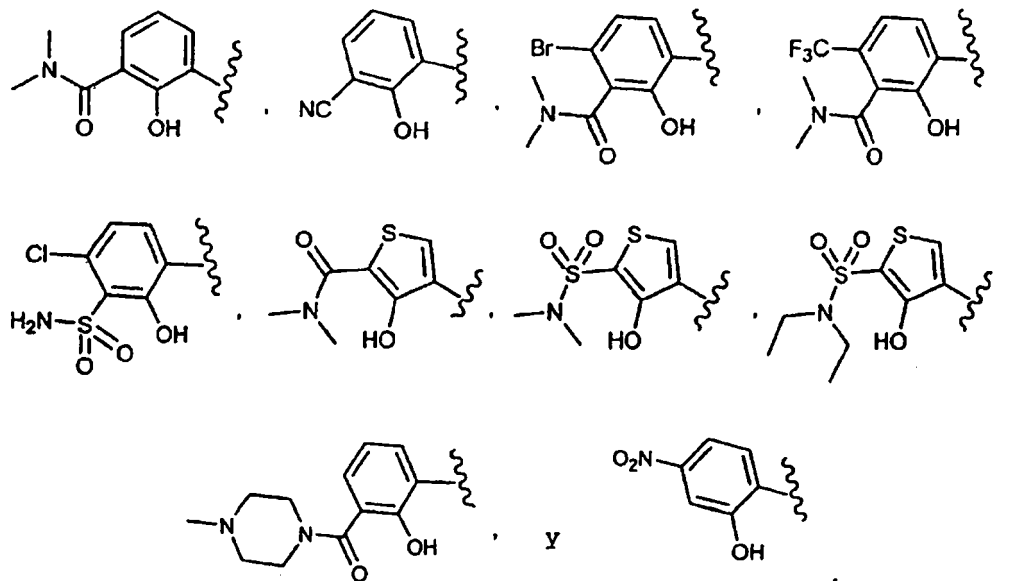
El sustituyente A en la fórmula IA se selecciona muy preferiblemente del grupo que consiste en:



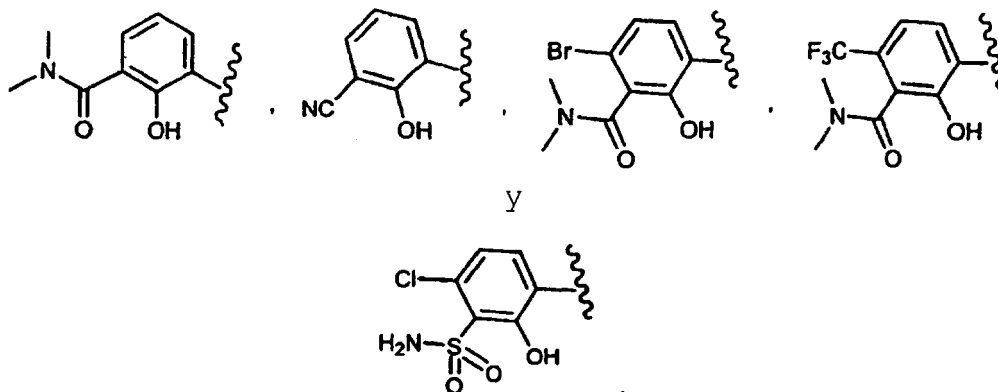


ES 2 321 186 T3

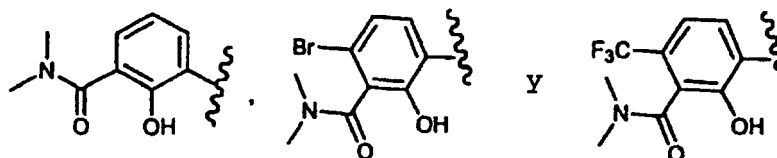
El sustituyente B en la fórmula IA se selecciona muy preferiblemente del grupo que consiste en:



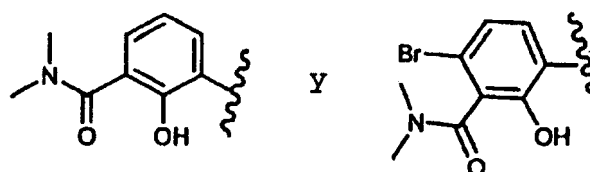
El sustituyente B en la Fórmula IA se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en:



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:



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 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 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, 35 autoinmunidad inducida por fármacos, epidermolisis bullosa adquirida, endometriosis, enfermedades fibróticas, gastritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, enfermedad de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, hipofisitis, púrpura trombocítica idiopática, cistitis intersticial, artritis juvenil, histiocitosis de células de Langerhans, líquen 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 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, mielitis 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, 55 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, hipercap-

nea, hiperinflamación, 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).

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, 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, bronquiolititis, síndrome de bronquiolititis 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 pulmoniae, 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 anfitrión, enfermedad de Graves, enfermedad de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, inflamación inducida por hiperoxia, hipercapnea, hiperinflamación, 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 incluídosmiocarditis viral, miositis, neuropatías (incluidas, por ejemplo, neuropatía por IgA, neuropatía membranosa e neuropatía idiopática), 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 (tales como, por ejemplo, anemias), enfermedad autoinmunitaria asociada al implante de silicón, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso generalizado, trombocitopenia, trombosis, mielitis 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.

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 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 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 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 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.

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

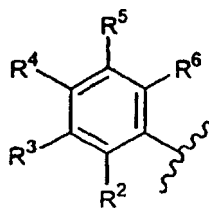
al menos un (p. ej., 1 o 2, o 1) agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: gemcitabina, paclitaxel (Taxol®), 5-Fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida (Citoxano®), temozolomida, taxótero y Vincristina.

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.

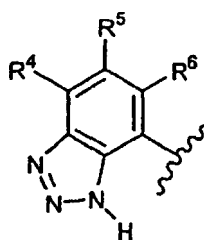
Las realizaciones representativas de los compuestos novedosos de esta invención se describen más abajo. Las realizaciones han sido numeradas con fines referenciales.

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



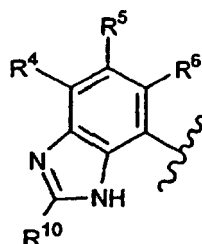
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



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

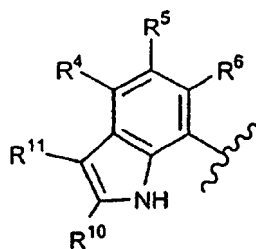
La realización Núm. 3 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:



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

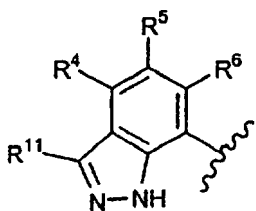
ES 2 321 186 T3

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



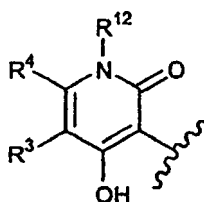
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



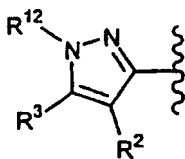
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



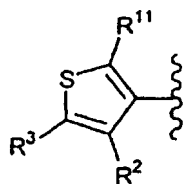
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



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

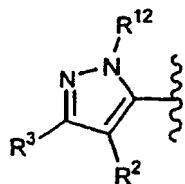
La realización Núm. 8 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:



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

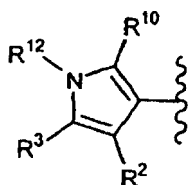
ES 2 321 186 T3

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



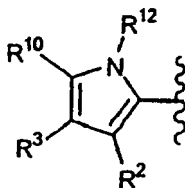
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



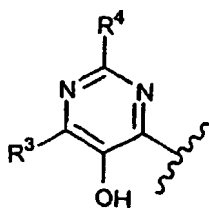
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



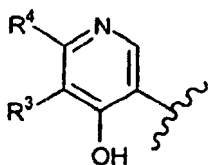
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



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

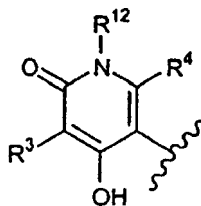
La realización Núm. 13 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde B es:



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

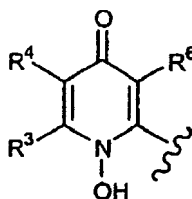
ES 2 321 186 T3

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



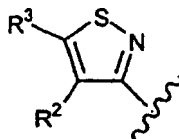
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



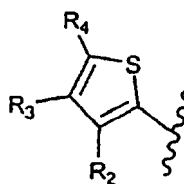
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



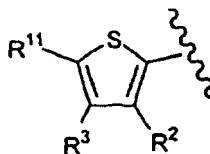
y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



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

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

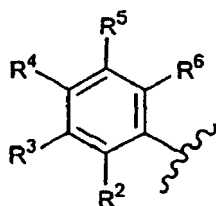


y todos los demás sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

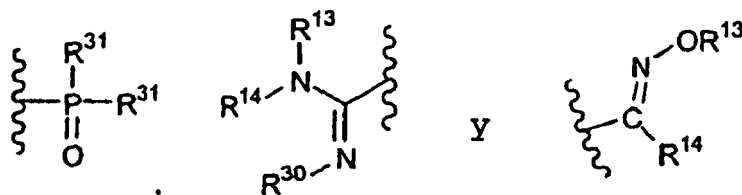
ES 2 321 186 T3

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

(1)

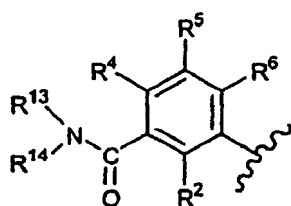


y R^3 para este grupo B se selecciona del grupo que consiste en: $-C(O)NR^{13}R^{14}$,



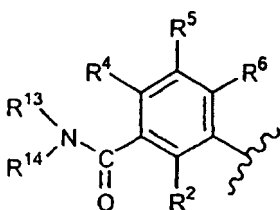
y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



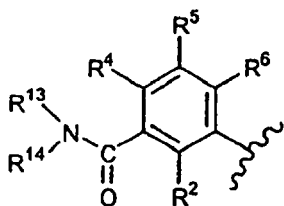
y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



R^{13} y R^{14} 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.

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



donde:

(1) R^2 es $-OH$ y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA, o

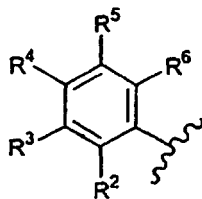
ES 2 321 186 T3

(2) R^2 es -OH, y R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo, que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), o

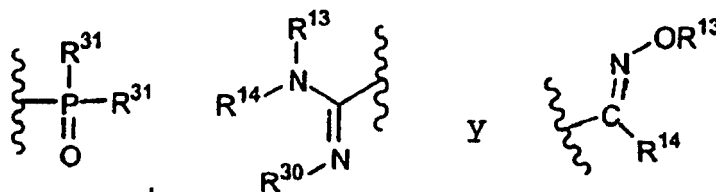
(3) R^2 es -OH, y R^{13} y R^{14} son grupos alquilo iguales o diferentes (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), por ejemplo el mismo grupo alquilo, por ejemplo metilo, y

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

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

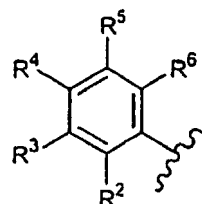


R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

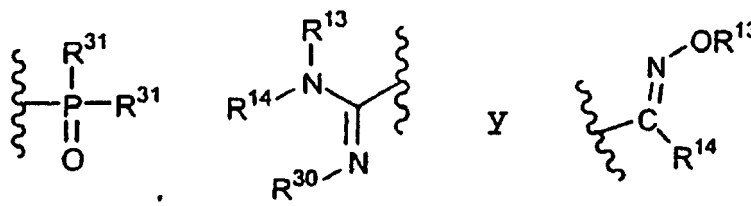


y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



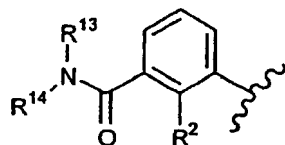
R^3 se selecciona del grupo que consiste en:



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

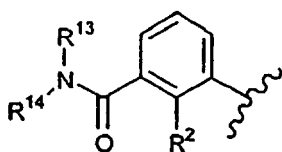
ES 2 321 186 T3

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



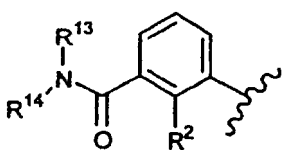
y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



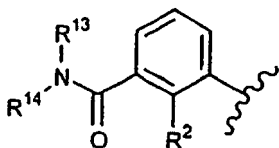
R^2 es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



R^2 se define como para los compuestos de fórmula IA, R^{13} y R^{14} 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, R^{13} y R^{14} son grupos alquilo iguales o diferentes. Asimismo, por ejemplo, R^{13} y R^{14} son el mismo grupo alquilo. Asimismo, por ejemplo, R^{13} y R^{14} son metilo.

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



R^2 es -OH, R^{13} y R^{14} 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, R^{13} y R^{14} son grupos alquilo iguales o diferentes. Asimismo, por ejemplo, R^{13} y R^{14} son el mismo grupo alquilo. Asimismo, por ejemplo, R^{13} y R^{14} son metilo.

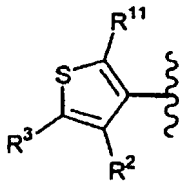
La realización Núm. 29 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B se describe como en la realización Núm. 23, R^4 es H, R^5 es H, R^6 es H, y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA.

La realización Núm. 30 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B se describe como en la realización Núm. 24, R^4 es H, R^5 es H, R^6 es H, y todos los otros sustituyentes se definen como para los compuestos de fórmula IA.

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 R^{13} y R^{14} son cada uno metilo, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

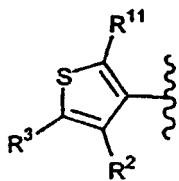
ES 2 321 186 T3

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



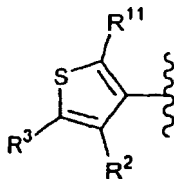
R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



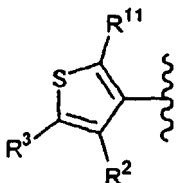
R² es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



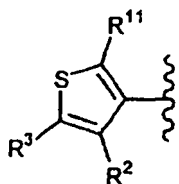
R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



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

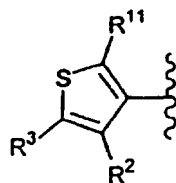
La realización Núm. 36 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



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

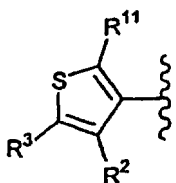
ES 2 321 186 T3

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



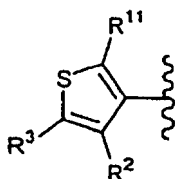
R^2 es -OH, y R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



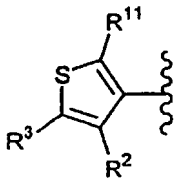
R^2 es -OH, R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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

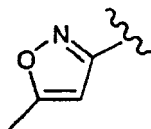


R^2 es -OH, R^3 es $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (p. ej., t es 2), R^{11} es H o metilo (preferiblemente H), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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

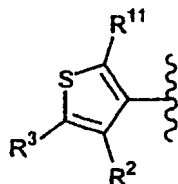


R^2 es -OH, R^3 es $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{11} es H o metilo (preferiblemente H), y R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo y t-butilo), cicloalquilo no sustituido, cicloalquilo sustituido, heteroarilo no sustituido y 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 es



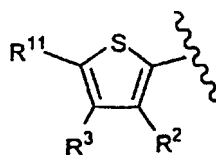
ES 2 321 186 T3

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



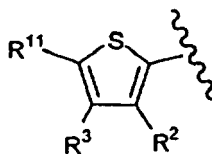
R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), R¹¹ es H o metilo (preferiblemente H), y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, y t-butilo), cicloalquilo no sustituido, y cicloalquilo sustituido, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo R³ es (1)-SO₂NH₂ o (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.

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



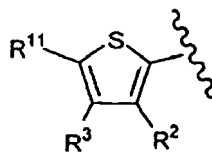
R¹¹ es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



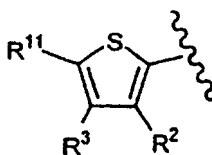
R² es -OH, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



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

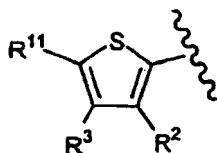
La realización Núm. 45 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



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

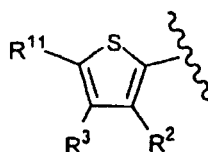
ES 2 321 186 T3

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



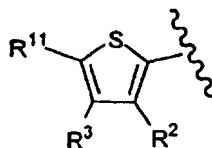
R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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



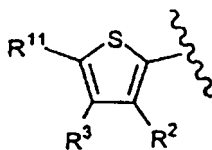
R² es -OH, y R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

La realización Núm. 48 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



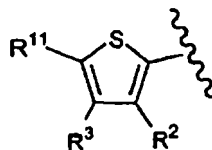
R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

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

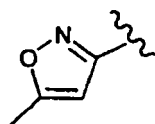


R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (p. ej., t es 2), R¹¹ es H, y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA.

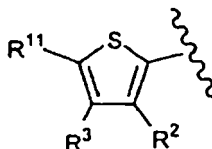
La realización Núm. 50 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:



R² es -OH, R³ es -C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ es H, y R¹³ y R¹⁴ 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 R¹³ o R¹⁴ es alquilo (p. ej., metilo). Un ejemplo de un grupo heteroarilo sustituido es

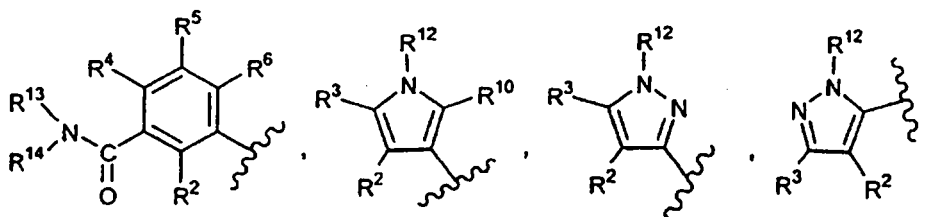


La realización Núm. 51 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B es:

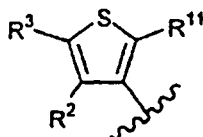


R^2 es -OH, R^3 es $-S(O)_lNR^{13}R^{14}$ (p. ej., l es 2), R^{11} es H, R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, y t-butilo), y todos los otros sustituyentes se definen como en la fórmula IA. Por ejemplo R^3 es (1)- SO_2NH_2 y (2)- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 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 $-SO_2N(CH_3)_2$.

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

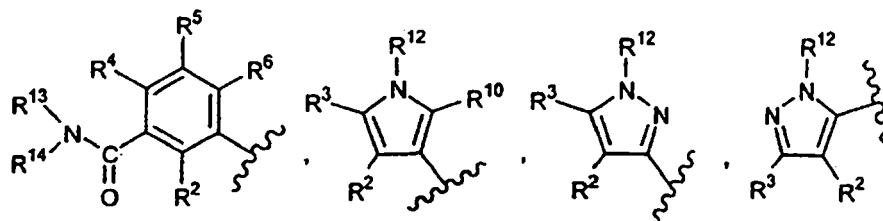


y

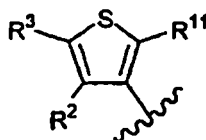


donde R^2 a R^6 y R^{10} a R^{14} se definen como anteriormente para los compuestos de fórmula IA.

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:



y



donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ o $-NHSO_2R^{13}$;

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

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$, halógeno, y $-CF_3$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano;

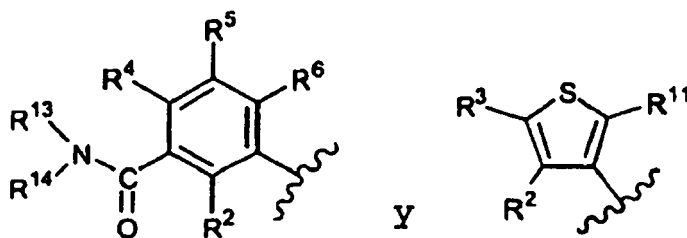
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-CF_3$;

cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: R^{13} , hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-COR^{13}$, $-OR^{13}$, y ciano;

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

R^{13} y R^{14} 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 del grupo que consiste en: O, S o NR^{18} ; donde R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$; 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, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 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.

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



donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ y $-NHSO_2R^{13}$;

R^3 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 $-C(O)OR^{13}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano; y

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

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

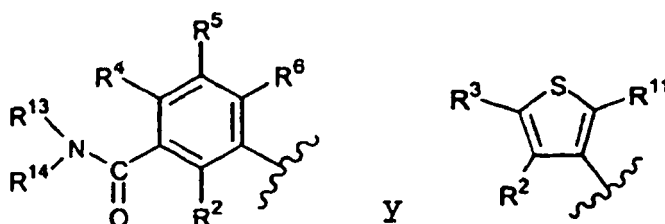
cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

R^{13} y R^{14} 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 NR^{18} donde R^{18} se selecciona entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$, 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 R^{13} y R^{14} ciclados sustituidos (es decir, 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, hidroxi alquilo, alcoxi, alcóxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 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.

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, $-NHC(O)R^{13}$ y $-NH SO_2R^{13}$;

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, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$ o $-CF_3$;

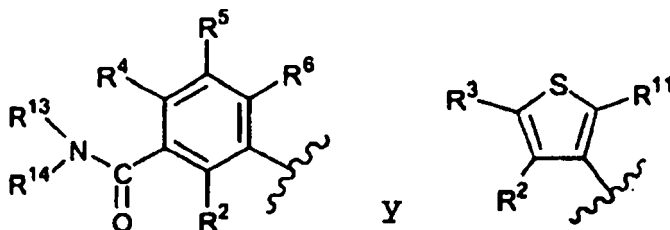
R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano; y

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

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 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:

R^2 es $-OH$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-SO_2NR^{13}R^{14}$ y $-CONR^{13}R^{14}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CH_3$ y $-CF_3$;

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

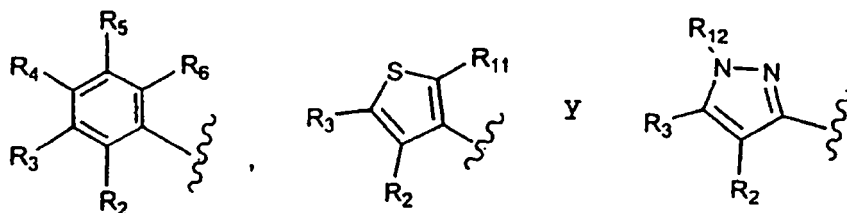
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CH_3$ y $-CF_3$;

R^{11} es H; y

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).

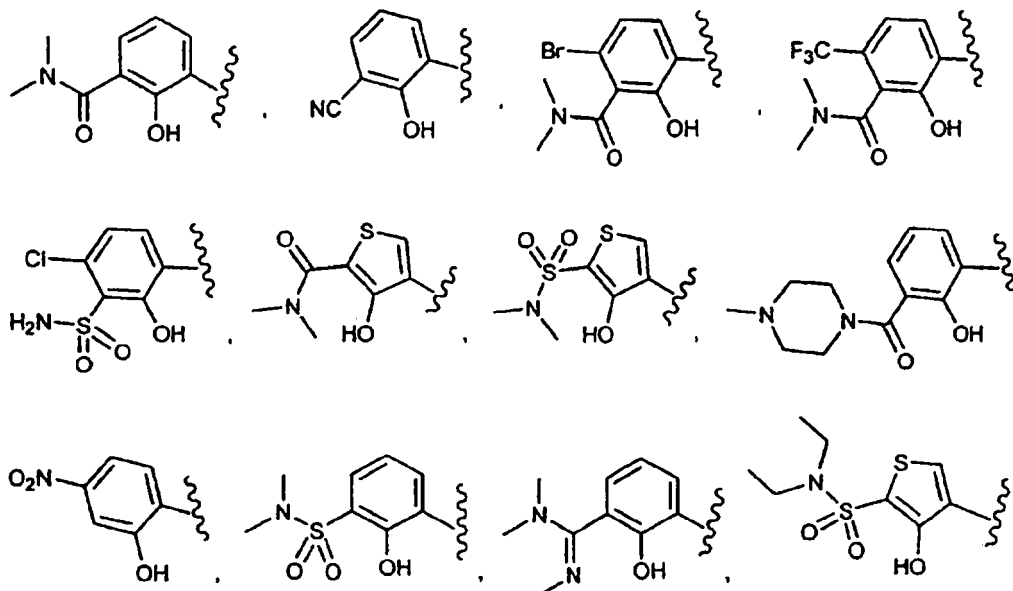
ES 2 321 186 T3

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

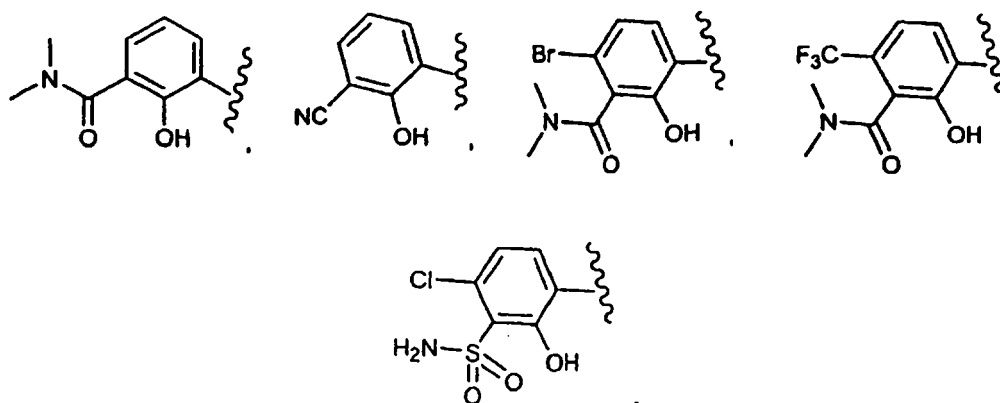


donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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

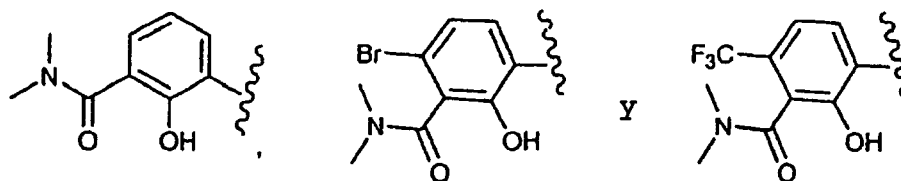


La realización Núm. 59 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

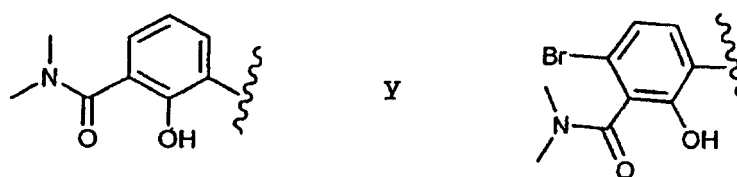


ES 2 321 186 T3

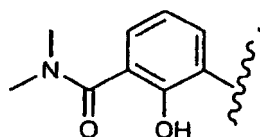
La realización Núm. 60 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



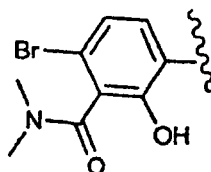
La realización Núm. 61 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:



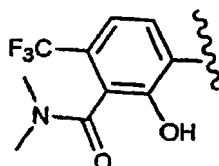
La realización Núm. 62 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B es:



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



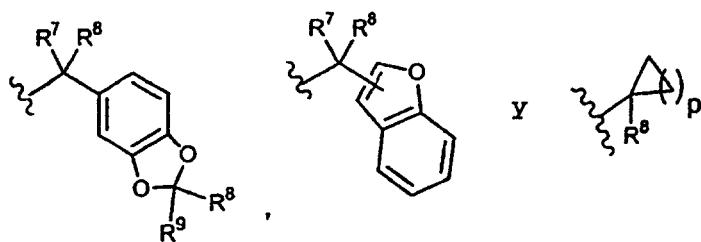
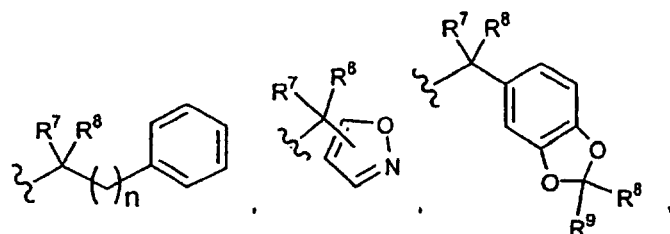
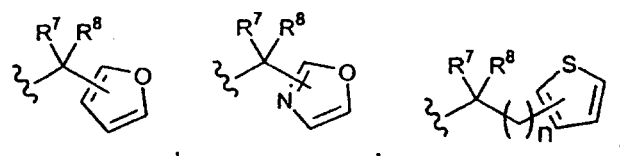
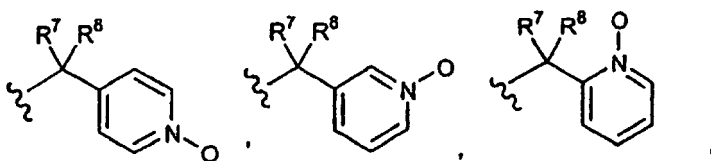
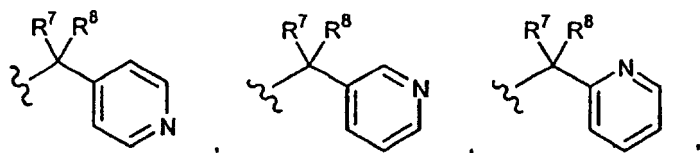
La realización Núm. 64 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente B es:



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

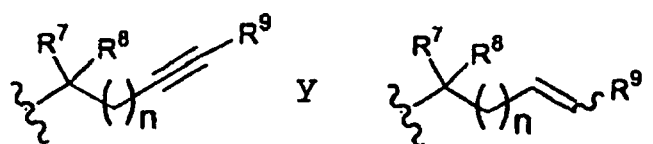
el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



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

(b)

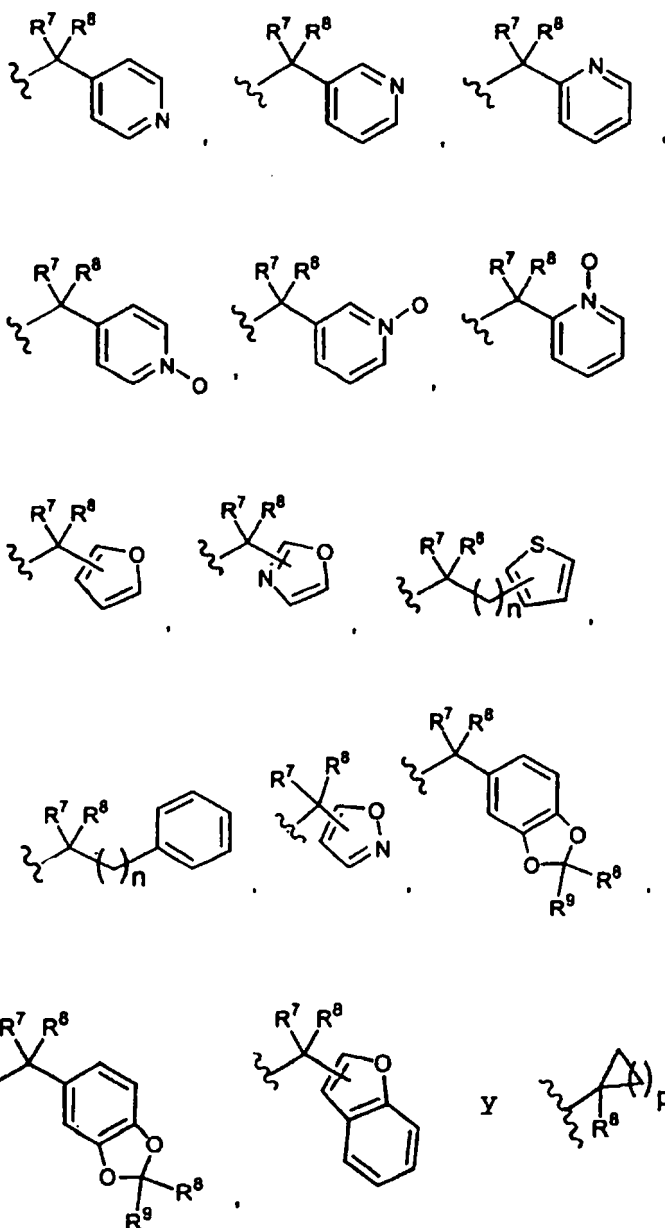


donde en (a) y (b): cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, arilalquilo no sustituido o sustituido, heteroarilalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido o sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, fluoroalquilo, alquínilo, alquénilo, y cicloalquénilo, donde dichos sustituyentes en dichos grupos R^7 y R^8 sustituidos se seleccionan del grupo que consiste en: a) ciano, b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, e) $-\text{NO}_2$, f) $-\text{CF}_3$, g) $-\text{OR}^{13}$, h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, y k) halógeno; y R^9 se define como en la fórmula IA.

La realización Núm. 66 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente

A se selecciona del grupo que consiste en:

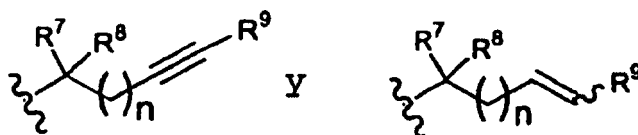
(a)



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, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo,

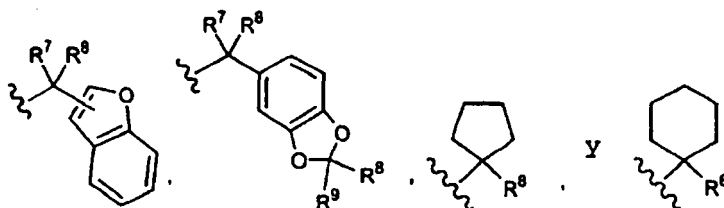
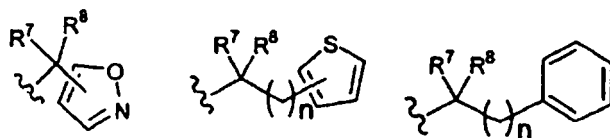
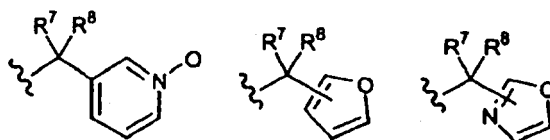
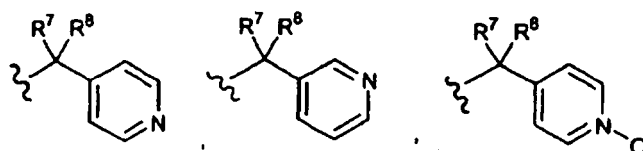
t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tales como, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); y R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; y

(b)



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, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), 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, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; 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, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo).

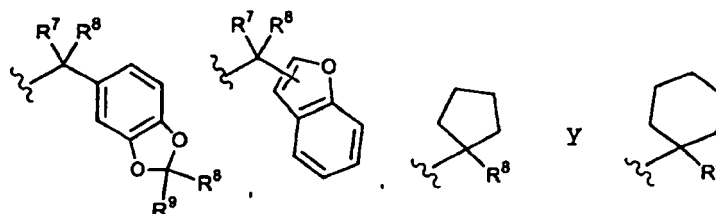
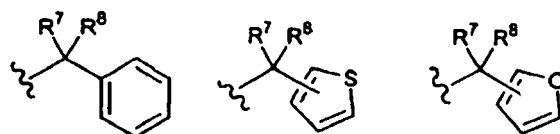
La realización Núm. 67 está dirigida a los compuestos novedosos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



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: H, F, Cl, Br, alquilo, cicloalquilo, y $-\text{CF}_3$; 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, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_3$; y R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo o $-\text{CF}_3$.

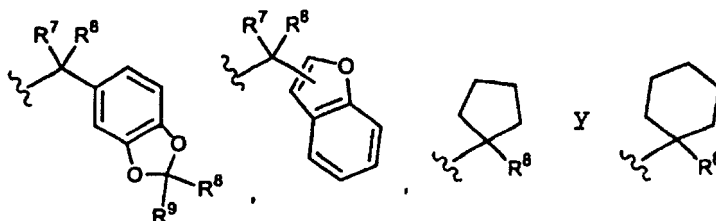
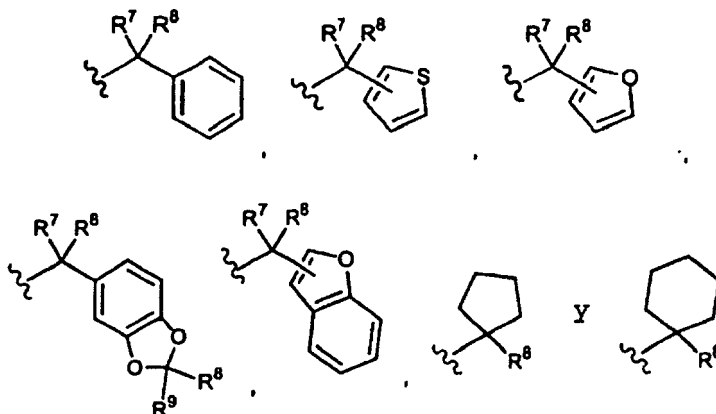
ES 2 321 186 T3

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



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 $-\text{CF}_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H.

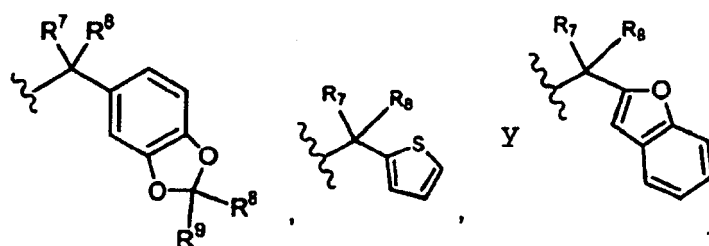
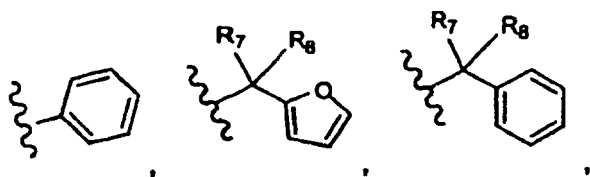
La realización Núm. 69 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



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 $-\text{CF}_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H.

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:

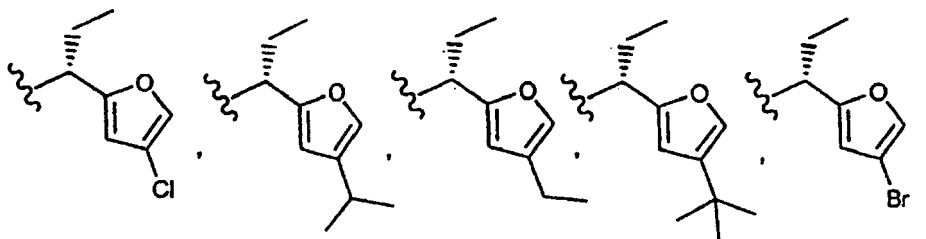
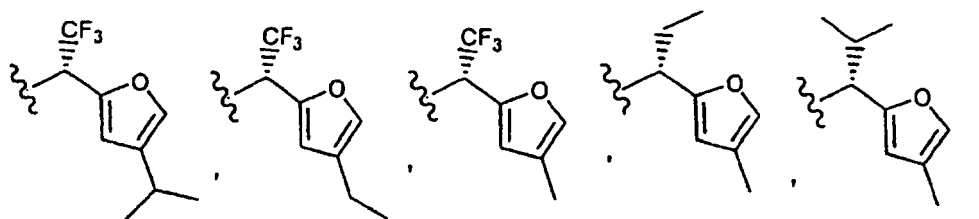


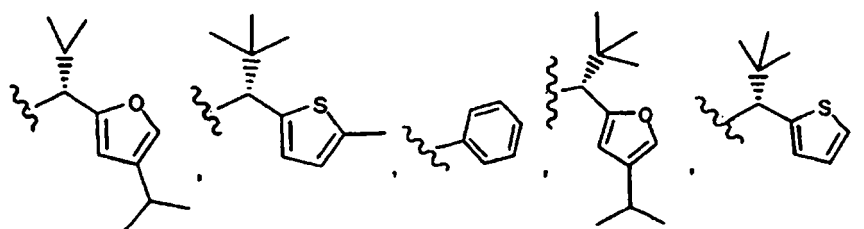
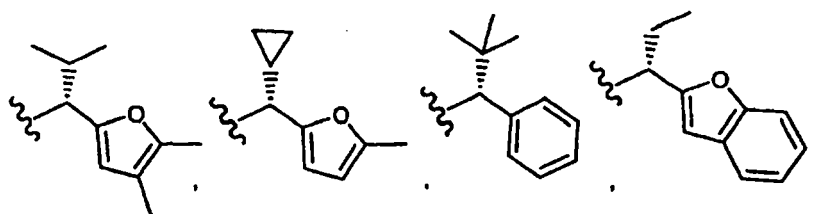
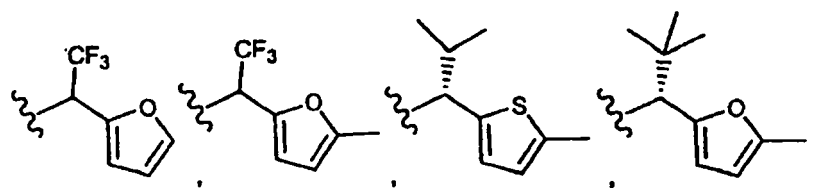
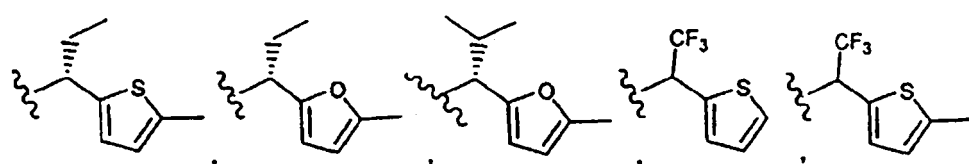
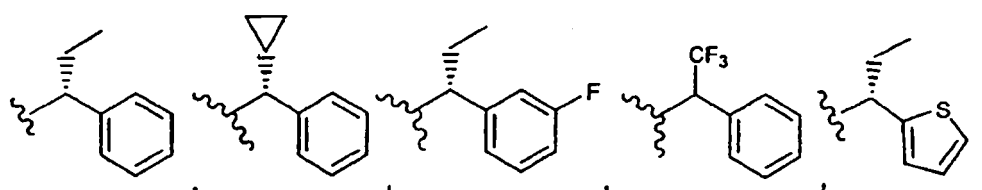
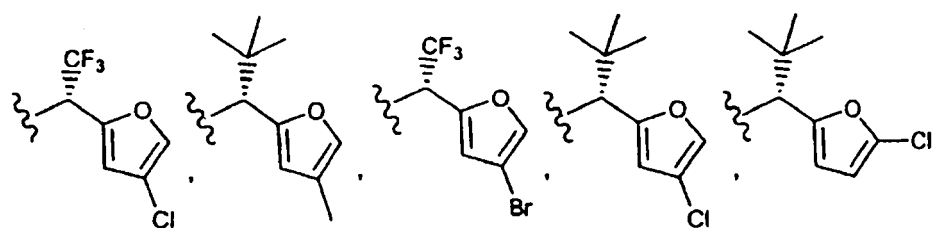
no sustituidos o sustituidos:

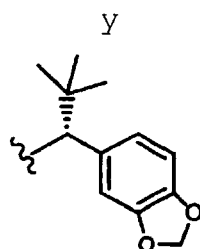
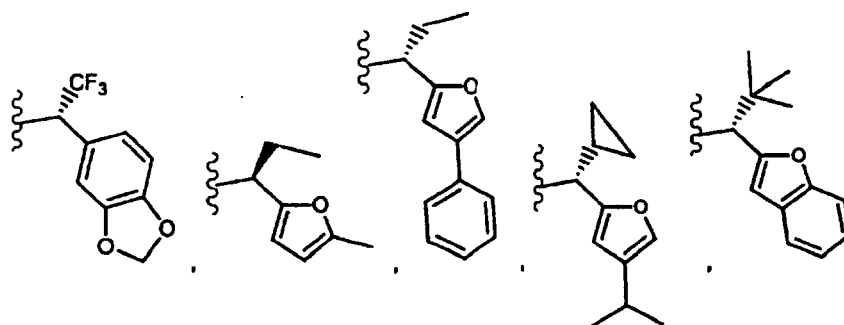
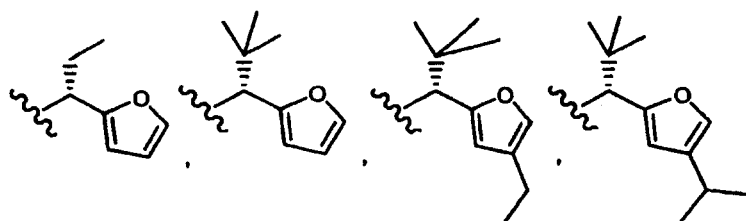
donde todos los sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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

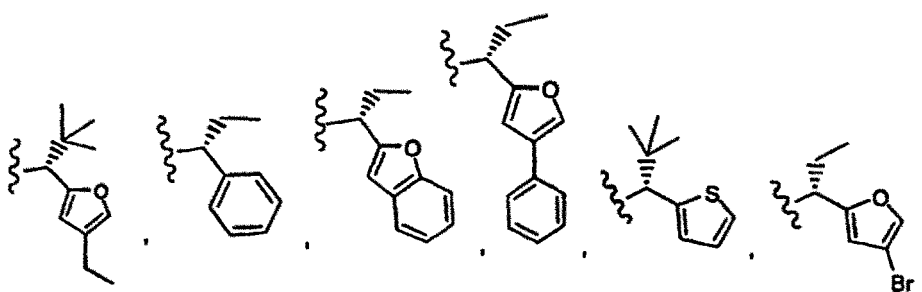
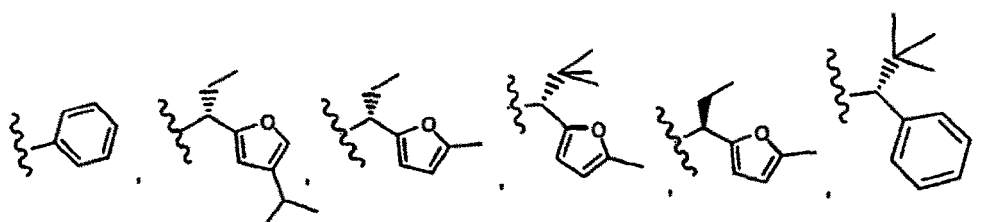
A se selecciona del grupo que consiste en:

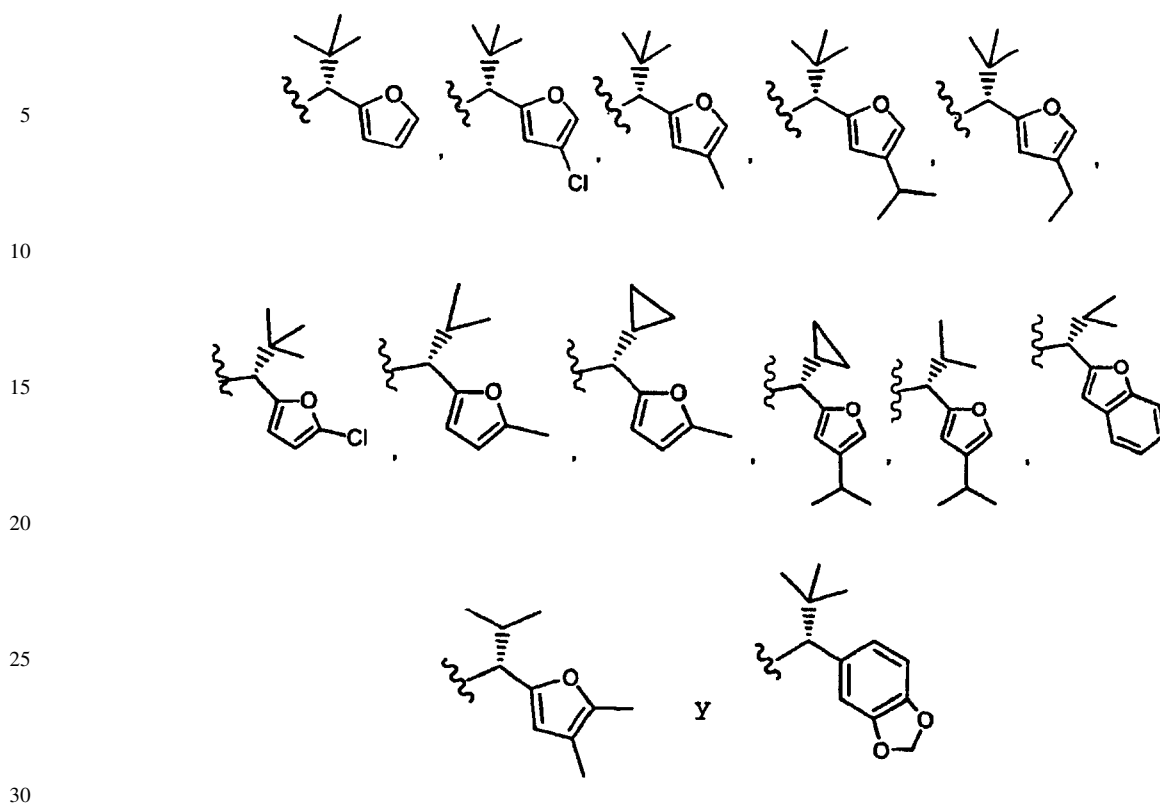




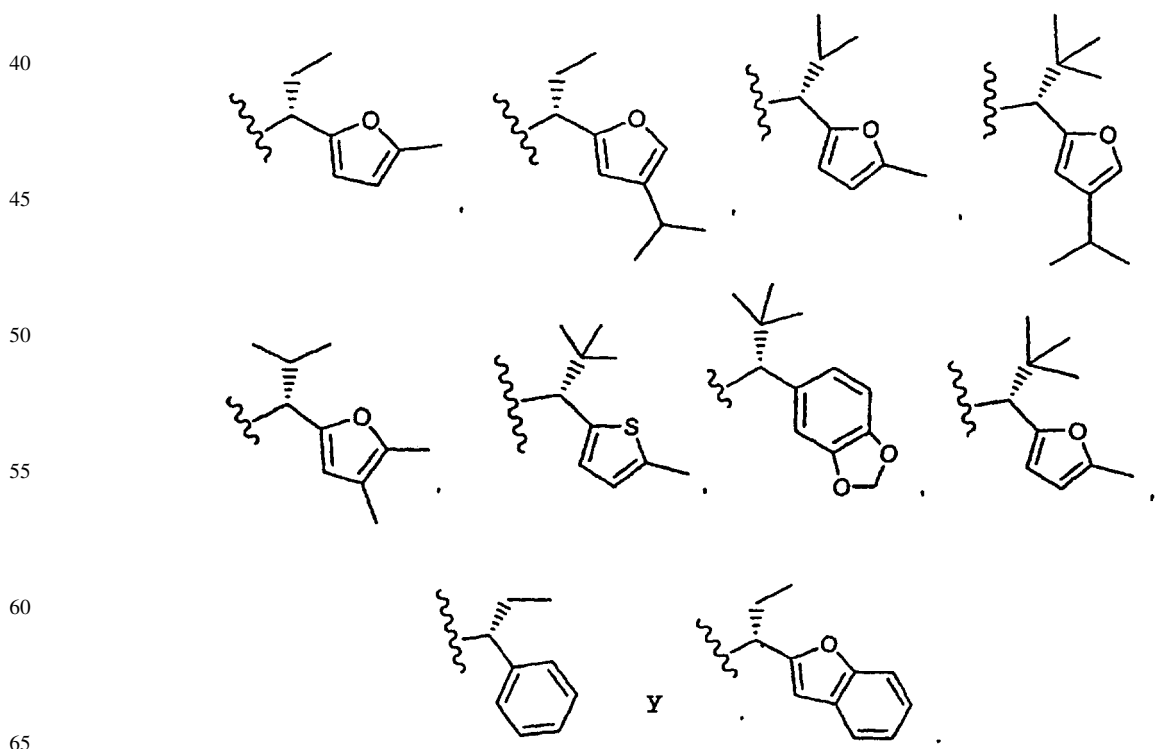


La realización Núm. 72 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



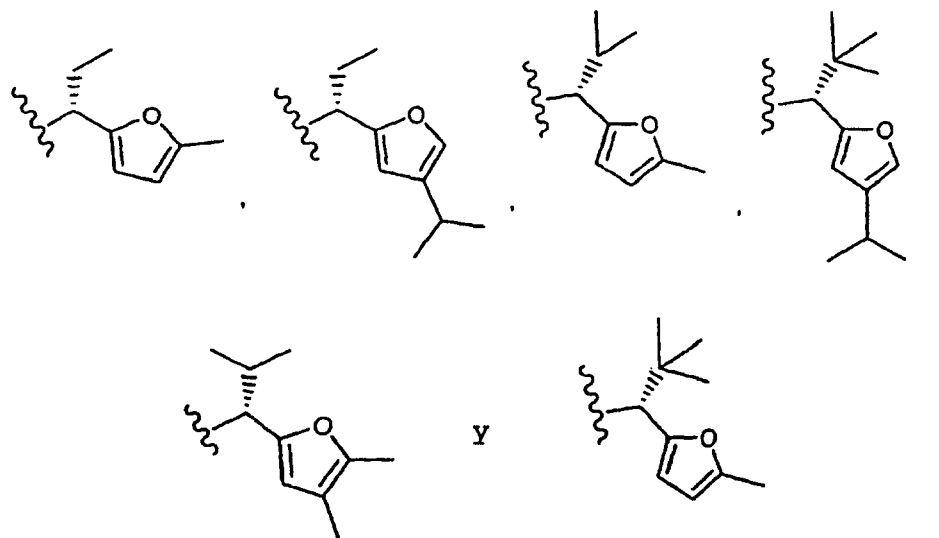


35 La realización Núm. 73 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

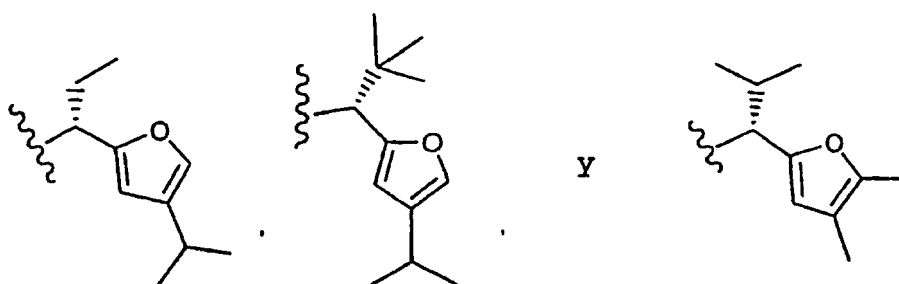


ES 2 321 186 T3

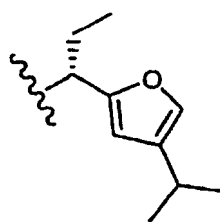
La realización Núm. 74 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



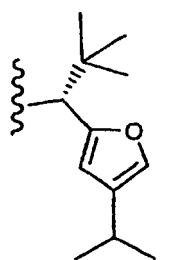
La realización Núm. 75 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:



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



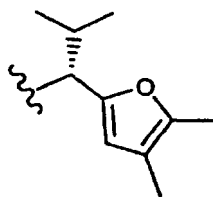
La realización Núm. 77 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A es:



ES 2 321 186 T3

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

5

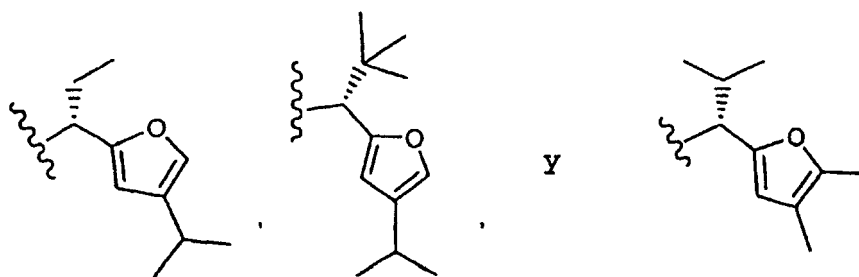


10

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

15

20

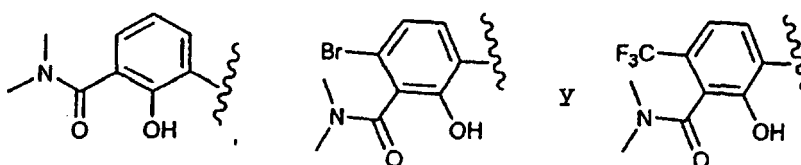


25

30

y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

35

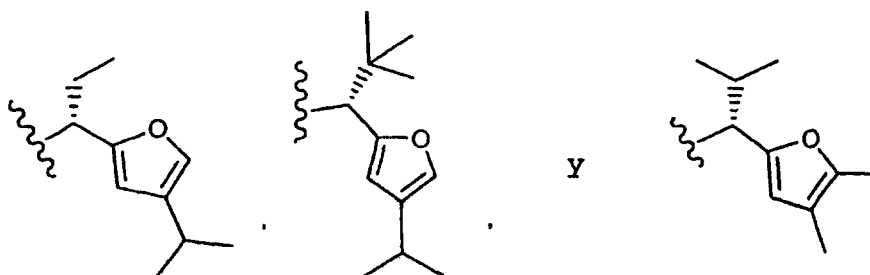


40

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

45

50

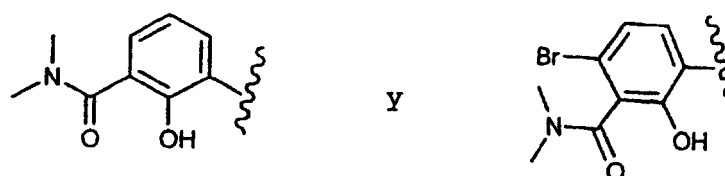


55

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.

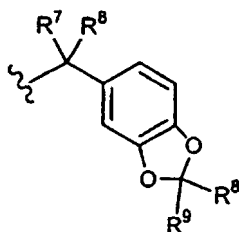
La realización Núm. 82 está dirigida a compuestos novedosos como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1-80 donde g es 1.

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

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.

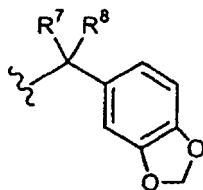
La realización Núm. 85 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A se define como en una cualquiera de las realizaciones Núms. 65 a 78.

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:



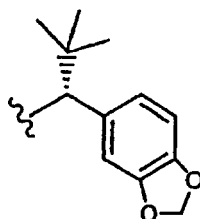
y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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:



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.

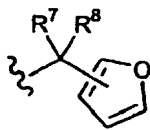
La realización Núm. 88 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A es:



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

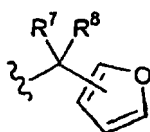
ES 2 321 186 T3

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:



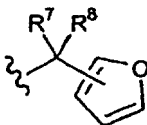
donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido como se ha descrito en la definición de A para la fórmula IA, y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



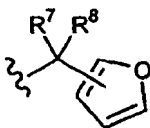
donde el anillo de furano está sustituido y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



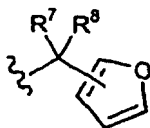
donde el anillo de furano está sustituido con al menos un (p. ej., 1 a 3, o 1 a 2) grupo alquilo y todos los otros sustituyentes se definen como para la fórmula IA.

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



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

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



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

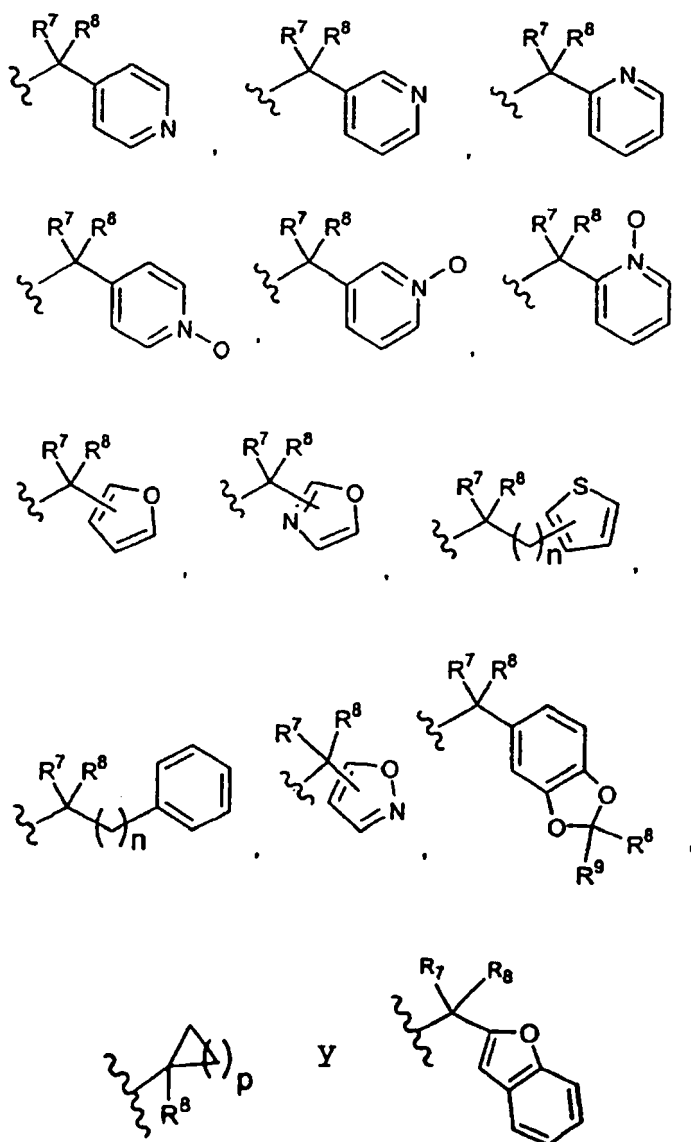
La realización Núm. 94 está dirigida a compuestos novedosos de fórmula IA donde B como se ha descrito en una cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 64, y A se define como en una cualquiera de las realizaciones Núms. 89 a 93, excepto que R^7 y R^8 son iguales o diferentes y cada se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo.

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 R^7 es H, y R^8 es alquilo (p. ej., etilo o t-butilo).

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

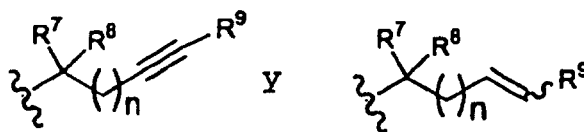
(1) el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona del grupo que consiste en:

(a)



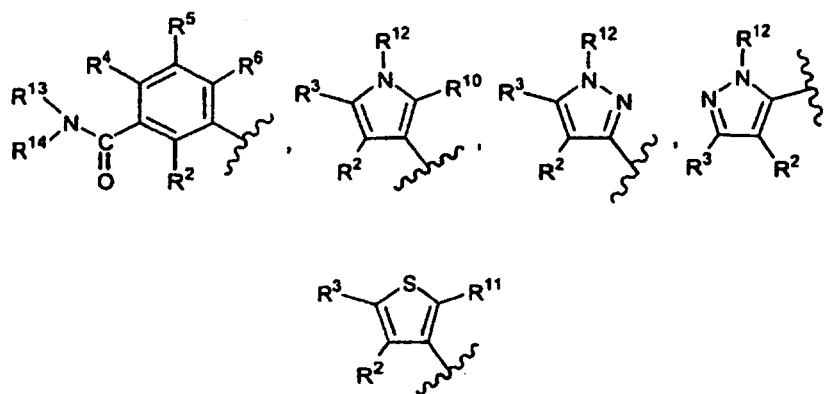
donde los anillos anteriores no están sustituidos o están sustituidos, como se ha descrito para fórmula IA: y

(b)



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, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, 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) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, e) $-\text{NO}_2$, f) $-\text{CF}_3$, g) $-\text{OR}^{13}$, h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, y k) halógeno; y R^9 se define como en la fórmula IA; y

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

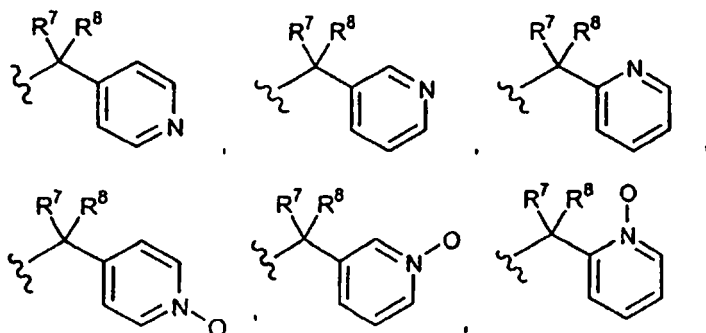


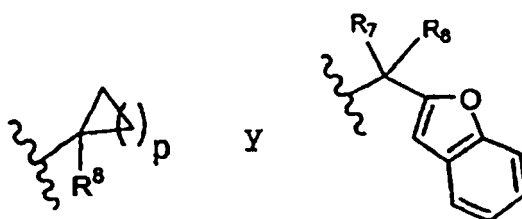
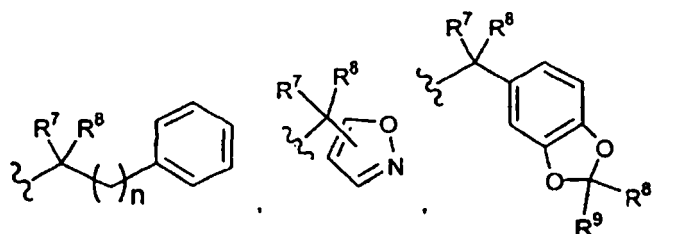
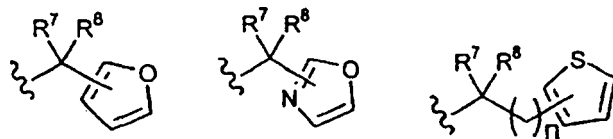
donde R^2 a R^6 y R^{10} a R^{14} se definen como anteriormente para los compuestos novedosos de fórmula IA.

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

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

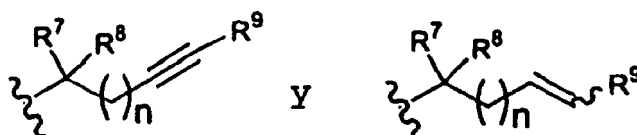
(a)





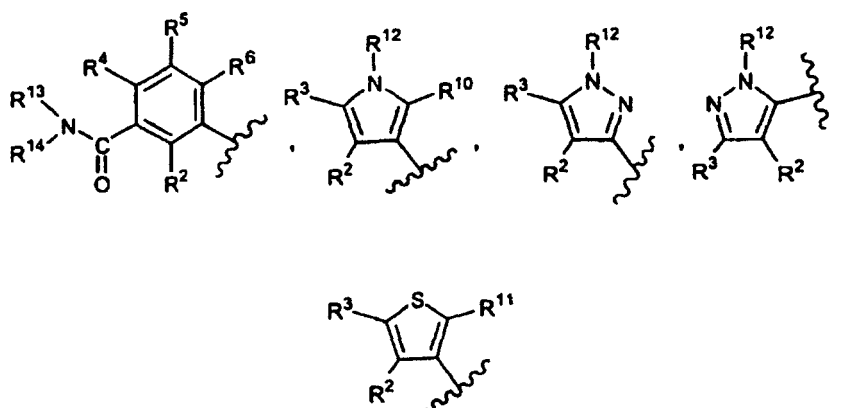
donde los anillos anteriores no están sustituidos, o los anillos anteriores están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, alquilo, cicloalquilo, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; cada R^7 y R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (p. ej., metilo, etilo, t-butilo, e isopropilo), fluoroalquilo (tal como, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), 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, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; y

(b)



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 (tales como, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), 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, $-\text{CF}_3$, ciano, $-\text{OCH}_3$, y $-\text{NO}_2$; 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, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{CH}_3$), cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo, y ciclohexilo), y cicloalquilalquilo (p. ej., ciclopropilmetilo); y

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



donde

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ o y $-NHSO_2R^{13}$;

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

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-NO_2$, ciano, $-CH_3$, halógeno, y $-CF_3$;

10 R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano;

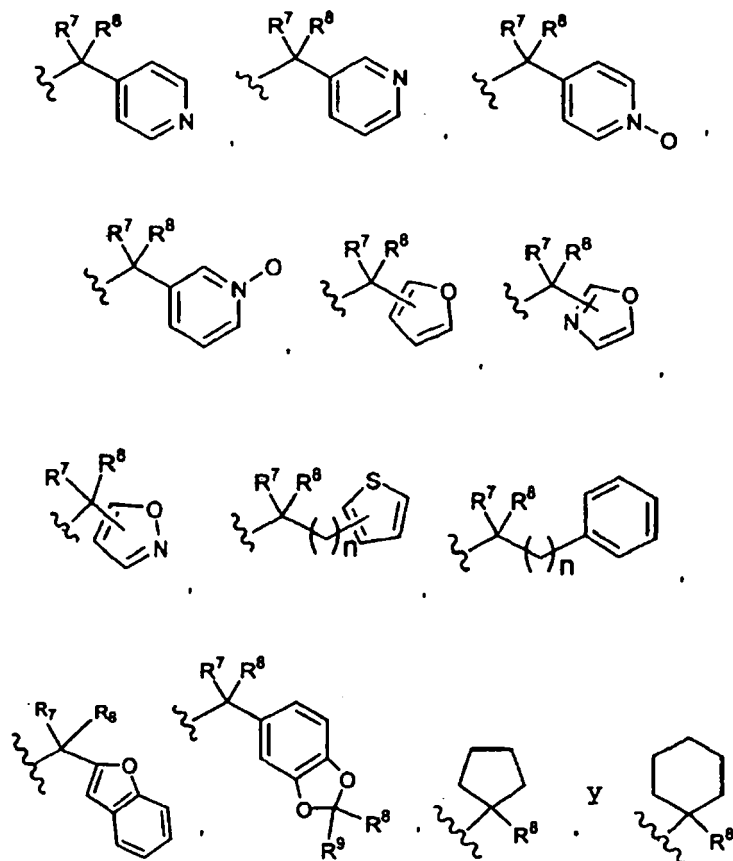
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-CF_3$;

15 cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: R^{13} , hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-COR^{13}$, $-OR^{13}$, 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 $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ forman un anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido (preferiblemente un anillo de 3 a 7 miembros) que tiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en: O, S o NR^{18} ; donde R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$; 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
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, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcóxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ y halógeno; y donde cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste:
30 en H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo.

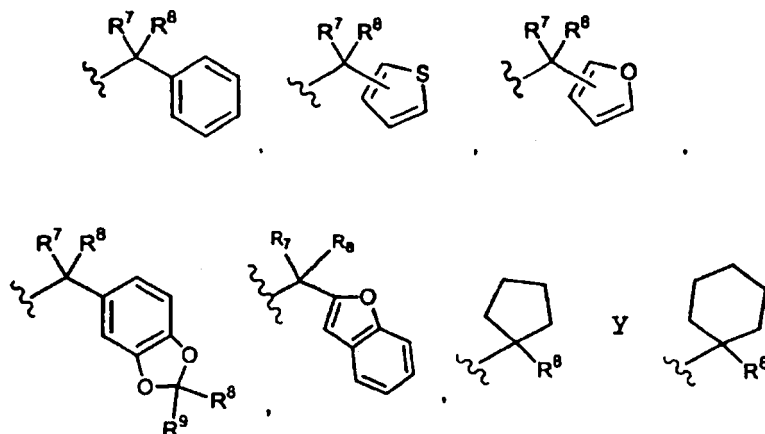
La realización Núm. 98 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde el sustituyente A en la fórmula IA se selecciona incluso más preferiblemente del grupo que consiste en:



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 $-\text{CF}_3$; 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, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_3$; y R^9 se selecciona del grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, alquilo o $-\text{CF}_3$.

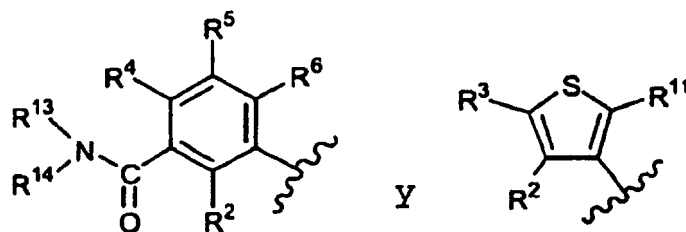
La realización Núm. 99 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

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



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 $-\text{CF}_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H;

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



donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-\text{NHC(O)R}^{13}$ y $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, ciano, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$; y $-\text{C(O)OR}^{13}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{NO}_2$, ciano, alquilo (p. ej., $-\text{CH}_3$ y etilo), $-\text{CF}_3$, y halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ y ciano; y

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-\text{CF}_3$;

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

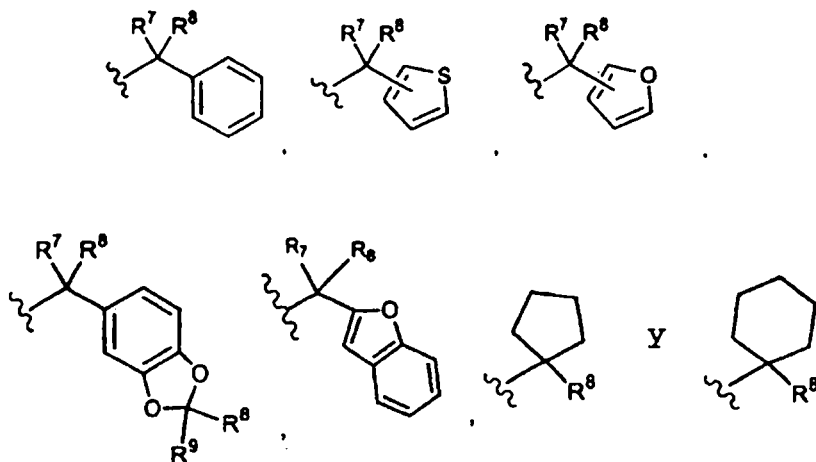
cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, etilo e isopropilo; o

R^{13} y R^{14} cuando tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 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 NR^{18} donde R^{18} se selecciona entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-\text{C(O)R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ y $-\text{C(O)NR}^{19}\text{R}^{20}$, donde cada R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente entre alquilo, arilo y heteroarilo, donde hay de 1 a 3 sustituyentes en los grupos R^{13} y R^{14} ciclados sustituidos (es decir, 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, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 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.

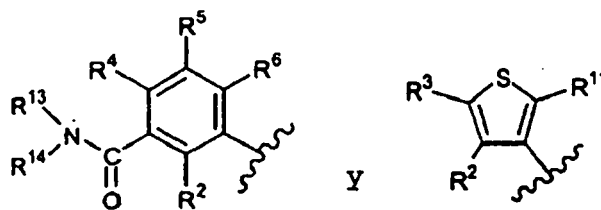
La realización Núm. 100 está dirigida a compuestos de fórmula IA donde:

(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 $-CF_3$; 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;

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



donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ y $-NHCO_2R^{13}$;

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, $-NO_2$, ciano, alquilo (p. ej., $-CH_3$ y etilo), $-CF_3$ y halógeno;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-CF_3$, $-NO_2$ y ciano; y

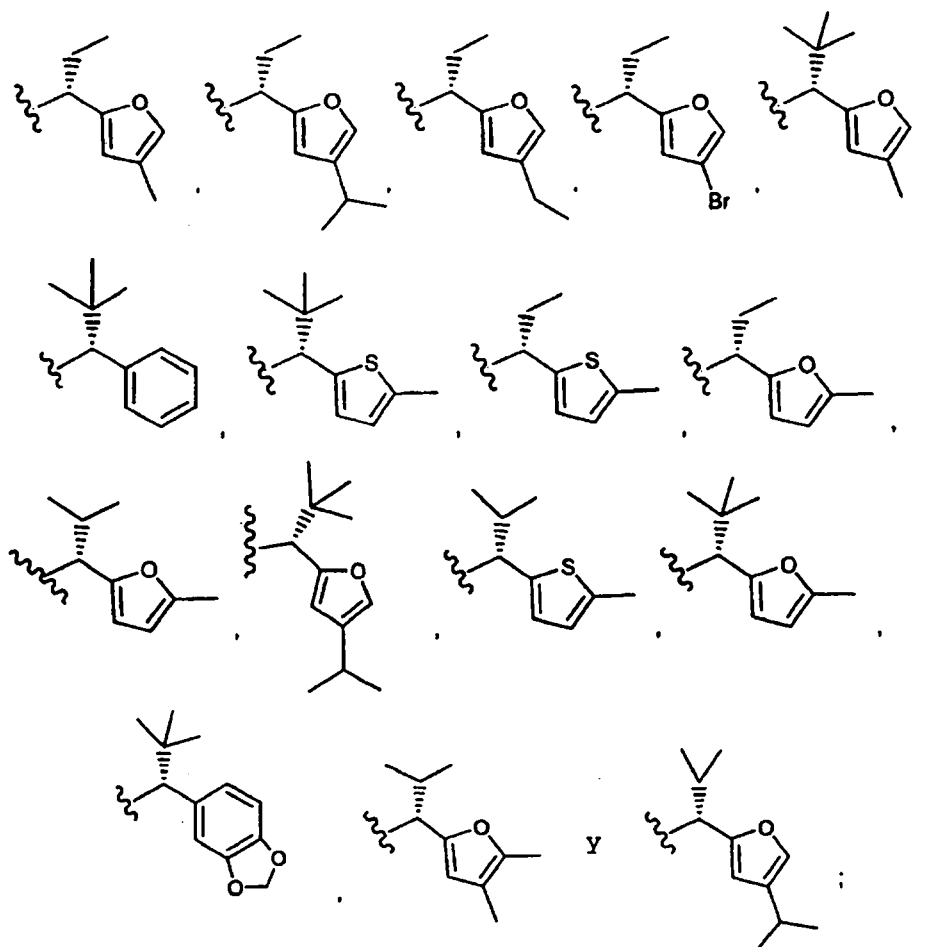
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-CF_3$;

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

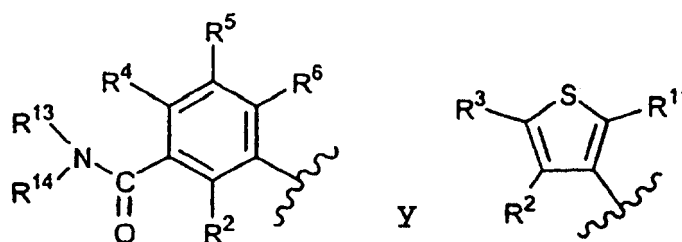
cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo no sustituido (p. ej., metilo y etilo).

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:



donde:

R^2 es -OH;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ y $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, Br, $-\text{CH}_3$, etilo y $-\text{CF}_3$;

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

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_3$;

R^{11} 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 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ R^{13} y R^{14} son H, o R^{13} y R^{14} son metilo, asimismo, por ejemplo, para $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 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 a 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 a 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 a 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.

60 La realización Núm. 120 está dirigida a una composición farmacéutica que comprende al menos un (p. ej., 1 a 3, 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 quimioquinas).

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 quimioquinas).

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.

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.

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 quimioquinas, 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.

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 quimioquinas, inhibidores selectivos de CB2, y otras clases de compuestos indicados para el tratamiento de la artritis reumatoide.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

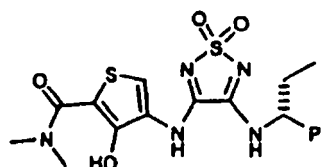
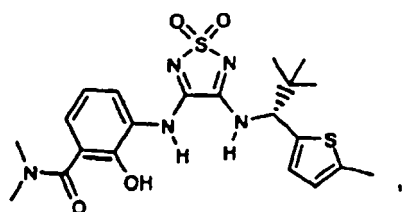
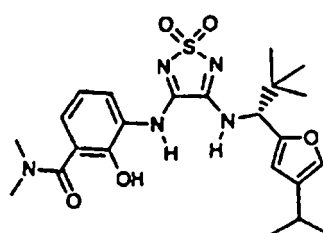
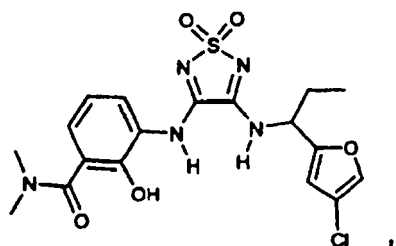
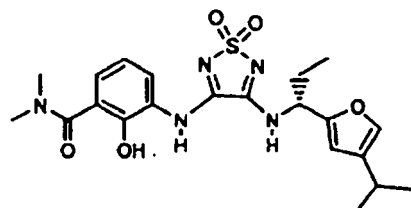
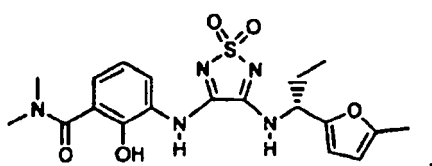
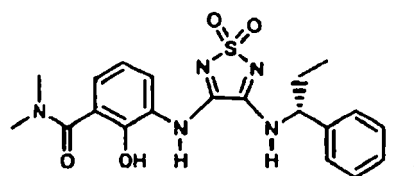
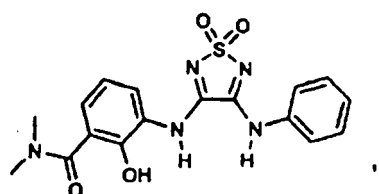
La realización Núm. 137 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la artritis en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto se selecciona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

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.

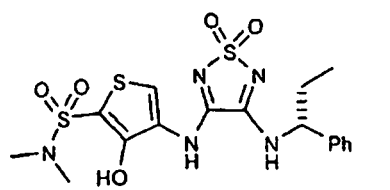
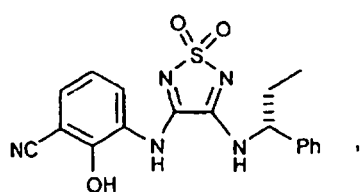
La realización Núm. 139 está dirigida al uso de al menos un (usualmente uno) compuesto de cualquiera de las realizaciones Núms. 1 a 119 para la preparación de un medicamento para tratar la osteoartritis en un paciente que necesite tal tratamiento. Cuando se utiliza más de un compuesto cada compuesto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

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.

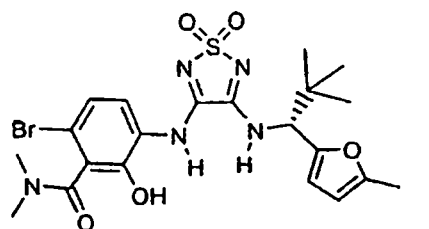
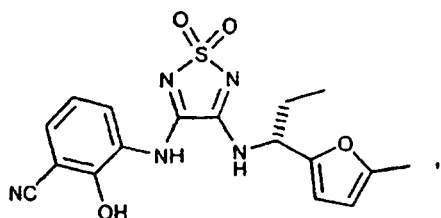
Los compuestos representativos de la invención incluyen pero no están limitados a:



5

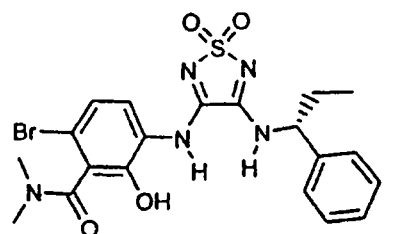
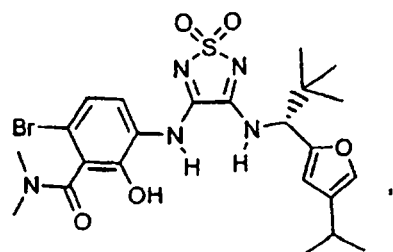


10



15

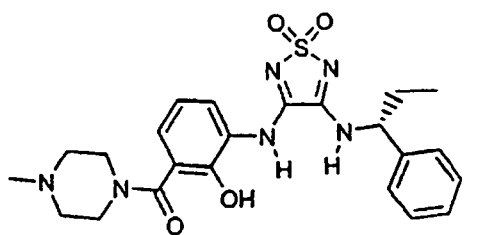
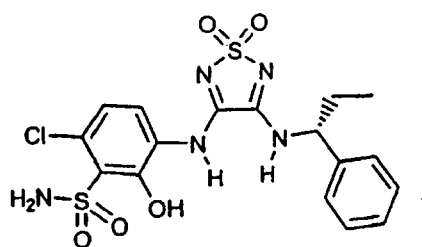
20



25

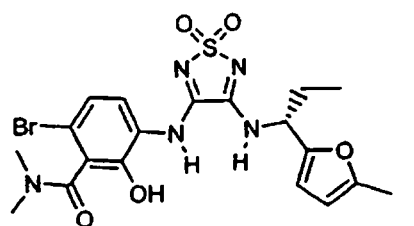
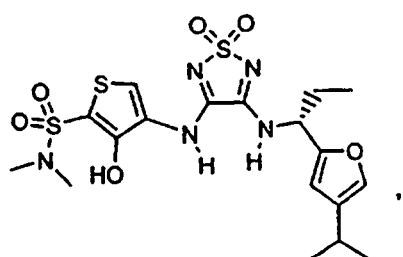
30

35



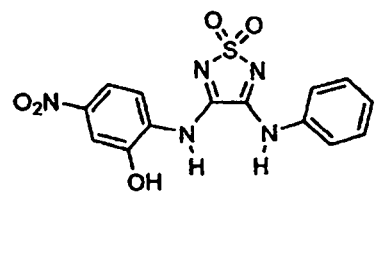
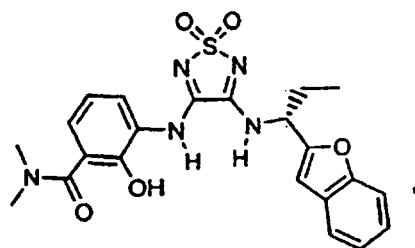
40

45



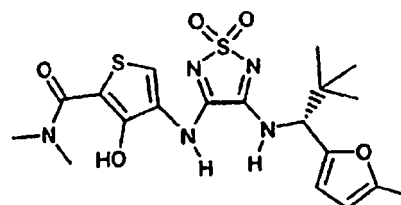
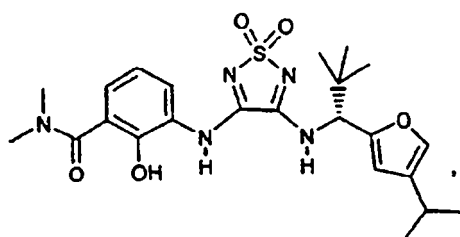
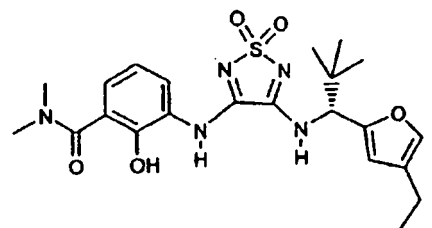
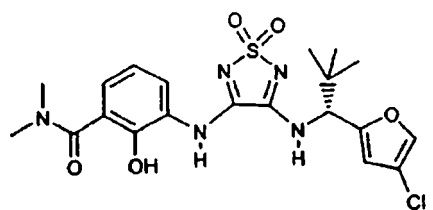
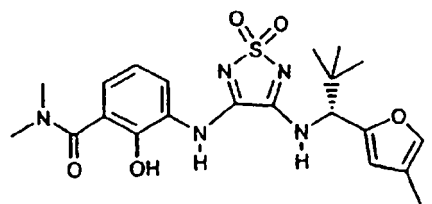
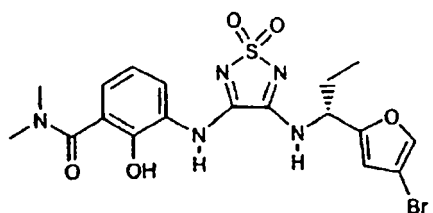
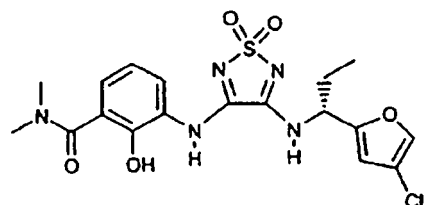
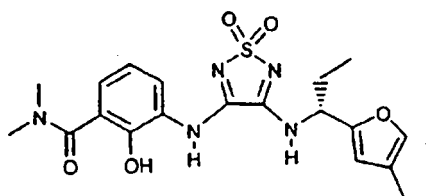
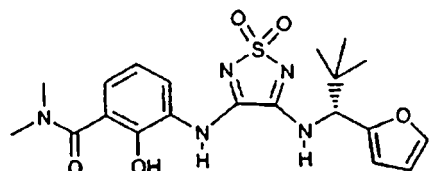
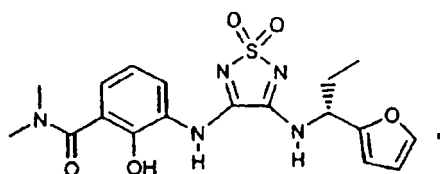
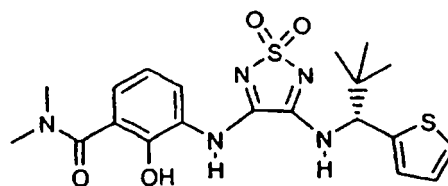
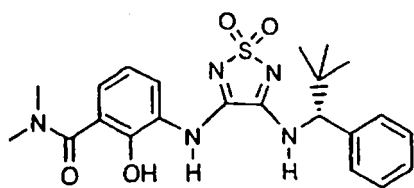
50

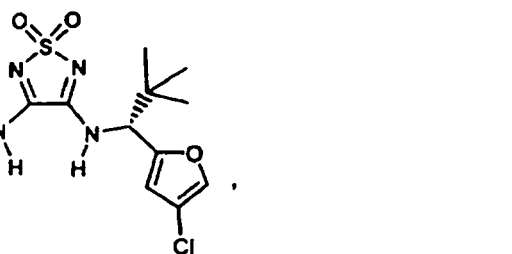
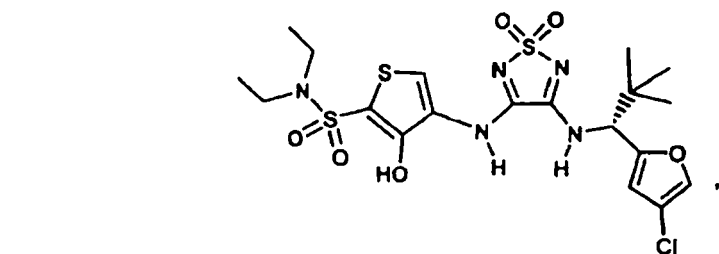
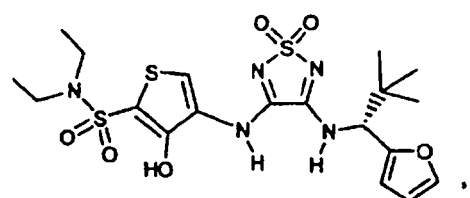
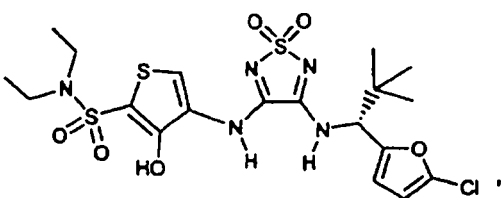
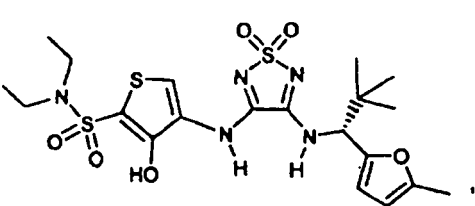
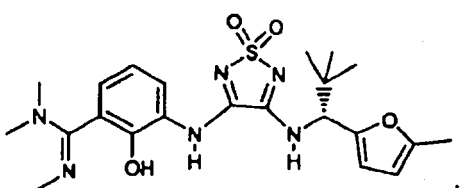
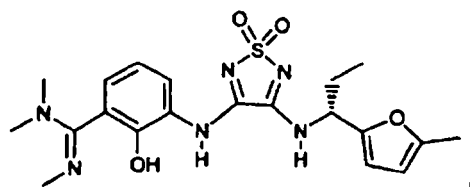
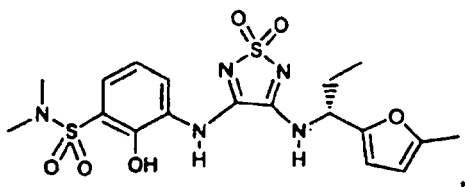
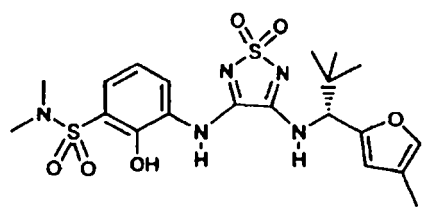
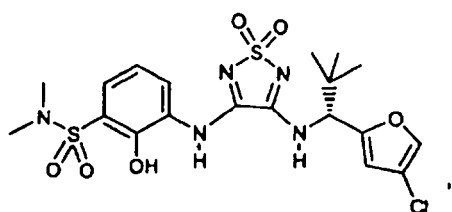
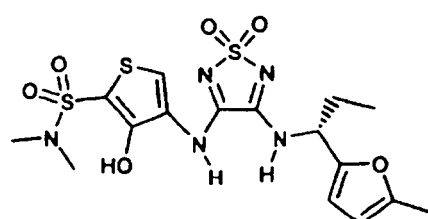
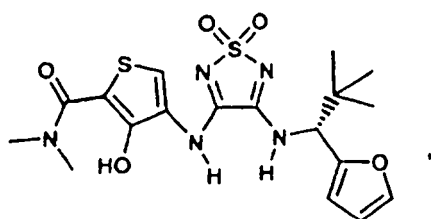
55

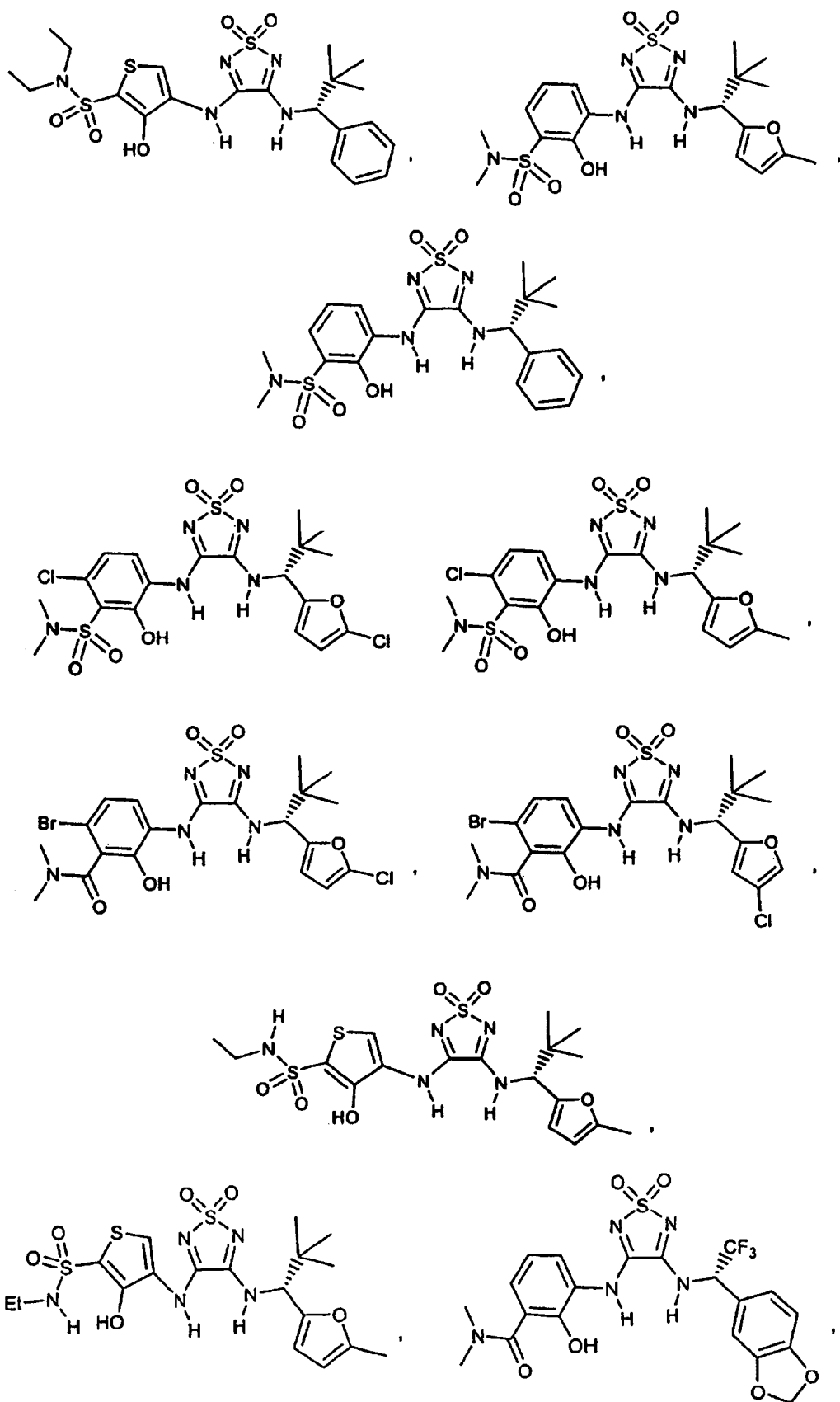


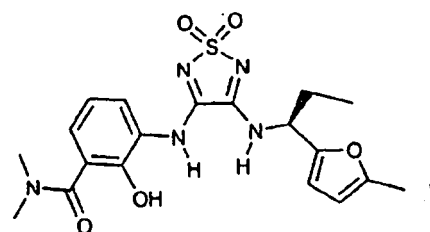
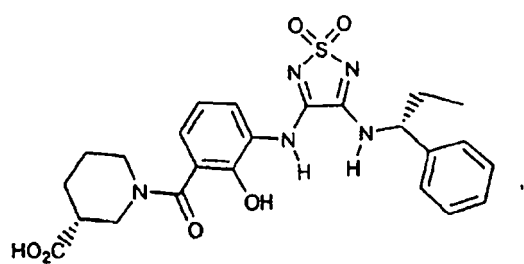
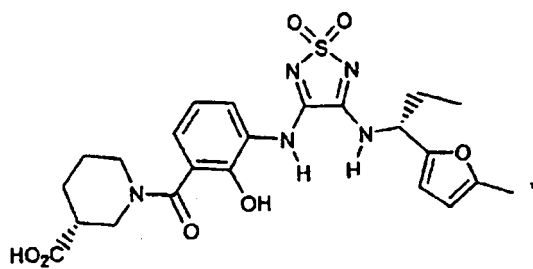
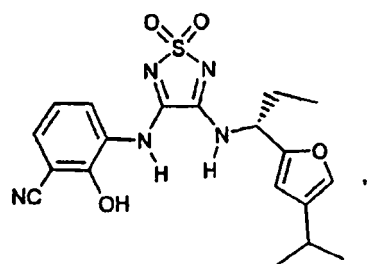
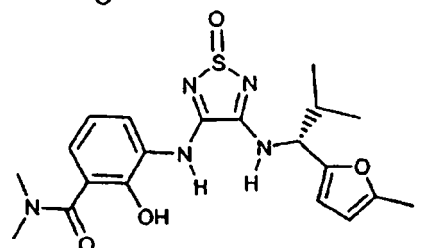
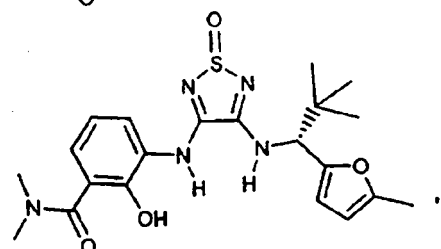
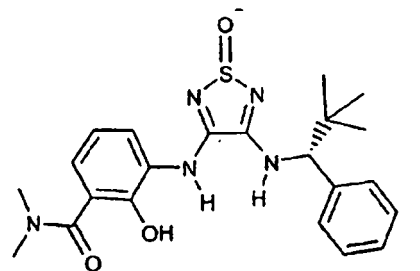
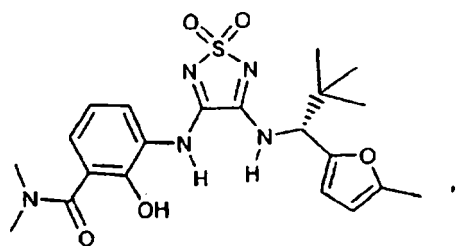
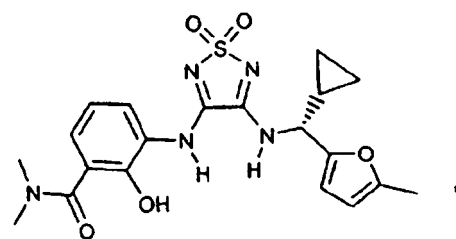
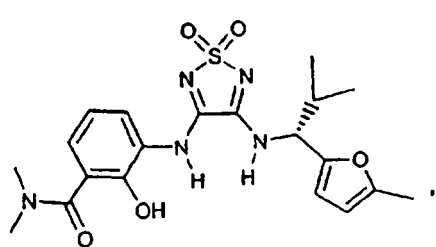
60

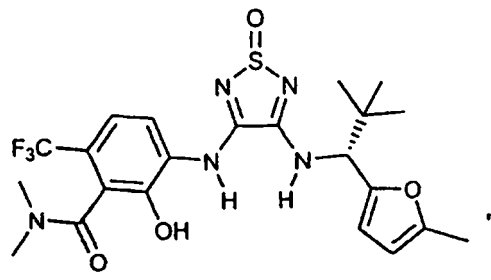
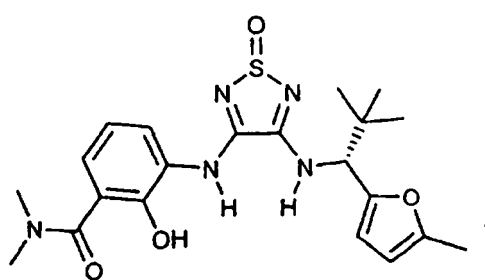
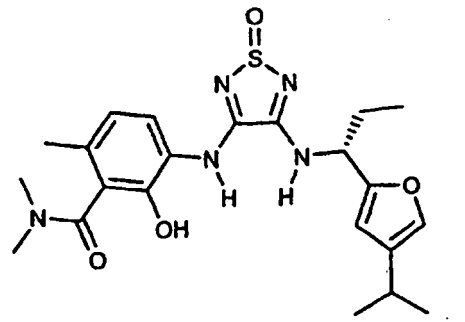
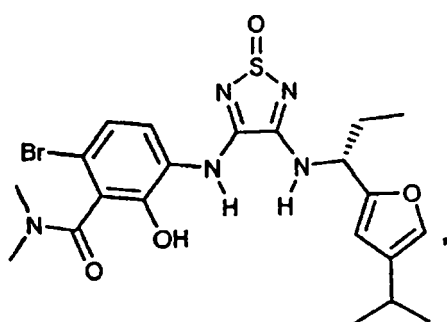
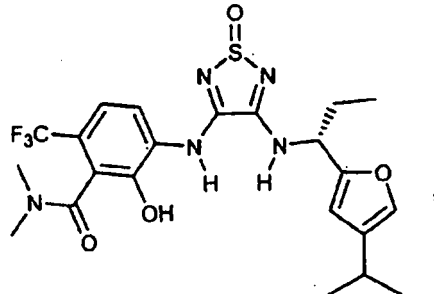
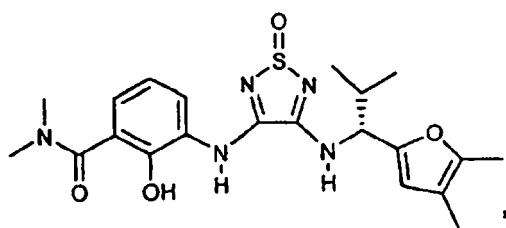
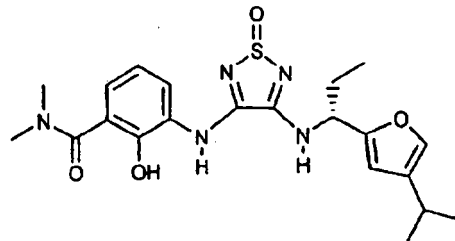
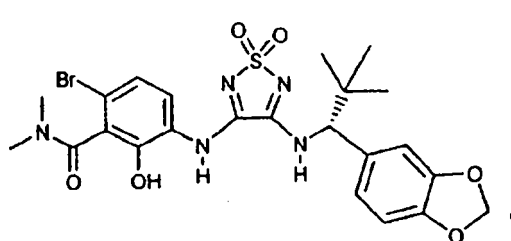
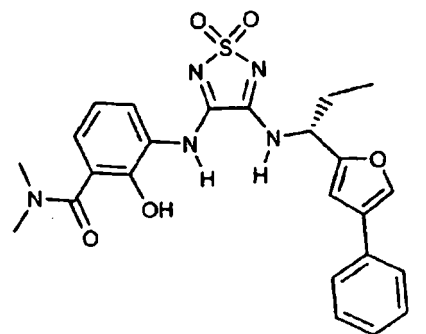
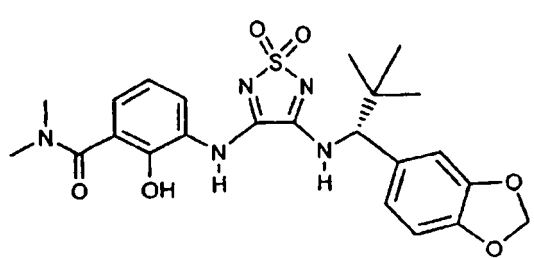
65

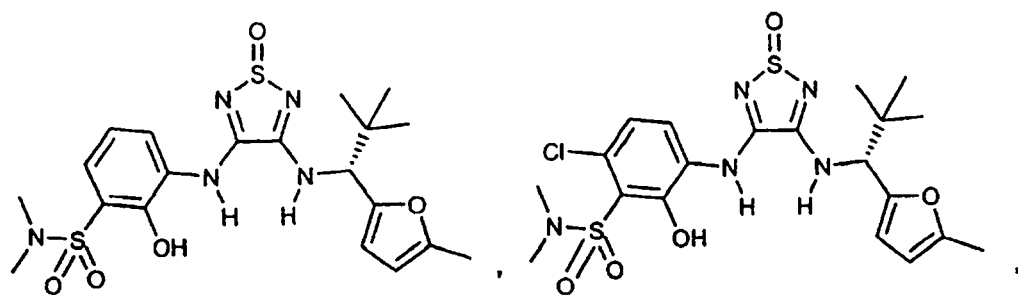
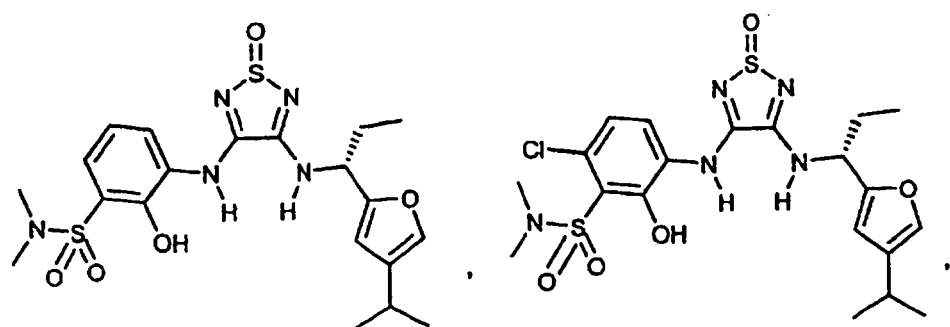
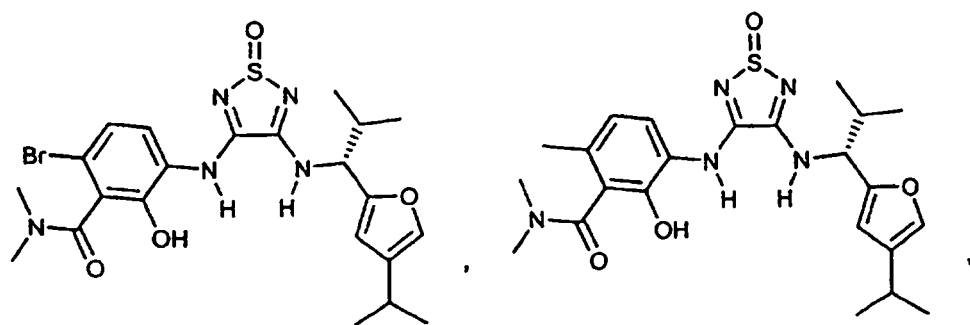
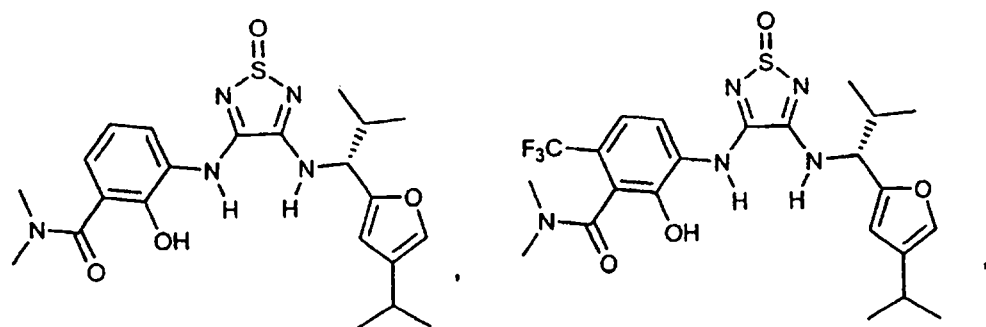
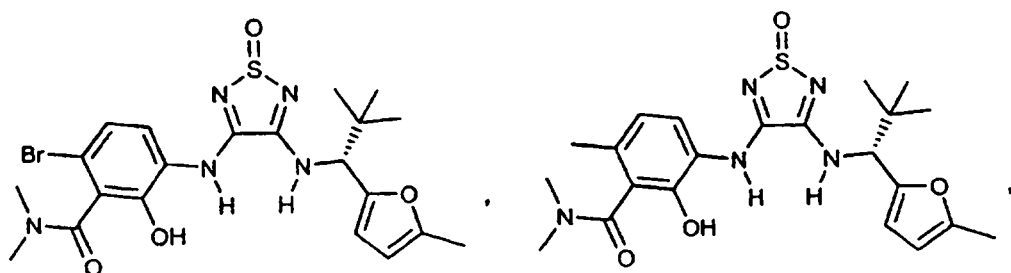




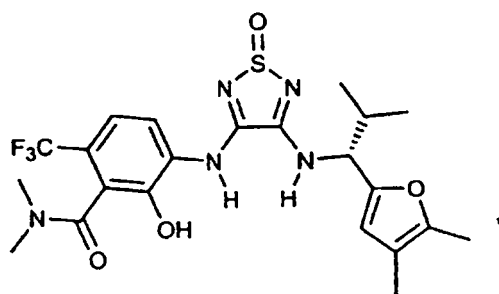






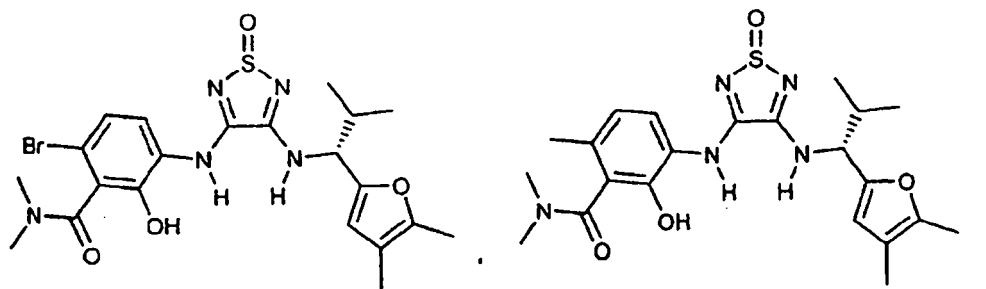


5



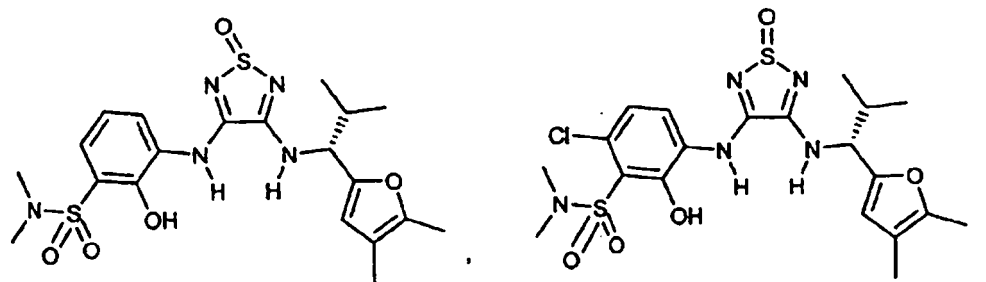
10

15



20

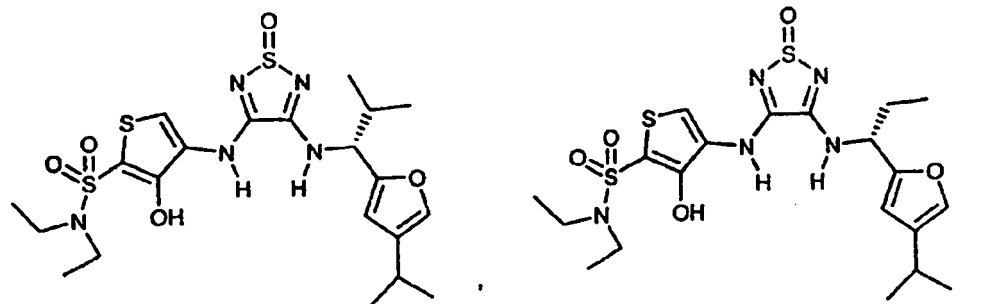
25



30

35

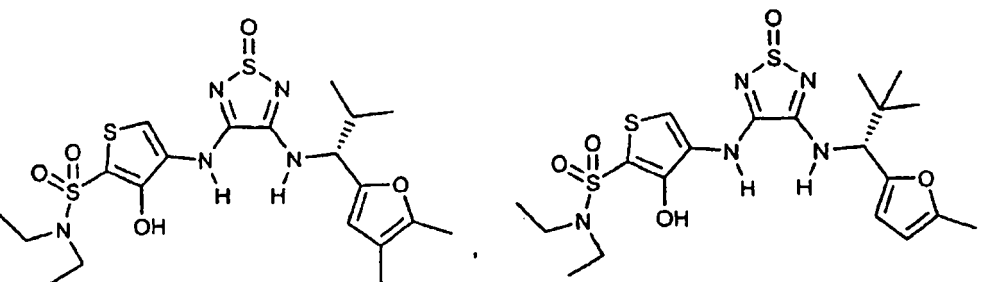
40



45

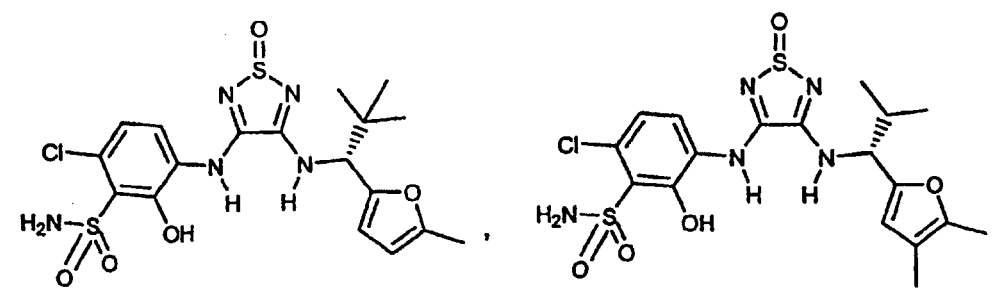
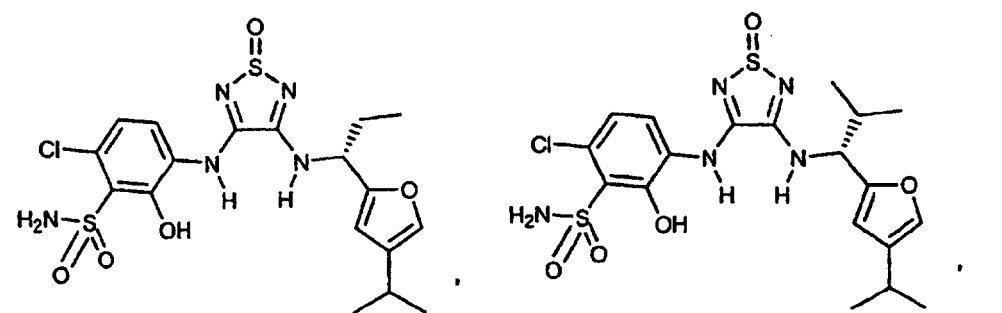
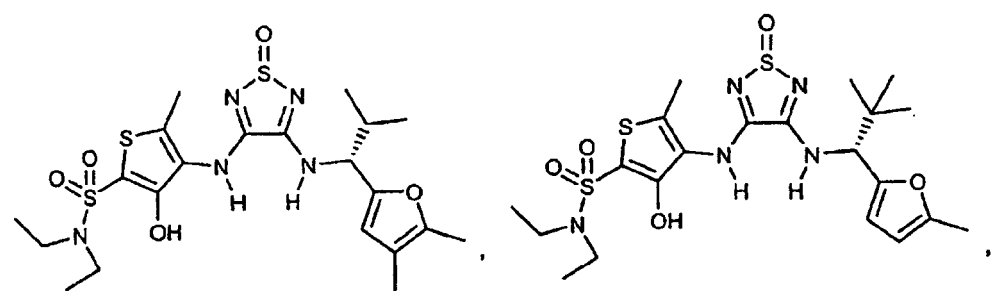
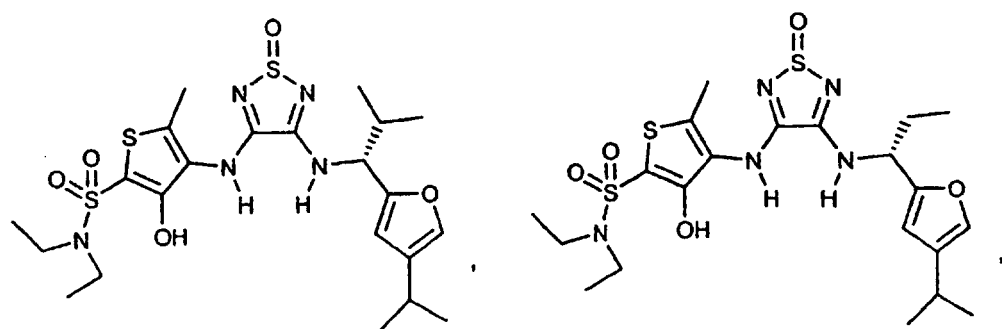
50

55



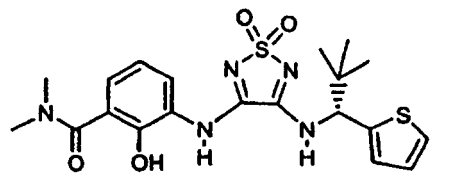
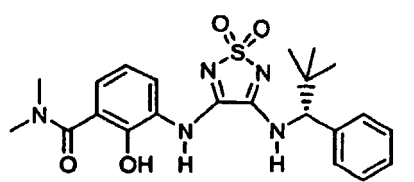
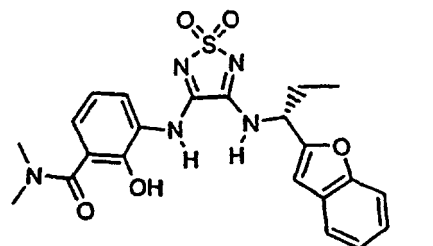
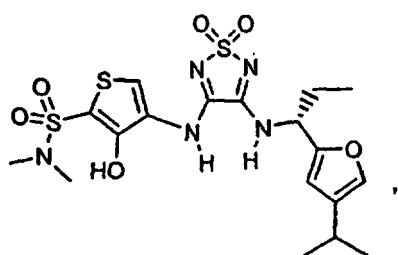
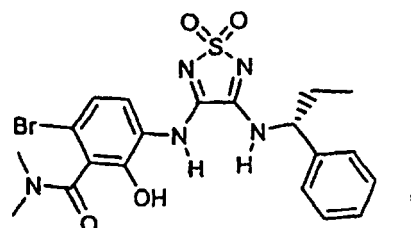
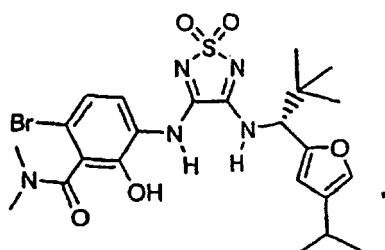
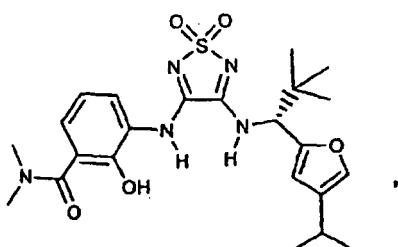
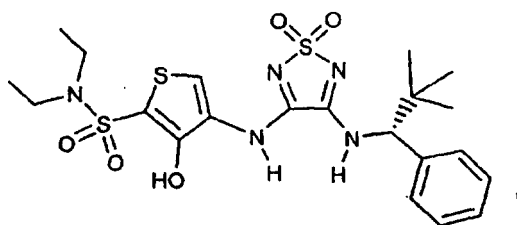
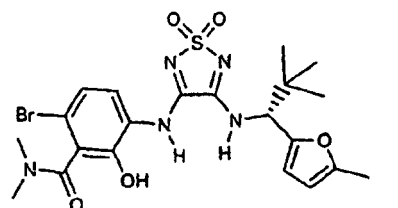
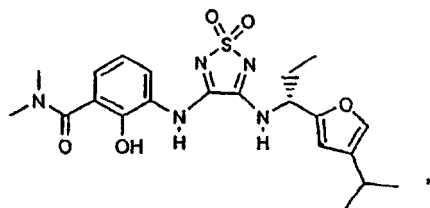
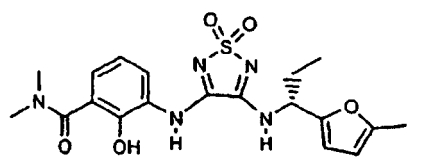
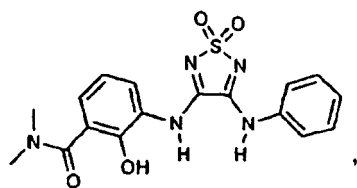
60

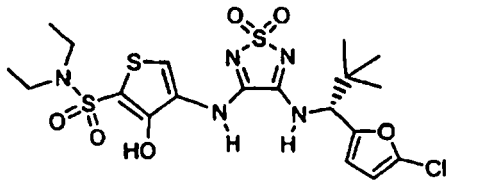
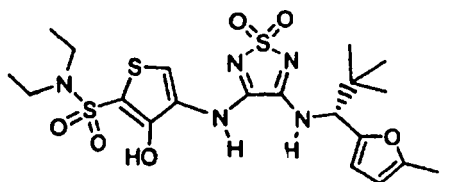
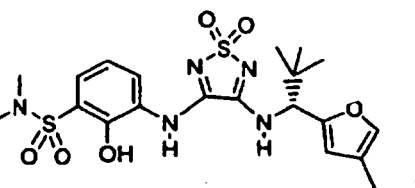
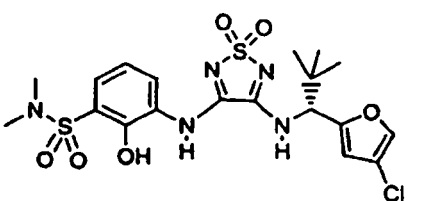
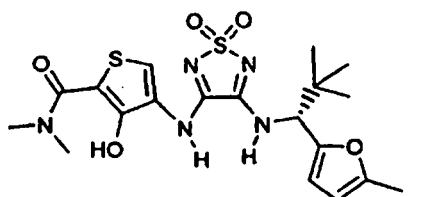
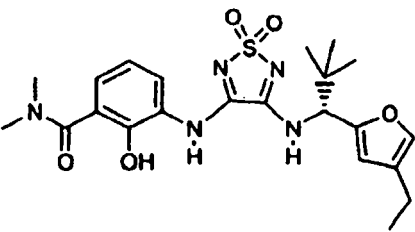
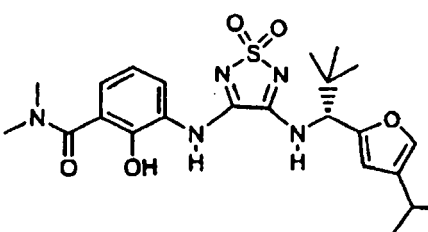
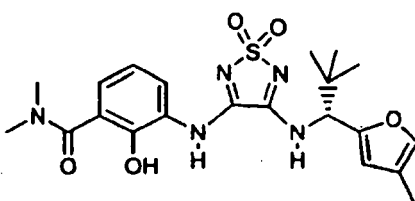
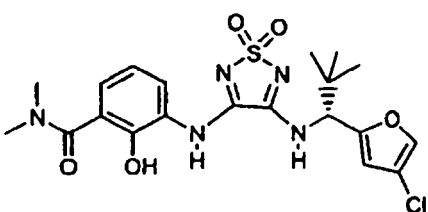
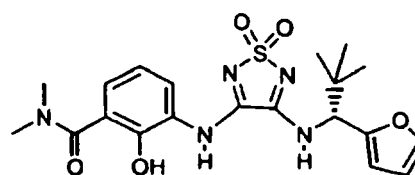
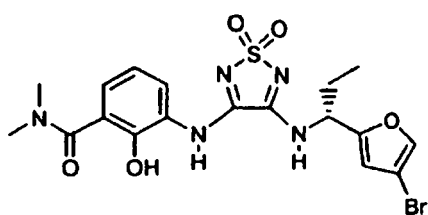
65



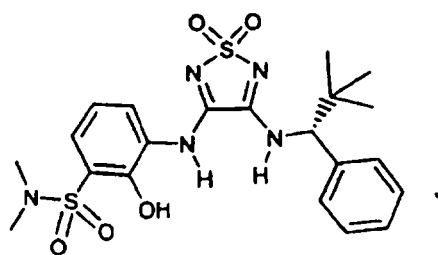
sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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



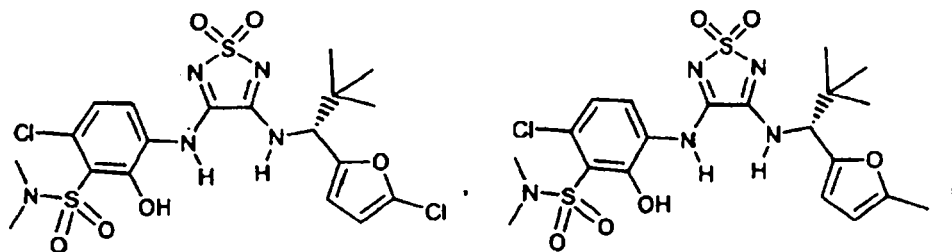


5



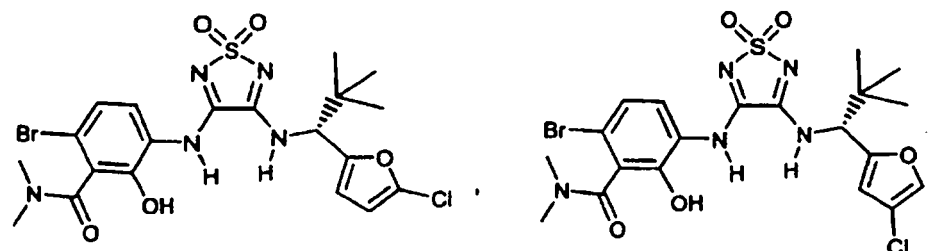
10

15



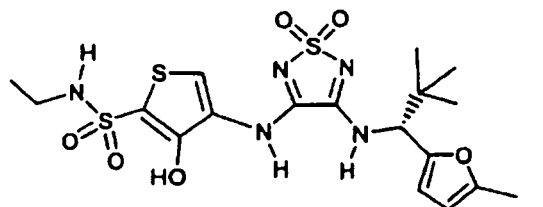
20

25



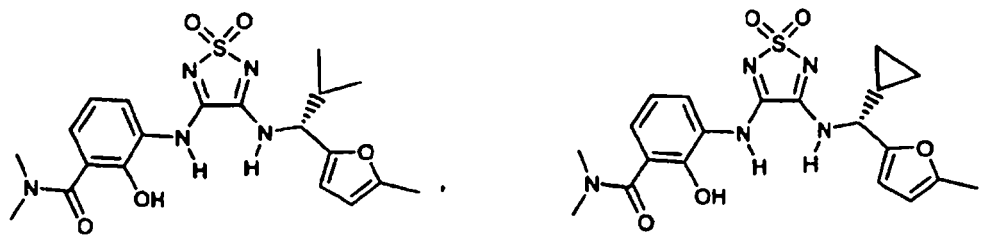
30

35



40

45

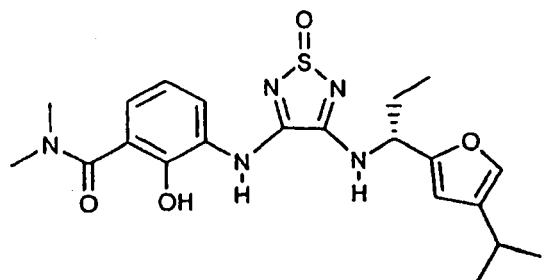
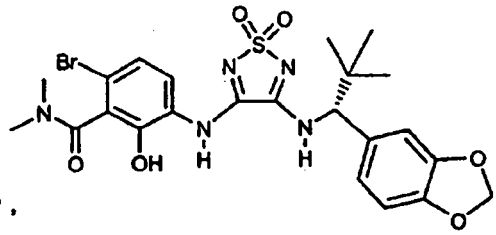
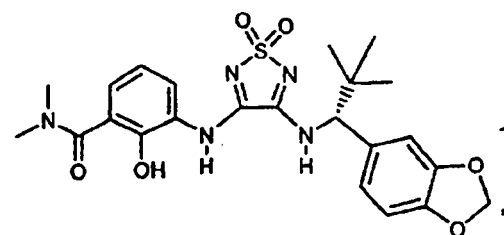
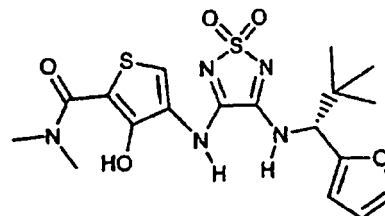
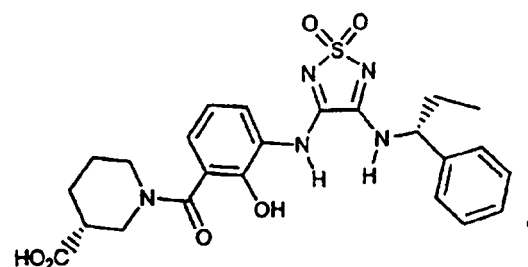
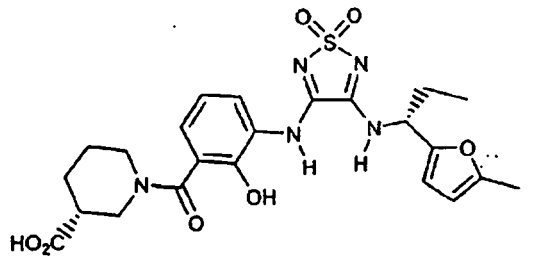
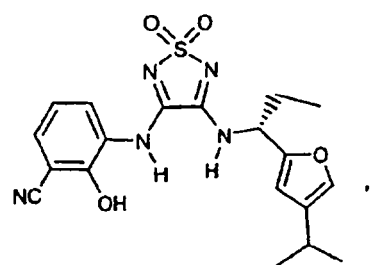
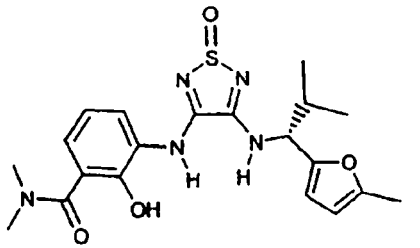
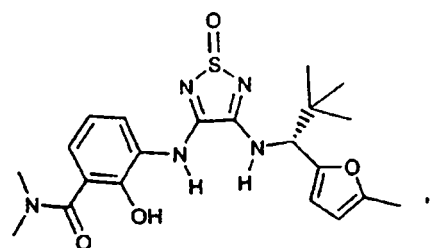
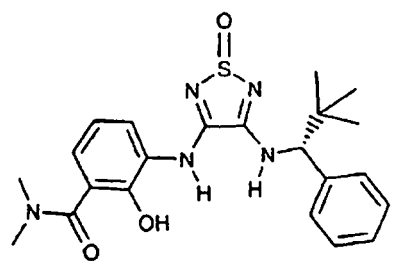
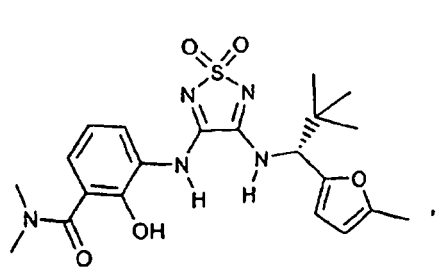


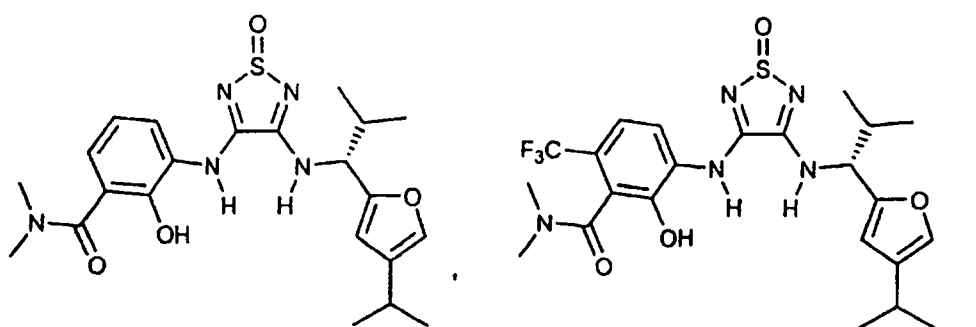
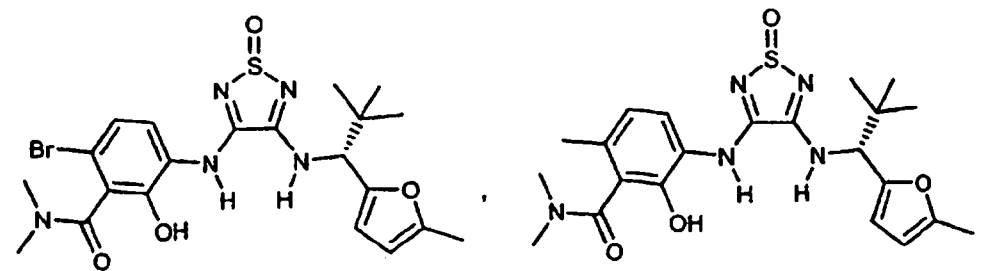
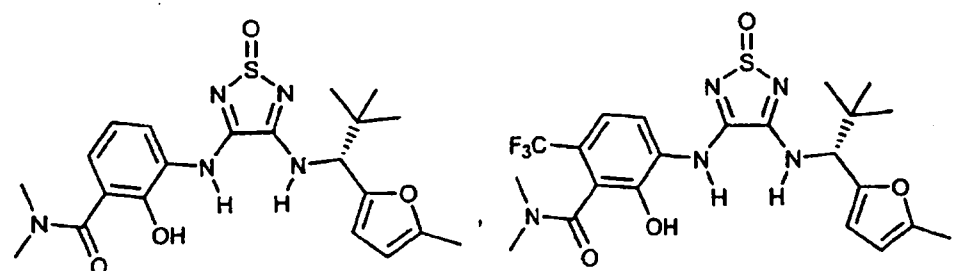
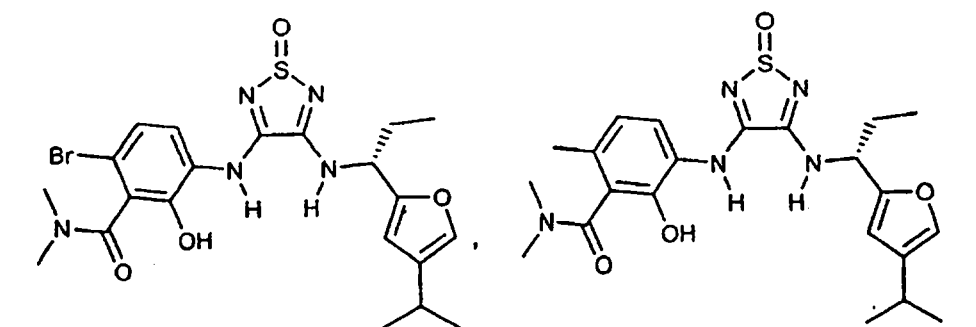
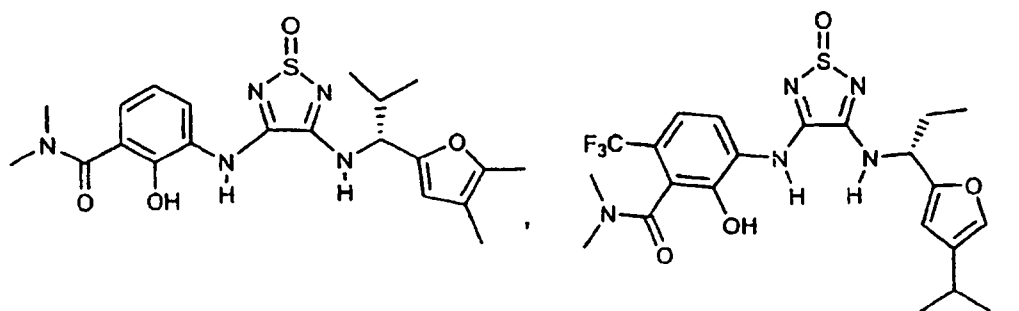
50

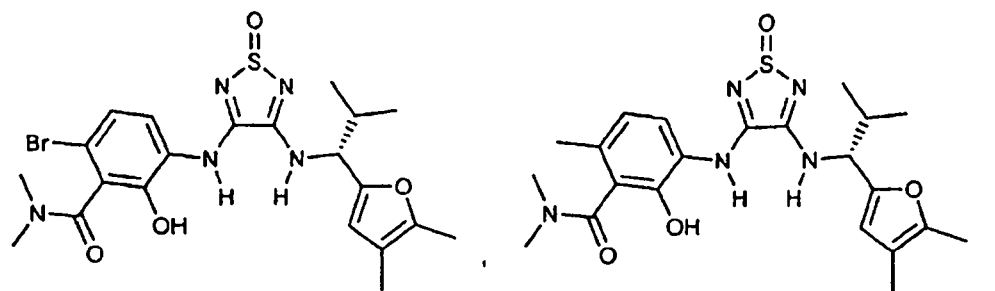
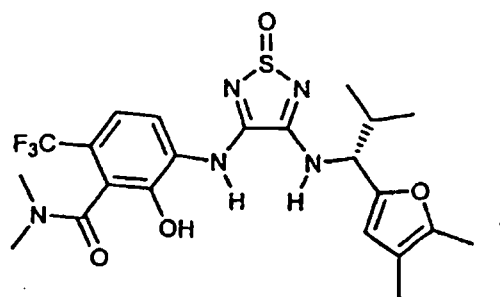
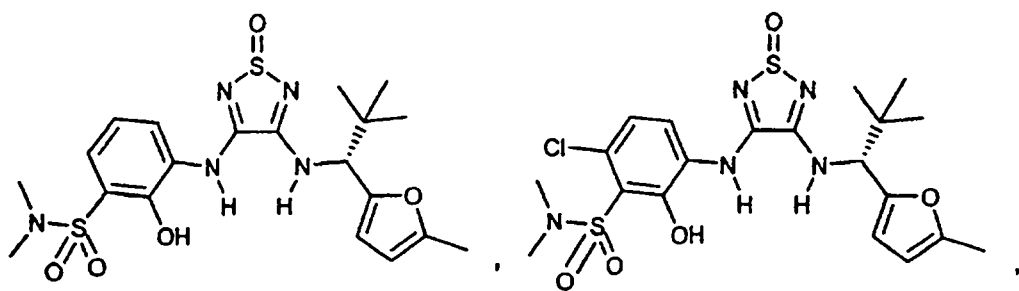
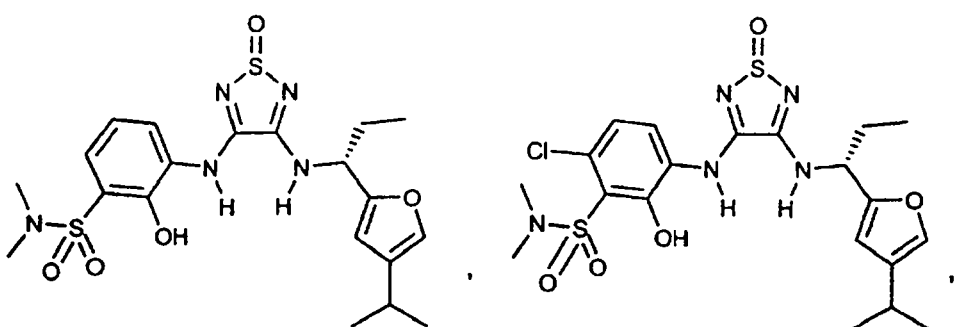
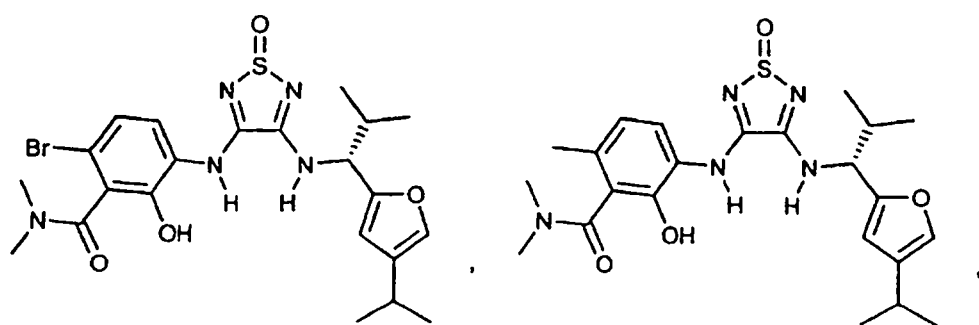
55

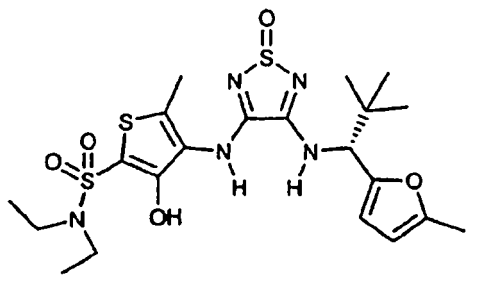
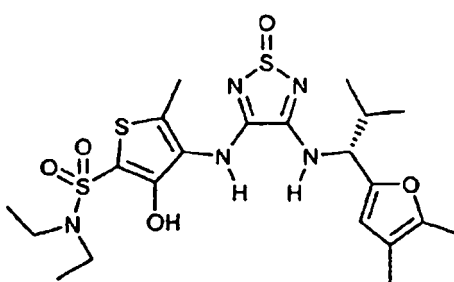
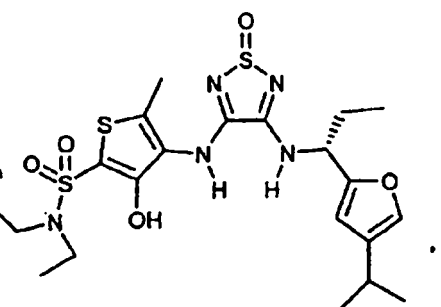
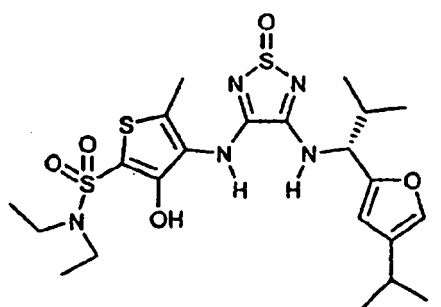
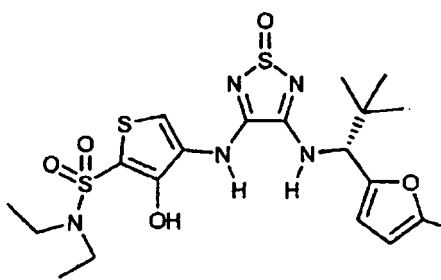
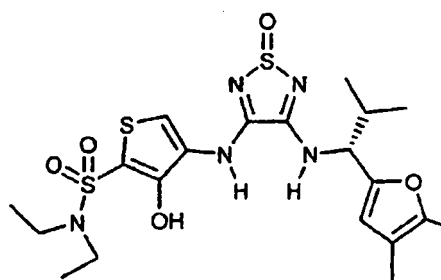
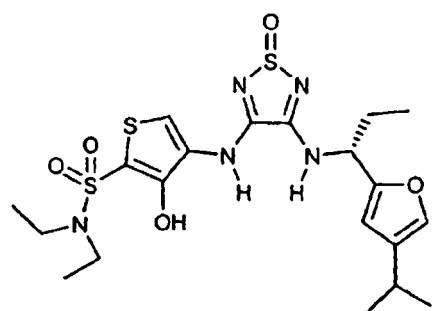
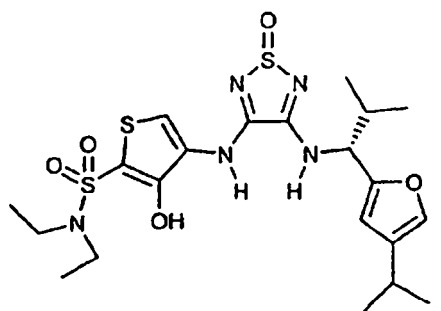
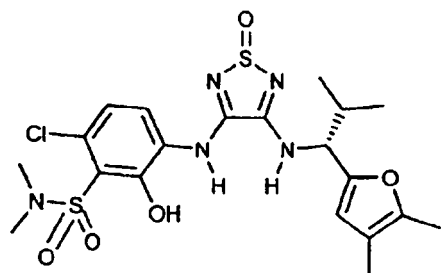
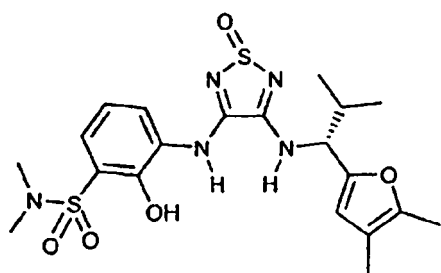
60

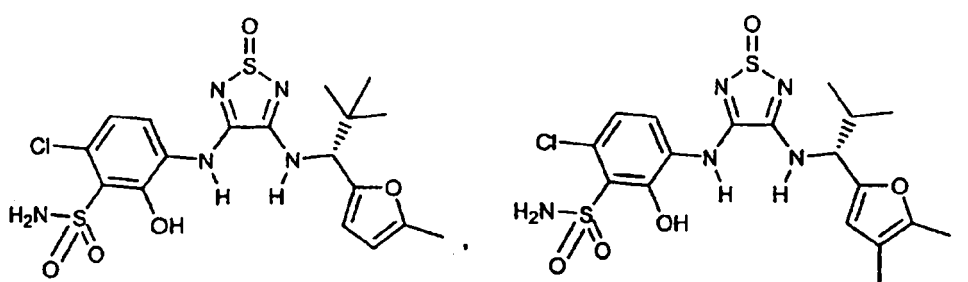
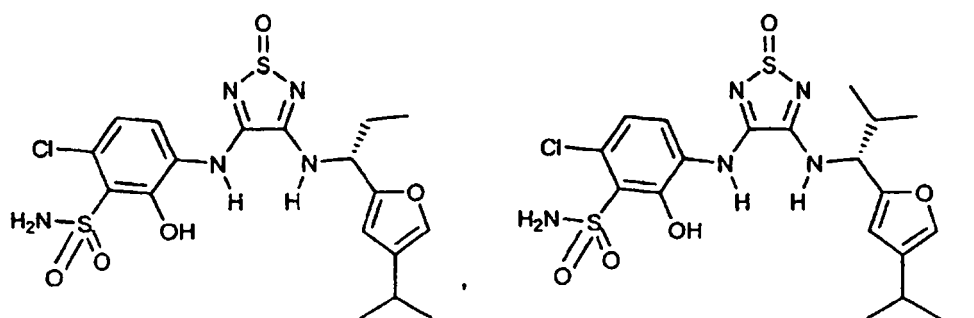
65





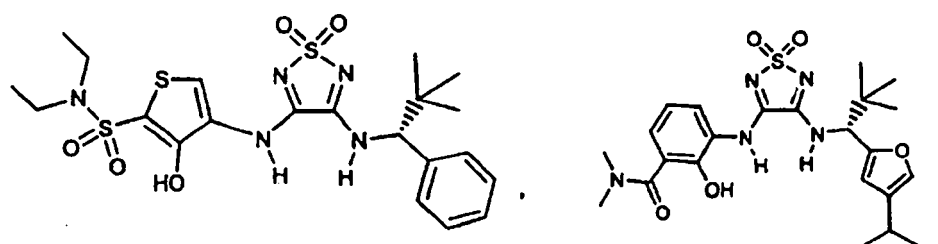
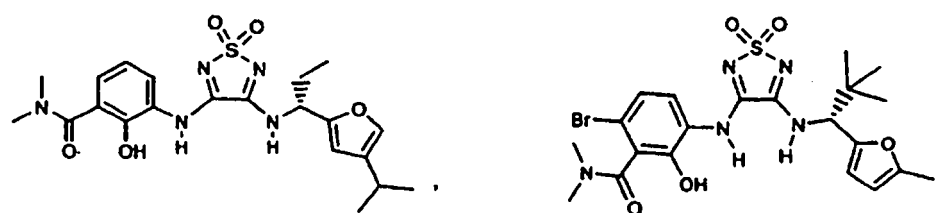
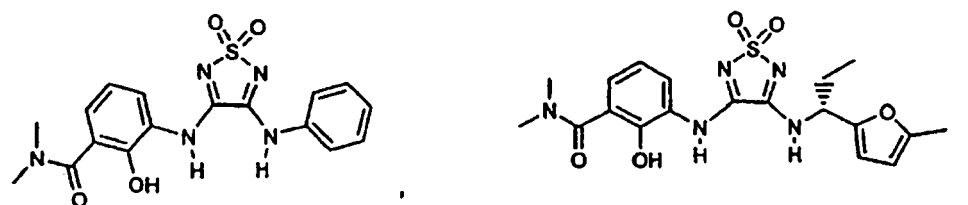


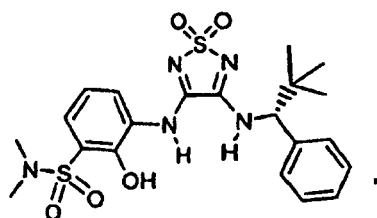
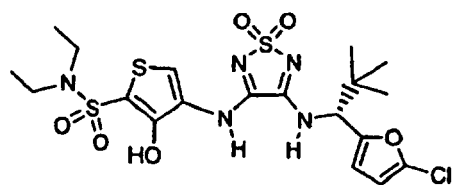
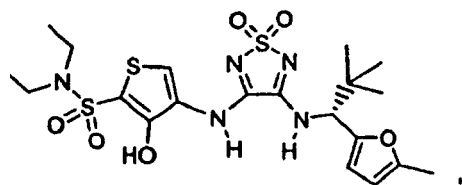
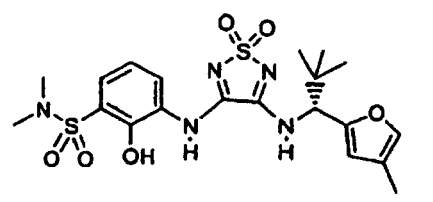
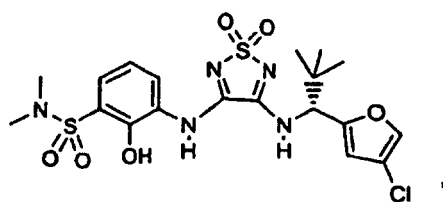
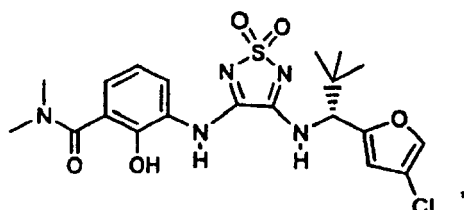
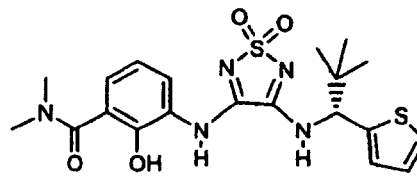
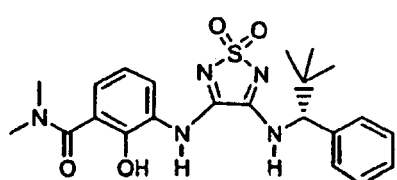
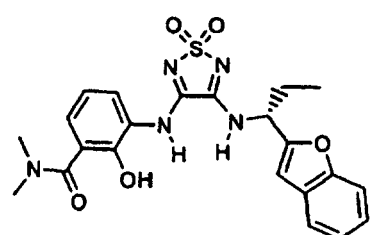
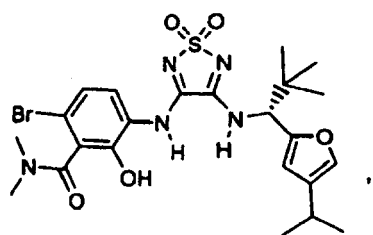


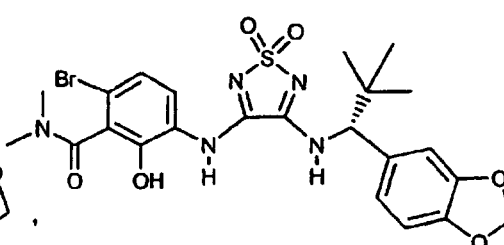
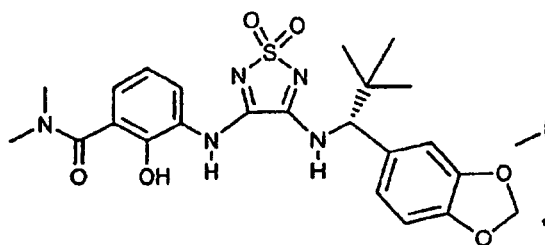
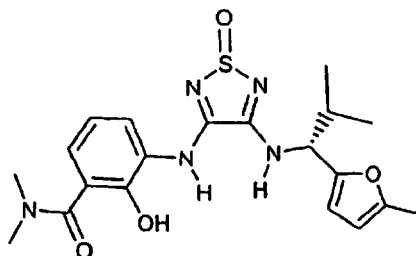
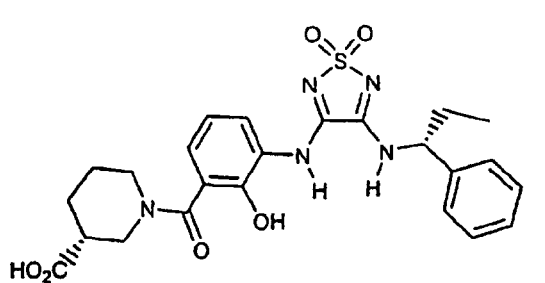
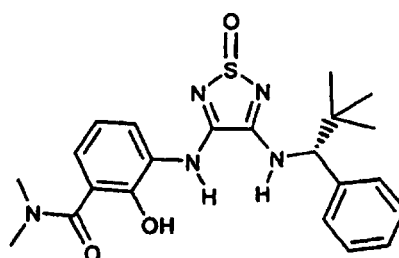
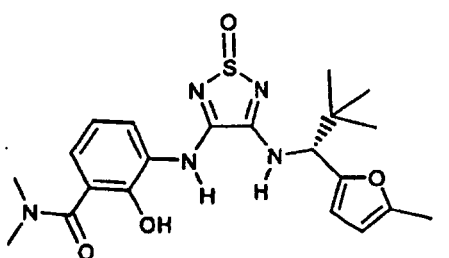
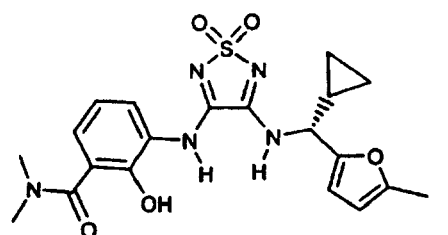
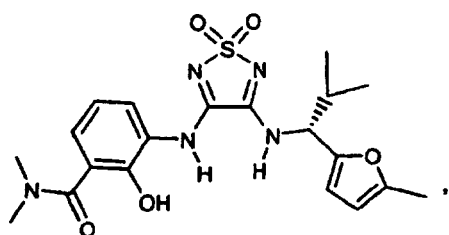
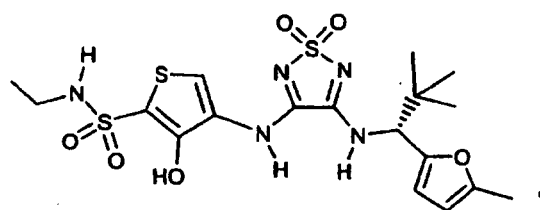


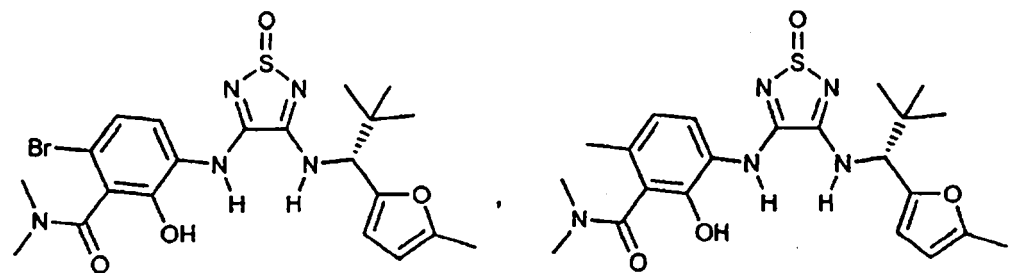
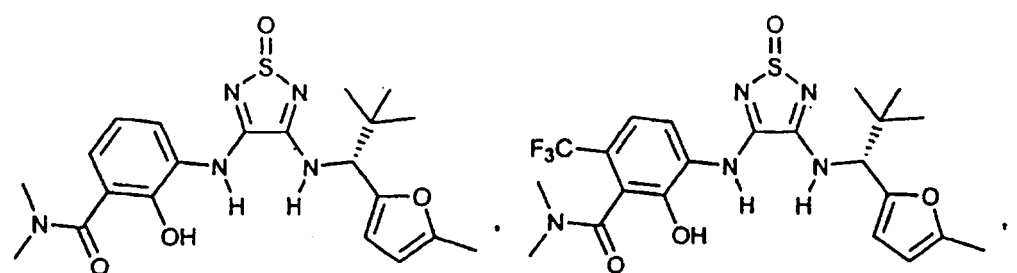
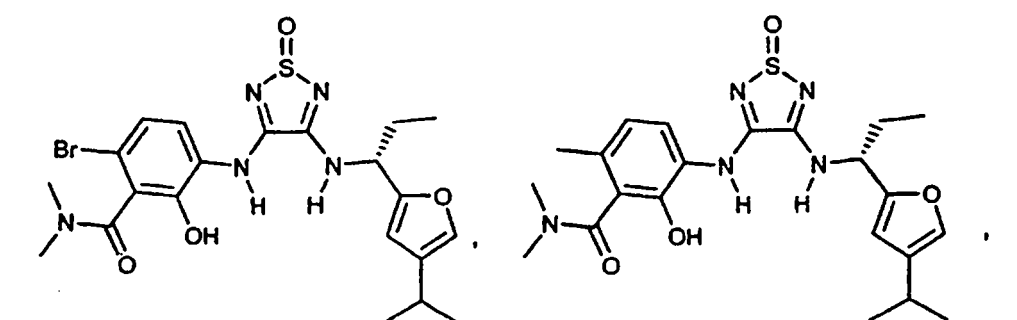
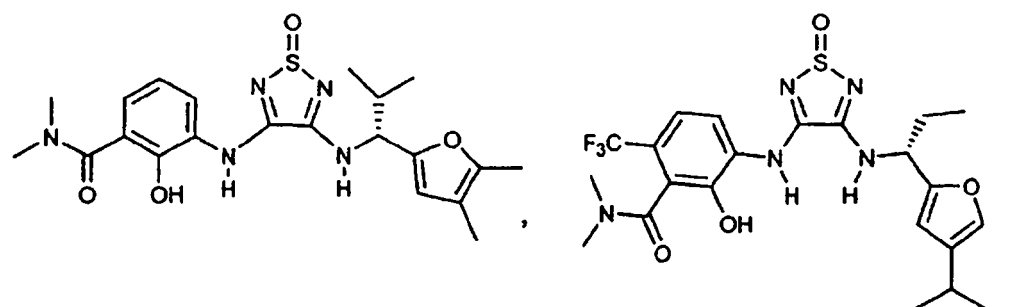
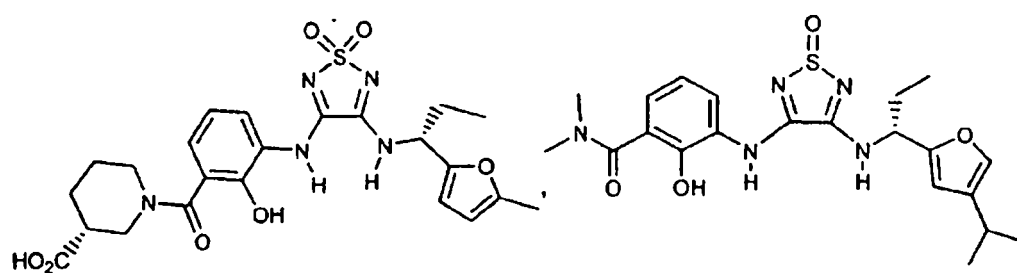
sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

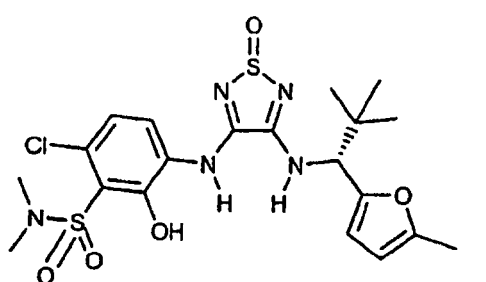
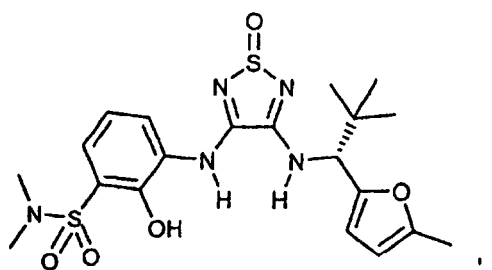
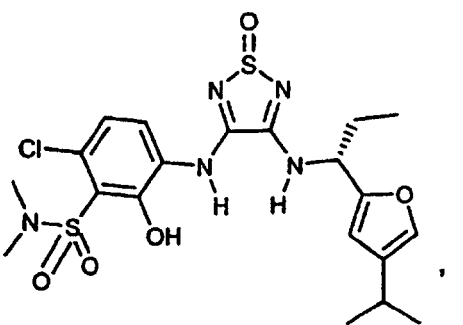
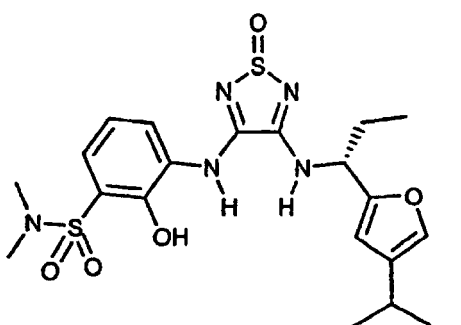
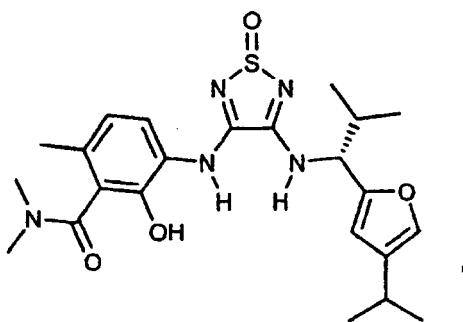
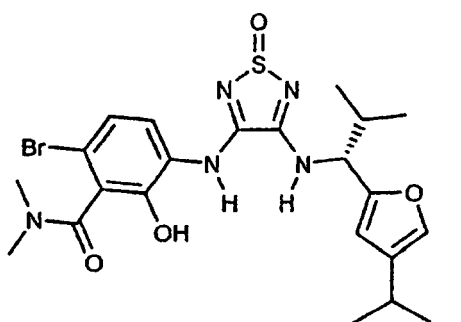
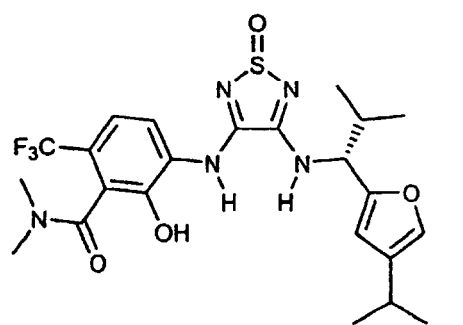
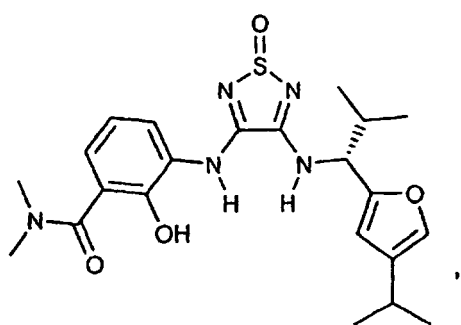
Los compuestos más preferidos de esta invención se seleccionan del grupo que consiste en:



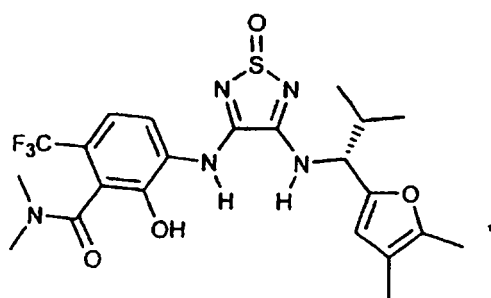






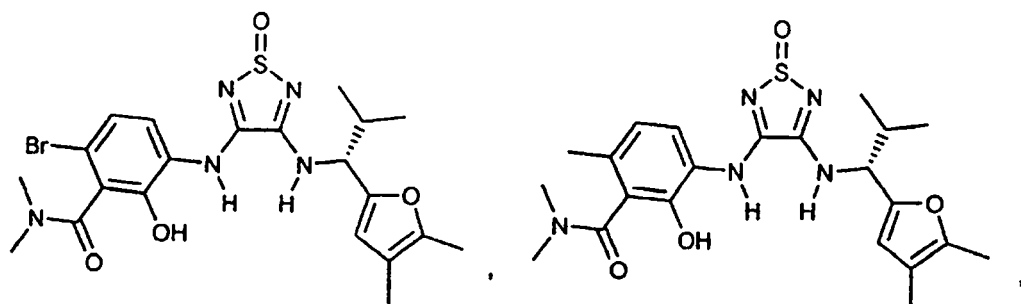


5



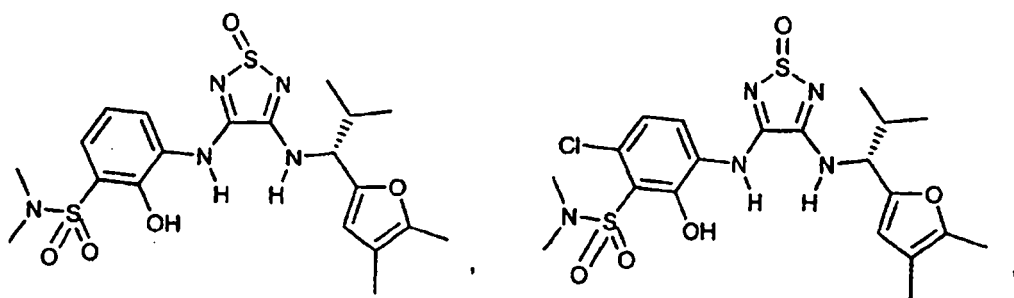
10

15



20

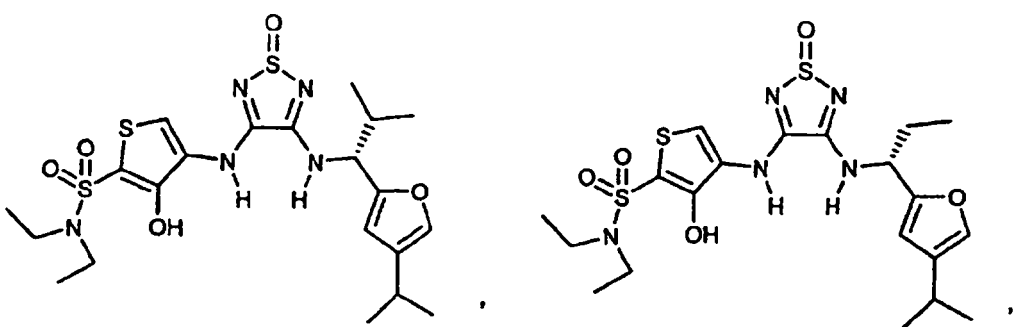
25



30

35

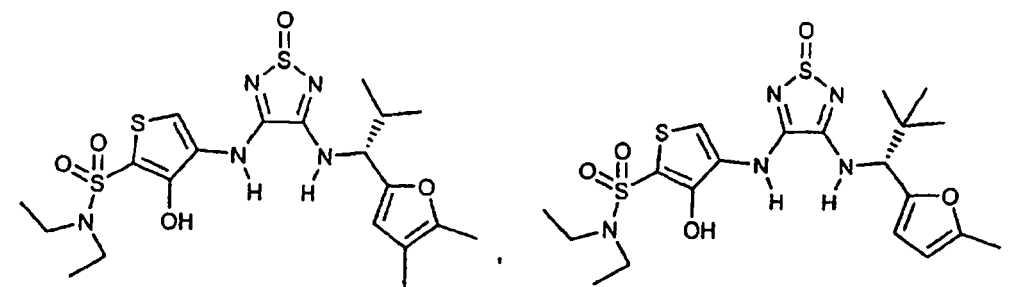
40



45

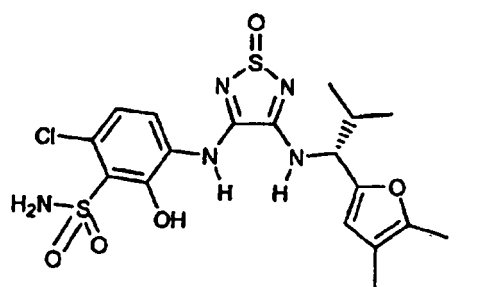
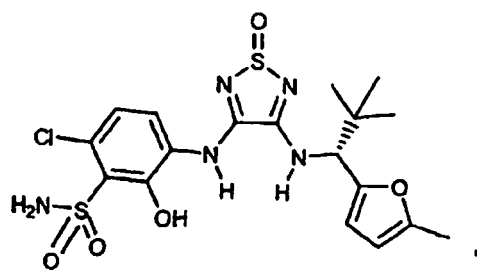
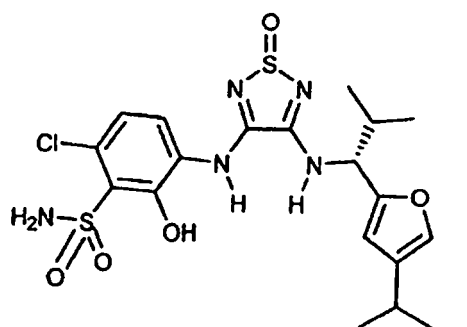
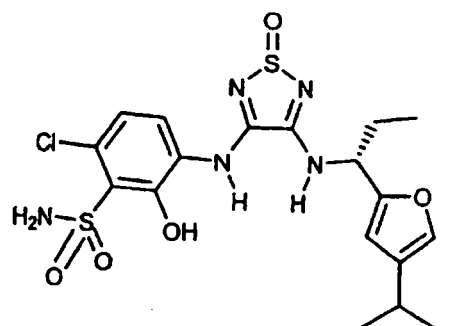
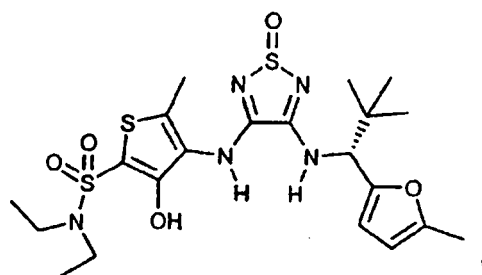
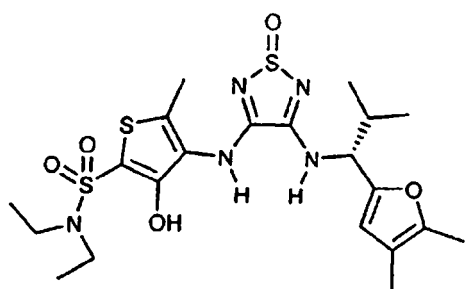
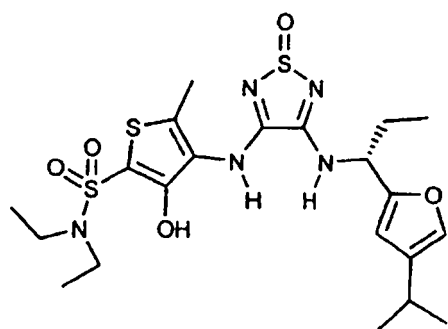
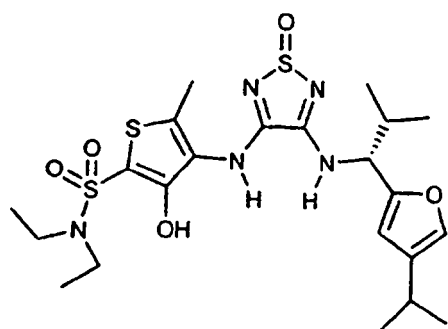
50

55



60

65

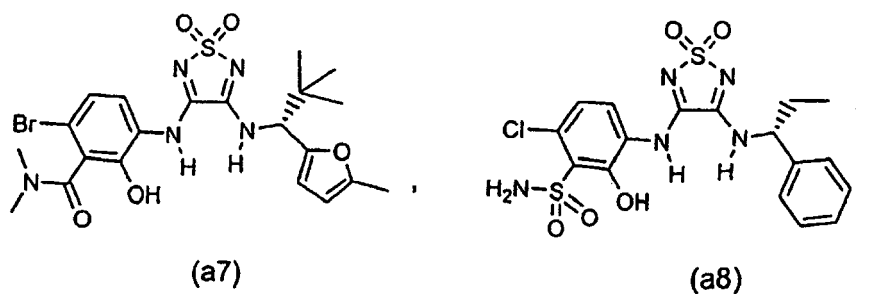
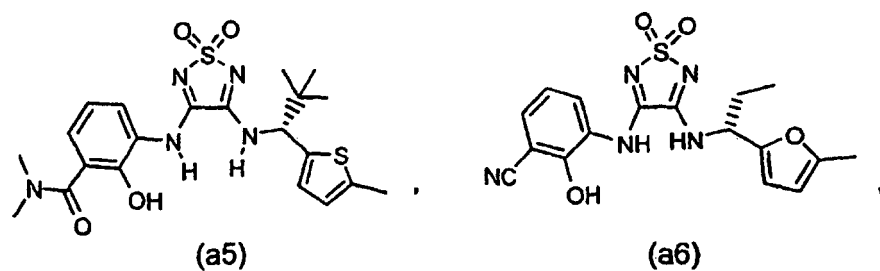
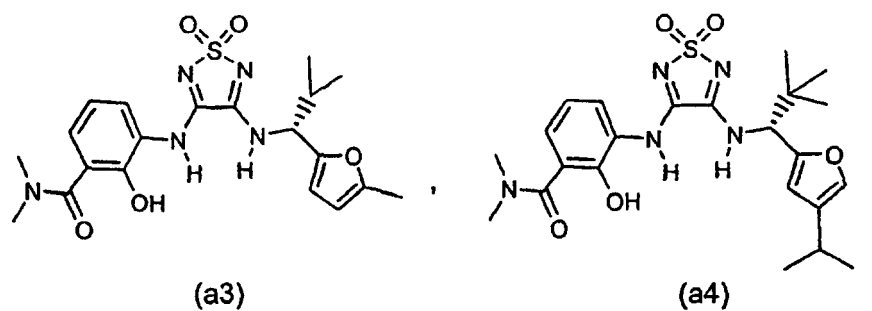
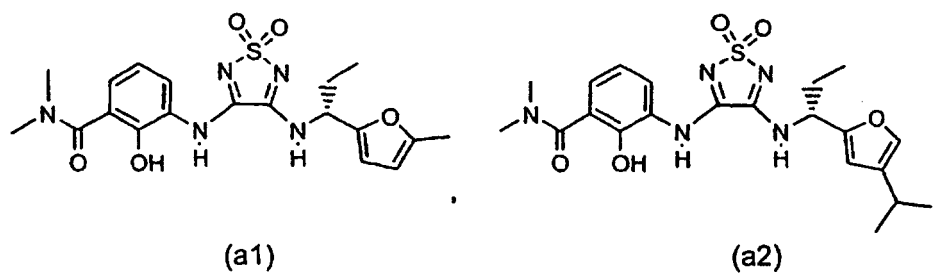


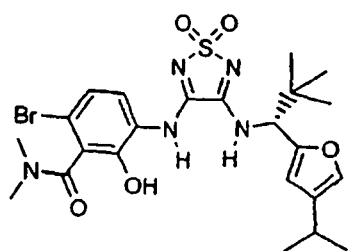
55 sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

60

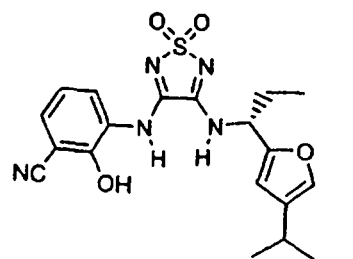
65

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

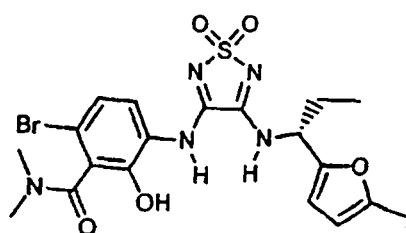




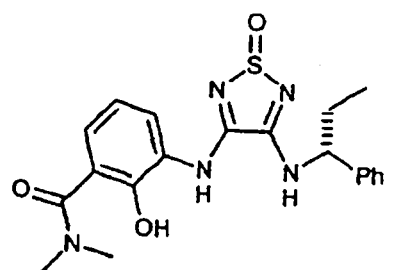
(a9)



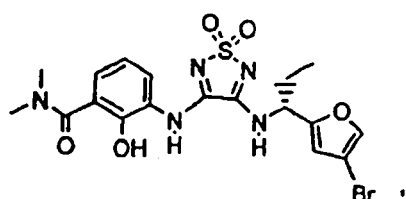
(a10)



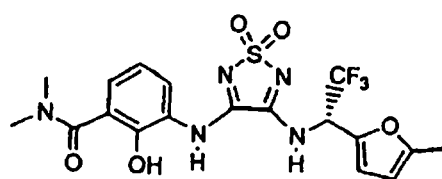
(a11)



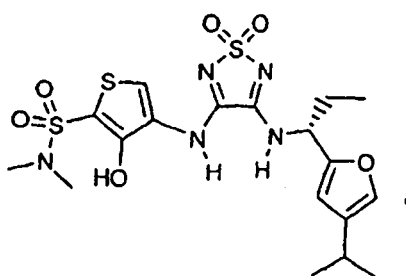
(a12)



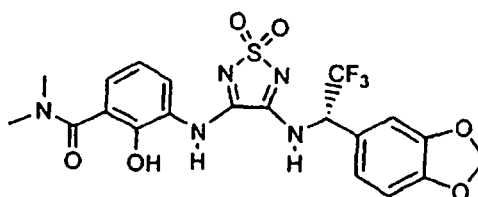
(a13)



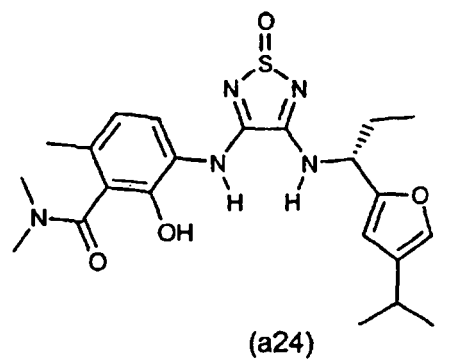
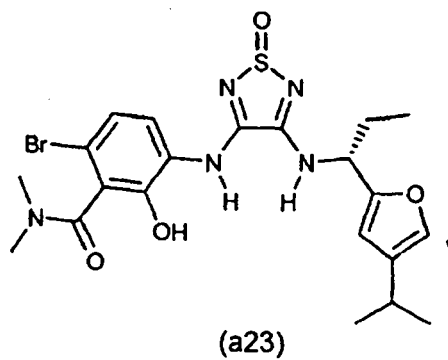
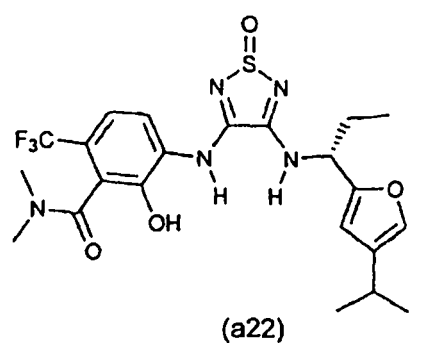
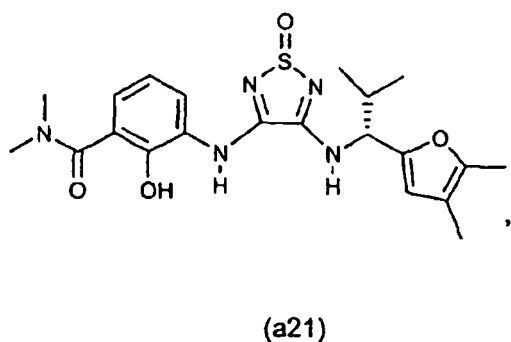
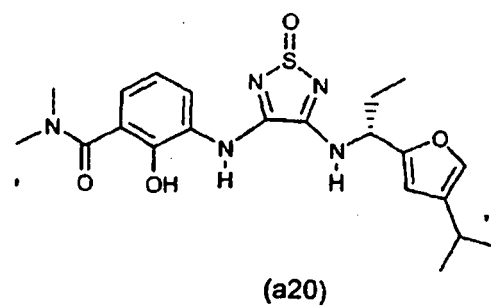
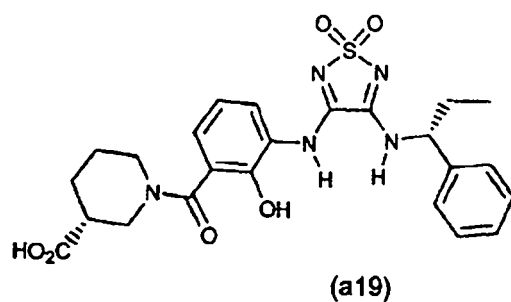
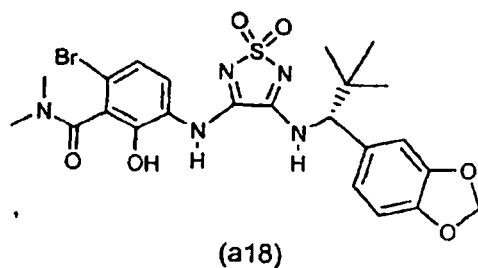
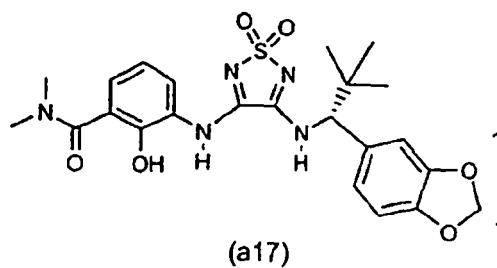
(a14)

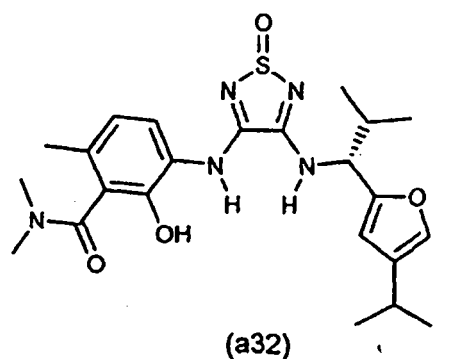
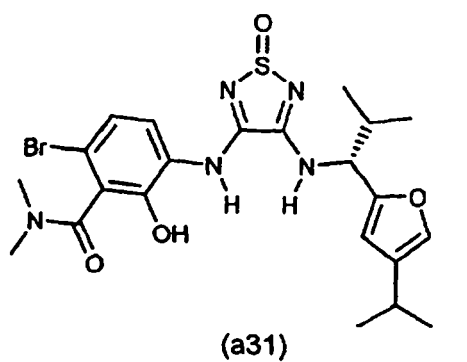
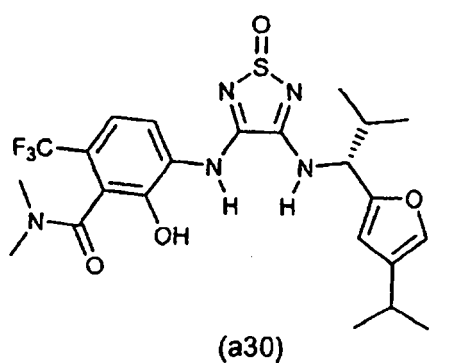
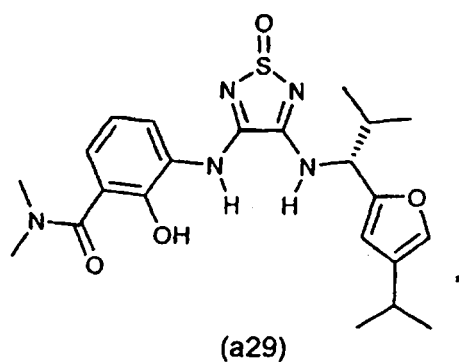
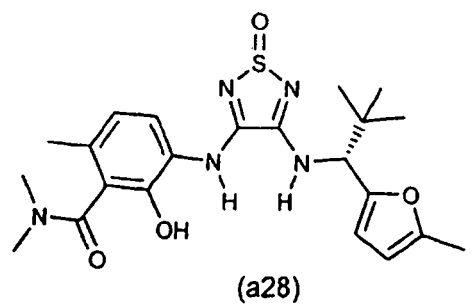
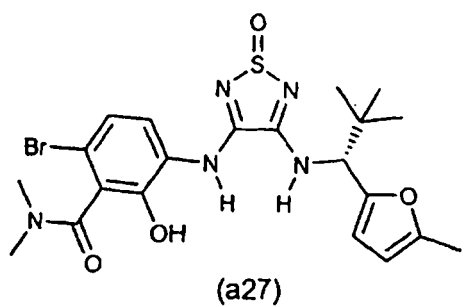
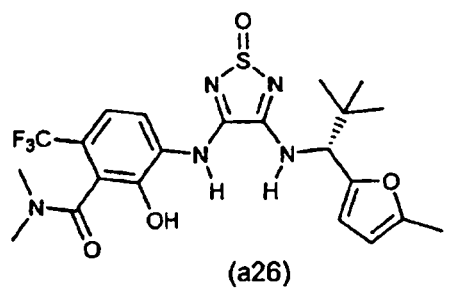
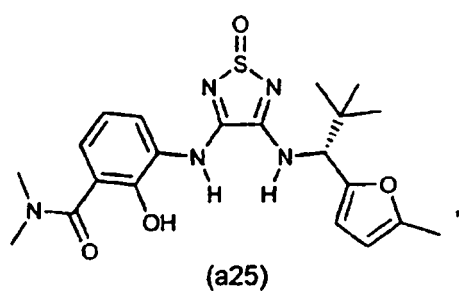


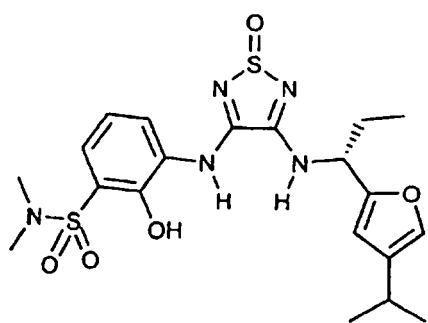
(a15)



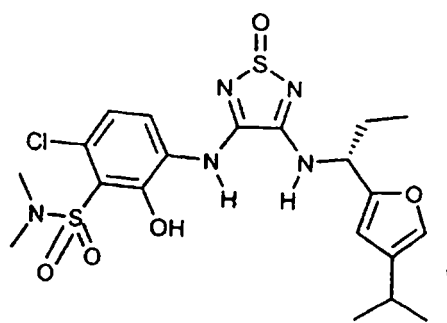
(a16)



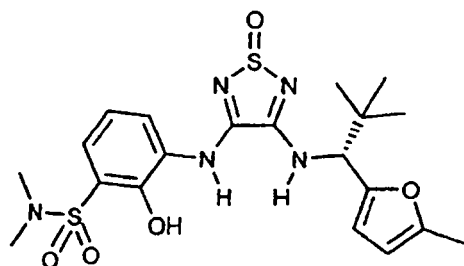




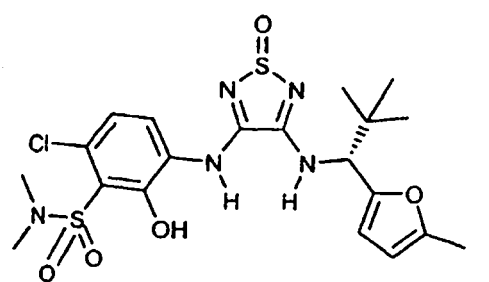
(a33)



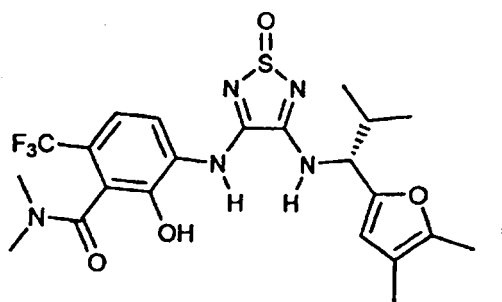
(a34)



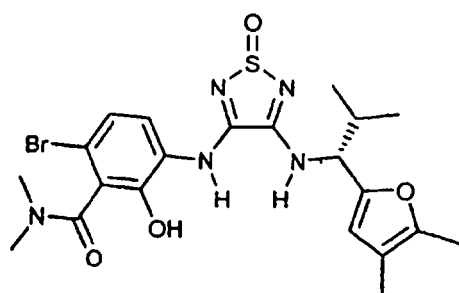
(a35)



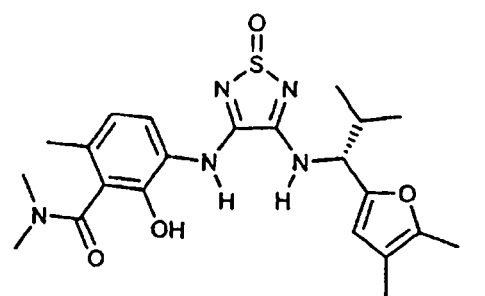
(a36)



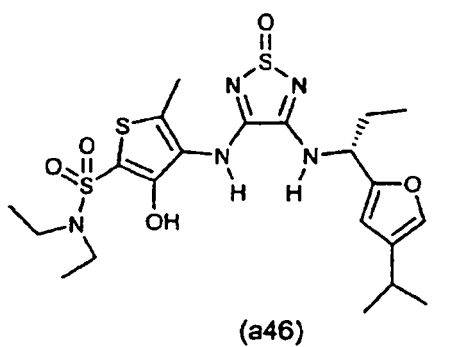
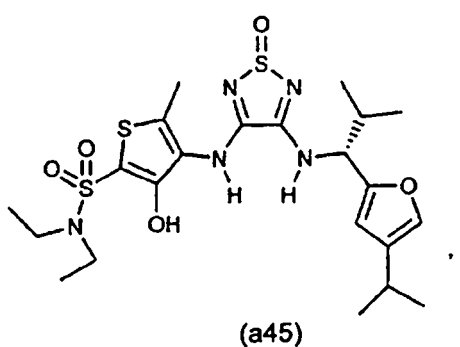
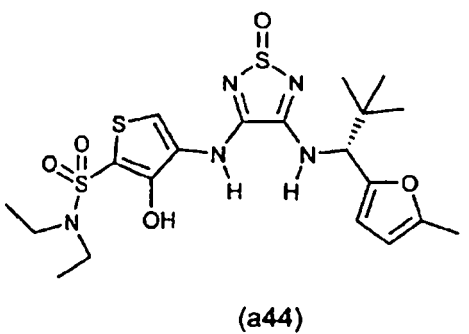
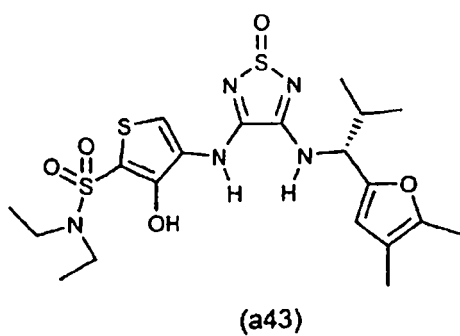
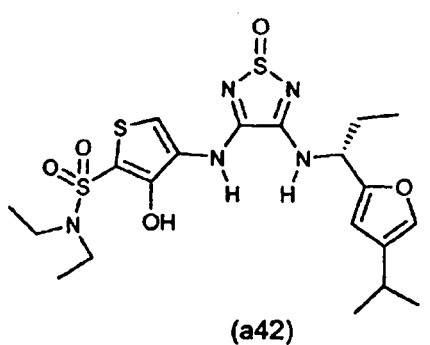
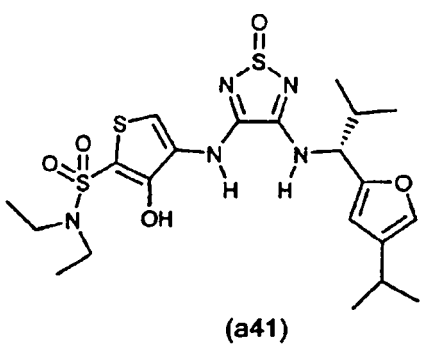
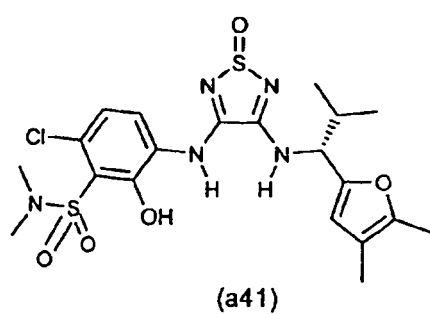
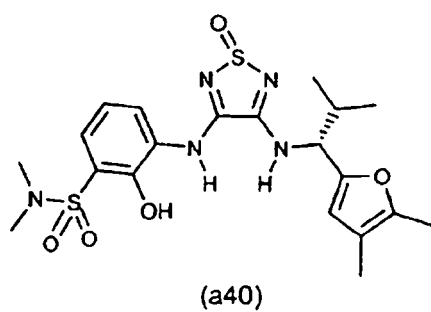
(a37)

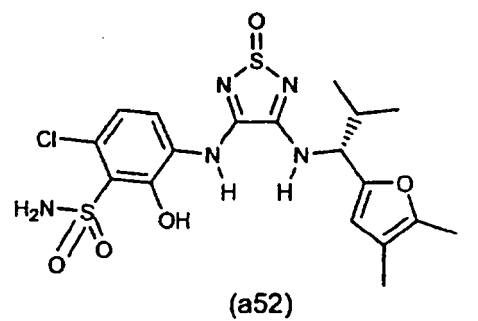
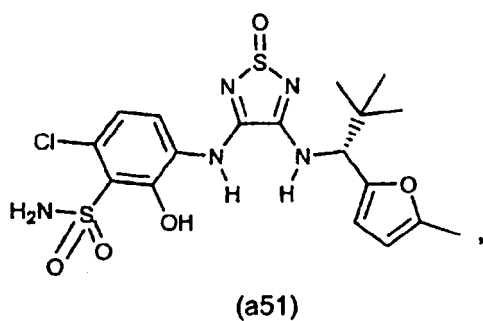
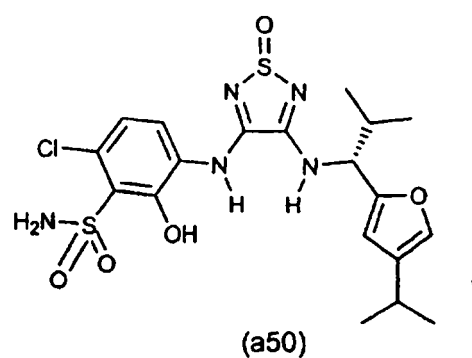
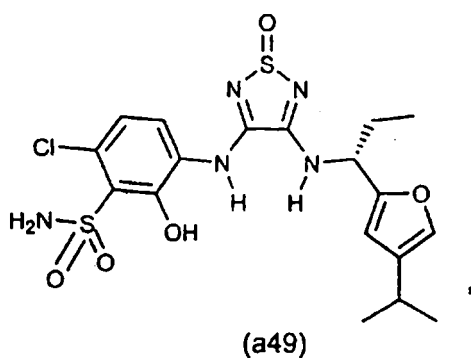
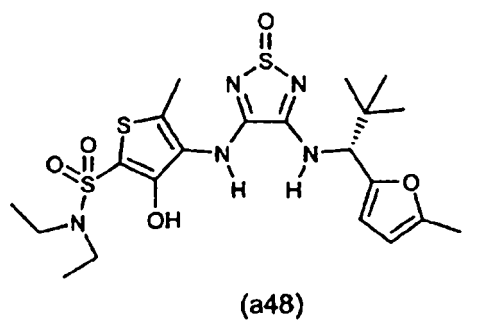
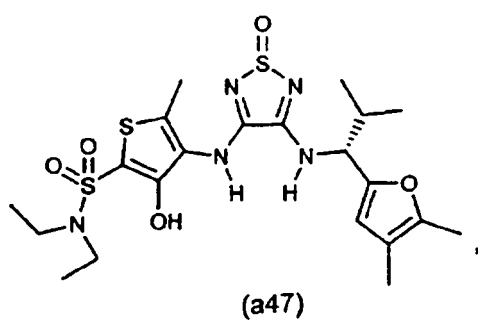


(a38)



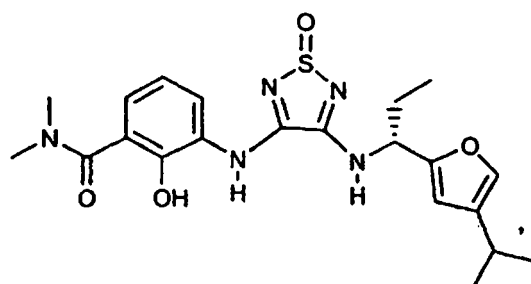
(a39)



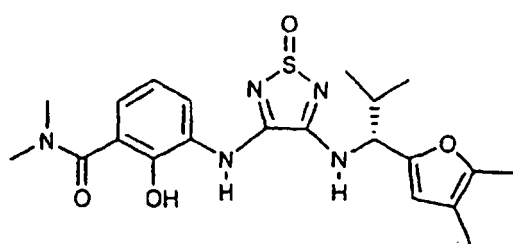


las sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

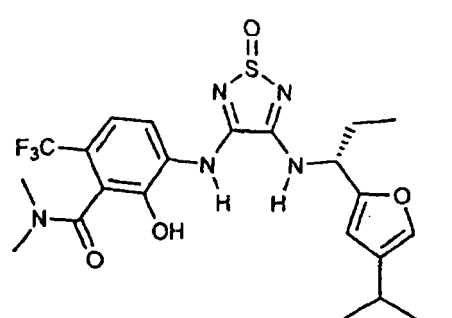
Una realización de esta invención está dirigida a compuestos de fórmula IA seleccionados del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:



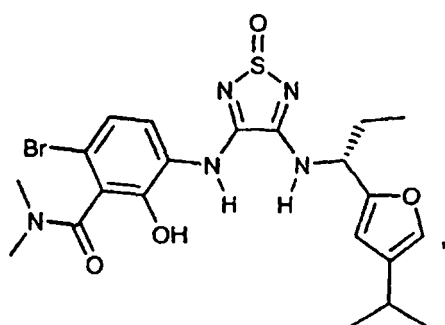
(a20)



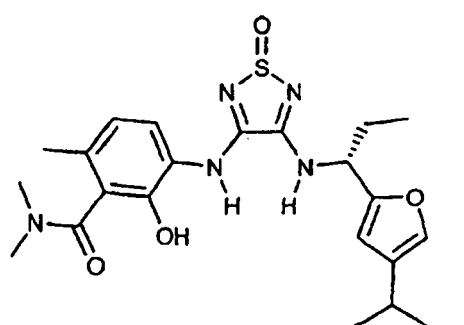
(a21)



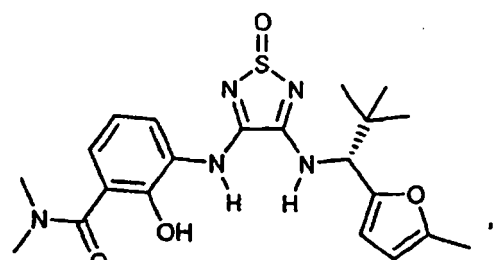
(a22)



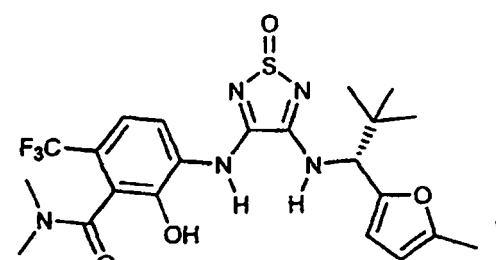
(a23)



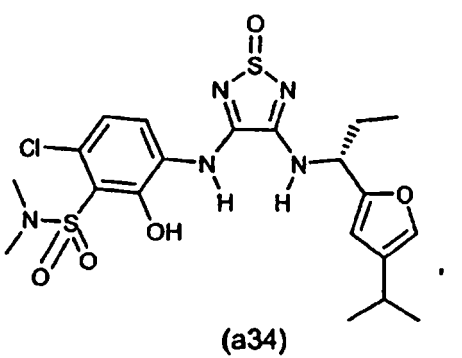
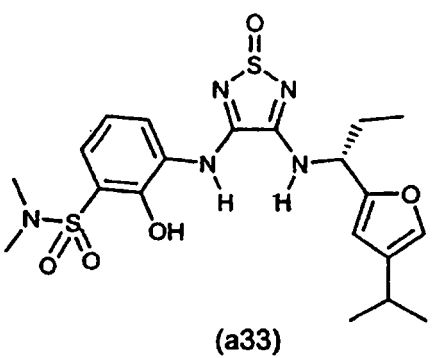
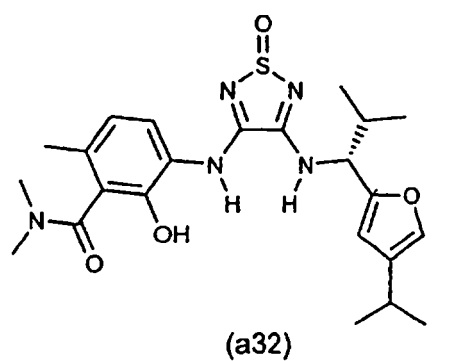
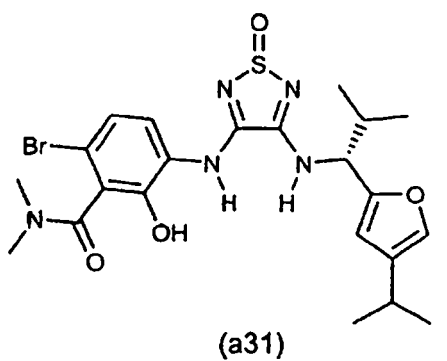
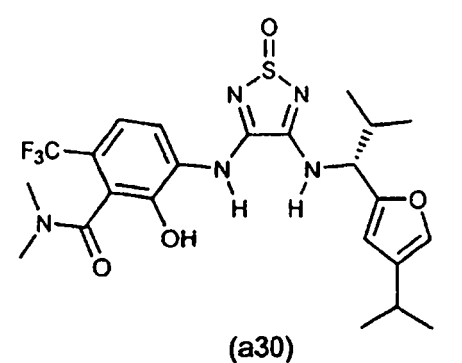
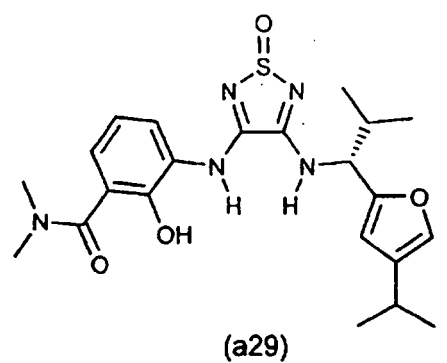
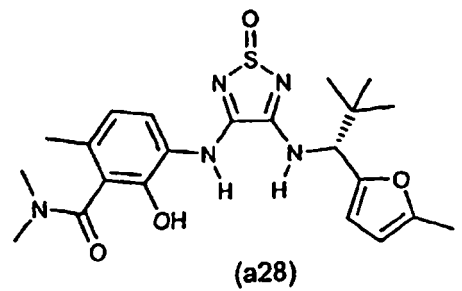
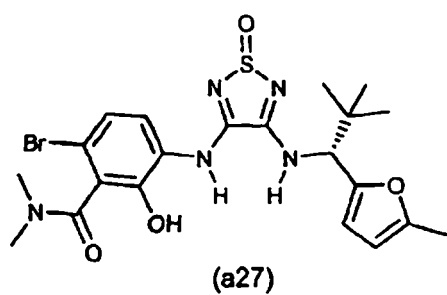
(a24)

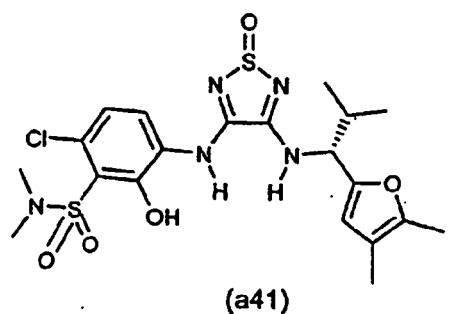
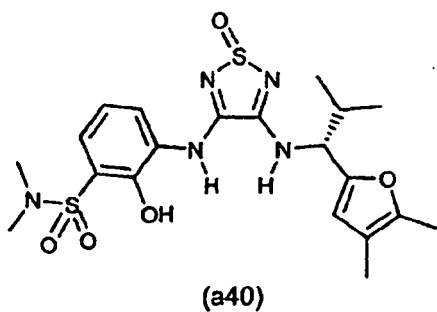
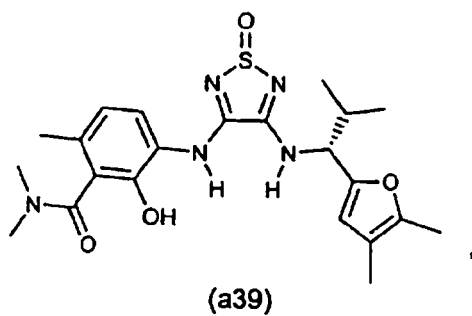
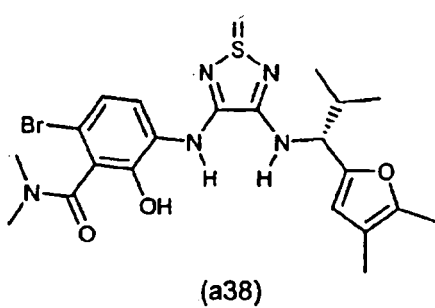
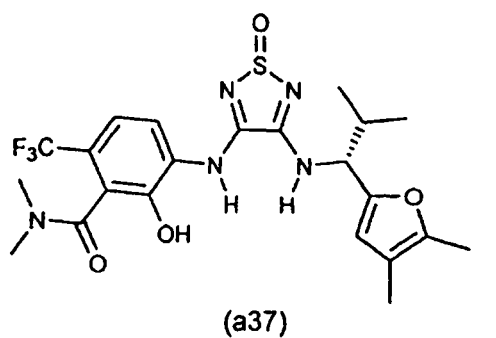
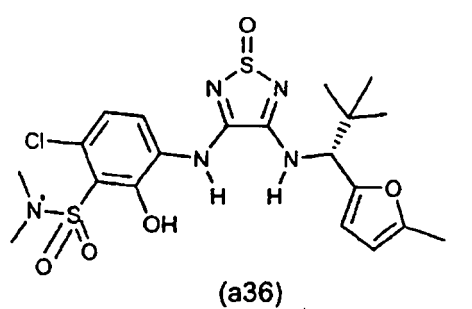
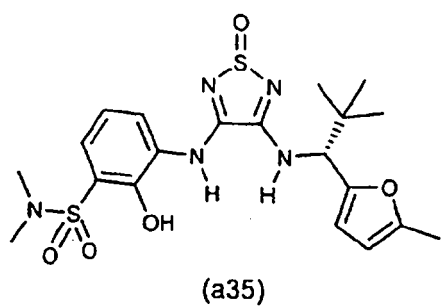


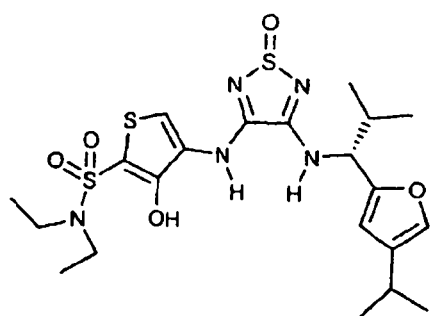
(a25)



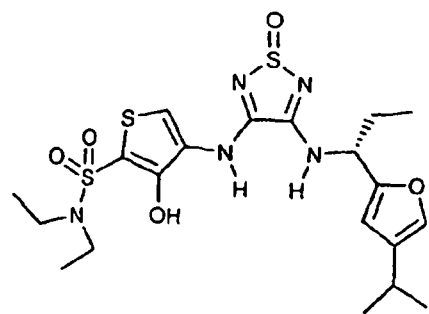
(a26)



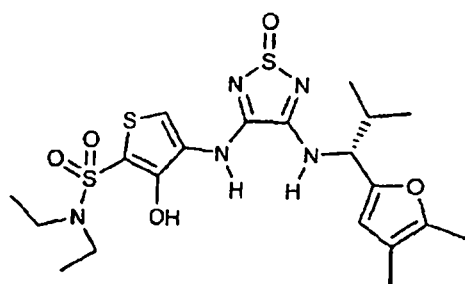




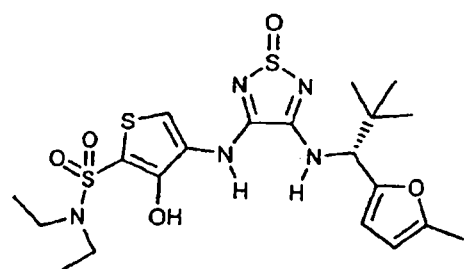
(a41)



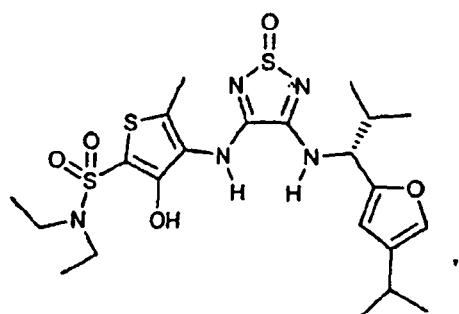
(a42)



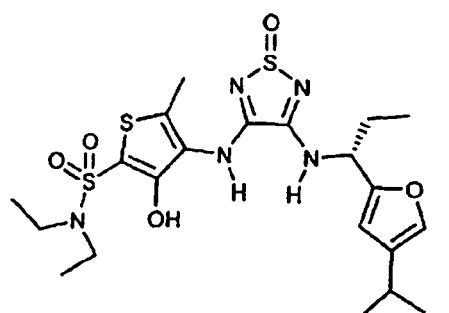
(a43)



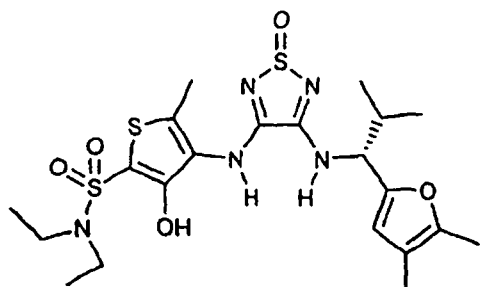
(a44)



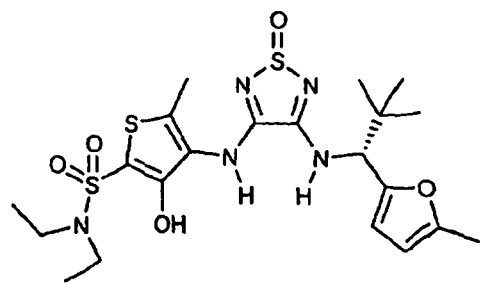
(a45)



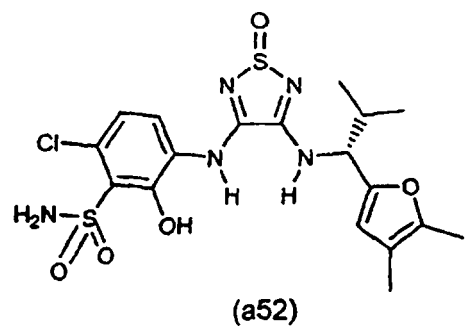
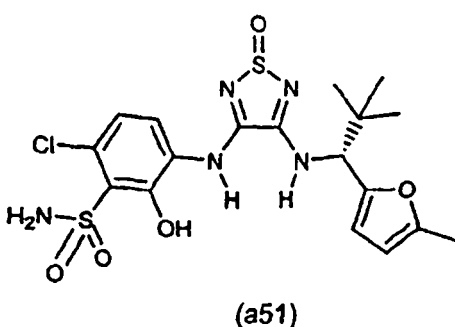
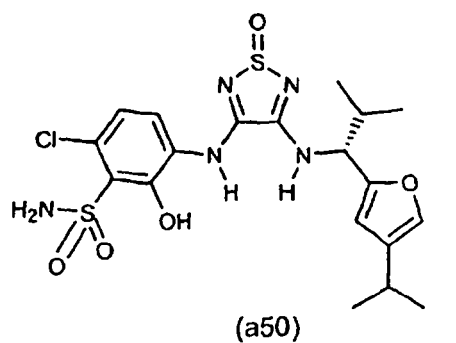
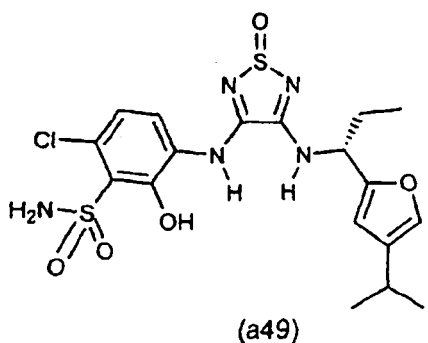
(a46)



(a47)



(a48)



sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

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.

Algunos compuestos tendrán naturaleza ácida, p. ej. aquellos compuestos que poseen un grupo hidroxilo carboxílico 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.

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.

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.

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.

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

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.

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 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 aceptables para las diferentes composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª 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 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. 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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, Estreptoizocina, Dacarbazina, y Temozolomida.

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

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, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Interferones (especialmente IFN-a), Etoposido, y Teniposido.

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

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

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.

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.

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 aloclchicina (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; Muhlradt (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.

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).

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).

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).

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.).

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 atímicos 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.

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.

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.

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 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.

Ejemplos biológicos

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las condiciones y enfermedades mediadas por quimioquinas CXCL. 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*.

Análisis de Unión al Receptor

Análisis SPA de CXCR1

Para cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se preparó una mezcla de reacción de 10 μ g de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO (Biosignal) y 200 μ g/pocillo de cuentas para WGA-SPA (Amersham) en 100 μ l 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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO, 40 μ l de tampón de análisis para CXCR1 o provisión de IL-8, 100 μ l de mezcla de reacción, 50 μ l 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 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.

Análisis SPA alternativo de CXCR1

Protocolo utilizando membranas que expresan CXCR1 de Biosignal Packard

Para cada 50 μ l de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,25 μ g/ μ l de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO con una actividad específica de 0,05 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 25 μ g/ μ 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 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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO al 5% ([DMSO] final = 2%), 20 μ l de mezcla de membranas y cuentas SPA ([Membrana] final = 5 μ g/reacción; [Cuentas SPA] final = 500 μ g/reacción), 10 μ l 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 un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

Análisis SPA alternativo de CXCR1

Protocolo utilizando membranas que expresan CXCR1 de Euroscreen

Para cada 50 μ l de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,025 μ g/ μ l de membranas que expresaban al alza hCXCR1-CHO con una actividad específica de 3,47 pmoles/mg (Euroscreen) y 5 μ g/ μ 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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO al 7,5% ([DMSO] final = 3%), 20 μ l de membranas y una mezcla de cuentas para SPA ([membrana] final = 0,5 μ g/reacción; [cuentas SPA] final = 100 μ g/reacción), 10 μ l de provisión de ligando ([IL-8- I^{125}] 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 CI_{50} se cuantificaron un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

Para el análisis de CXCR1, los compuestos de esta invención tuvieron una CI_{50} de <20 μ M. 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 μ g de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO (Biosignal) y 200 μ g/pocillo de cuentas de WGA-SPA (Amersham) en 100 μ l en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM). Se preparó una provisión 0,4 nM de ligando, IL-8- I^{125} (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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO, 40 μ l de tampón de análisis para CXCR2 o provisión de GRO- α , 100 μ l de mezcla de reacción, 50 μ l 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 μ l del compuesto de ensayo o DMSO se utilizaron 45 μ l 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 μ M) y se calcularon los valores de CI_{50} . Los compuestos de esta invención tuvieron una CI_{50} de <5 μ M.

Análisis SPA alternativo de CXCR2

Protocolo utilizando el análisis de 50 μ l de CXCR2

Para cada 50 μ l de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,031 μ g/ μ l de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO con una actividad específica de 0,4 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 2,5 μ g/ μ l de cuentas de WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 2,0 mM, $MgCl_2$ 1 mM) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 5 minutos. Se preparó una provisión 0,50 nM de ligando, IL-8- I^{125} (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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO al 7,5% ([DMSO] final = 3%), 20 μ l de mezcla de membranas y de cuentas SPA ([membrana] final = 0,625 μ g/reacción; [cuentas SPA] final = 50 μ g/reacción), 10 μ l de provisión de ligando ([IL-8- I^{125}] 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 CI_{50} se cuantificaron en un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

Análisis de SPA alternativo de CXCR2

Protocolo utilizando el análisis con 200 μ l de CXCR2

Para cada 200 μ l de reacción, se preparó una provisión de trabajo de 0,02 μ g/ μ l de membranas que expresaban al alza hCXCR2-CHO con una actividad específica de 0,6 pmoles/mg (Biosignal Packard) y 2 μ g/ μ l de cuentas de WGA-SPA (Perkin Elmer Life Sciences) en tampón de análisis para CXCR2 (HEPES 25 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 2,0 mM, $MgCl_2$ 1 mM) (Sigma). Esta mezcla se incubó sobre hielo durante 5 minutos. Se preparó una provisión 0,40 nM de ligando, IL-8- I^{125} (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 μ l de compuesto de ensayo o DMSO al 10% ([DMSO] final = 2,5%), 100 μ l de mezcla de membranas y de cuentas SPA ([membrana] final = 2 μ g/reacción; [cuentas SPA] final = 200 μ g/reacción), 50 μ l de provisión de ligando ([IL-8- I^{125}] 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 CI_{50} se cuantificaron en un análisis de regresión no lineal en GraphPad Prism.

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 $G\alpha\tau/q$ a 10.000 células por pocillo en una placa Poly-D-Lysine Black/Clear (Becton Dickinson) y se incubaron durante 48 horas con CO_2 al 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.

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.

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 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 CI_{50} de los compuestos de ensayo.

Análisis de quimiotaxis para 293-CXCR2

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

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.
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%.
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.
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

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:

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.

Análisis con Agar Blando

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 CI_{50} 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, Warton, 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.

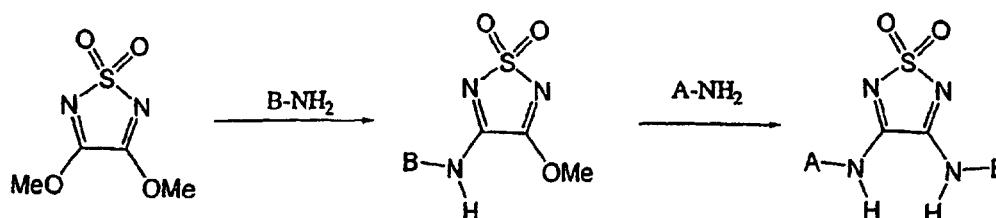
Análisis de intercambio de GTP γ S[S³⁵] de CCR7

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).

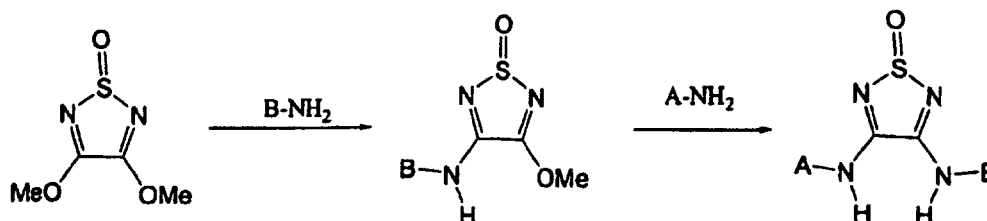
Hubo compuestos de esta invención que tuvieron una CE₅₀ <10 μ M. El compuesto del Ejemplo 2065 tuvo una CE₅₀ 13 nM, el compuesto del Ejemplo 2066 tuvo una CE₅₀ 16 nM, el compuesto del Ejemplo 2105 tuvo una CE₅₀ 3 nM, y el compuesto del Ejemplo 2106 tuvo una CE₅₀ 12 nM.

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:



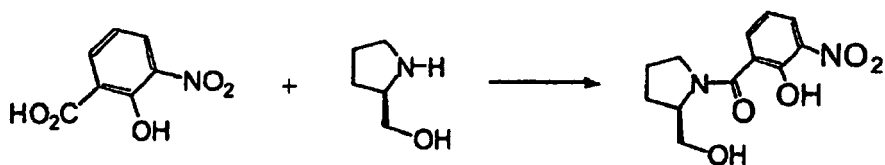
Los compuestos de esta invención se preparan condensando una amina (A-NH₂ o B-NH₂) con dióxido de dimetoxitiadiazol para producir el intermedio de dióxido de monometoxitiadiazol. La posterior condensación de este intermedio con la amina asequible comercialmente o preparada (A-NH₂ o B-NH₂) proporciona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

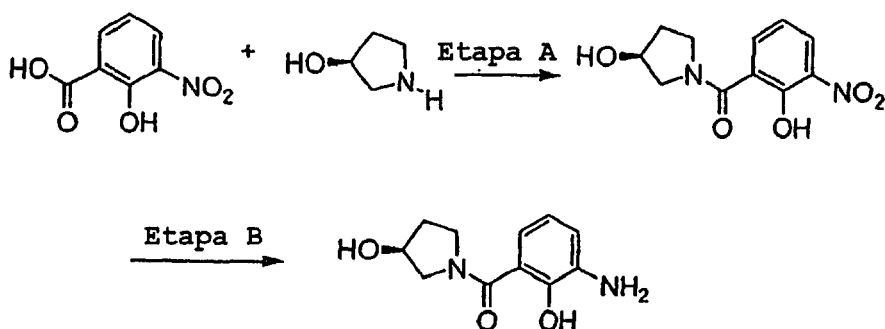
La invención descrita en la presente memoria se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos. Las rutas mecánicas alternativas y las estructuras análogas pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica.

Ejemplo preparativo 1



Se combinaron ácido 3-nitrosalíclico (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 MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en placa preparativa (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 5% saturado con AcOH) proporcionó el producto (338 mg, 46%, $\text{MH}^+ = 267$).

Ejemplo preparativo 2



Etapa A

Se combinaron ácido 3-nitrosalíclico (9,2 g), hexafluorofosfato bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP, 23 g) y N,N-diisopropiletilamina (DIEA, 26 mL) en CH_2Cl_2 anhidro (125 mL) y se agitaron a 25°C durante 30 min. Se añadió (R)-(+)-3-pirrolidinol (8,7 g) en CH_2Cl_2 (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 Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto (7 g) que se utilizó sin purificación adicional.

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 cromatografía en columna (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 10% saturado con NH_4OH) para proporcionar el producto (2,5 g, 41%, $\text{MH}^+ = 223$).

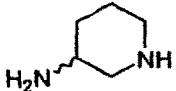
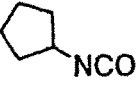
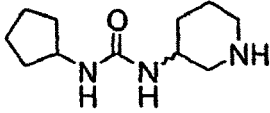
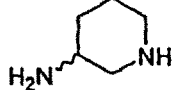
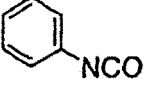
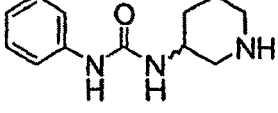
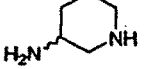
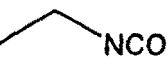
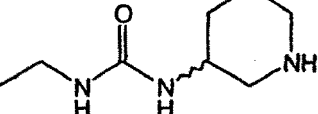
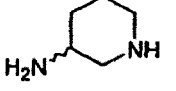
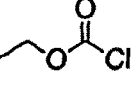
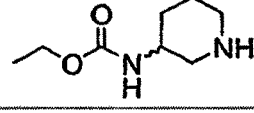

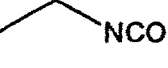
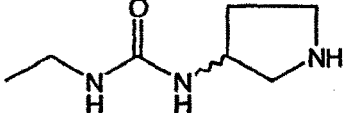
Ejemplo preparativo 2.1



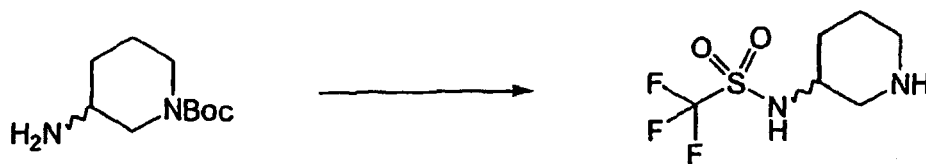
A N-BOC-3-(amino)piperidina (0,5 g) disuelta en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió isocianato de bencilo (3 mmoles). Después de agitar durante 2 hrs, se añadió resina captadora de amina (1,9 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche, se filtró, la resina se volvió a lavar con CH_2Cl_2 y metanol, y la 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%, $\text{MH}^+ = 369$).

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.

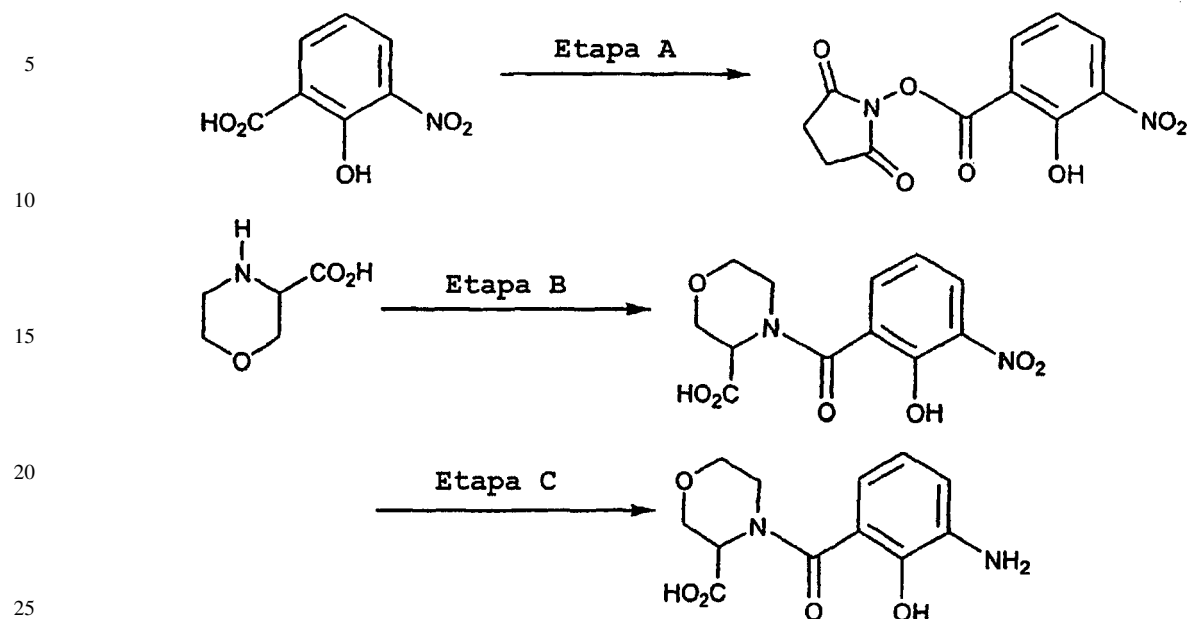
Ej. de Prep.	Amina	Isocianato	Amina
2.2			
2.3			
2.4			
2.5			
2.6			

Ejemplo preparativo 2.7



A N-BOC-3-(amino)piperidina (5 mmoles) disuelta en CH_2Cl_2 (30 mL) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (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%, $\text{MH}^+=233,1$).

Ejemplo preparativo 2.8



Etapa A

30 El ácido 3-nitrosalícílico (5 mmoles) y N-hidroxisuccinimida (5 mmoles) se añadieron a una solución de DMF/ CH_2Cl_2 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.

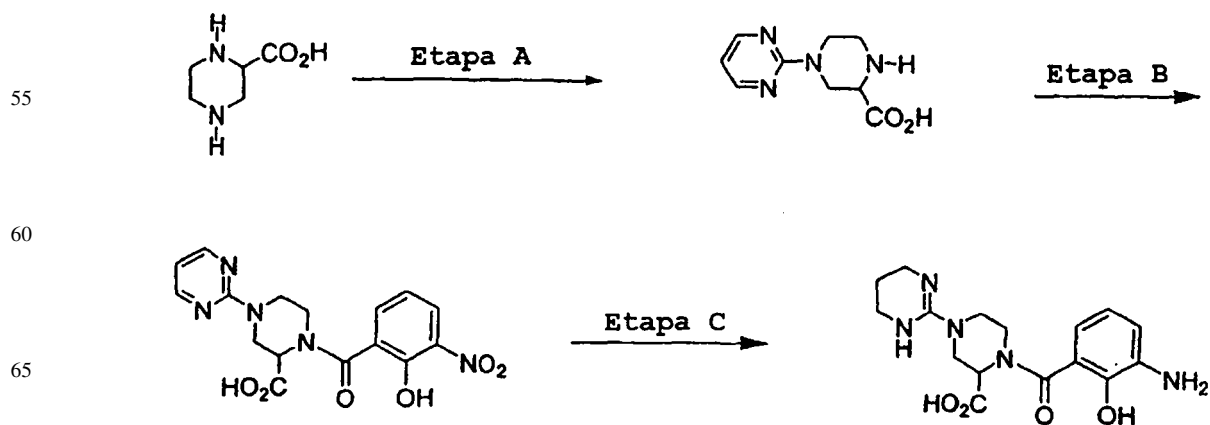
Etapa B

35 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(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



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 ($MH^+ = 209$).

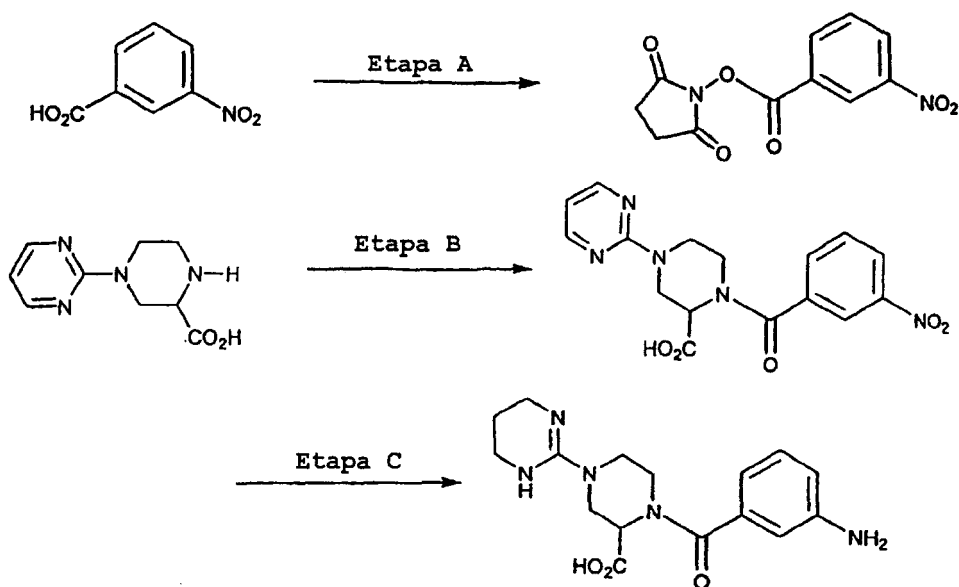
Etapa B

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

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%, $MH^+ = 344$).

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.

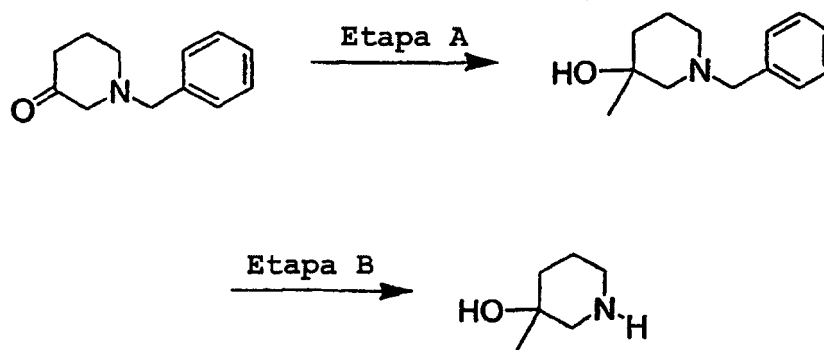
Etapa B

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%).

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%, $MH^+ = 331$).

Ejemplo preparativo 2.11



Etapa A

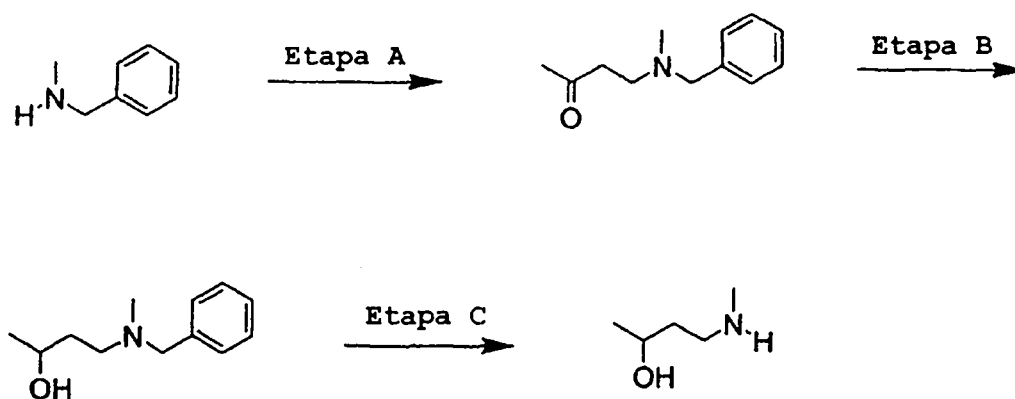
20 Se agitó N-bencilpiperidona (2 g, sal HCl, hidrato) con THF (20 mL), se concentró hasta sequedad, y se colocó a alto vacío. El residuo se diluyó en THF (20 mL), y se añadió metil litio (2,5 eq. de 1,6 N en Et₂O) vía jeringa. Después de agitar durante 3 hrs, la mezcla se concentró a vacío, se diluyó 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).

25

Etapa B

30 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (98%) que se utilizó directamente en la Etapa B.

60

Etapa B

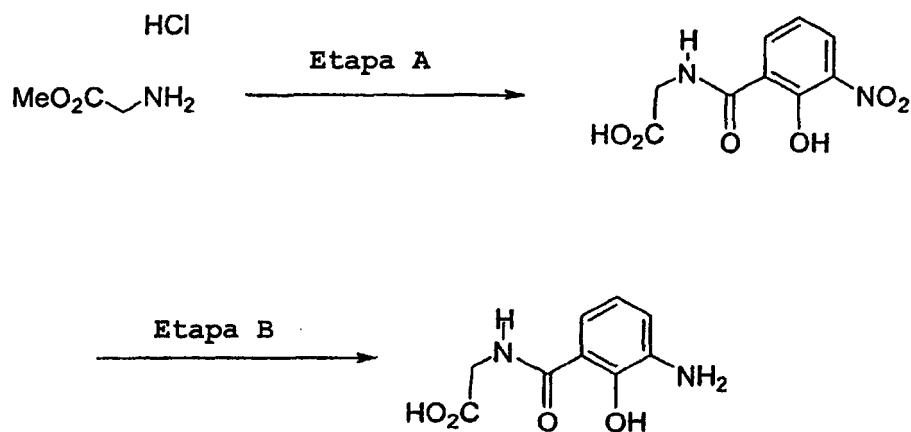
El producto de la Etapa A anterior (500 mg) se disolvió en MeOH (20 mL) y a esto se le añadió NaBH₄ (50 mg). Después de agitar durante 10 min, la solución se concentró a vacío para producir el compuesto deseado que se utilizó directamente en la Etapa C sin purificación.

65

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, 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



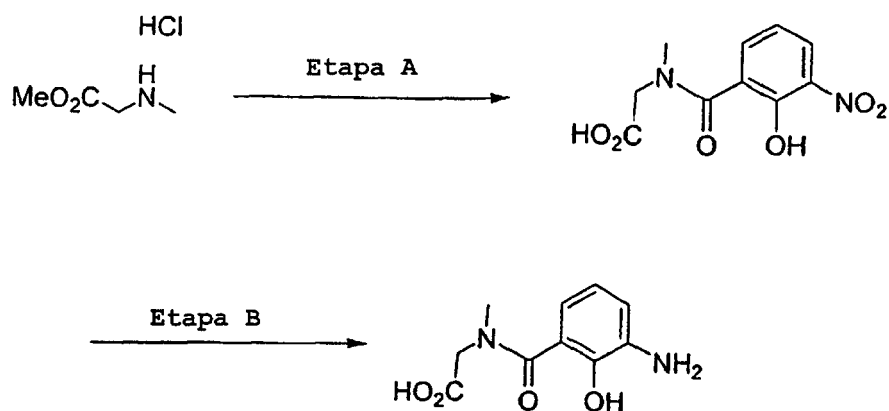
Etapa A

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%).

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%).

Ejemplo preparativo 2.14



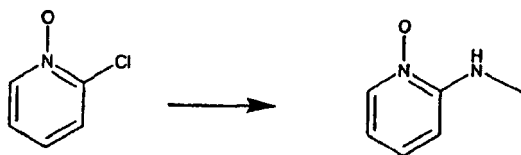
Etapa A

5 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%).

Etapa B

10 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%, $MH^+ = 225$).

Ejemplo preparativo 2.16



25 El n-óxido 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 ($MH^+=125$).

Ejemplo preparativo 3-10.50

30 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.

35

40

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH^+
45 3			 50 1. PyBrop 2. 87,86 3. 181

55

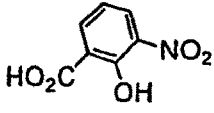
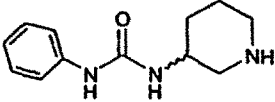
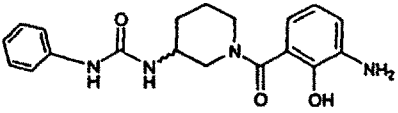
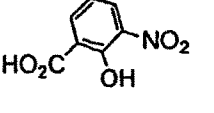
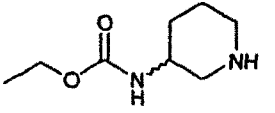
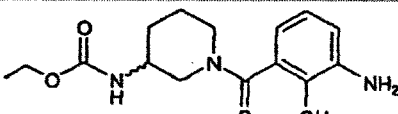
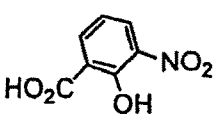
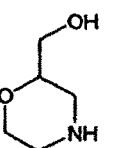
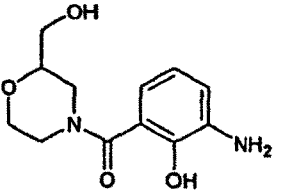
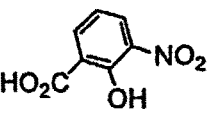
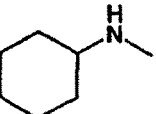
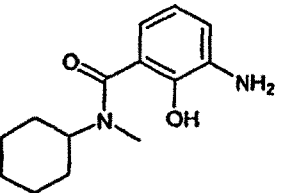
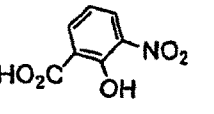
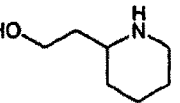
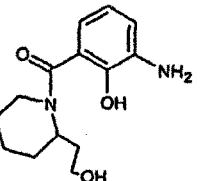
Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
4			 1. PyBroP 2. 49 3. 209
5		NH ₃	 1. PyBroP 2. 95 3. 153
6		-NH ₂	 1. PyBroP 2. 83 3. 167
7			 1. PyBroP 2. 76 3. 223
8			 1. PyBroP 2. 65, 53 3. 209

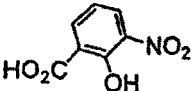
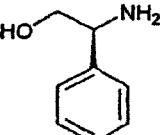
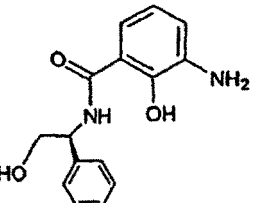
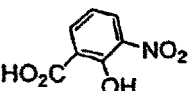
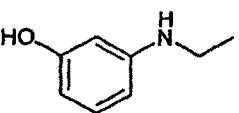
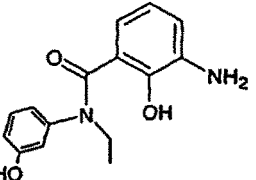
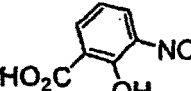
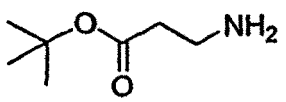
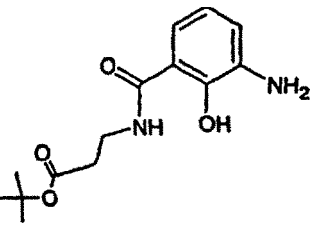
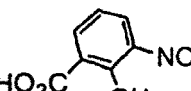
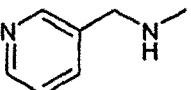
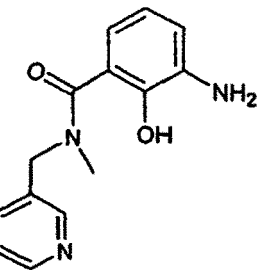
Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
9			 1. PyBroP 2. 59,69 3. 207
10			 1. PyBroP 2. 49,86 3. 237
10.1			 1. PyBroP 2. 30.88 3. 193
10.2			 1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3			 1. PyBroP 2. 38 3. 209

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

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
10.9		2.11 	 1. PyBroP 2. 58,95 3. 233,1
10.10		2.12 	 1. PyBroP 2. 42,95 3. 238,9
10.13		2.4 	 1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 	 1. PyBroP 2. 55 3. 347
10.15		2.1 	 1. PyBroP 2. 41 3. 369,1

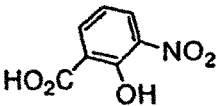
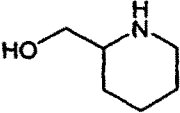
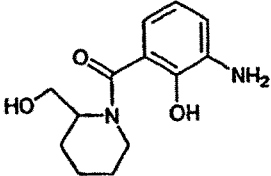
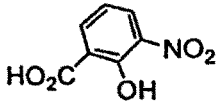
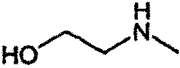
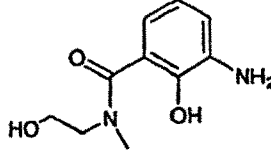
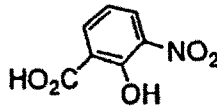

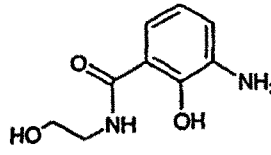
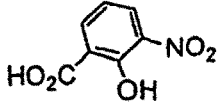
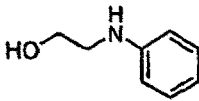
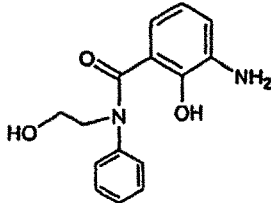
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
10.16		2.3 	 1. PyBroP 2. 56 3. 354,9
10.17		2.5 	 1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 	 1. PyBroP 2. 10,95 3. 252,9
10.19			 1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20			 1. PyBroP 2. 15.95 3. 264.9

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			 1. PyBroP 2. 48,95 3. 257
10.26			 1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28			 1. PyBroP 2. 52,95 3. 237,1
10.29			 1. PyBroP 2. 31,95 3. 259,1

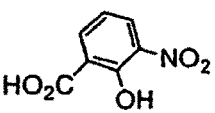
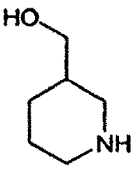
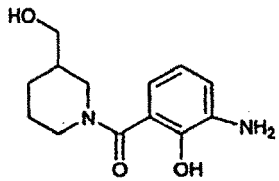
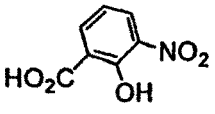
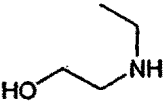
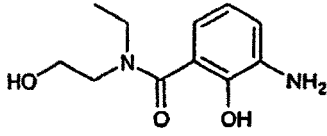
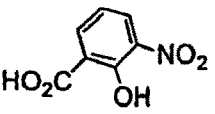
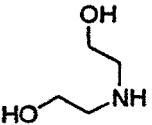
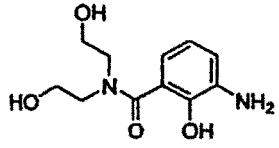
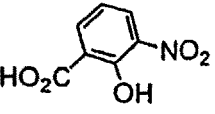
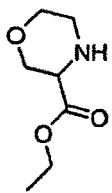
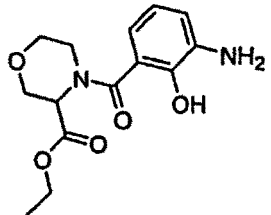
ES 2 321 186 T3

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

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

ES 2 321 186 T3

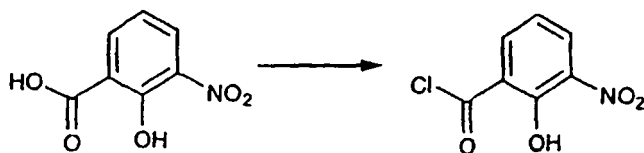
Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
10.42			 1. PyBroP 2. 55,81 3. 251,1
10.43			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 224,9
10.44			 1. PyBroP 2. 68,66 3. 241,1
10.45		12.3 	 1. PyBroP 2. 44,40 3. 295

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto 1. Agente de Acoplamiento 2. Rendimiento % 3. MH ⁺
10.46			 1. DCC 2. 37,81 3. 265
10.47		2.6 	 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

Ejemplo preparativo 10.55

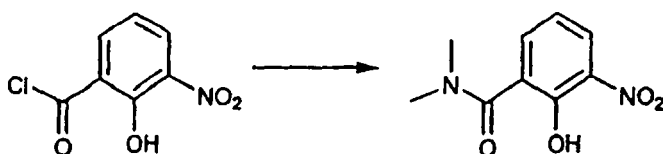
Procedimiento Alternativo para el Ejemplo Preparativo 3

Etapa A



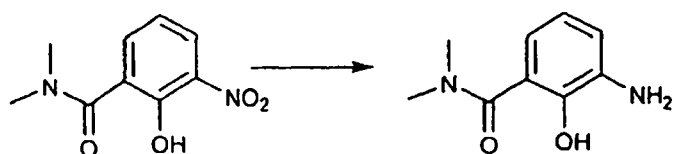
Al ácido nitrosalicílico (3 g) disuelto en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de oxalilo (4,3 mL) y DMF (0,01 eq.). Después de agitar durante un día la mezcla se concentró a vacío para producir un semisólido que se utilizó directamente en la etapa B.

Etapa B



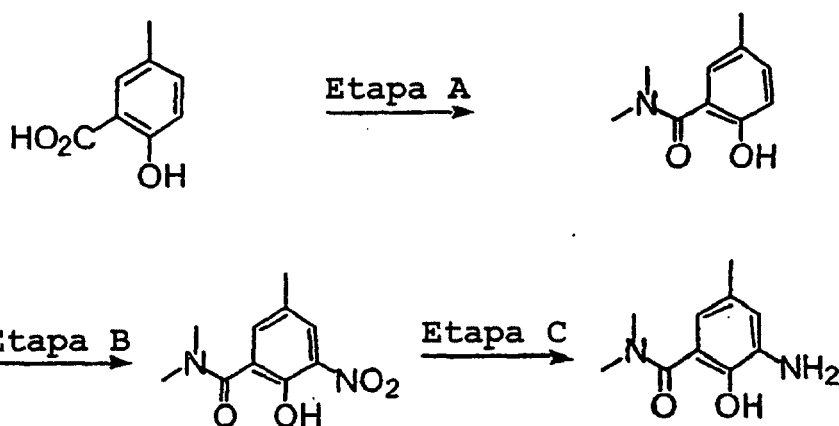
A la sustancia de la etapa A diluida en diclorometano (50 mL) y refrigerada a 0°C se le añadieron dimetilamina en THF (solución 2 N, 24,6 mL) y trietilamina (4 eq.). Después de agitar durante 24 horas a temperatura ambiente la mezcla se concentró a vacío, se diluyó con hidróxido de sodio 1 M (30 mL) 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%).

Etapa C



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).

Ejemplo preparativo 11



Etapa A

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).

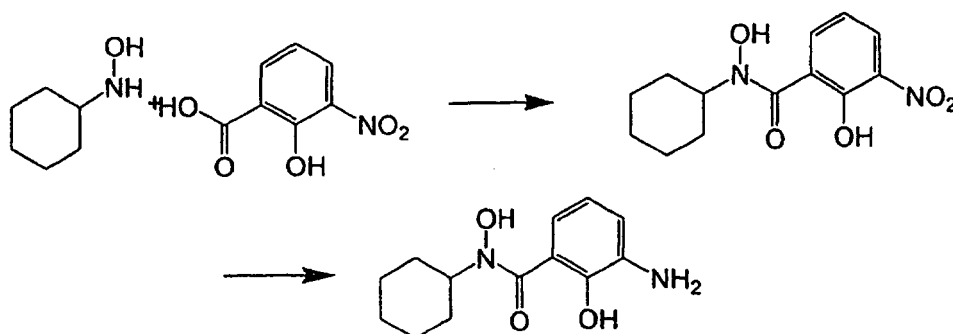
Etapa B

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 anhidro, 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



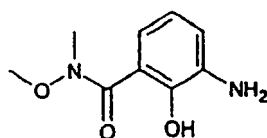
Etapa A

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%).

Etapa B

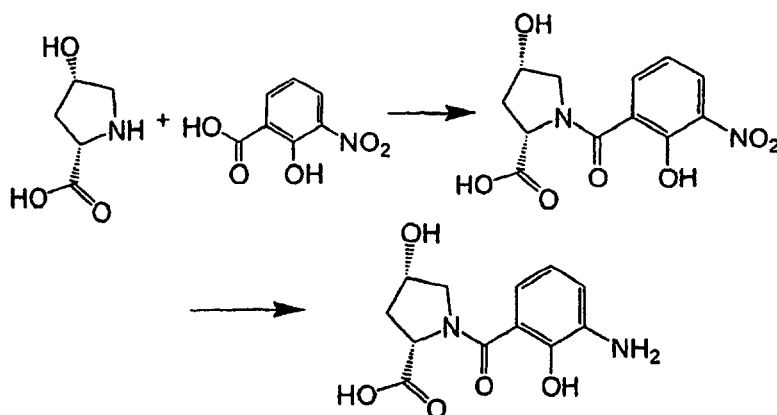
El $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,22 g) se disolvió en agua (4 ml) seguido de la adición de $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 μl). La solución se añadió después al producto de la Etapa A (200 mg) en dioxano (4 ml) y se agitó durante 30 min. La sustancia bruta se purificó a través de cromatografía 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



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

Ejemplo preparativo 11.10



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%, $\text{M}^+=297$).

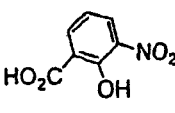
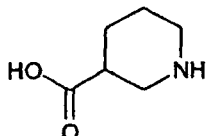
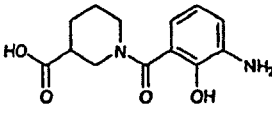
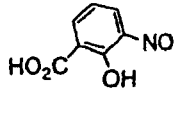
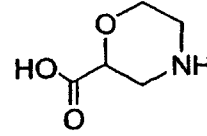
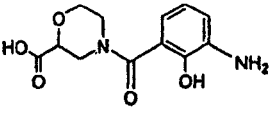
Etapa B

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

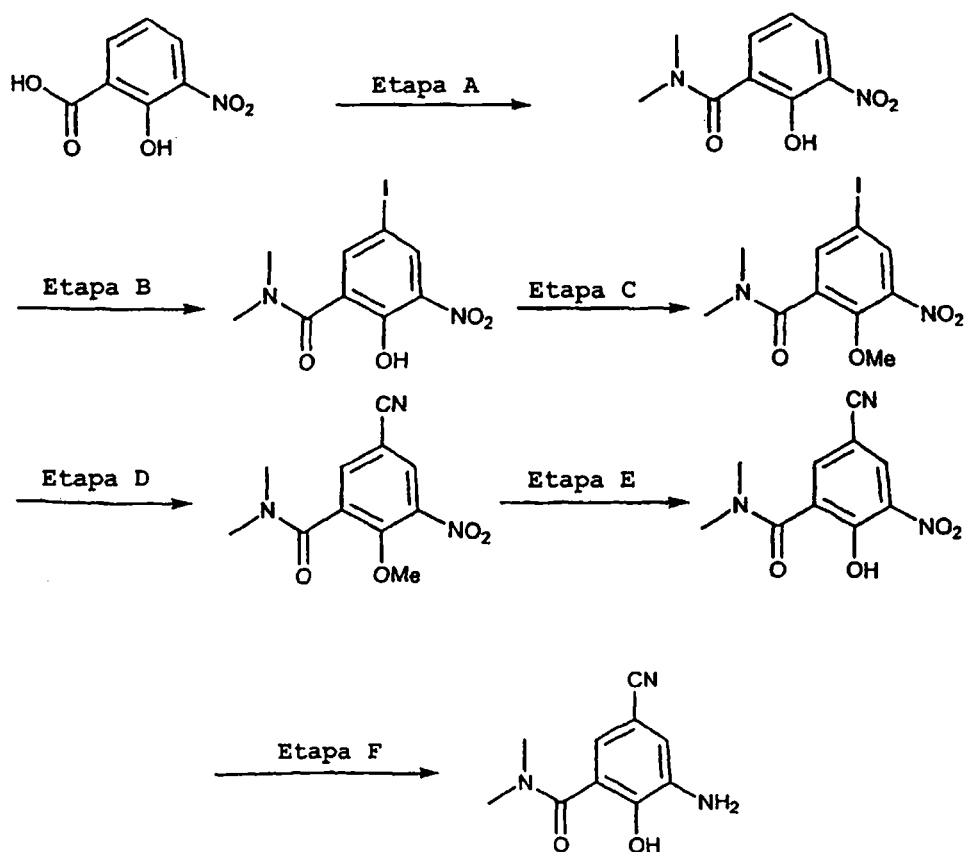
Ejemplo preparativo 11.11-11.18

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. Rendimiento % 2. MH ⁺
11.11				1. 45,92 2. 310,0
11.12				1. 45,95 2. 247,2
11.13				1. 85,85 2. 251,1
11.14				1. 99,92 2. 211,1
11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238,1

Ej. de Prep.	Ácido carboxílico	Amina	Producto	1. Rendimiento % 2. MH ⁺
11.17				1. 67,90 2. 265,1
11,18				1. 28,99 2. 267

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.

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 CH_2Cl_2 y el lavado con HCl 1 M (ac) proporcionaron una solución orgánica que se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (7,3 g, 57%, $\text{MH}^+ = 337$).

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 CH_2Cl_2 , se lavó con NaOH 1 M (ac), se secó sobre MgSO_4 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%, $\text{MH}^+ = 351$).

Etapa D

El producto de la Etapa D anterior (200 mg), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (132 mg), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (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 NH_4OH 2M. Después de sacudir bien, el extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 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%, $\text{MH}^+ = 250$).

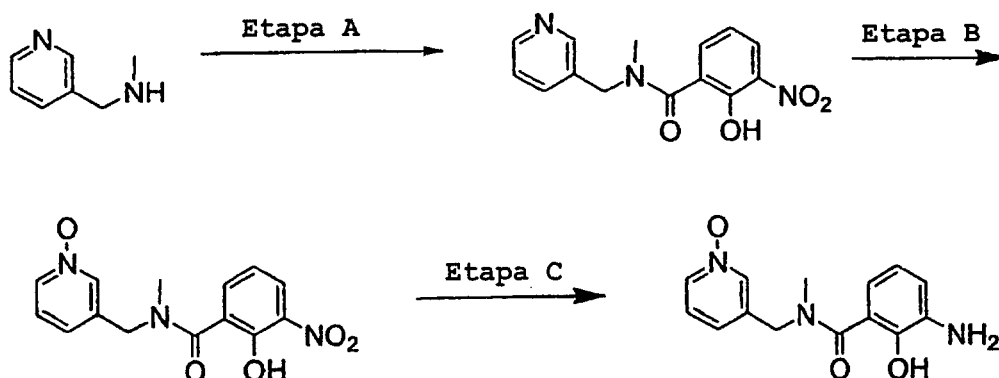
Etapa E

Se añadió BBr_3 (1,3 mL, 1 M en CH_2Cl_2) a una solución en CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para producir el compuesto deseado (158 mg, $\text{MH}^+ = 236$).

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 ($1,76\text{--}2,81\text{ kg/cm}^2$) durante 1,5 hrs. La filtración a través de celite y la concentración a vacío proporcionó el producto (165 mg, $\text{MH}^+ = 206$).

Ejemplo preparativo 12.1



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%).

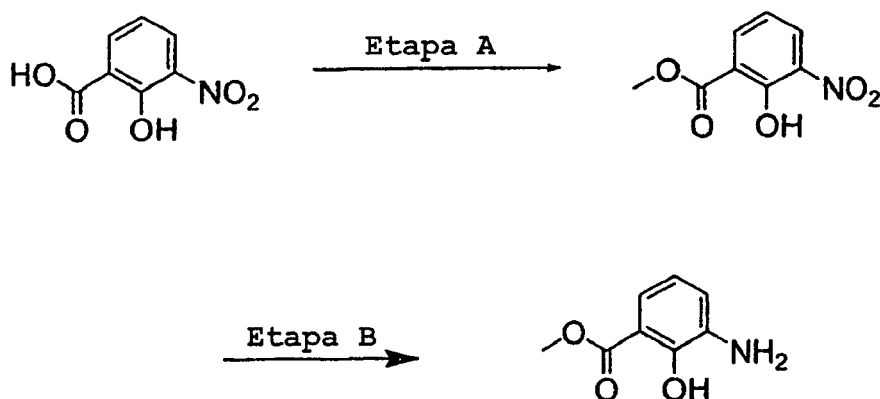
Etapa B

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-

Etapa C

Seguendo 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



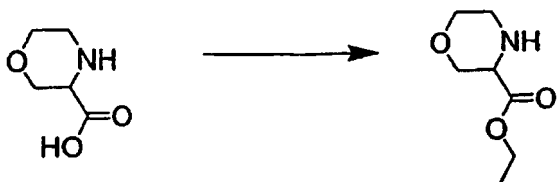
Etapa A

El ácido 3-nitrosalícílico (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%).

Etapa B

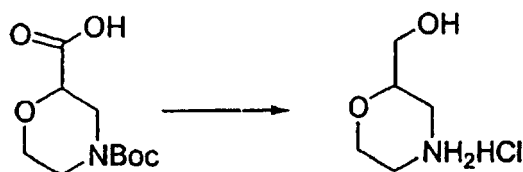
Seguendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, pero utilizando el producto de la Etapa A anterior, se obtuvo el compuesto deseado (95%, MH⁺=167,9).

Ejemplo preparativo 12.3



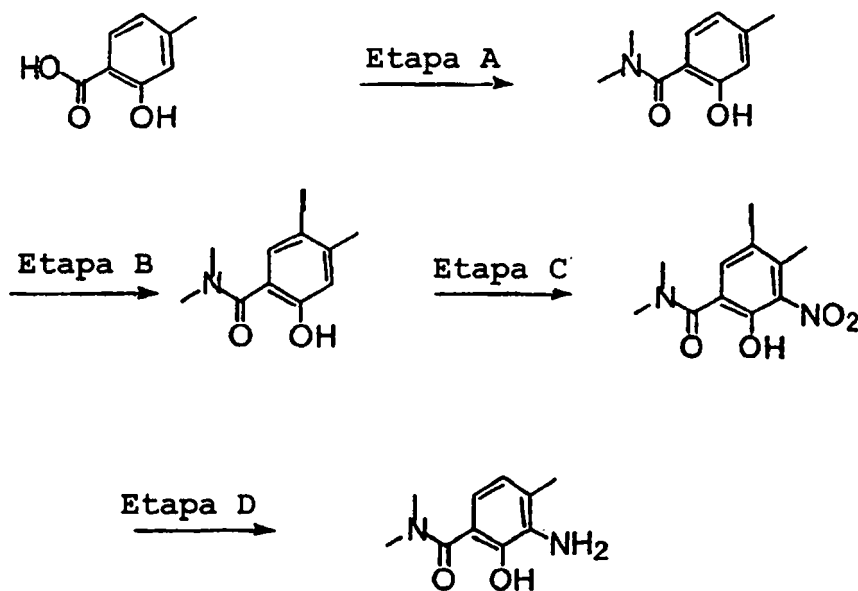
A ácido morfolino-2-carboxílico (200 mg) en EtOH (40 mL) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (3 mL) y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La concentración a vacío, la dilución con CH₂Cl₂ y el lavado con NaHCO₃ (ac) produjeron el compuesto del título (99%, MH⁺ = 160,1).

Ejemplo preparativo 12.4



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.

Ejemplo preparativo 13



Etapa A

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%).

Etapa B

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 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. 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).

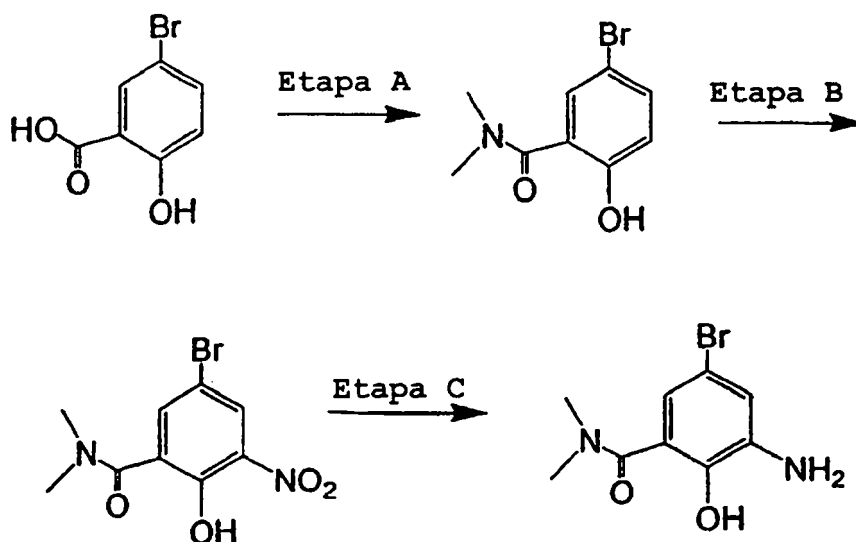
Etapa C

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).

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 Kg/cm²) 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



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).

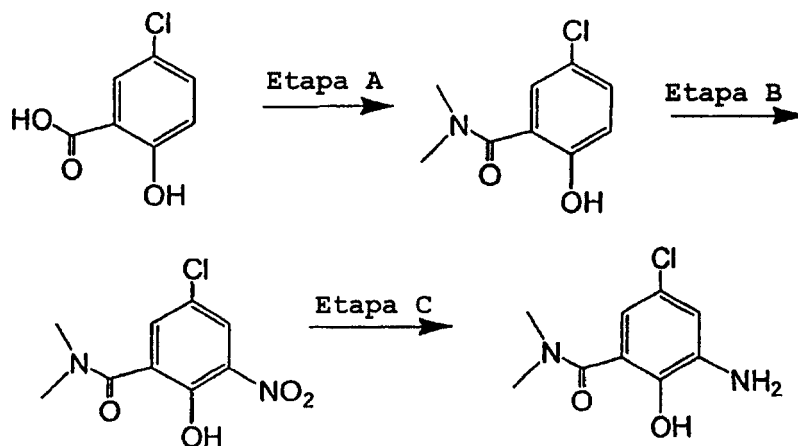
Etapa B

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).

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).

Ejemplo preparativo 13.2



Etapa A

Se siguió 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).

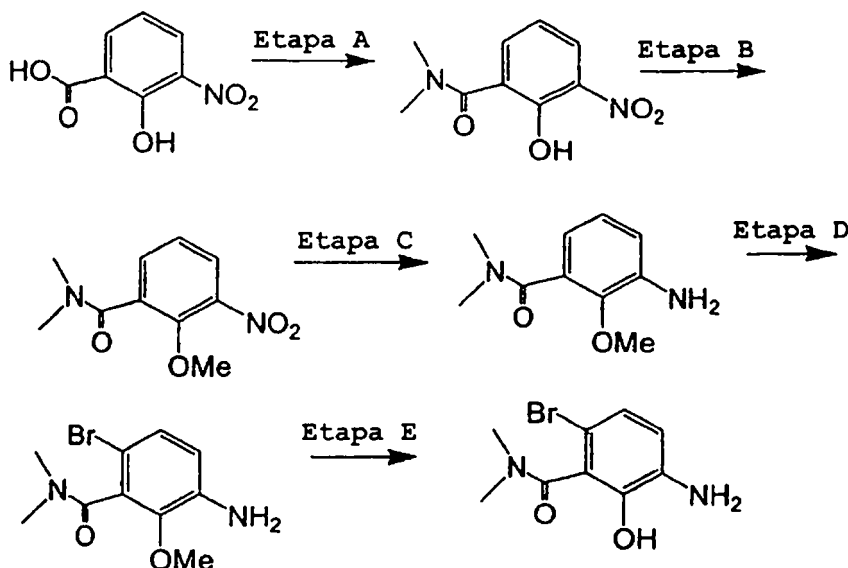
Etapa B

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

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).

Ejemplo preparativo 13.3



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%, $\text{MH}^+=211$).

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 reflujo 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%, $\text{MH}^+=225$).

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%, $\text{MH}^+=195$).

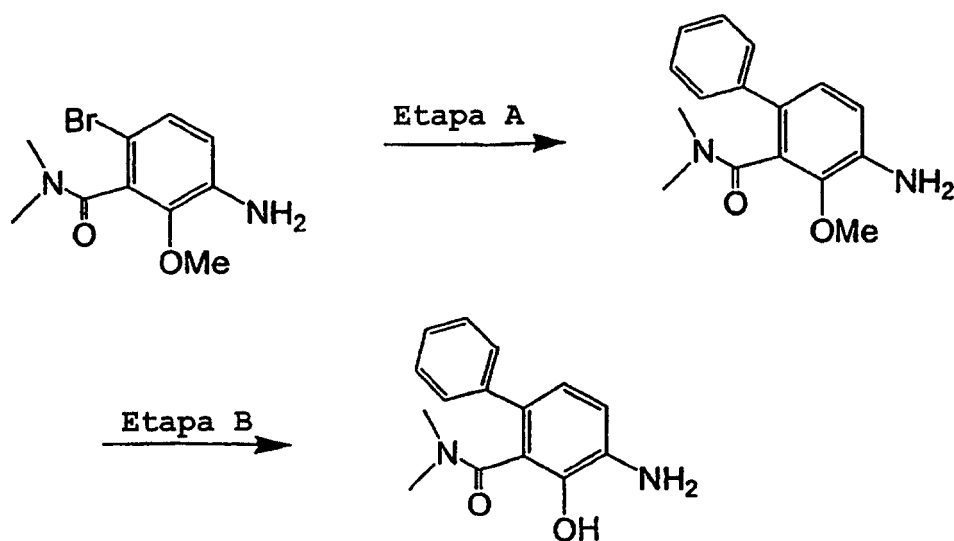
Etapa D

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%, $\text{MH}^+=273$).

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



ES 2 321 186 T3

Etapla A

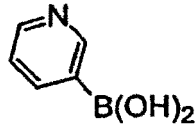
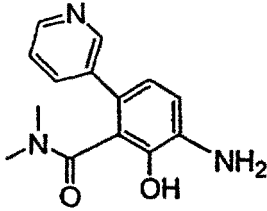
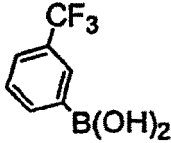
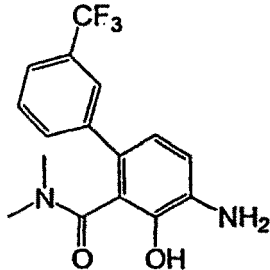
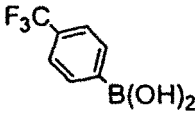
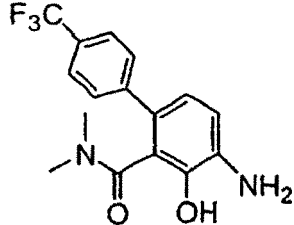
Al producto del Ejemplo Preparativo 13.3 Etapa D (200 mg) se le añadió ácido fenilborónico (98 mg), PdCl₂ (PPh₃)₂ (51 mg), y Na₂CO₃ (155 mg) en THF/H₂O (4 ml/1 ml). La solución se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió EtOAc a la reacción y se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, 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).

Etapla B

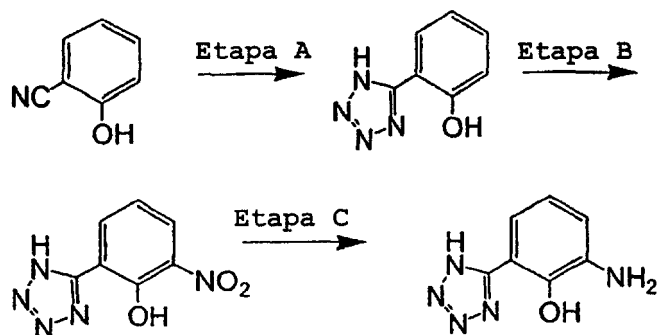
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 13.3 Etapa E y utilizando el producto de la Etapa A anterior, se preparó el compuesto deseado (0,1 g, 69%, MH+=257,1).

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

Ejemplo preparativo 13.8



Etapa A

Se combinaron 2-cianofenol (500 mg), azida de sodio (819 mg), e hidrocloreto de trietilamina (1,73 g) en tolueno anhidro 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).

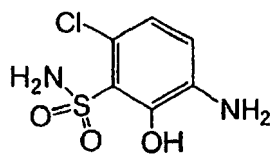
Etapa B

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 anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir un aceite. La tritución en éter proporcionó el producto en forma de un sólido (12 mg, 9%, MH⁺=208).

Etapa C

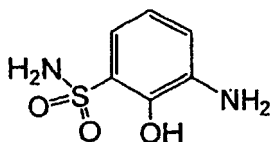
El producto de la etapa C (56 mg) se agitó con Pd/C al 10% (20 mg) en EtOH/MeOH (15 ml) en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío para producir 29 mg de un sólido (62%, MH⁺=178).

Ejemplo preparativo 13.9



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.

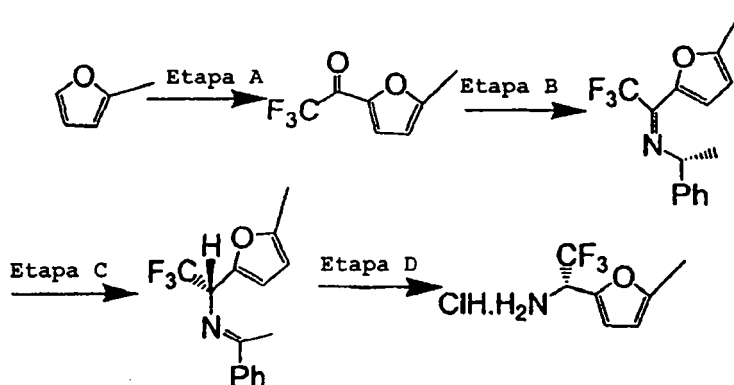
Ejemplo preparativo 13.10



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



Etapa A

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

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 TiCl_4 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%).

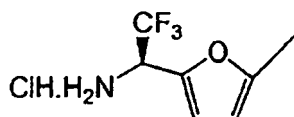
Etapa C

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%).

Etapa D

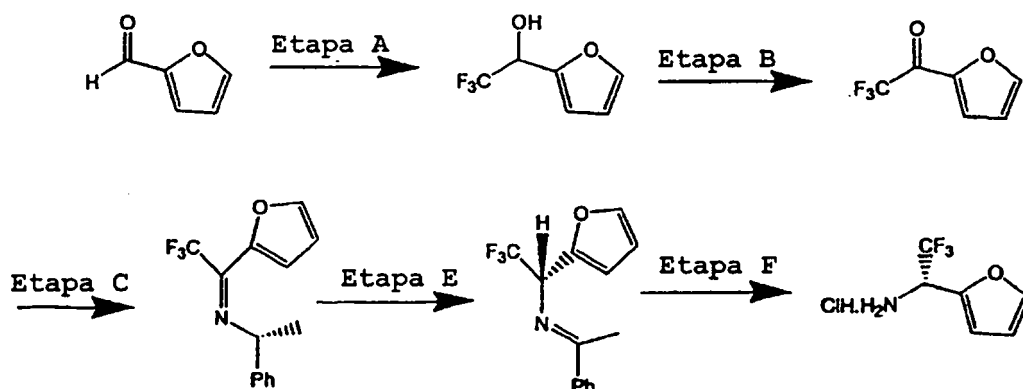
La imina de la Etapa C (560 mg) se disolvió en éter (8 ml). Se añadió HCl 3N (5 ml) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La capa de éter se separó y se concentró a vacío para producir 400 mg del hidrocloreuro de amina producto (93%).

Ejemplo preparativo 13.12



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%).

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 reflujo 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

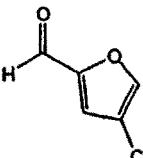
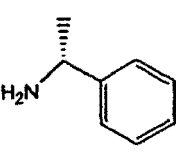
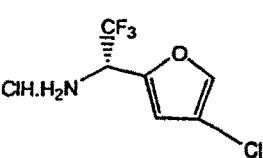
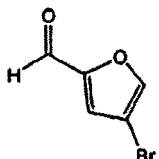
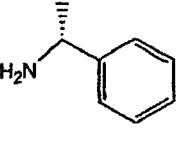
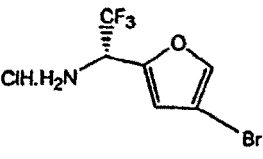
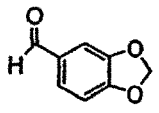
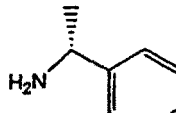
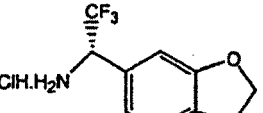
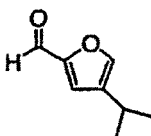
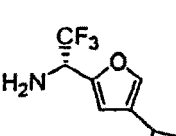
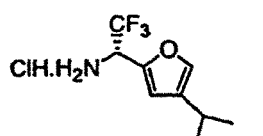
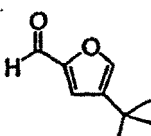
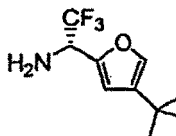
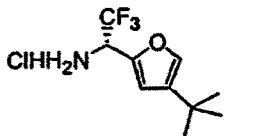
Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo Preparativo 13.11, Etapas B, C y D, se preparó la sal de amina.

(Tabla pasa a página siguiente)

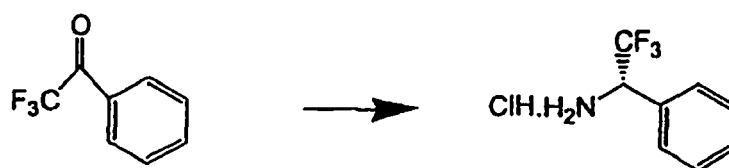
ES 2 321 186 T3

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.

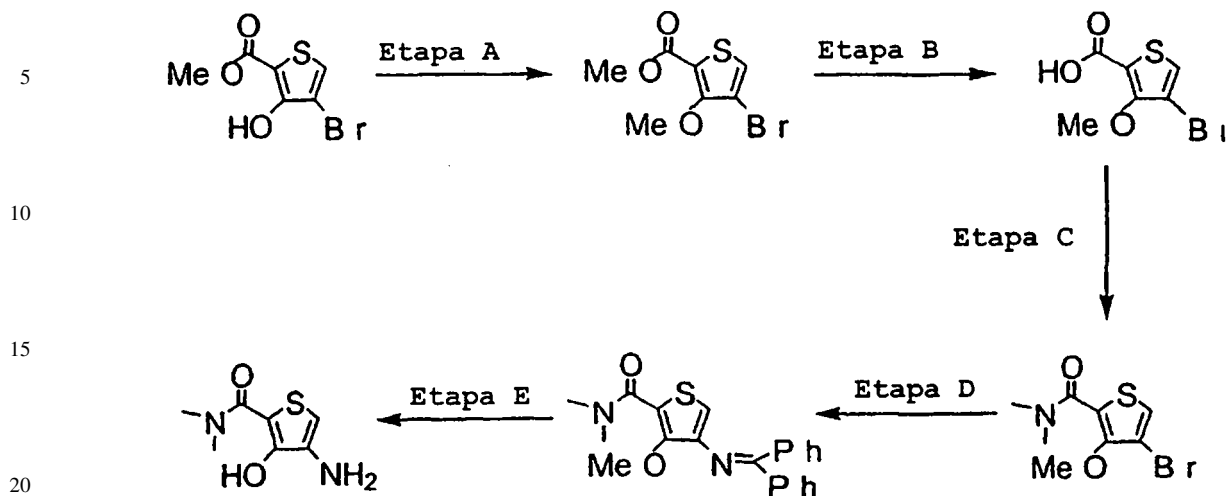
Ej. de Prep.	Aldehído	Amina	Producto	Rendimiento (%)
13.15	34.12 			20
13.16				31
13.17				66
13.17A	34.8 			38
13.17B	... 			31

Ejemplo preparativo 13.18



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

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 ($MH^+ = 237,0$).

Etapa C

A una solución agitada de ácido 3-metoxi-4-bromo-2-tiofenocarboxílico (6,5 g, 27,4 mmoles) en 140 mL de CH_2Cl_2 , 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 CH_2Cl_2 , 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 Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró hasta un aceite. Este producto oleoso bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna, eluyendo con CH_2Cl_2 -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 ($MH^+ = 265,0$, $M+2 = 266,1$).

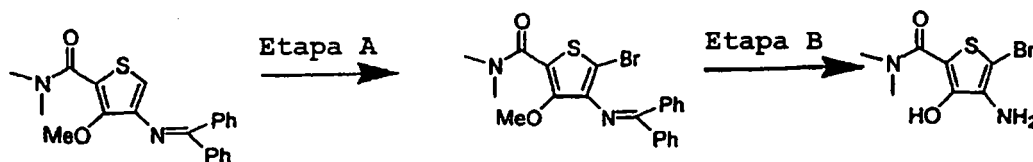
Etapas D

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 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 CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2 -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 ($MH^+ = 365,1$).

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



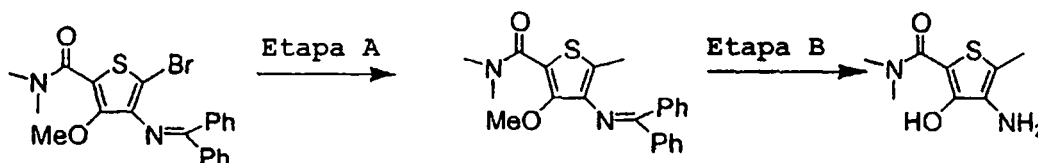
Etapa A

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

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



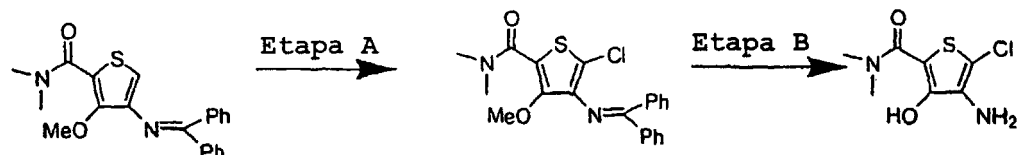
Etapa A

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 CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y 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 -MeOH = 70:1 a 50:1) para proporcionar el producto (111 mg, 43%).

Etapa B

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

Ejemplo preparativo 13.22



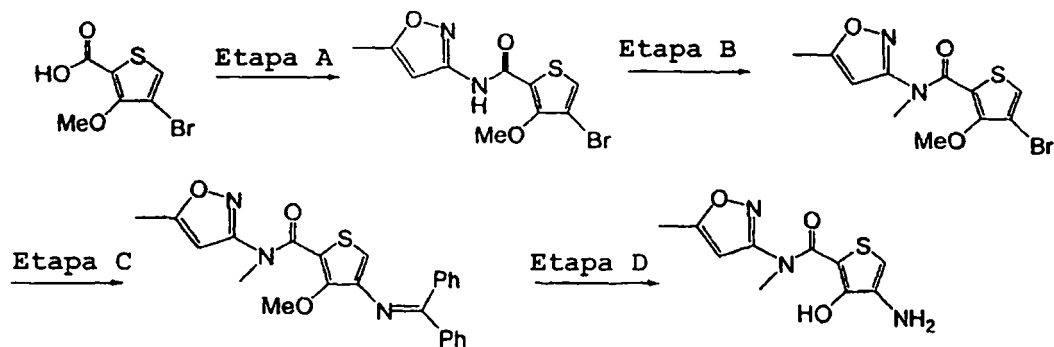
Etapa A

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%).

Etapa B

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

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%, $\text{MH}^+=317,319$).

Etapa B

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%, $\text{MH}^+=331$).

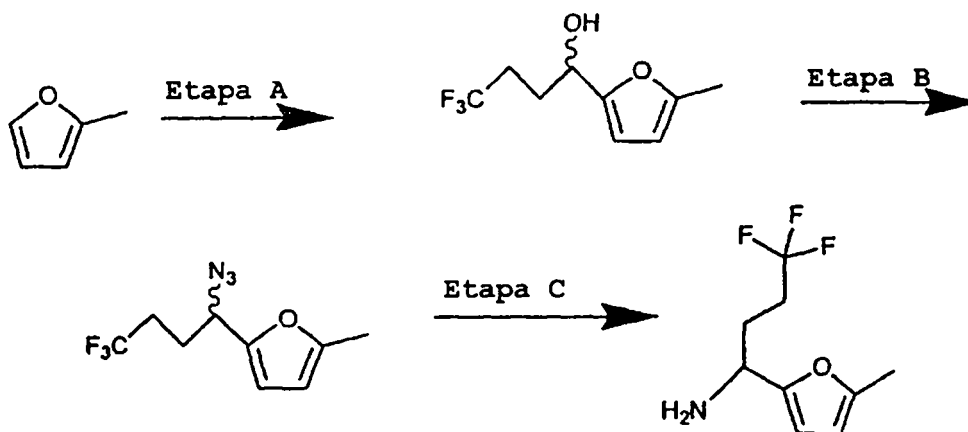
Etapa C

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%).

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).

Ejemplo preparativo 13.25



Etapa A

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 reflujo 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%).

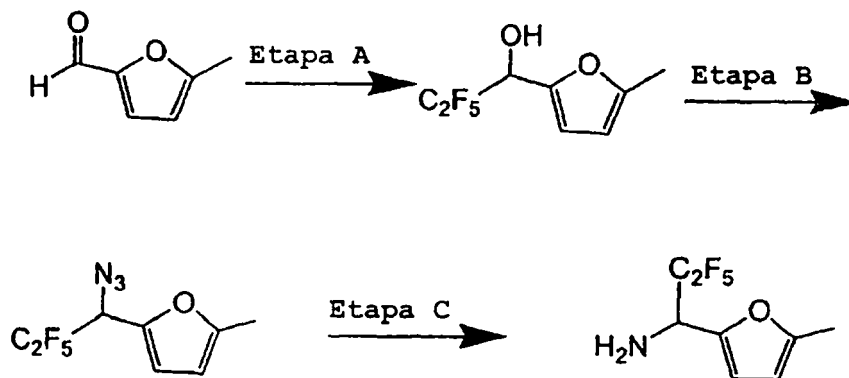
Etapa B

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

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



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%).

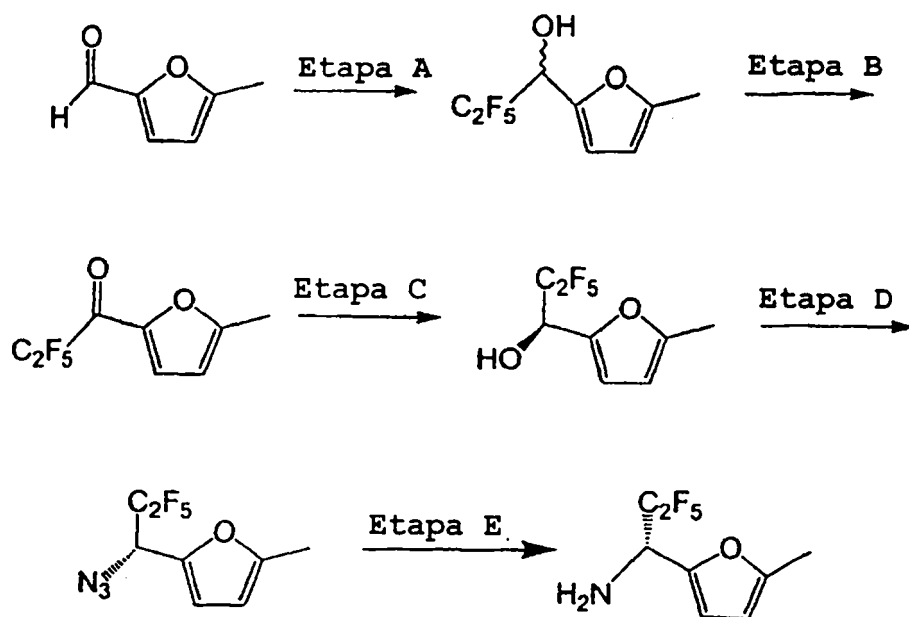
Etapa B

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

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



Etapa A

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

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%).

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%).

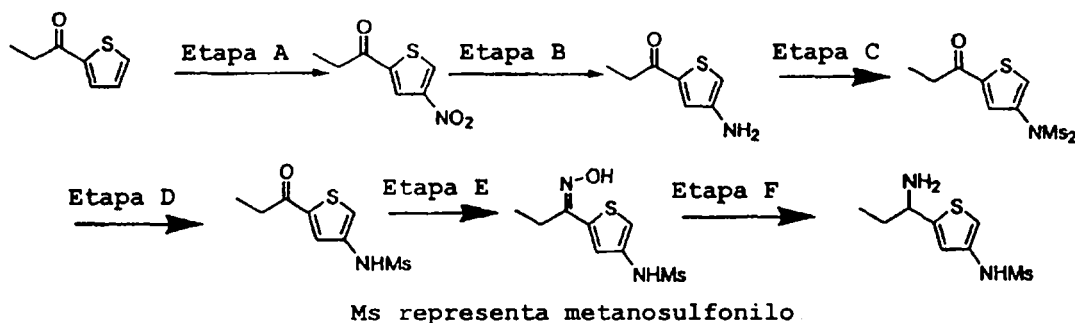
Etapa D

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%).

Ejemplo preparativo 13.28



Etapa A

A una solución agitada de 1-(2-tienil)-1-propanona (3 g) en anhídrido acético (6 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico humeante 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%).

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%).

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%).

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%).

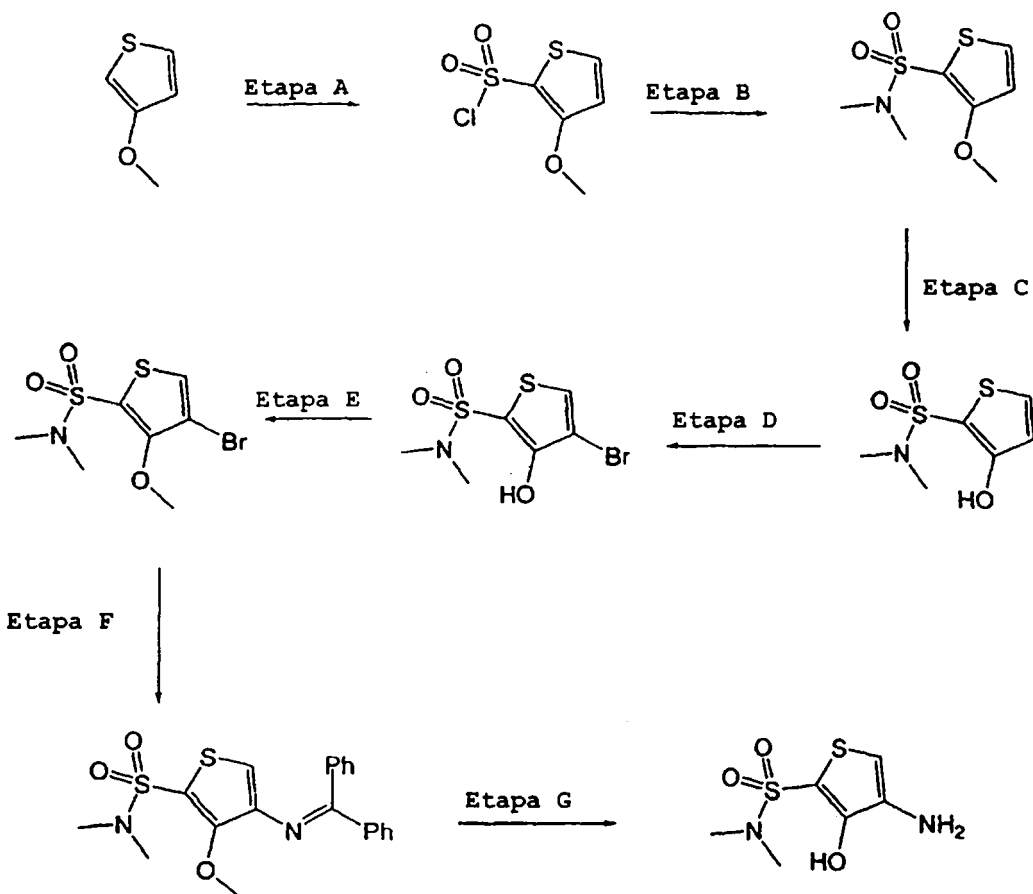
Etapa E

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 reflujo 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 amínico (40 mg, 14%).

Ejemplo preparativo 13.29



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).

ES 2 321 186 T3

Etapa B

5 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

15 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

25 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

35 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.

Etapa F

40 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

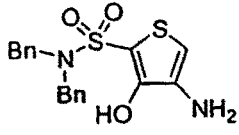
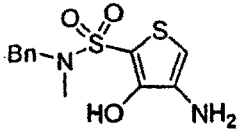
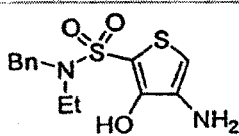
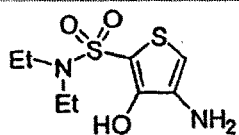
45 La imina producto de la etapa F (3 g) se disolvió en 80 mL de diclorometano y se enfrió en un baño a -78°C. Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 9,2 mL). La mezcla se agitó durante 4,25 h de -78°C a 5°C. Se añadió H₂O (50 mL), y las capas se separaron. 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 hidroccloruro 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

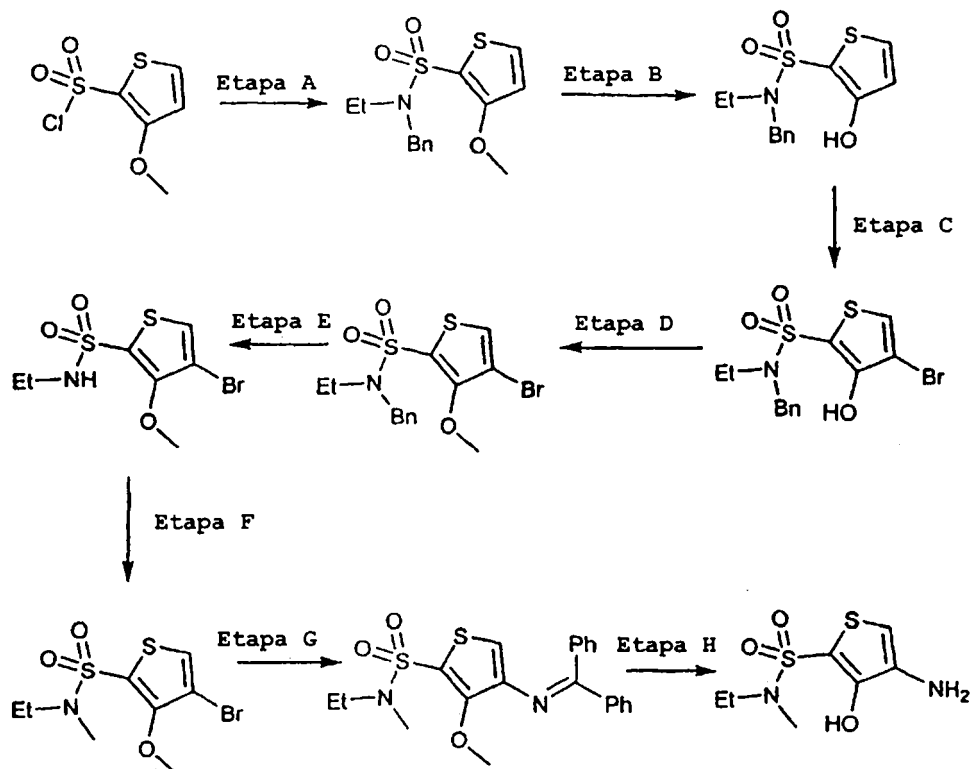
65

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-tiemo de la Tabla siguiente.

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%
1332A	(Et) ₂ NH		25%

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

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

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

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

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

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%, $M^+ = 314,1$, $M+2 = 316,0$).

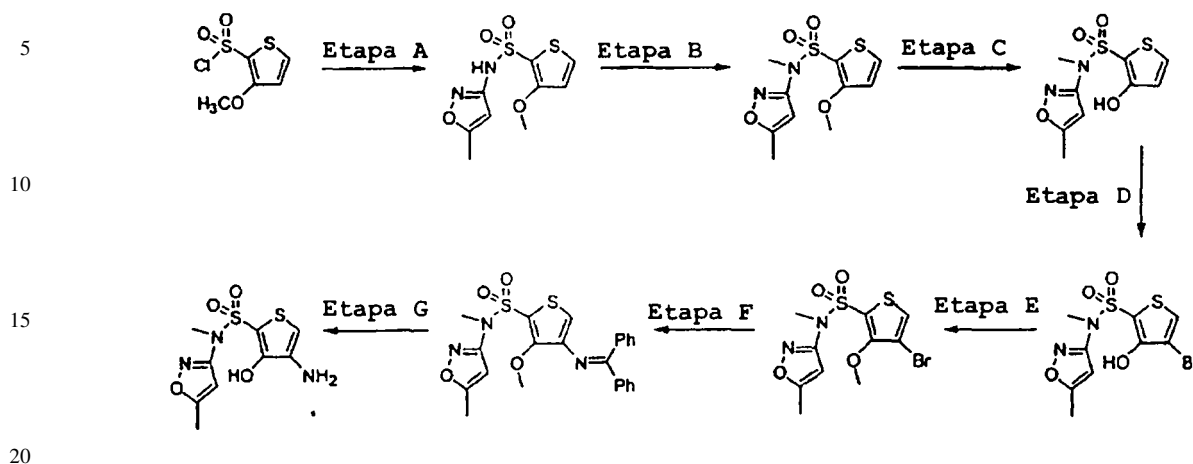
Etapa G

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

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

Ejemplo preparativo 13.34



Etapa A

2-Clorosulfonyl-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 x 4). 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 x 2) 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%, $\text{M}^+ = 367$, $\text{M}+2 = 369,1$).

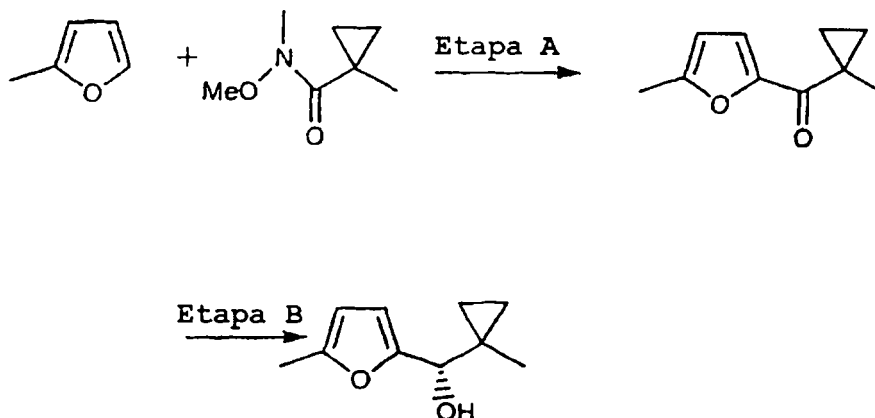
Etapa F

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.

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 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).

Ejemplo preparativo 13.35



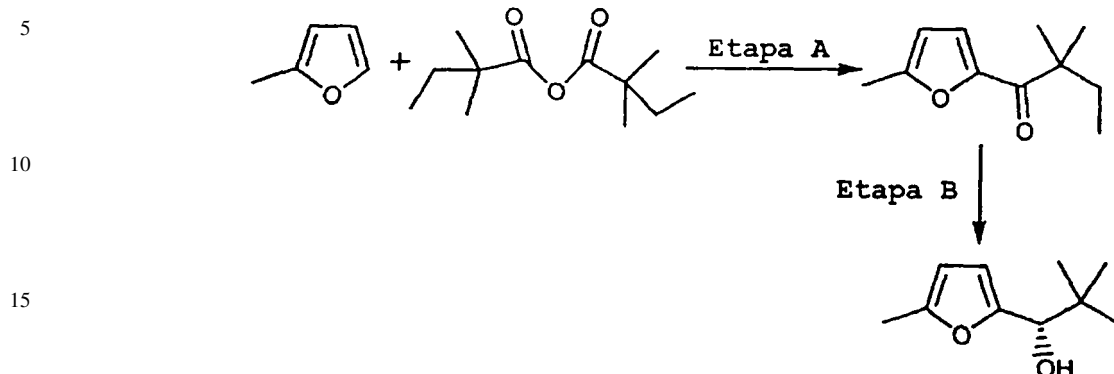
Etapa A

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.

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.

Ejemplo preparativo 13.36



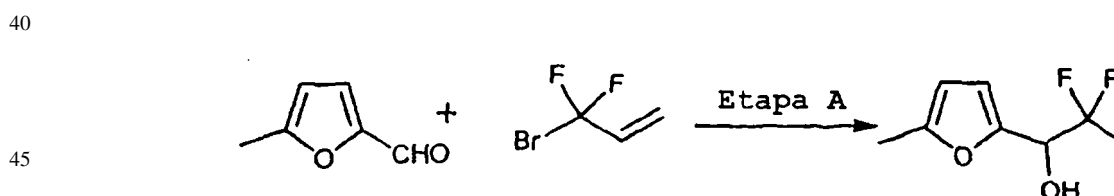
Etapa A

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 anhidro. 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

Ejemplo preparativo 13.37



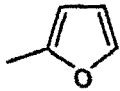
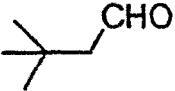
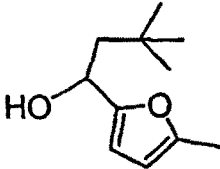
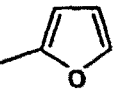
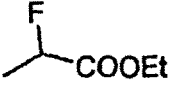
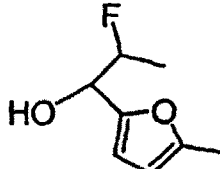

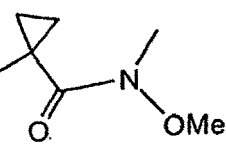
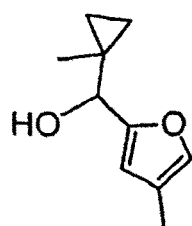

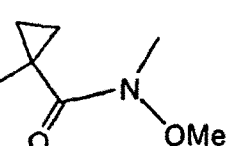
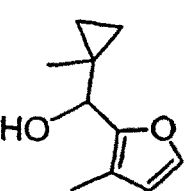

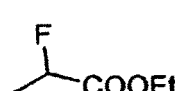
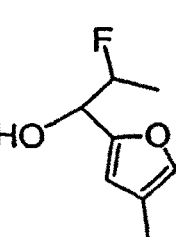


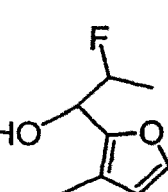
Etapa A

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%).

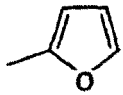
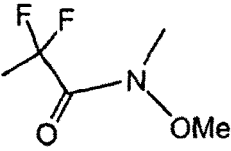
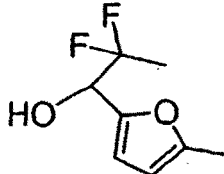
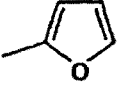

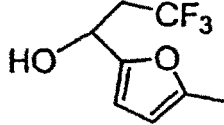
ES 2 321 186 T3

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 Electr6filo, se prepararon los siguientes Alcoholes de la Tabla.

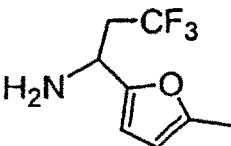
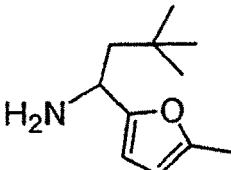
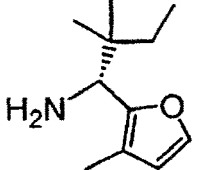
Ej. de Prep.	Furano	Electr6filo	Alcohol	Rendimiento
13.38				86%
13.39				69%
13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%

ES 2 321 186 T3

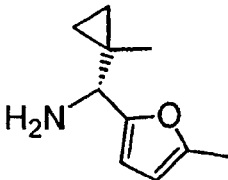
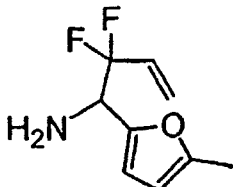
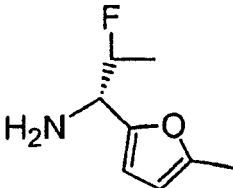
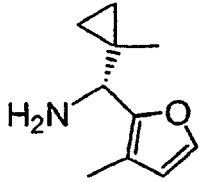
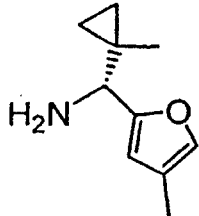
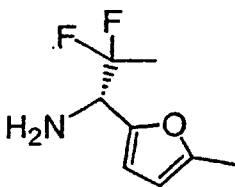
Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
13.44				82%
13.45				89%

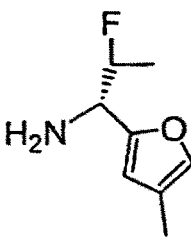
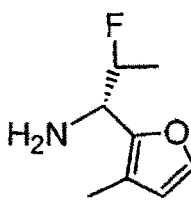
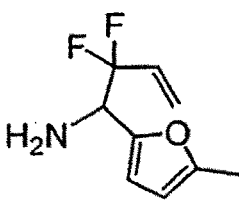
Ejemplos preparativos 13.50-13.61

Seguendo 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.

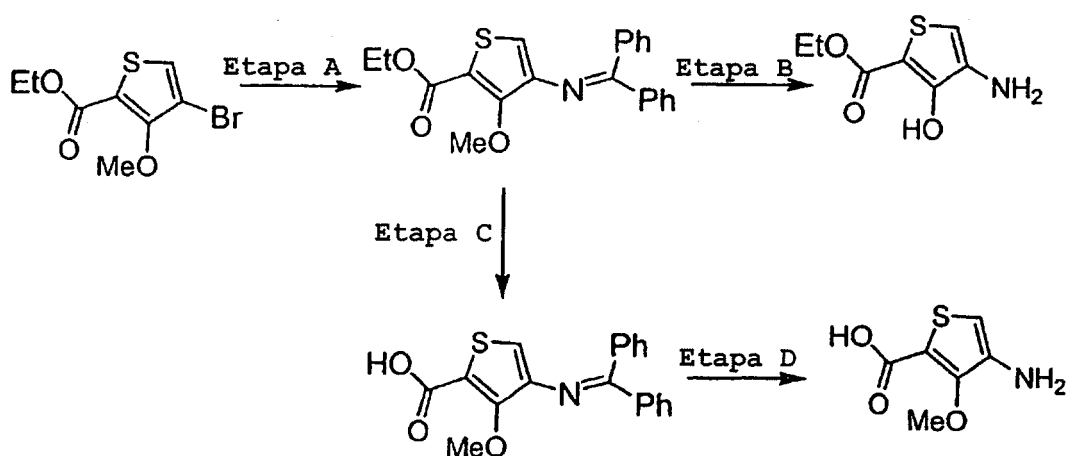
EJ. DE PREP.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
13.50	13.45		28%
13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%

ES 2 321 186 T3

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

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

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%).

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%).

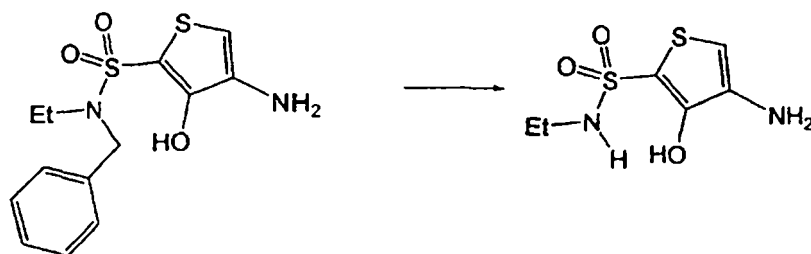
Etapa C

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

Etapa D

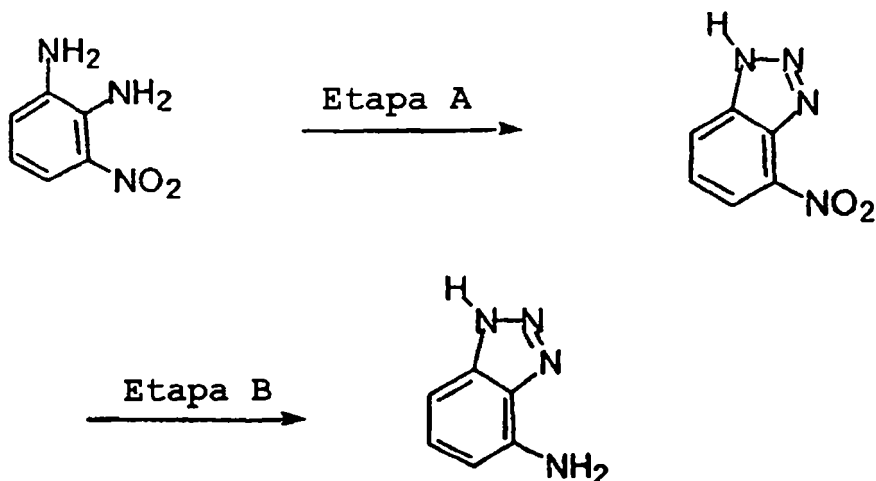
El producto de la Etapa C (0,35 g) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo preparativo 13.19 para producir el aminoácido en forma de un sólido de color amarillo 0,167 g (93%).

Ejemplo preparativo 13.71



Seguendo 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



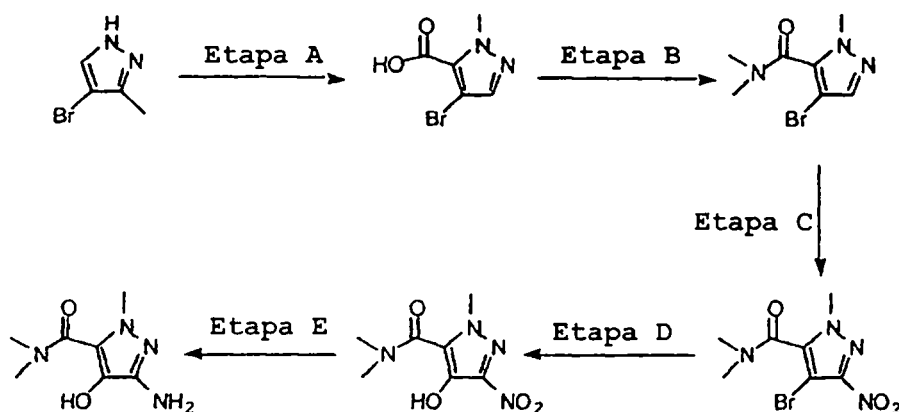
Etapa A

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



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

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%, $MH^+ = 232,0$).

Etapa C

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. Después 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

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.

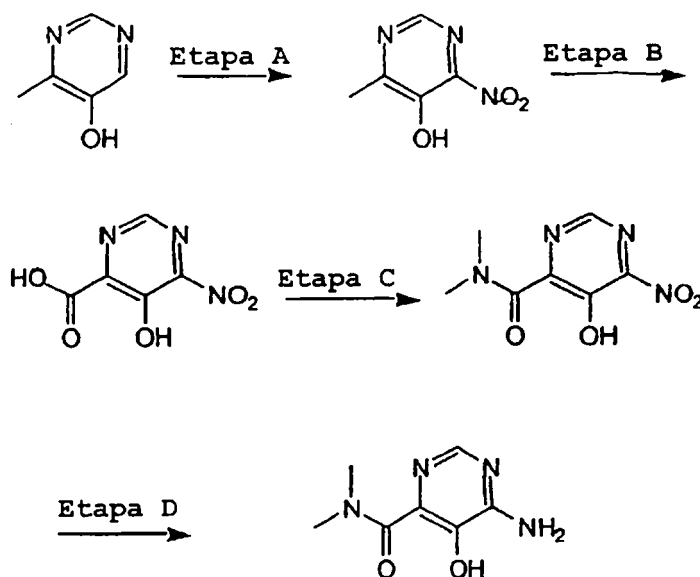
ES 2 321 186 T3

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 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

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



Etapa A

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

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.

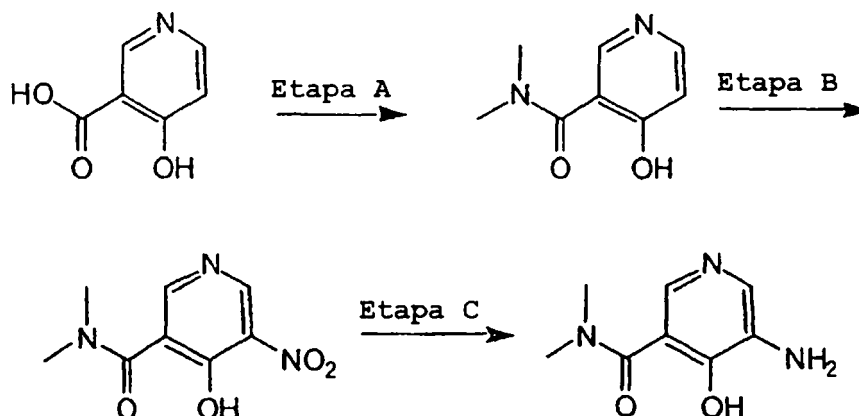
Etapa C

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

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 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.

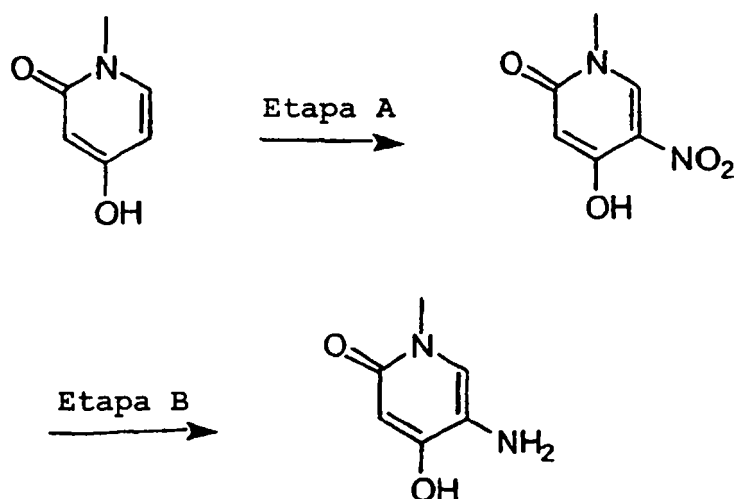
Etapa B

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



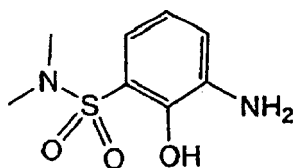
Etapa A

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

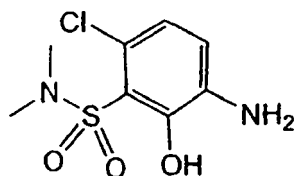
Agitando el compuesto de la Etapa A anterior, un catalizador de Pt o Pd adecuado y EtOH en atmósfera de hidrógeno (1-4 atm) se puede preparar el producto.

Ejemplo preparativo 19



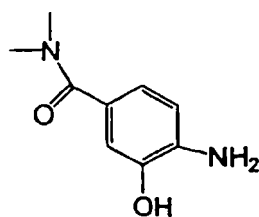
La amina se preparó siguiendo la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplo preparativo 19.1



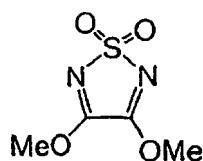
La amina se preparó siguiendo la Publicación de Patente Internacional Núm. WO 01/68570, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplo preparativo 20



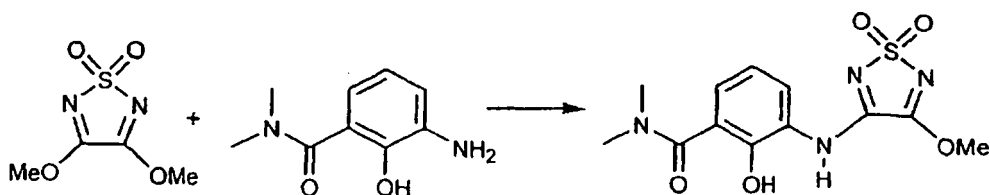
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 1, pero utilizando en cambio ácido 4-nitrosalicílico (57%, MH+=181).

Ejemplo preparativo 21



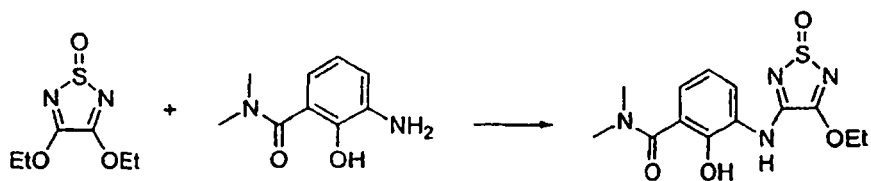
El compuesto anterior se prepara siguiendo el procedimiento mostrado en The Journal of Organic Chemistry, 1975, 40 (19), 2743-2748, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia.

Ejemplo preparativo 22



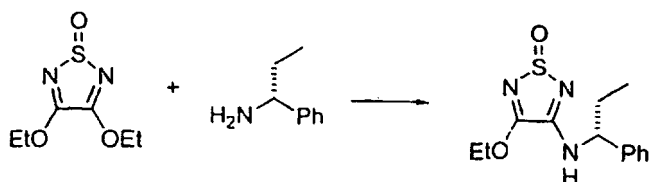
El compuesto del Ejemplo Preparativo 21 (250 mg) y el compuesto del Ejemplo Preparativo 3 (252 mg) se combinaron en MeOH (15 ml) y se agitaron durante la noche. La reacción se concentró a vacío y se utilizó en bruto (450 mg, 99%, MH+=327).

Ejemplo preparativo 22.1



El 3,4-dietoxi-1,2-5-tiadiazolo-1,1-óxido (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-hidrox-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. $MH^+ = 346,9$.

Ejemplo preparativo 22.2



El 3,4-dietoxi-1,2-5-tiadiazolo-1,1-óxido (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 amorfo (390 mg, 99%) de suficiente pureza para utilizarlo en posteriores etapas. $MH^+ = 279,9$.

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 tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto
22.3		
22.4		

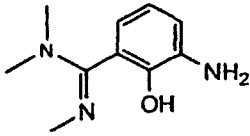
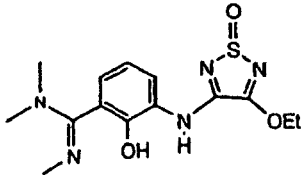
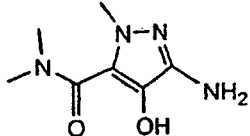
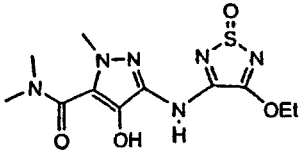
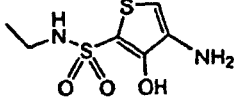
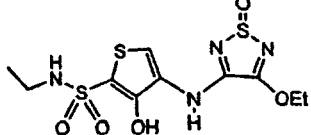
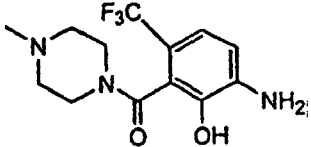
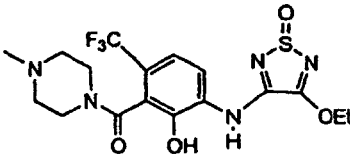
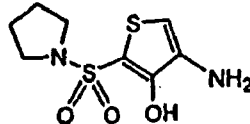
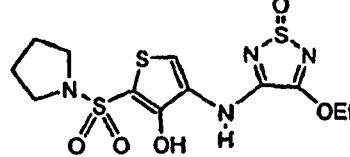
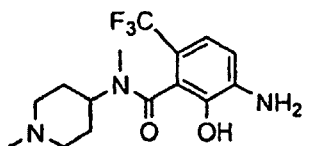
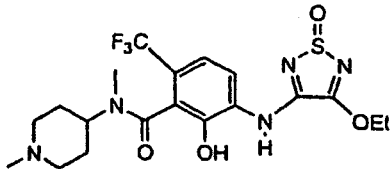
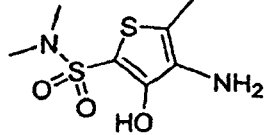
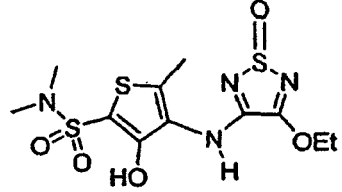
Ej.	Amina	Producto
22.5		
22.6		
22.7		

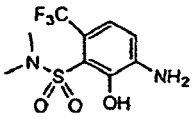
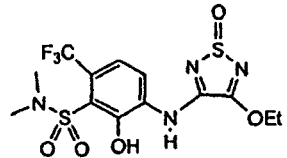
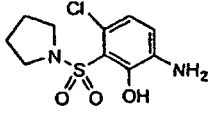
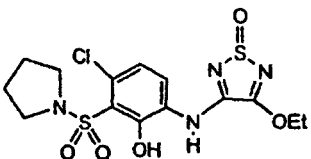
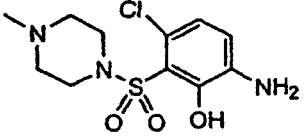
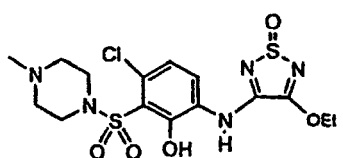
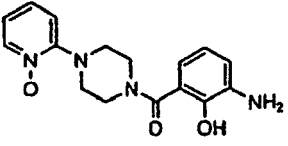
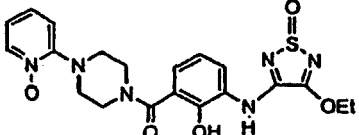
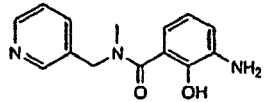
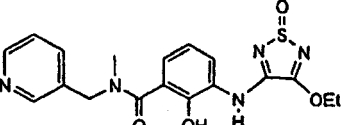
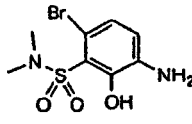
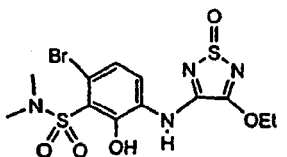
Ejemplos preparativos 22.8-22.38

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		

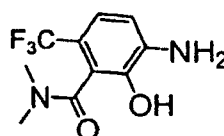
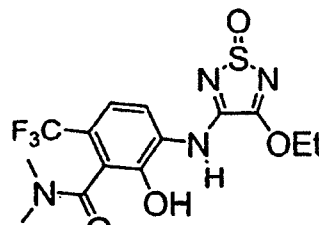
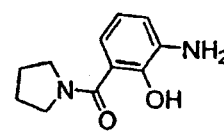
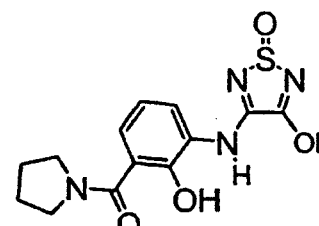
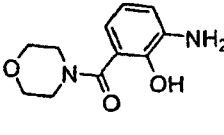
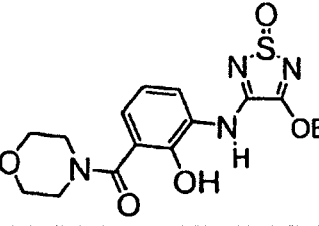
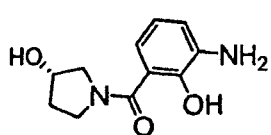
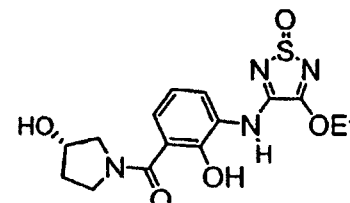
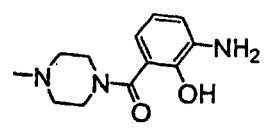
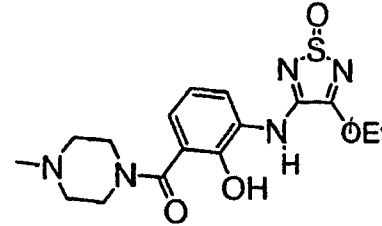
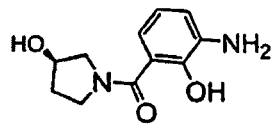
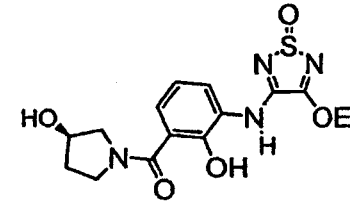
Ej.	Amina	Producto
22.10		
22.16		
22.17		
22.19		
22.20		
22.21		
22.22		
22.23		

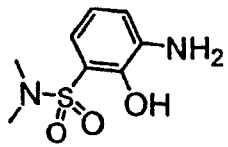
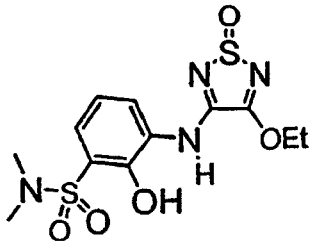
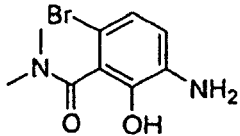
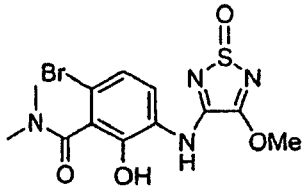
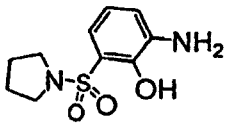
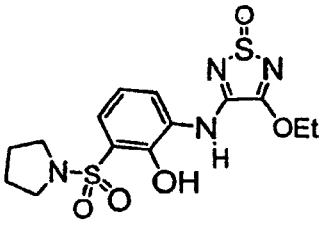
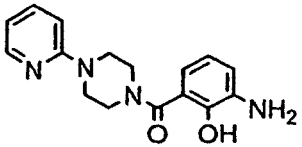
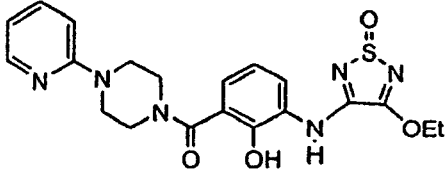
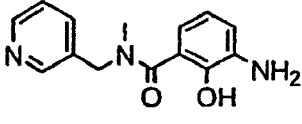
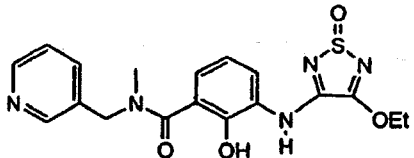
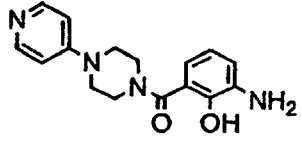
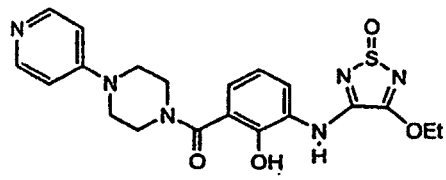
Ej.	Amina	Producto
22.24		
22.25		
22.26		
22.27		
22.28		
22.29		
22.30		

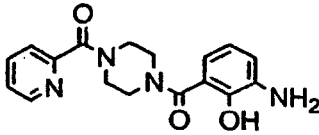
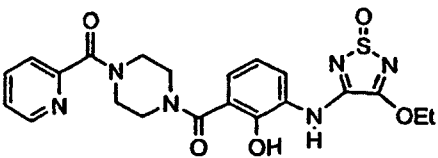
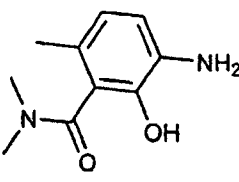
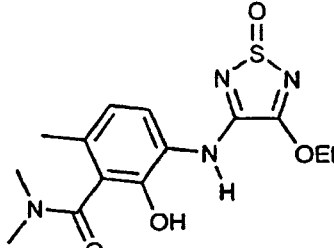
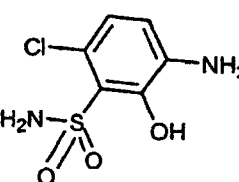
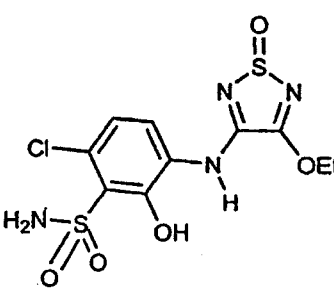
Ej.	Amina	Producto
22.31		
22.32		
22.34		
22.36		
22.37		
22.38		

Ejemplos preparativos 22.39-22.51

5 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.

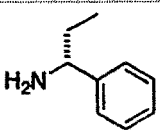
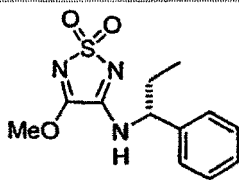
Ej.	Amina	Producto
10 22.39		
15 22.40		
20 22.41		
25 22.42		
30 22.43		
35 22.44		

Ej.	Amina	Producto
22.45		
22.46		
22.47		
22.48		
22.49		
22.50		

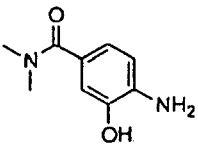
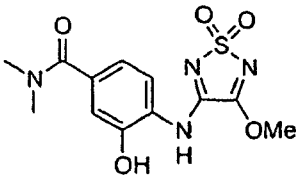
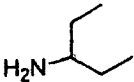
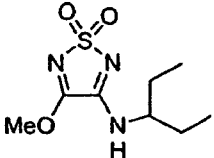
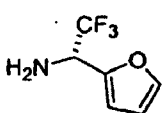
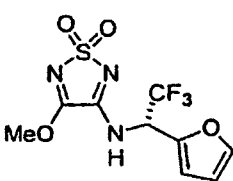
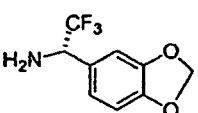
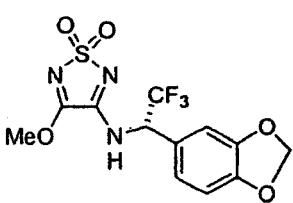
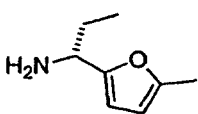
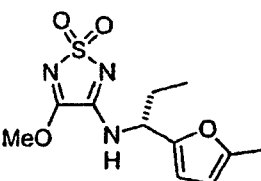
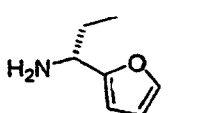
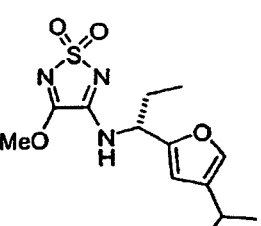
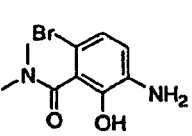
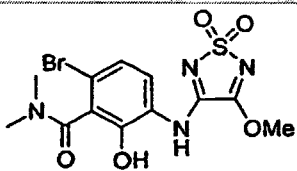
Ej.	Amina	Producto
22.51		
22.52		
22.53		

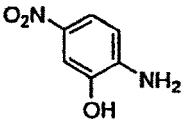
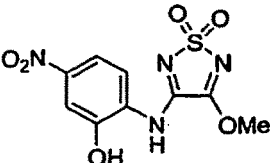
Ejemplos preparativos 23.1-23.9

Seguendo 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 dióxido de tiadiazol.

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

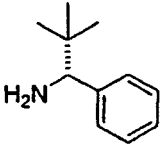
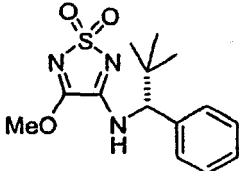
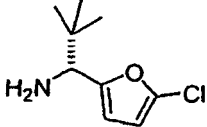
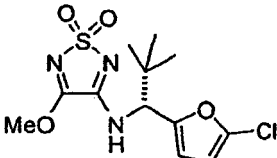
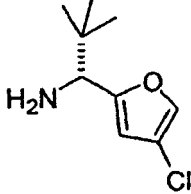
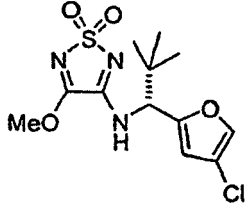
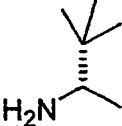
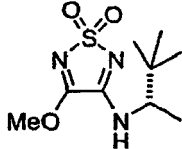
ES 2 321 186 T3

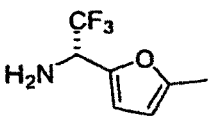
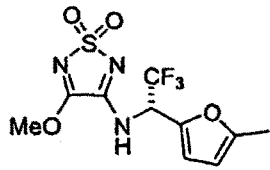
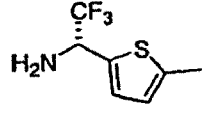
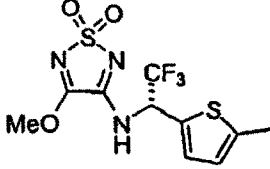
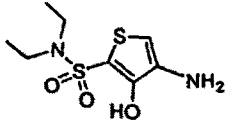
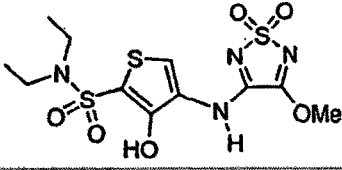
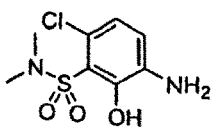
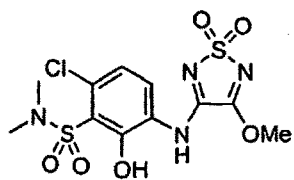
Ej.	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23.2			1. 99% 2. 327
23.3			1. 99% 2. 234,0
23.4			1. 99% 2. No observado
23.5			1. 99% 2. No observado
23.6			1. 99% 2. No observado
23.7			1. 99% 2. No observado
23.8			1. 99% 2. 404,9

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

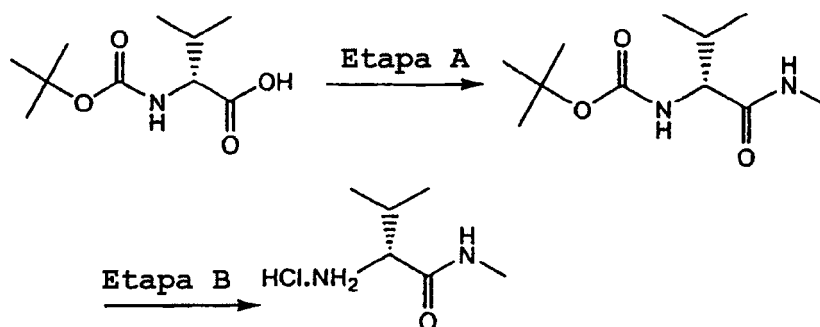
Ejemplos preparativos 23.30-23.41

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 dióxido de tiadiazol.

Ej.	Amina	Producto
23.30		
23.33		
23.34		
23.35		

Ej.	Amina	Producto
23.37		
23.38		
23.40		
23.42		

Ejemplo preparativo 24



Etapa A

A una solución del aminoácido *N*-protegido (1,5 g, 6,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (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 MeNH_2 (6,9 mL, 13,8 mmoles, 2,0 M en CH_2Cl_2). 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), NaHCO_3 ac. sat. (3 x 20 mL), y salmuera (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante flash cromatografía eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40:1) para proporcionar 1,0 g (63% rendimiento) de un sólido.

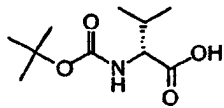
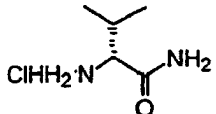
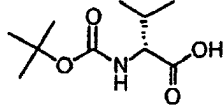
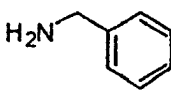
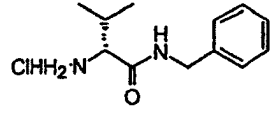
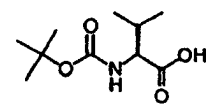
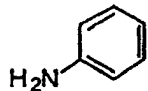
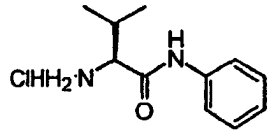
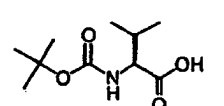
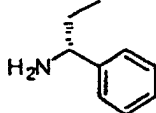
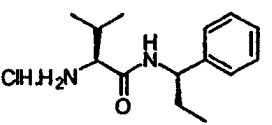
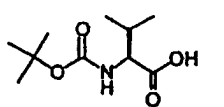
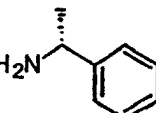
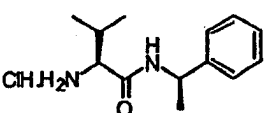
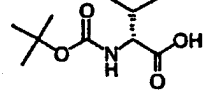
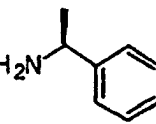
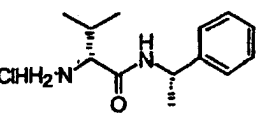
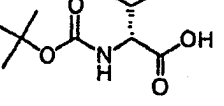
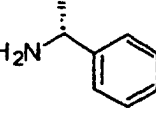
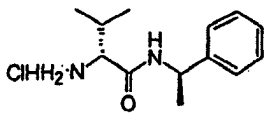
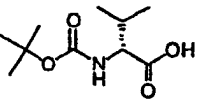
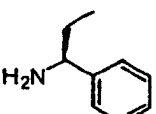
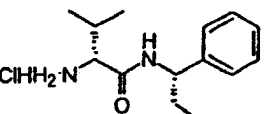
Etapa B

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 Et_2O (20 mL) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se trató con Et_2O (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

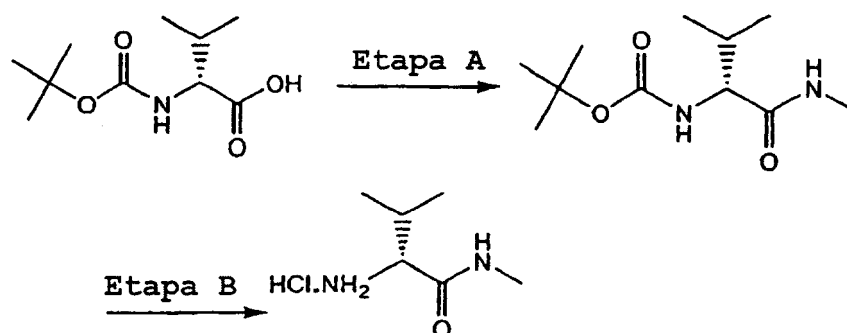
Ejemplos preparativos 25-33.1

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 hidrocloreto de amina.

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto	Rendimiento (%)
25		NH ₃		70
26				71
27				66
28				65
29				90
30				68
31				68
32				97

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

Ejemplo preparativo 33.2



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.

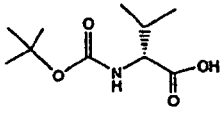
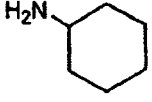
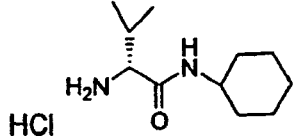
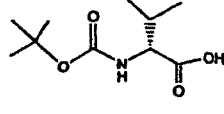
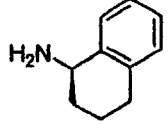
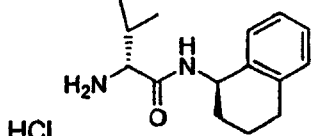
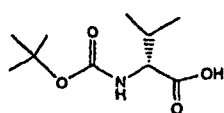
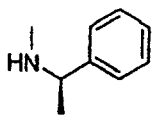
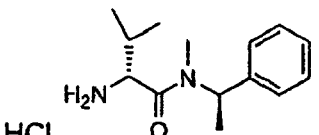
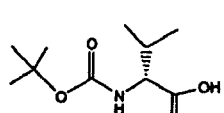
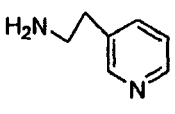
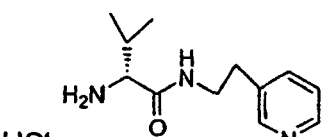
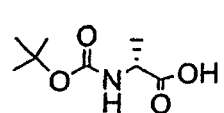
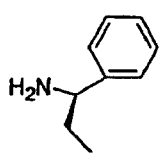
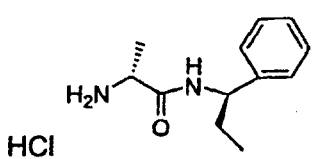
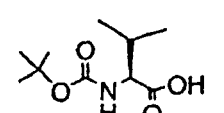
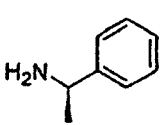
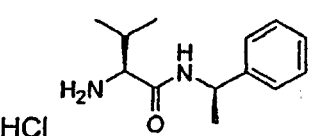
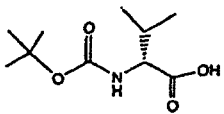
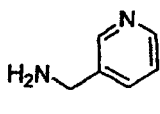
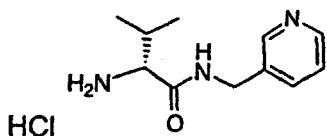
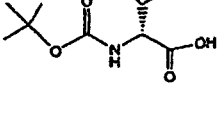
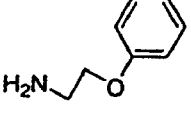
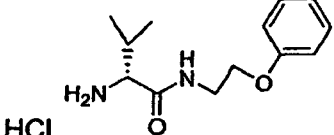
Etapa B

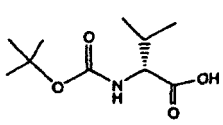
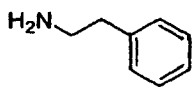
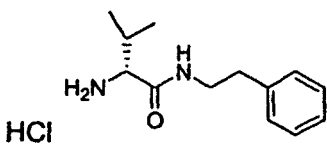
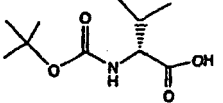
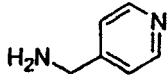
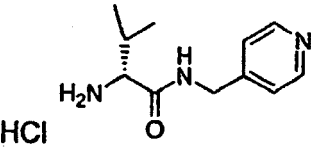
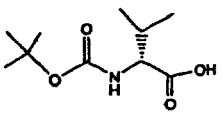
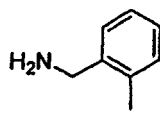
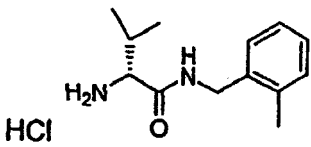
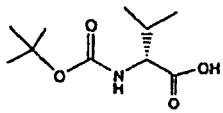
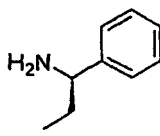
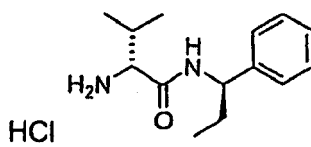
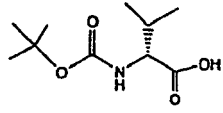
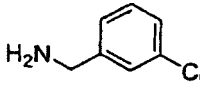
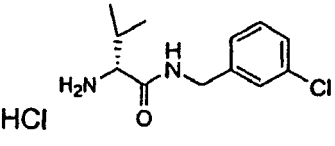
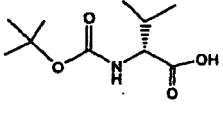
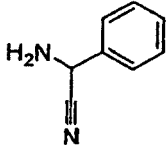
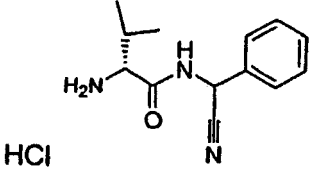
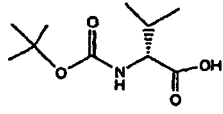
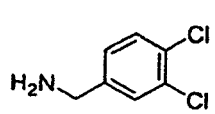
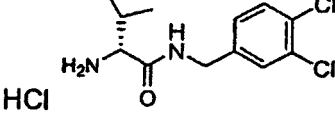
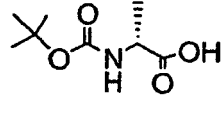
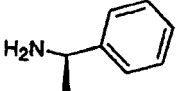
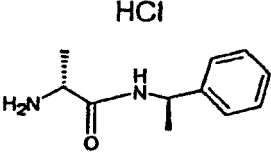
La sustancia bruta de la Etapa A se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2,5 ml) y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró a vacío para producir el hidrocloreto de amina deseado, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

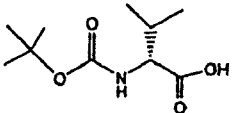
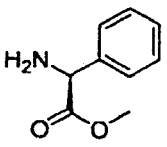
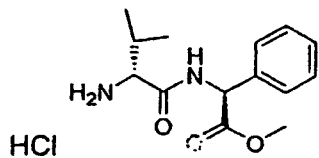
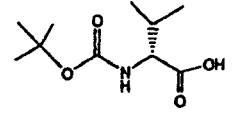
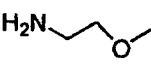
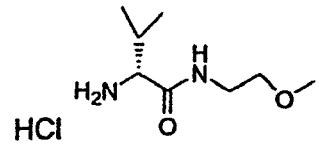
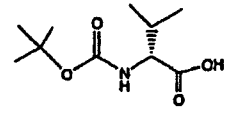
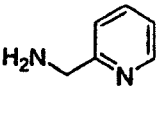
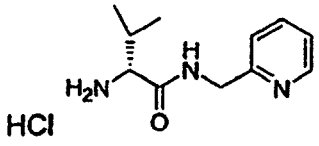
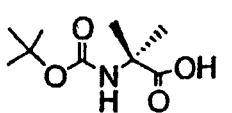
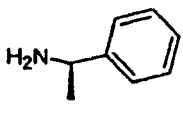
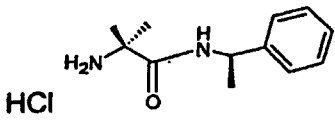
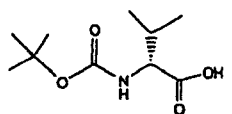
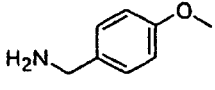
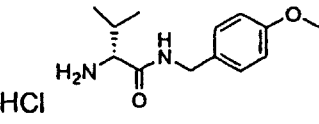
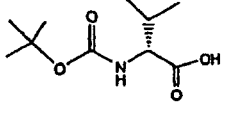
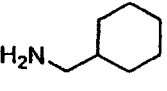
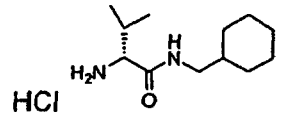
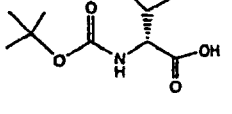
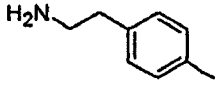
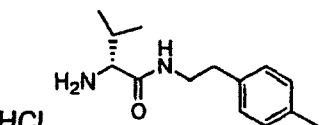
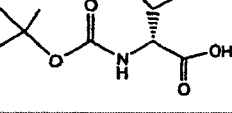
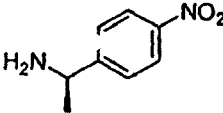
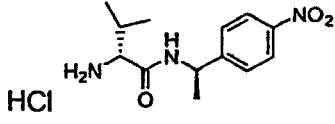
Ejemplos preparativos 33.3-33.47

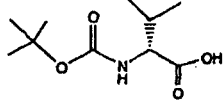
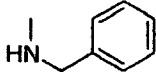
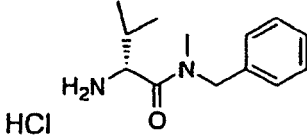
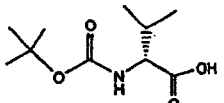
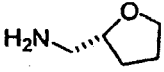
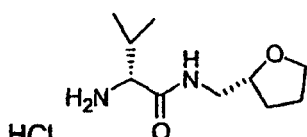
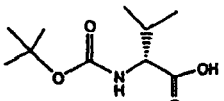
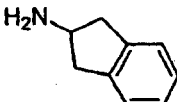
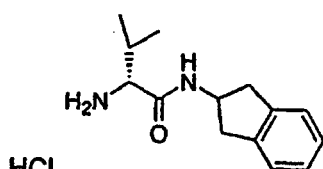
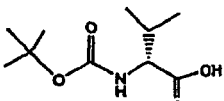
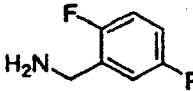
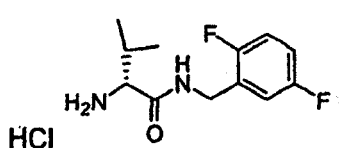
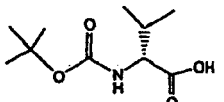
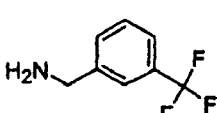
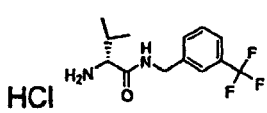
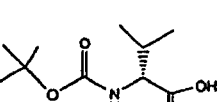
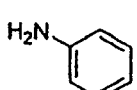
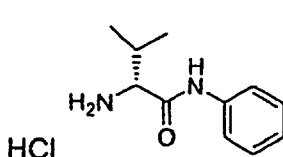
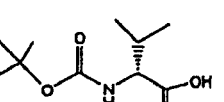
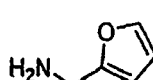
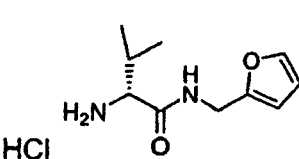
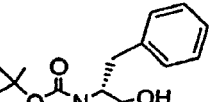
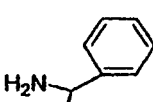
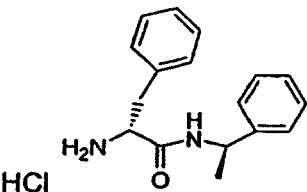
Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo 33.2 pero utilizando los aminoácidos N-protectidos asequibles comercialmente de la Tabla siguiente, se podrían obtener los productos de hidrocloreto de amina de la Tabla siguiente.

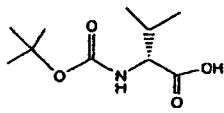
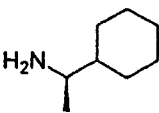
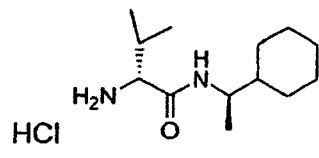
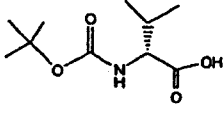
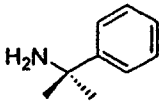
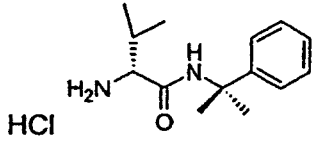
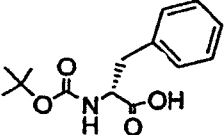
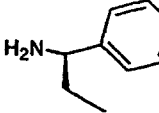
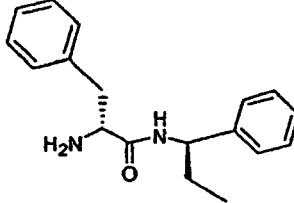
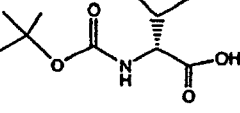
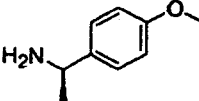
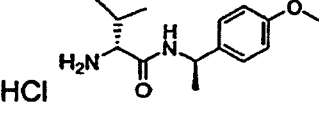
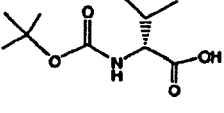
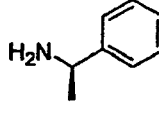
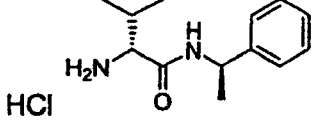
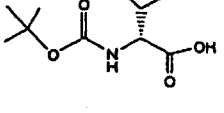
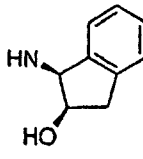
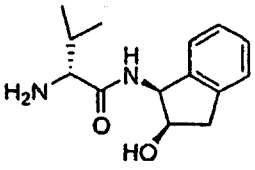
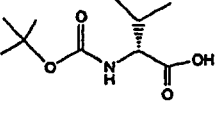
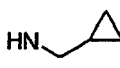
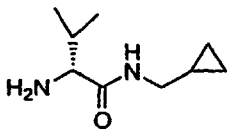
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.3			HCl
33.4			HCl
33.5			HCl
33.6			HCl

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

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.15			 HCl
33.16			 HCl
33.17			 HCl
33.18			 HCl
19			 HCl
33.20			 HCl
33.21			 HCl
33.22			 HCl

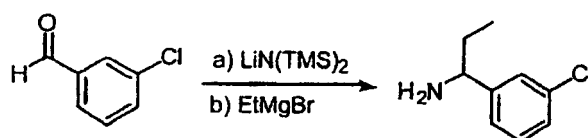
Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.23			 HCl
33.24			 HCl
33.25			 HCl
33.26			 HCl
33.27			 HCl
33.28			 HCl
33.29			 HCl
33.30			 HCl

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			 HCl
33.40			 HCl
33.41			 HCl
33.42			 HCl
33.43			 HCl
33.44			 HCl
33.45			 HCl

Ej. de Prep.	Amino acid	Amina	Producto
33.46			
33.47			

Ejemplo preparativo 34



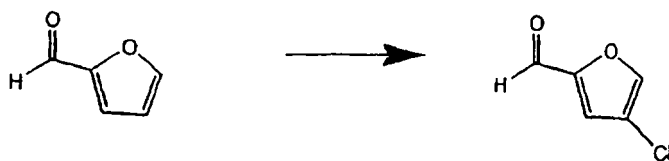
A una solución de 3-clorobenzaldehído (2,0 g, 14,2 mmoles) en THF (5 mL) a 0°C se le añadió LiN(TMS)₂ (17,0 mL, 1,0 M en THF) gota a gota y la solución resultante se agitó durante 20 min. Se añadió gota a gota EtMgBr (6,0 mL, 3,0 M en Et₂O) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla se 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



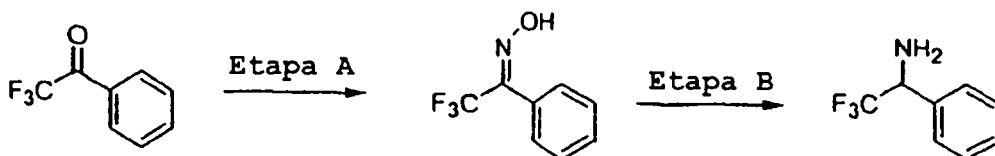
El aldehído (3,5 g) y HCl conc. (20 ml) se combinaron y se agitaron durante la noche a 40°C. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con éter, se lavó con NaHCO₃ satd. y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir 1,76 g de producto (55%).

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.

Ejemplo preparativo 34.3



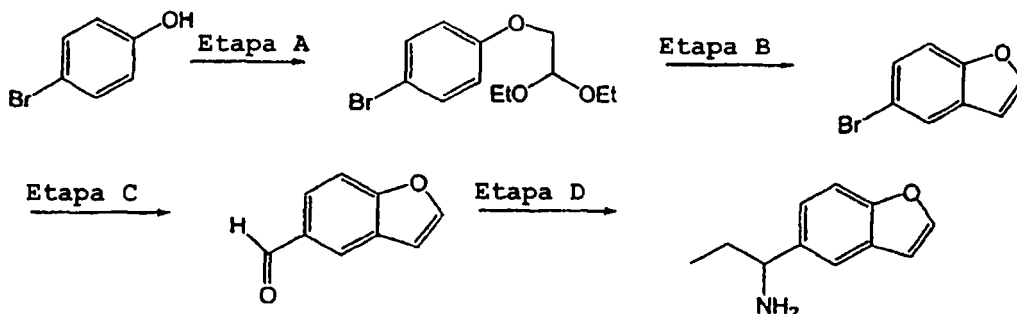
Etapa A

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

El producto de la etapa A (1,2 g) se agitó con AcOH (3 ml) y Pd/C (10%, 300 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%).

Ejemplo preparativo 34.4



Etapa A

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 reflujo 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%).

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 MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 4,9 g de producto bruto (85%).

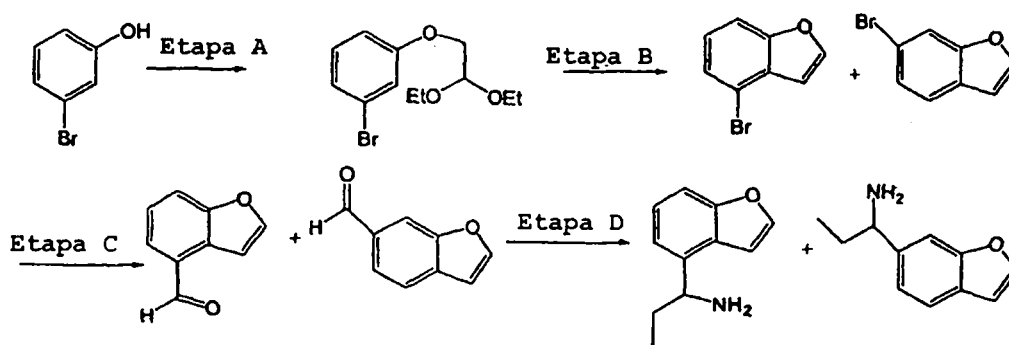
Etapa C

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 MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 980 mg de producto bruto (67%).

Etapa D

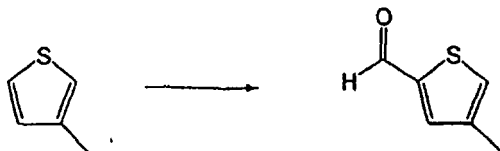
A una solución del aldehído (400 g) en éter (10 ml) se le añadió LiN(TMS)₂ (1 M en THF, 3,3 ml) a 0°C gota a gota. La solución se agitó a 0°C durante 30 min y se añadió gota a gota EtMgBr (3M en THF, 1,83 ml). La reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a 0°C, se sofocó con cloruro de 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 MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir 220 mg de producto (46%).

Ejemplo preparativo 34.5



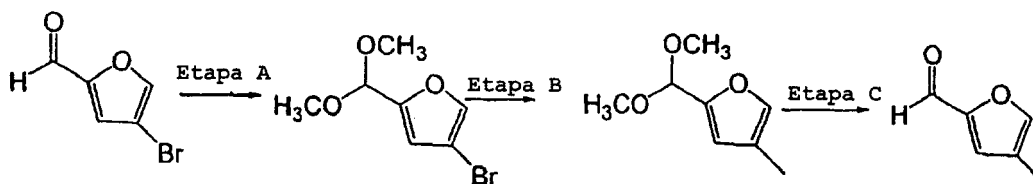
Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 34.4 Etapas A a D, pero utilizando *m*-bromofenol (8 g), se formaron ambas aminas y se separaron mediante cromatografía en placa preparativa (63-65%, MH+=175).

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 Na₂SO₄, 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

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 CH_2Cl_2 y se filtró. El producto filtrado se concentró de nuevo a vacío para producir 4,03 g de producto (80%).

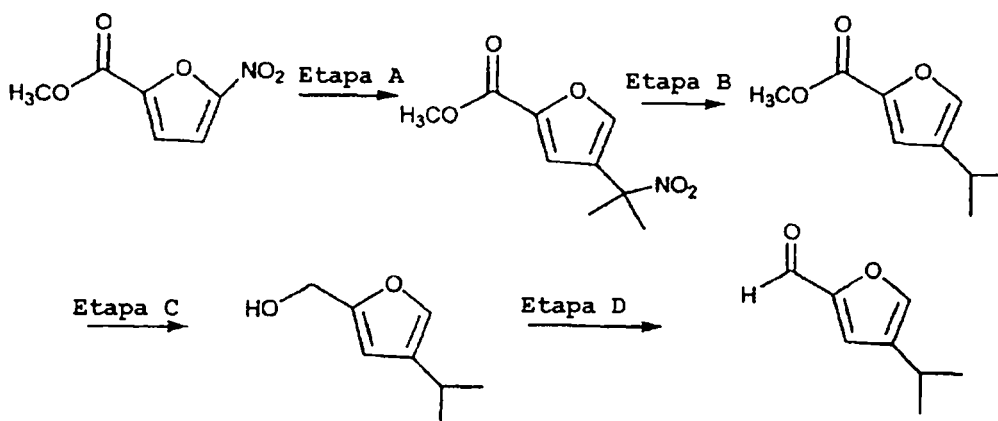
Etapa B

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 Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para proporcionar 1,34 g de producto bruto.

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



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 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%).

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
5 mediante cromatografía instantánea en columna (Hex/EtOAc, 7:1) para proporcionar 2,06 g de producto (73%).

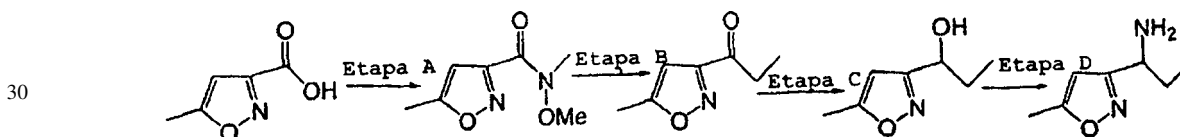
Etapa C

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%).

Etapa D

15 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



35 Etapa A

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), HOBT (5,3 g) y NMM (43 ml) y se agitó durante 14 hrs. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y la
40 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
50 mg de producto (76%).

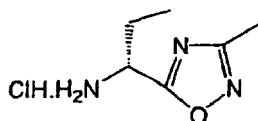
Etapa C

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

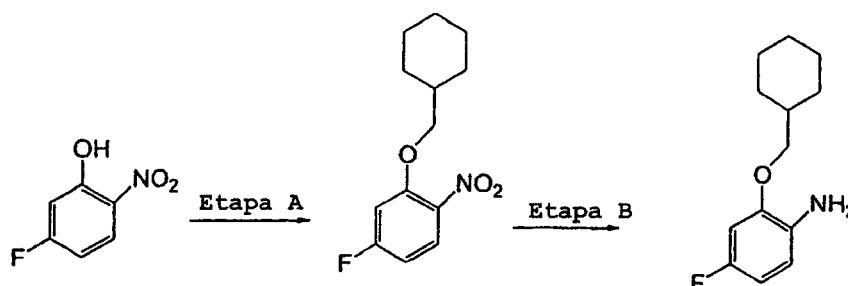
La sustancia anterior se hizo reaccionar en los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 75.75, Etapas B y C para producir 170 mg de producto amínico (28%).

Ejemplo preparativo 34.10



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.

Ejemplo preparativo 34.11



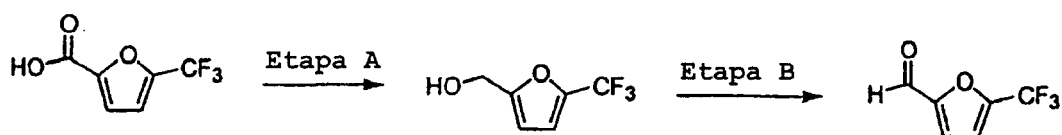
Etapa A

Al nitrocompuesto (3,14 g) y ciclohexilmetanol (1,14 g) en THF (50 ml) se les añadió PPH_3 (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.

Etapa B

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 $3,87 \text{ kg/cm}^2$ 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



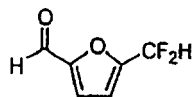
Etapa A

Una solución de ácido (2 g) en éter (20 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (350 mg) en éter (15 ml) a 0°C . La solución se sometió a reflujo 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 MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el producto (1,46 g, 79%, $\text{MH}^+=166$).

Etapa B

A una solución del alcohol anterior (1,46 g) en CH_2Cl_2 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 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% y se agitó durante 20 min, se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para proporcionar 1,1 g de producto (76%).

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



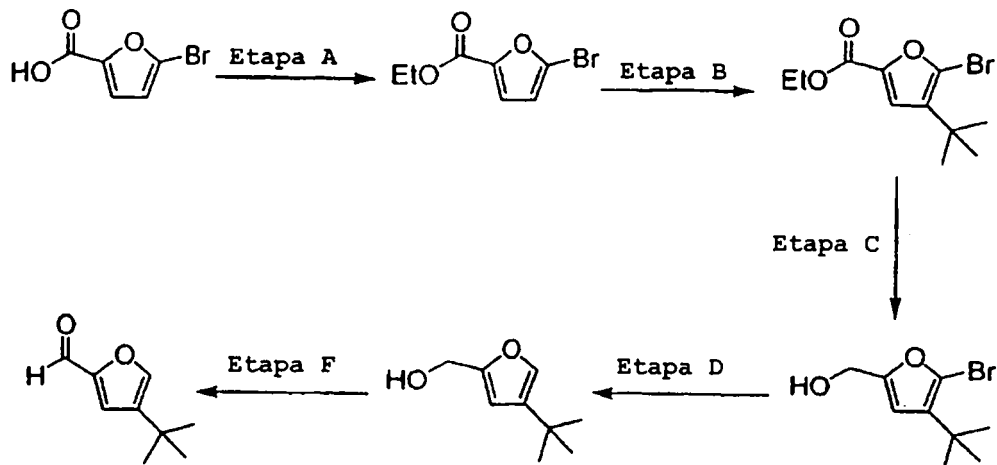
El aldehído (500 mg) anterior se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.4, Etapa A para producir 372 mg de producto (76%).

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



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, 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.

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 descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Etapa C

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.

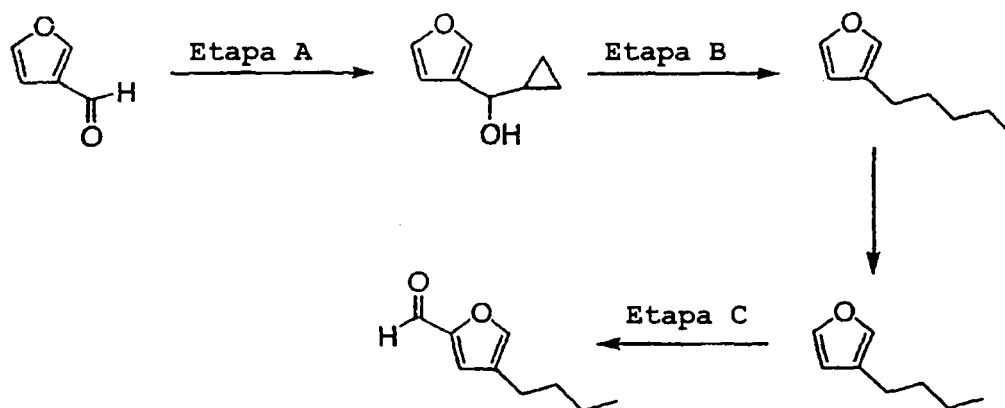
Etapa D

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 5,33 g (bruto) del producto desbromado en forma de un aceite de color pardo rojizo.

Etapa E

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.

Ejemplo preparativo 34.18



Etapa A

A una solución agitada de bromuro de ciclopropilo (4,0 mL, 50 mmoles) en 120 mL de éter a -78°C se le añadió 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 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.

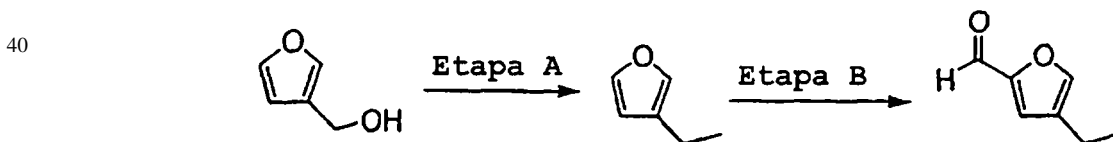
Etapa C

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).

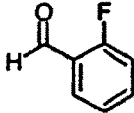
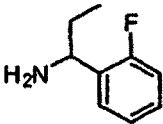
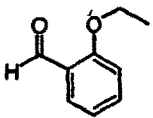
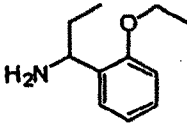
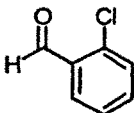
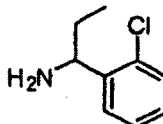
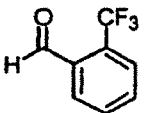
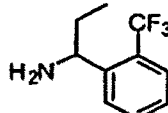
Etapa B

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.

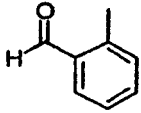
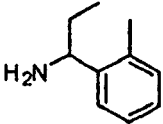
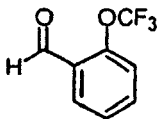
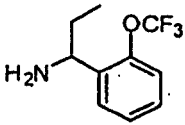
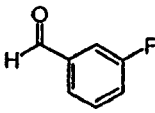
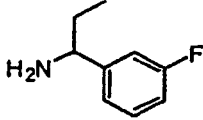
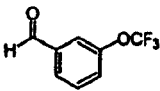
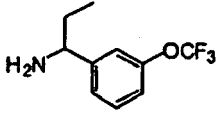
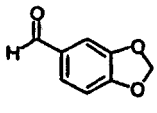
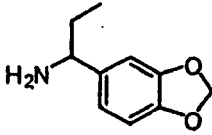
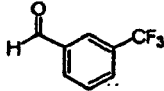
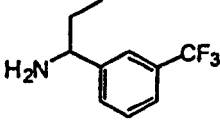
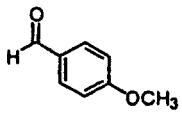
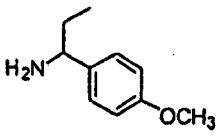
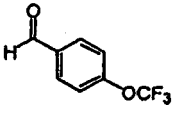
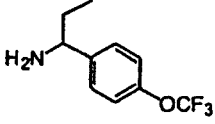
ES 2 321 186 T3

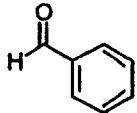
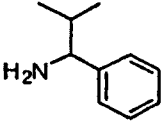
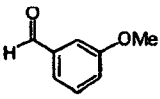
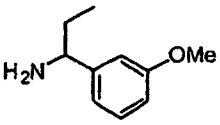
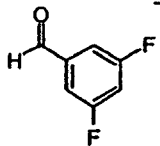
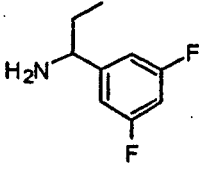
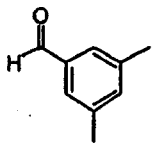
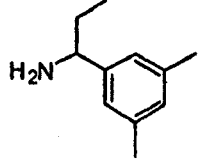
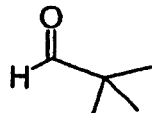
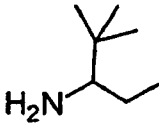
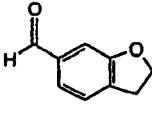
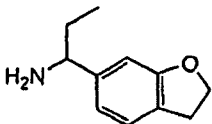
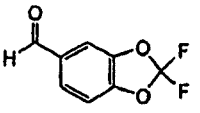
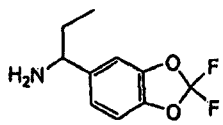
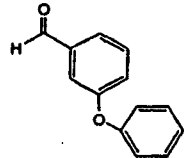
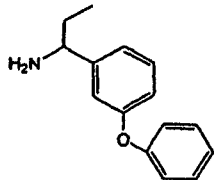
Ejemplos preparativos 35-51.20

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.

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

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH ⁺
39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo de Grignard	Amina	1. Rendimiento 2. MH ⁺
47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 149
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. [M-NH ₂] ⁺ = 147
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	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 ₂ O
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

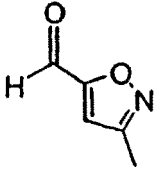

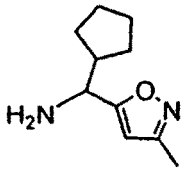
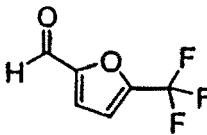
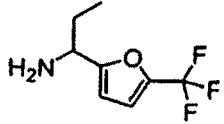
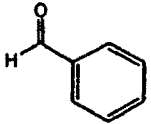
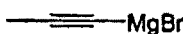
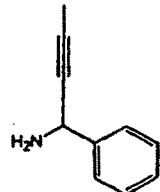
ES 2 321 186 T3

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

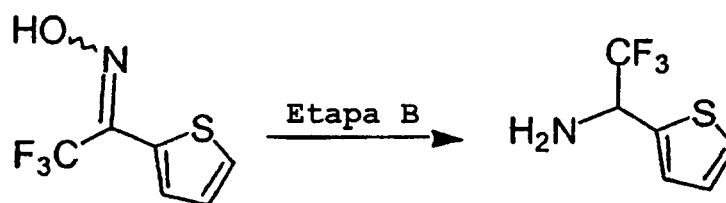
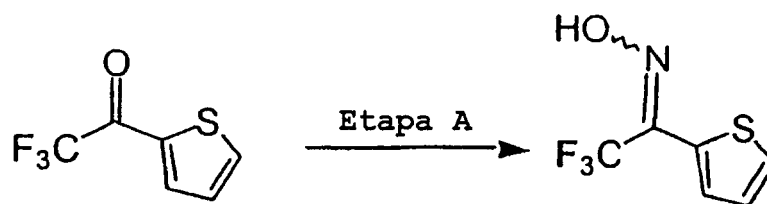
Ejemplos preparativos 51.25-51.31

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

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo de Grignard	Amina	Rendimiento (%)
51.29	(78.1) 			54
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80
51.31				10

Ejemplo preparativo 52



Etapa A

Una mezcla de 2-(trifluoroacetil)tiofeno (2 mL, 15,6 mmoles), hidrocloreto de hidroxilamina (2,2 g, 2 eq), diisopropiletilamina (5,5 mL, 2 eq) y MeOH (50 mL) se agitó a reflujo 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.

Etapa B

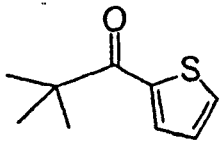
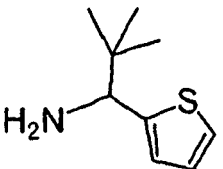
A una mezcla del producto de la Etapa A anterior en TFA (20 mL) se le añadió Zn en polvo (3 g, 3 eq) en porciones a lo largo de 30 min y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y la mezcla se redujo a vacío. Se añadió NaOH acuoso (2 M) y la mezcla se extrajo varias veces 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

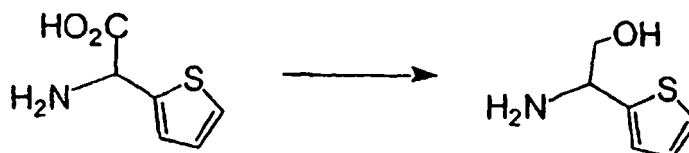
Ejemplos preparativos 53-61

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.

Ejemplo de Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
53			1. 11 2. 128
54			1. 33 2. 142
55			1. 49 2. 156
56			1. 5 2. 154
57			1. 47 2. 174
58			1. 71 2. 190
59			1. 78 2. 191
60			1. 80 2. 190

Ejemplo de Prep.	Cetona	Amina	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
61			1. 9 2. 156

Ejemplo preparativo 62



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 anhidro (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.

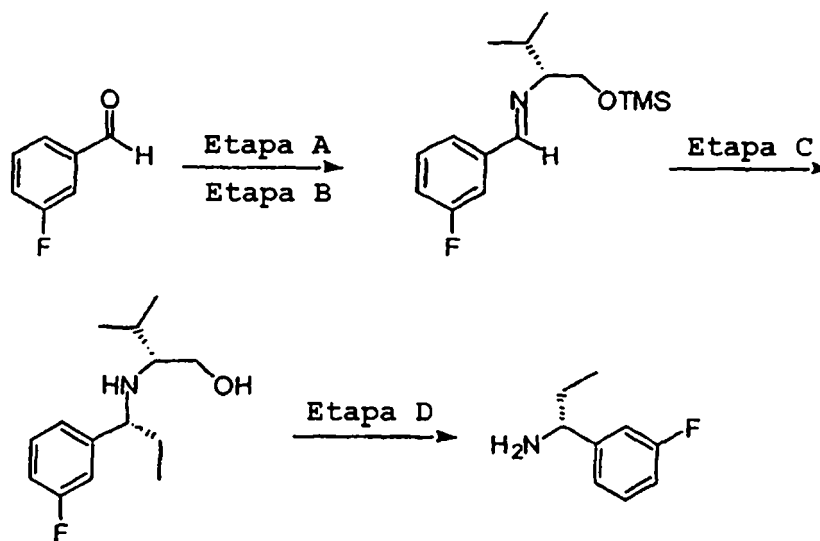
La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía instantánea en columna (EtOAc/CH₂Cl₂ al 50%, sílice) proporcionó el producto (0,3 g, 63%, MH⁺ = 144).

Ejemplo preparativo 63



El CeCl₃·7H₂O se secó a 140-150°C durante 22 hrs. A este sólido se le añadió THF (80 mL, anhidro) 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 anhidro (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 anhidro, 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%).

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 secante 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 $t\text{-BuLi}$ (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 $\text{pH} = 12$. 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

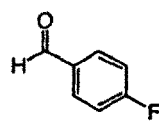
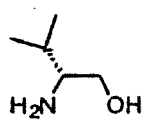
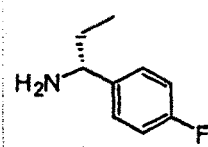
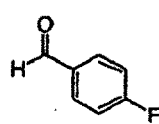
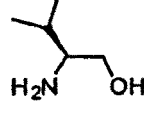
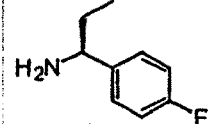
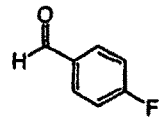
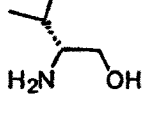

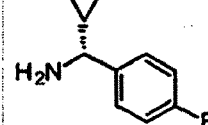
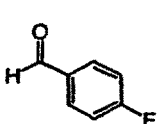
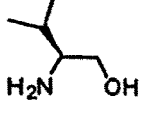

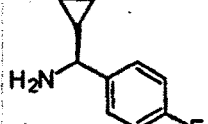
A una solución de la amina (4,5 g, 18,8 mmoles) de la Etapa C en MeOH (80 mL) a temperatura ambiente se le añadió MeNH_2 (25 mL, 40% en agua) seguido de la adición de una solución de H_3IO_6 (14,0 g, 61,4 mmoles) en H_2O (25 mL). La mezcla heterogénea se agitó durante 1,5 h (hasta que la reacción se 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

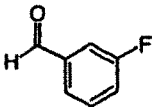
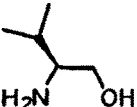
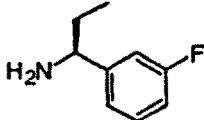
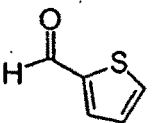
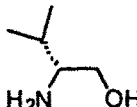
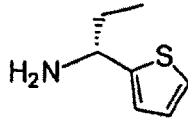
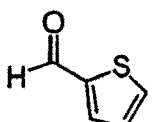
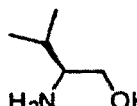
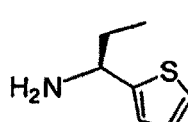
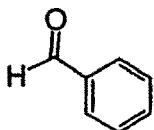
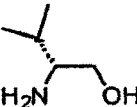

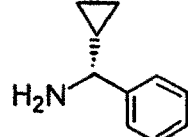
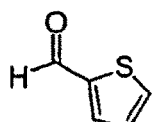
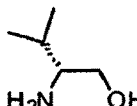
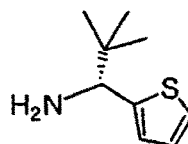
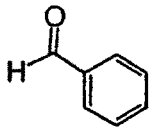
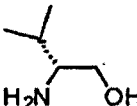
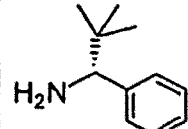
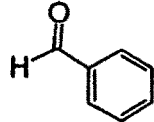
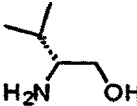
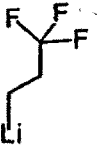
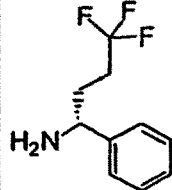
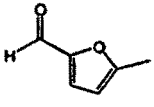
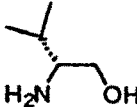
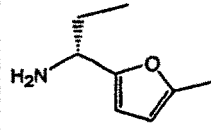
ES 2 321 186 T3

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.

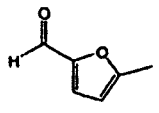
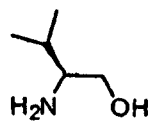
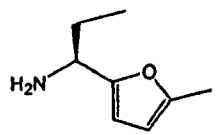
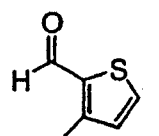
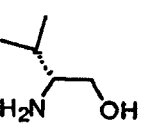
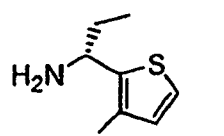
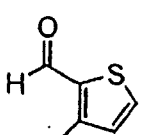
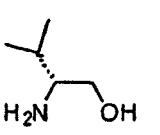
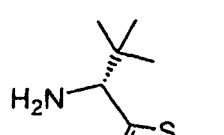
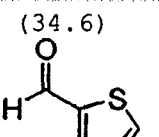
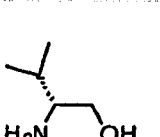
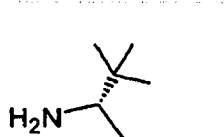
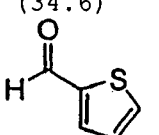
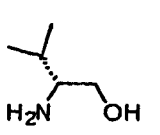
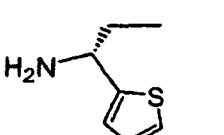
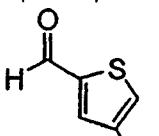
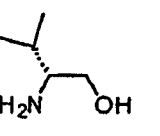
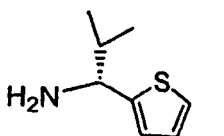
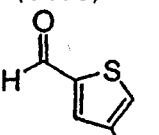
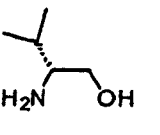

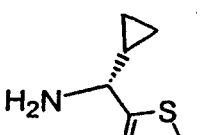
10 Ejemplos preparativos 65-75.10J

15 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.

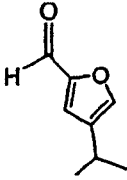
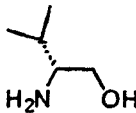
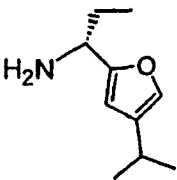
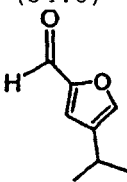
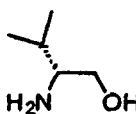
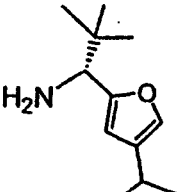
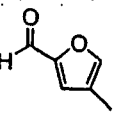
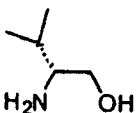

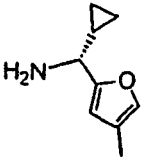
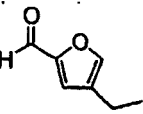
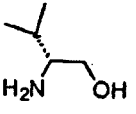
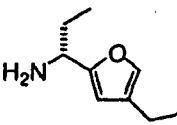
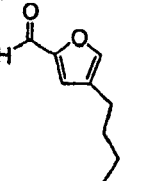
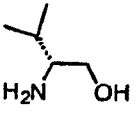
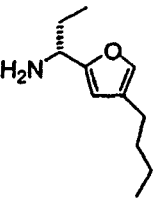
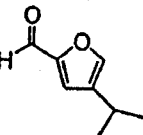
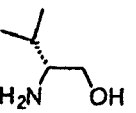
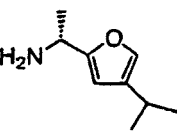
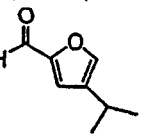
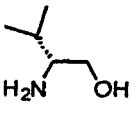
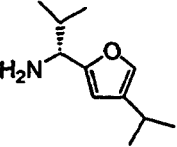
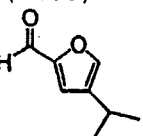
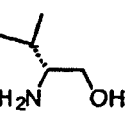

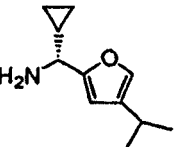
Ej. de Prep.	Aldehído	Amino-Alcohol	Organo-litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
65			EtLi		1. 62 2. 154
66			EtLi		1. 70 2. 154
67					1. 54 2. 166
68					1. 67 2. 166

Ej. de Aldehído Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
69			EtLi 	1. 67 2. 154
70			EtLi 	1. 42 2. 142
71			EtLi 	1. 36 2. 142
72			 	1. 62 2. 148
73			t-BuLi 	1. 27 2. 256
74			t-BuLi 	1. 15 2. 164
75			 	1. 7 2. 204
75.1			EtLi 	1. 65 2. 123 [M-NH ₂] ⁺

ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehído Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
75.2			EtLi	 1. 62 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi	 1. 93 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			tBuLi	 1. 50 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		tBuLi	 1. 48 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.6	(34.6) 		EtLi	 1. 97 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.7	(34.6) 		iPrLi	 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 Prep.	Aldehído	Amino-Alcohol	Organo-litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH^+
75.9	(34.8) 		EtLi		1. 75 2. 151 $[M-NH_2]^+$
75.10	(34.8) 		tBuLi		1. 30 2. 179 $[M-NH_2]^+$
75.10A	(34.7) 				1. 61 2. 135 $[M-NH_2]^+$
75.10B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 $[M-NH_2]^+$
75.10D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 $[M-NH_2]^+$
75.10E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 $[M-NH_2]^+$
75.10F	(34.8) 				1. 67 2. 163,0 $[M-NH_2]^+$

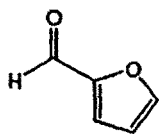
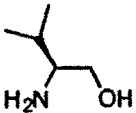

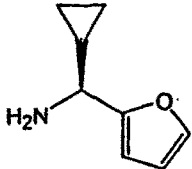
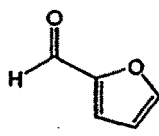
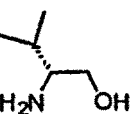
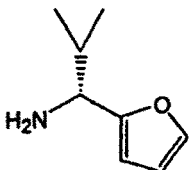
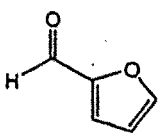
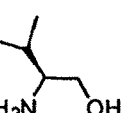
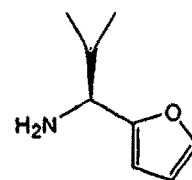
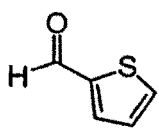
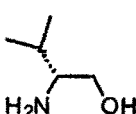
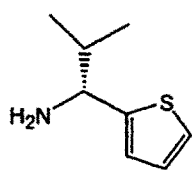
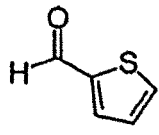
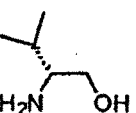

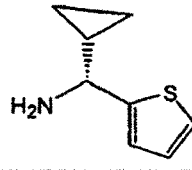
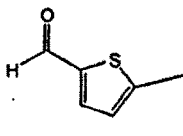
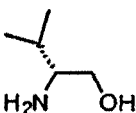
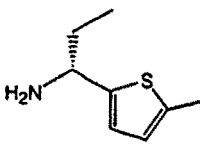
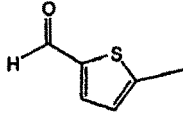
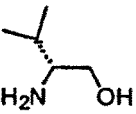

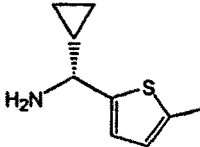
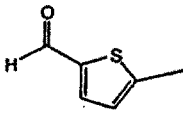
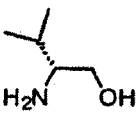
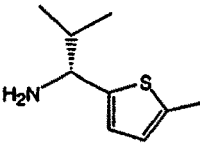
Ej. de Aldehído Prep.	Amino- Alcohol	Organo- litio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. MH ⁺
75.10G (34.17)		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10H (34.15)		EtLi		1. 70 2. 194
75.10J (34.16)		EtLi		1. 54 2. 208

Ejemplos preparativos 75.11-75.59

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.

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.11					52

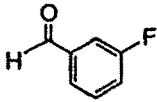
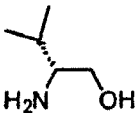
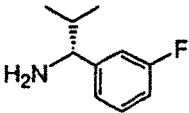
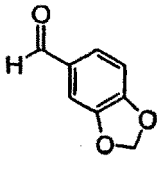
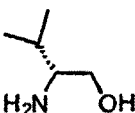

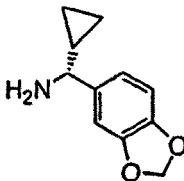
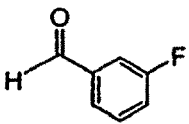
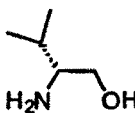

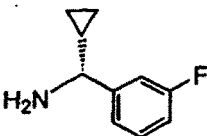
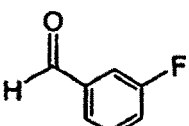
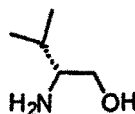
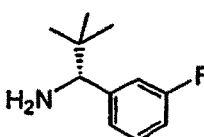
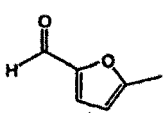
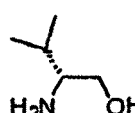
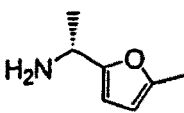
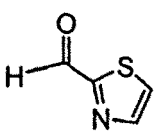
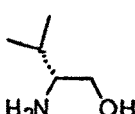
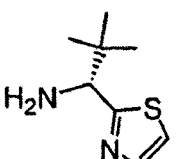
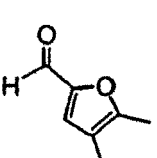
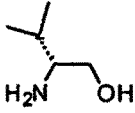
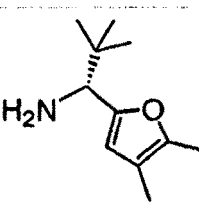
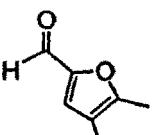
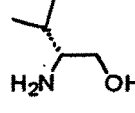
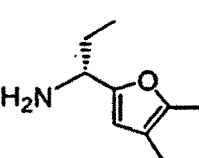
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.12					50
75.13			iPrLi		57
75.14			iPrLi		54
75.15			iPrLi		58
75.16					61
75.17			EtLi		72
75.18					68
75.19			iPrLi		77

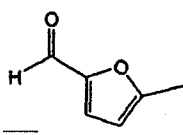
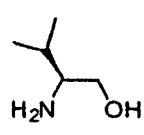
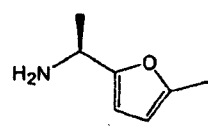
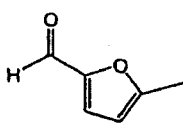
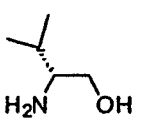
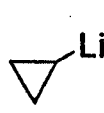
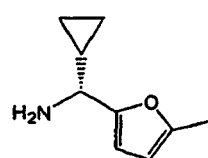
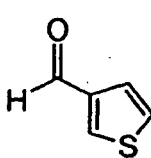
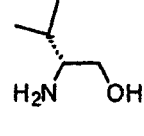
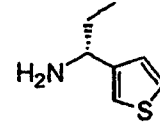
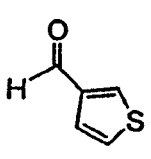
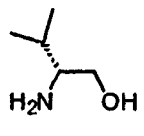
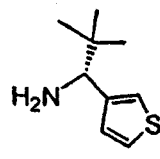
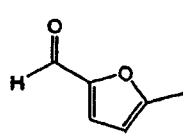
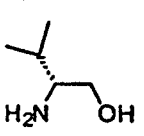
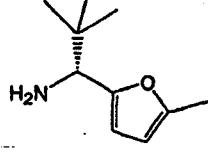
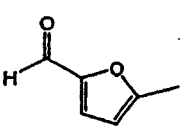
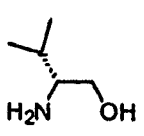
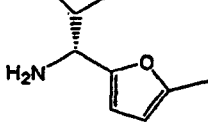
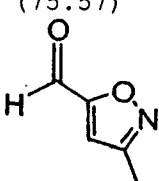
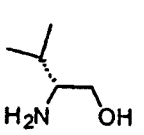
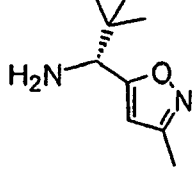
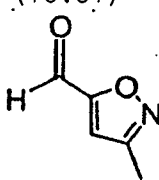
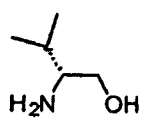
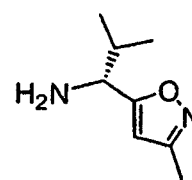
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	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

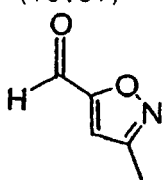
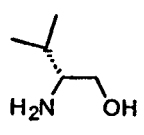

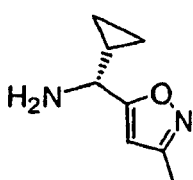
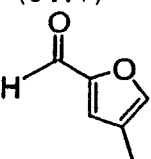
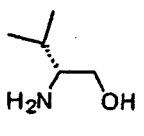
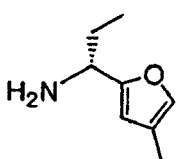
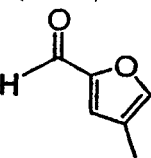
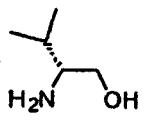
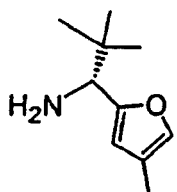
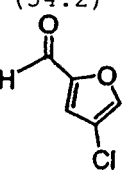
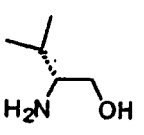
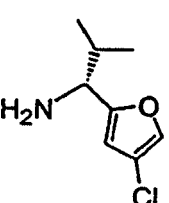
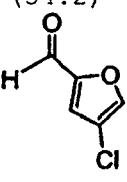
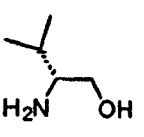
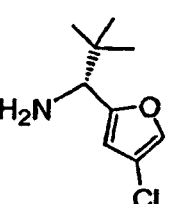
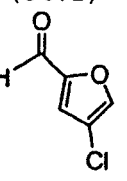
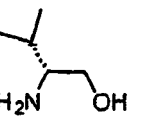
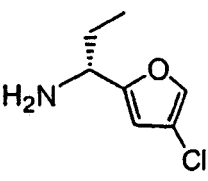
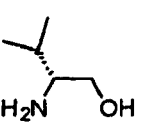

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.31			iPrLi		43
75.32					50
75.33					50
75.34			tBuLi		51
75.35			MeLi		51
75.36			tBuLi		57
75.37			tBuLi		60
75.38			EtLi		73

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehido	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.39			MeLi		48
75.41					52
75.42			EtLi		40
75.43			tBuLi		20
75.44			t-BuLi		79
75.45			iPrLi		55
75.46 (75.57)			tBuLi		39
75.47 (75.57)			iPrLi		55

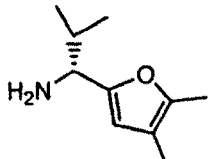
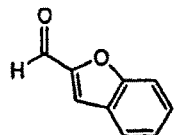
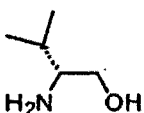
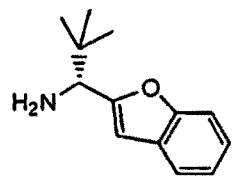
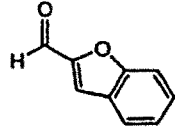
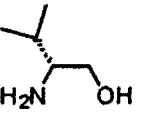
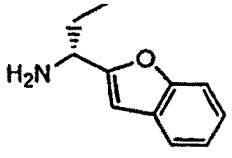
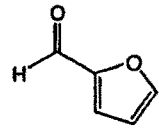
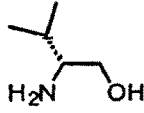
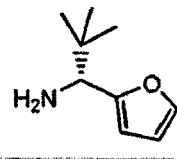
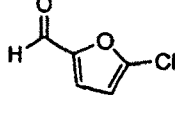
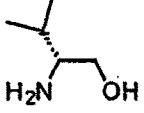
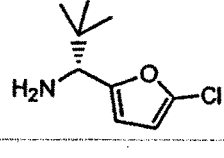
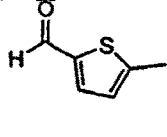
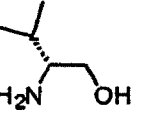
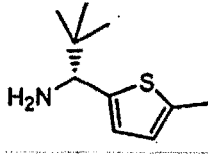
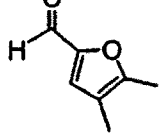
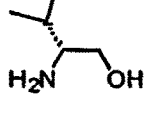
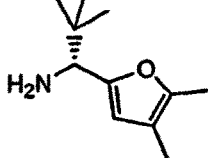
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.48	(75.57) 				34
75.49	(34.7) 		EtLi		61
75.50	(34.7) 		tBuLi		25
75.51	(34.2) 		iPrLi		33
75.52	(34.2) 		tBuLi		30
75.53	(34.2) 		EtLi		39
75.54	(34.2)				38

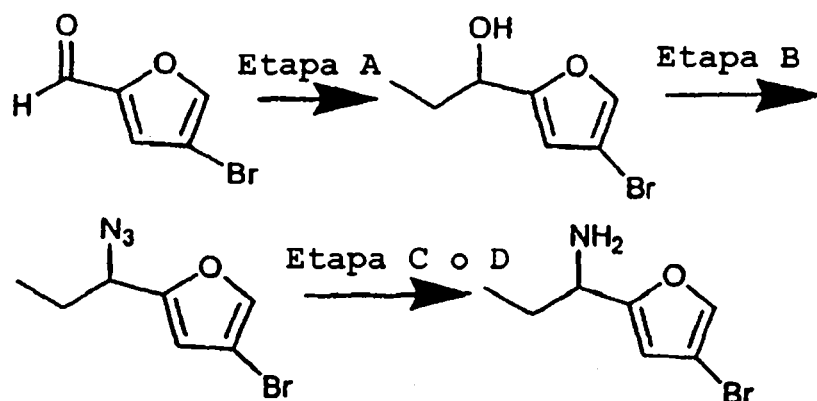
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
75.55			EtLi		64
75.56			EtLi		46
75.57	(75.57) 		EtLi		62
75.58			iPrLi		24
75.59	(34.1) 		EtLi		70
75.60			t-BuLi		60
75.61			iPrLi		60

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organo litio	Producto	Rendimiento (%)
					
75.62			t-BuLi		57
75.63			EtLi		94
75.64			t-BuLi		46
75.65			t-BuLi		60
75.66			t-BuLi		15
75.67			t-BuLi		60

Ejemplo preparativo 75.75



Etapa A

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%).

Etapa B

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%).

Etapa C

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%).

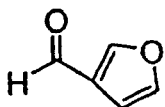
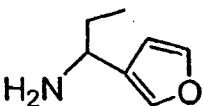
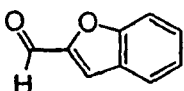
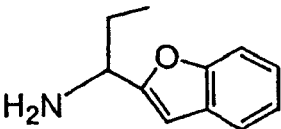
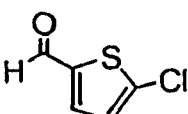
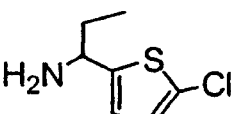
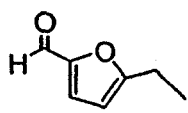
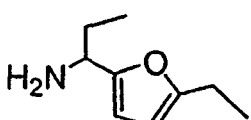
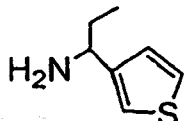
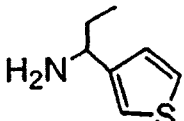
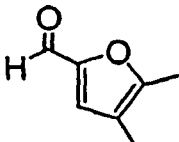
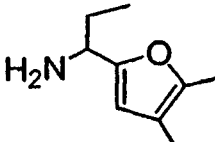
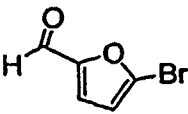
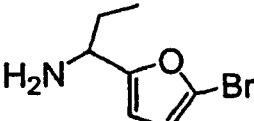
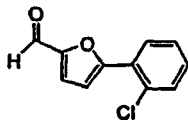
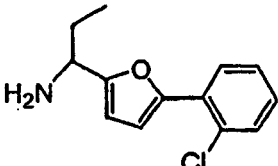
Etapa D

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.

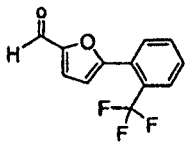
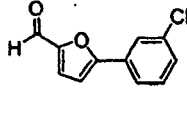
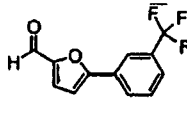
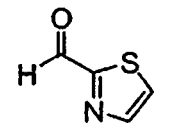
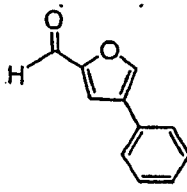
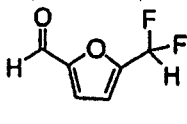
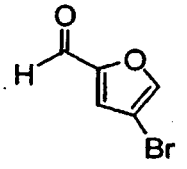
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 75.76-75.90

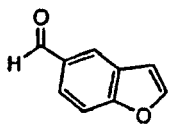
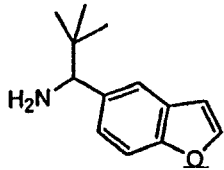
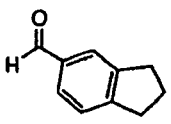
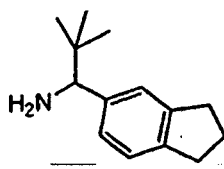
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 75.75, y utilizando el procedimiento de reducción indicado, se obtuvieron las siguientes aminas.

Ej. de Prep.	Aldehído	Etapa Reductora	Producto	Rendimiento %
75.76		D		43
75.77		C		36
75.78		D		32
75.79		C		42
75.80		D		56
75.81		D		35
75.82		C		13
75.83		C		42

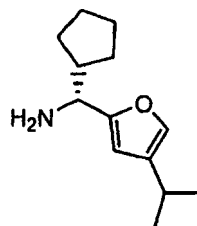
ES 2 321 186 T3

Ej. de Aldehído Prep.	Etapa Reductora	Producto	Rendimiento %
75.84	C		39
75.85	C		26
75.86	C		25
75.87	C		14
75.88 (34.14)	C		49
75.89 (34.13)	C		34
75.90	C		44

ES 2 321 186 T3

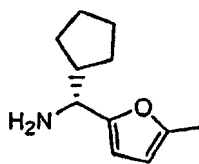
Ej. de Prep.	Aldehído	Etapa Reductora	Producto	Rendimiento %
75.92		C		74
75.93		C		81

Ejemplo preparativo 75.200



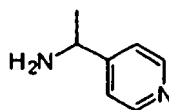
Si se siguiera un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 64, pero utilizando el aldehído del Ejemplo Preparativo 1004A y ciclopentil litio en lugar de etil litio, se podría preparar el aldehído del título.

Ejemplo preparativo 75.201



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.

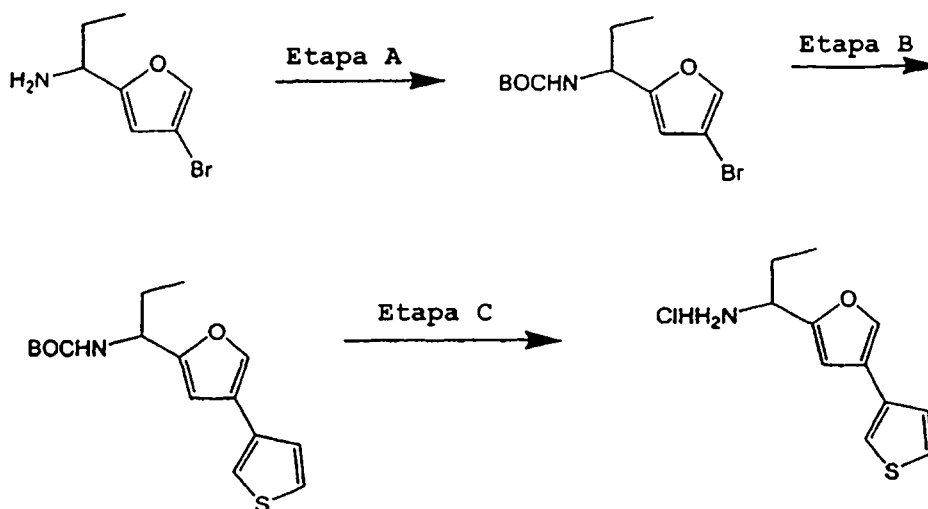
Ejemplo preparativo 76



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 CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C se le añadió TEA (3,03 ml) seguido de BOC₂O (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 Na₂SO₄, 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%).

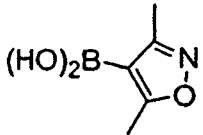
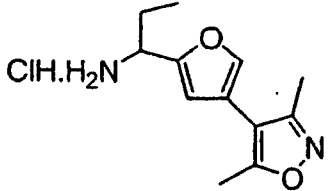
Etapa C

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 CH₂Cl₂ y se concentró a vacío de nuevo. Este procedimiento se repitió 5 veces para proporcionar un semisólido (89%).

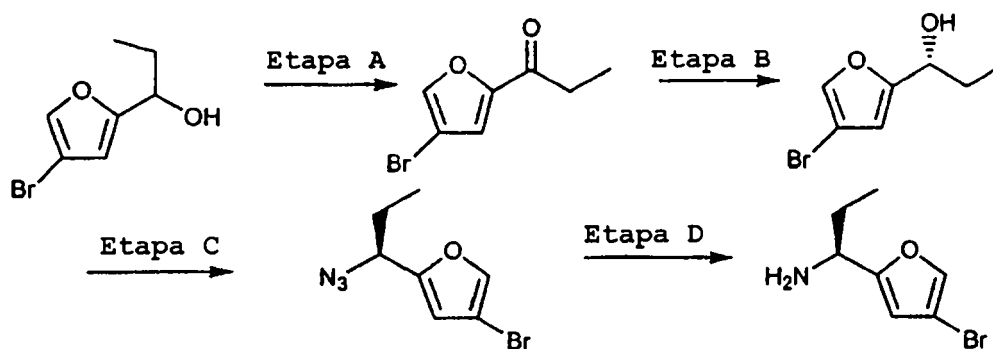
Ejemplo preparativo 76.2-76.3

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			70

Ej. de Prep.	Ácido Borónico	Producto	Rendimiento (%)
76.3			35

Ejemplo preparativo 76.10



Etapa A

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%).

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 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (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 CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 1 M, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera, 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 650 mg de un aceite (89%).

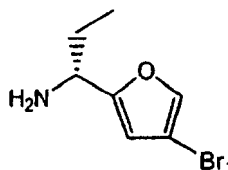
Etapa C

El alcohol quiral de la Etapa B anterior se hizo reaccionar a través del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa B para producir la azida.

Etapa D

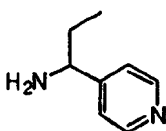
La azida de la Etapa C anterior se hizo reaccionar a través del Ejemplo Preparativo 75.75, Etapa C para proporcionar el producto amínico.

Ejemplo preparativo 76.11



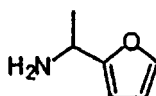
El compuesto deseado se preparó como en el Ejemplo Preparativo 76.10, pero utilizando la R-2-metiloxazaborolidina en la etapa B.

Ejemplo preparativo 77



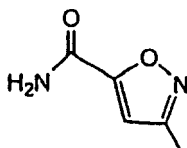
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 78



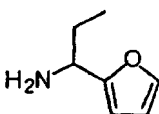
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 78.1



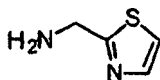
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 79



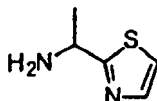
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 80



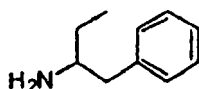
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646, y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada referencia en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 81



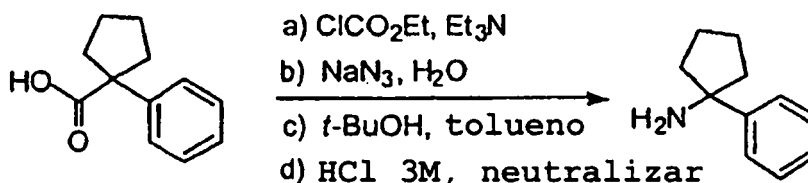
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646 y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada referencia en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 82



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).

Ejemplo preparativo 83



A una solución del ácido carboxílico (1,5 g, 7,89 mmoles) en H₂O/acetona (1:10/12 mL en total) a 0°C se le añadió Et₃N (1,43 mL, 10,3 mmoles) seguido de la adición de cloroformato 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 NaN₃ (0,77 g, 11,8 mmoles) en H₂O (2 mL). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 1 h a 0°C, después se añadieron agua fría (5 mL) y Et₂O (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se añadió tolueno (20 mL), y las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida hasta un volumen de 20 mL. Se añadió *t*-BuOH (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo 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 reflujo durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (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 Et₂O (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) 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.

Ejemplo preparativo 84



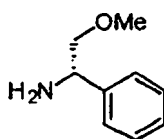
El análogo ciclopropílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 83.

Ejemplo preparativo 85



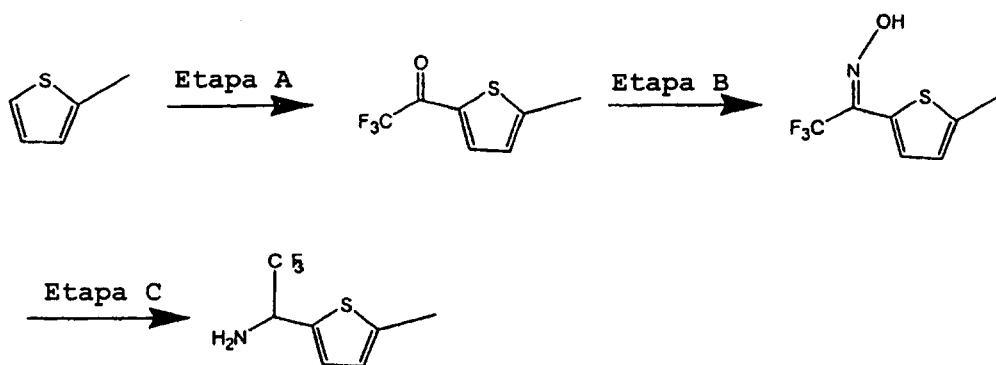
El análogo ciclohexílico correspondiente se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo Preparativo 83.

Ejemplo preparativo 86



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).

Ejemplo preparativo 88.2



Etapa A

El 2-metiltiofeno (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. $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (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 MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 4,59 g de un aceite (78%).

Etapa B

El producto de la Etapa A (4,58 g), hidrocloreto de hidroxilamina (3 g), acetato de sodio (4,4 g), EtOH (75 ml) y H_2O (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 MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 4,58 g de producto (93%, $\text{MH}^+=210$).

Etapa C

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 MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir 3,43 g del producto (80%).

Ejemplo preparativo 89



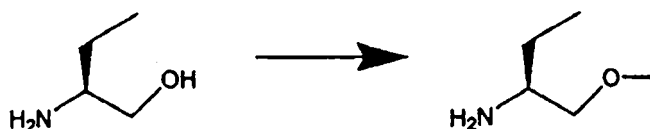
15 A una solución de KH (0,45 g, 11,3 mmoles) en THF (15 mL) a temperatura ambiente se le añadió hidrocloreuro de amina (0,85 g, 5,1 mmoles) en porciones para proporcionar una mezcla de reacción heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (12 h) y se añadió gota a gota MeI (0,32 mL, 5,1 mmoles). 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.

Ejemplo preparativo 89.1



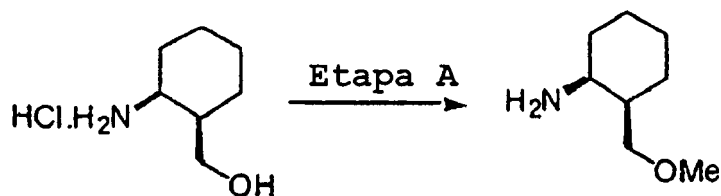
30 A una solución de KH (1,1 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió (R)-2-amino-1-butanol 48 ml) gota a gota para proporcionar una mezcla heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (18 hr) y después se añadió gota a gota MeI (1,59 ml). La mezcla se agitó durante 4 hrs después 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.

Ejemplo preparativo 89.2



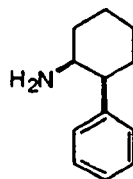
45 A una solución de KH (1,1 g) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió (S)-2-amino-1-butanol 48 ml) gota a gota para proporcionar una mezcla heterogénea. La mezcla se dejó estar durante la noche (18 hrs) y después se le añadió gota a gota Met (1,59 ml). La mezcla se agitó durante 4 hr después 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.

Ejemplo preparativo 90



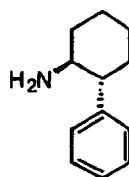
65 El análogo *cis* correspondiente se preparó de una manera análoga utilizando el procedimiento descrito en Ejemplo Preparativo 89. Esta sustancia se utilizó también sin purificación adicional.

Ejemplo preparativo 91



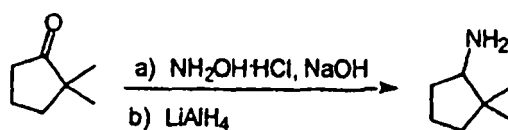
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en J. Org. Chem. 1987, 52,4437-4444 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 92



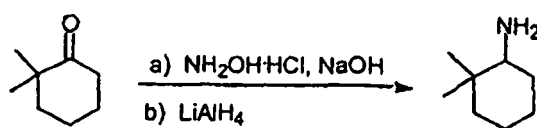
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con los métodos descritos previamente en Bull. Chem. Soc. Jpn. 1962, 35, 11-16 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 93



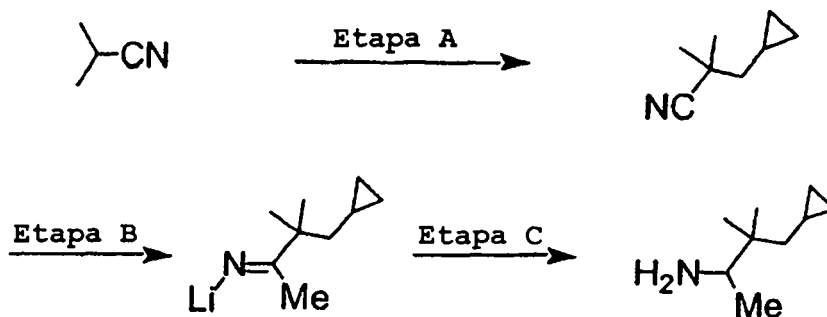
La amina deseada se preparó a partir de la cetona correspondiente de acuerdo con los métodos convencionales descritos previamente en (a) Synthesis 1987, 998-1001, (b) Synthesis 1996, 641-646 y (c) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186 (incorporándose las descripciones de cada uno en la presente memoria como referencia).

Ejemplo preparativo 94



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).

Ejemplo preparativo 95



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).

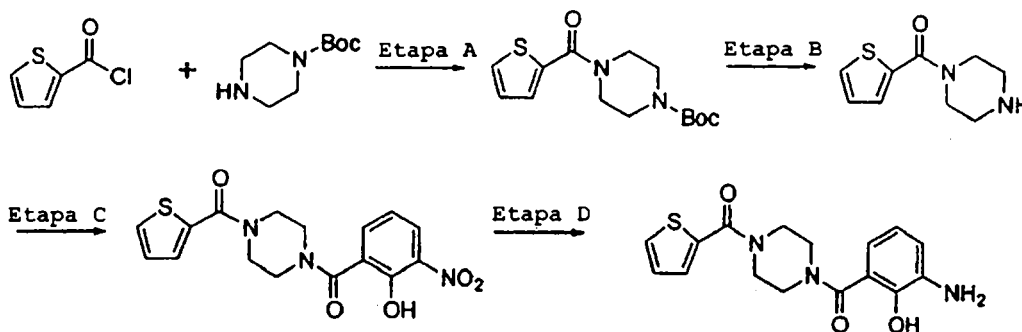
Etapa B

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.

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, 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).

Ejemplo preparativo 96



Etapa A

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).

Etapa B

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).

Etapa C

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

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, 34% a lo largo de 3 etapas). RMN H^1 (300 MHz, d_6 -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

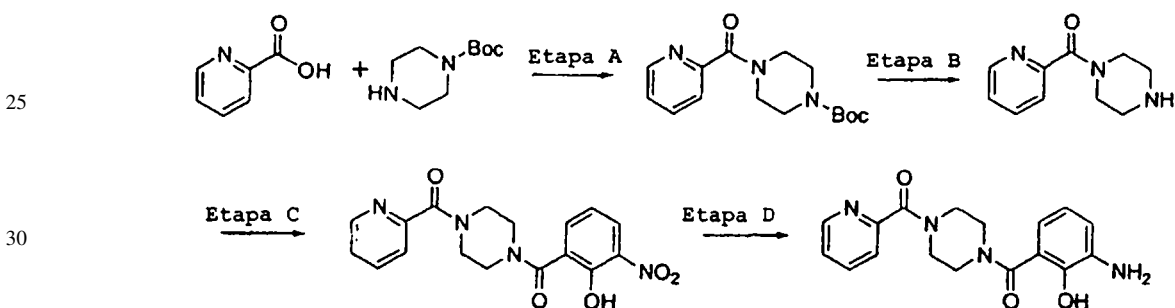
10

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 H^1 (300 MHz, d_6 -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).

15

Ejemplo preparativo 97

20



30

Etapa A

35

El ácido picolínico (3,0 g, 24,3 mmoles) se suspendió en $SOCl_2$ (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. Después 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 H^1 (300 MHz, d_6 -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

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 H^1 (300 MHz, d_6 -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

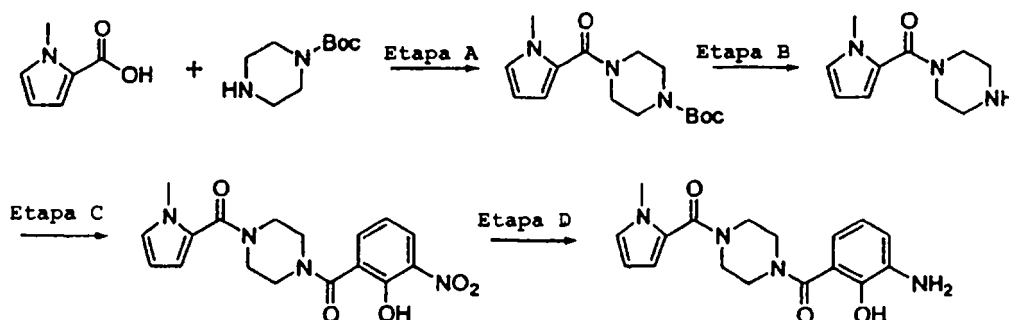
La sustancia bruta (1,35 g, 7,06 mmoles) de la Etapa B se disolvió en diclorometano (50 mL). Después de la adición de diisopropiletilamina (3,7 mL, 21,2 mmoles), ácido 3-nitrosalicílico (1,36 g, 7,41 mmoles), y PyBrOP (3,62 g, 7,77 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura 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 = 20/1) para proporcionar el producto deseado (1,35 g, 16% a lo largo de 3 etapas). RMN H^1 (300 MHz, d_6 -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).

65

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 cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 20/1) para proporcionar el producto deseado (1,10 g, 89%). RMN ^1H (300 MHz, d_6 -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).

Ejemplo preparativo 98



Etapa A

El ácido 1-metil-2-pirrolocarboxílico (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 ^1H (300 MHz, d_6 -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).

Etapa B

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 ^1H (300 MHz, d_6 -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).

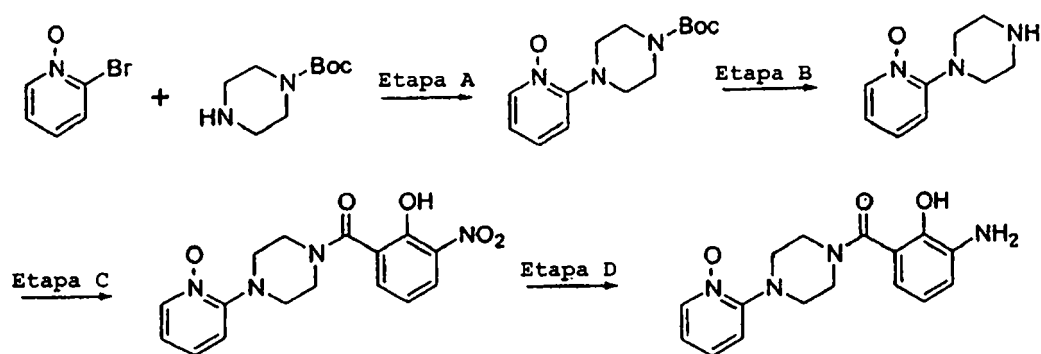
Etapa C

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-nitrosalícílico (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 ^1H (300 MHz, d_6 -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).

Etapa D

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 cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 10/1) para proporcionar el producto deseado (2,61 g, 40% para 4 etapas). RMN ^1H (300 MHz, d_6 -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 hidrocloreuro de N-óxido 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 ^1H (300 MHz, d-CDCl_3) 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 ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 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%).

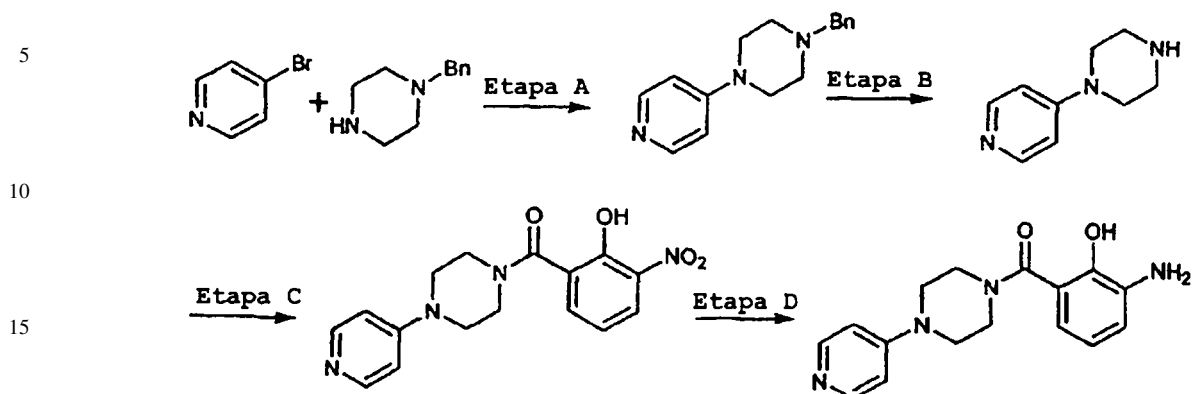
LCMS calculado: 344,1, encontrado: $(\text{M}+1)^+$ 345,1

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%).

LCMS calculado: 314,14, encontrado: $(\text{M}+1)^+$ 315,1.

Ejemplo preparativo 100



Etapa A

El hidrocloreto 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).

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 reflujo 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).

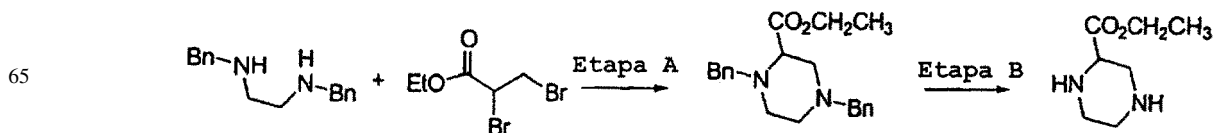
Etapa C

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-nitrosalícilico (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).

Etapa D

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).

Ejemplo preparativo 101



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 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.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,23 (t, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,27 (m, 10H).

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%).

MS: calculado: 158,11, encontrado: 159,2 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,27 (t, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 102



El éster etílico de ácido piperazino-2-carboxílico (3,11 g, 0,0197 moles), diisopropiletilamina (5,15 mL, 0,0296 moles) y cloruro de metileno (200 mL) se combinaron en un matraz de fondo redondo. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una solución de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (1,81 mL, 0,0197 moles) en cloruro de metileno (20 mL). La reacción se agitó durante una hora. Después de este tiempo la reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. (rendimiento 99%).

MS: calculado: 229,14, encontrado: 230,1.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (c, 2H).

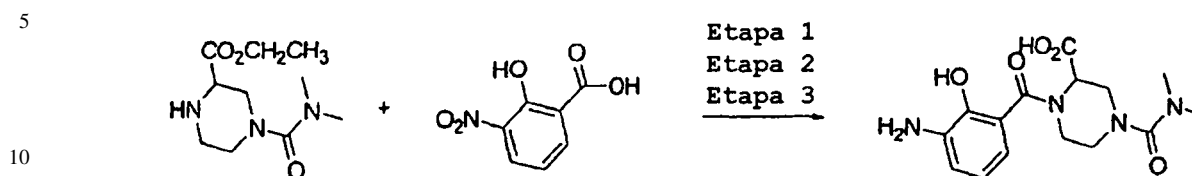
Ejemplo preparativo 103-104

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.

Ejemplo	Cloruro	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
103			1. 99 2. 237,1
104			1. 62 2. 253,1

ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 105



Etapa 1

15 Se combinaron ácido 3-nitrosalicílico (3,61 g, 0,01 97 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-dimetilcarbamoil-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%).

20 MS: calculado: 394,15, encontrado:395,0.

25 RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) 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

30 El éster etílico de ácido 4-dimetilcarbamoil-1- (2-hidroxi-3-nitro-benzoyl)-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%).

35 MS: calculado: 364,17, encontrado:365,1.

40 RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) 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

45 El éster etílico de ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-benzoyl)-4-dimetilcarbamoil-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.

50 MS: calculado: 336,14, encontrado:337,1.

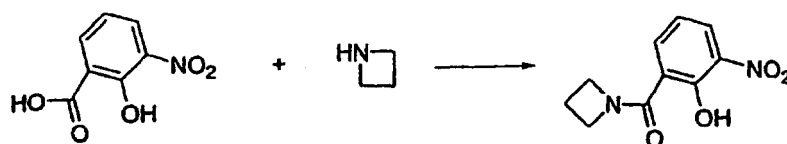
55 RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

Ejemplo preparativo 106-107

Seguendo 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.

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

Ejemplo preparativo 108



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%).

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.

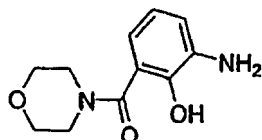
Etapa B



ES 2 321 186 T3

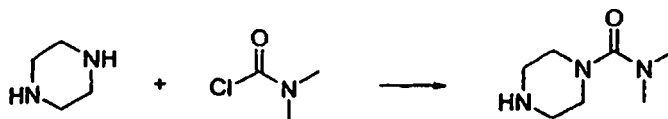
El nitrocompuesto (0,48 g, 2,1 mmoles) del Ejemplo Preparativo 32, Etapa A se disolvió en metanol (25 ml) y se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto (344 mg, 90%). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2,52 (m, 2H), 4,57 (s ancho, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (s ancho, 1 H) ppm.

Ejemplo preparativo 109



Esencialmente de la misma manera que se ha descrito en Ejemplo Preparativo 108 anterior, se obtuvo el producto de morfolino-amina.

Ejemplo preparativo 110

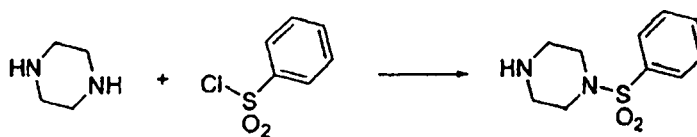


La piperazina (4,9 g, 0,057 moles) se disolvió en diclorometano (100 mL). Se añadió gota a gota cloruro de N,N'-dimetilcarbamoilo (1,0 mL, 0,011 moles) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora. Después de este tiempo se añadió hidróxido de potasio 1 N (200 mL). Las 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%).

RMN H^1 ($CDCl_3$, 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.

Ejemplo preparativo 111

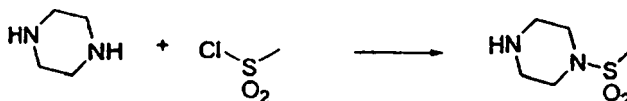


La piperazina (4,9 g, 0,057 moles) se disolvió en HCl 1 N (100 mL). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenilsulfonilo (1,45 mL, 0,011 moles) en acetonitrilo (25 mL) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo la reacción se extrajo 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%).

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).

MS: calculado: 226,08, encontrado: 227,1.

Ejemplo preparativo 112



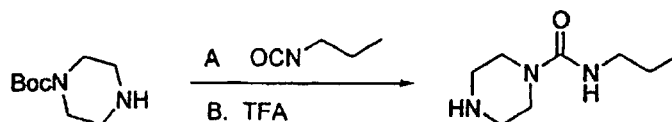
ES 2 321 186 T3

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. 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 sólido (1,07 g, 11%).

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

MS: calculado: 164,06, encontrado: 165,1.

Ejemplo preparativo 113



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. Después 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.

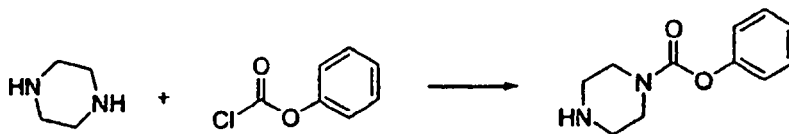
Etapa B

El producto de Etapa A anterior, se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano al 30% y se agitó durante la noche. Después 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%).

RMN H^1 ($CDCl_3$, 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).

MS: calculado: 171,14, encontrado: 172,0.

Ejemplo preparativo 114



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. 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 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%).

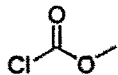
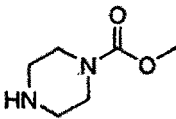
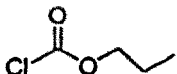
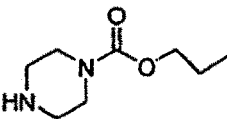
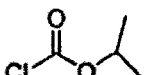
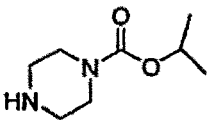
RMN H^1 ($CDCl_3$, 300 MHz) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H).

MS: calculado: 206,24, encontrado: 207,1.

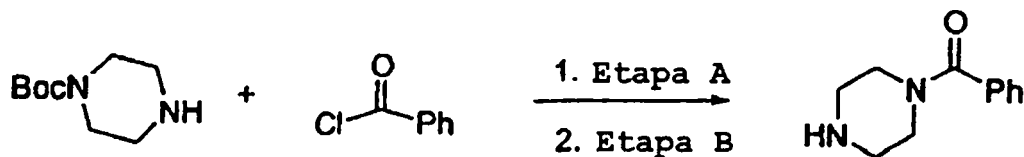
ES 2 321 186 T3

Ejemplo preparativo 115-117

Seguendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 112, se prepararon los productos enumerados en la tabla siguiente utilizando el cloroformiato mostrado asequible comercialmente y piperazina.

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



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).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1,47 (s, 9H), 3,45 (m, 8H), 7,41 (m, 5H).

MS: calculado: 290,16, encontrado: 290,8.

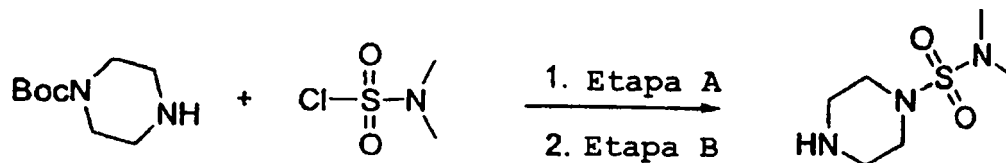
Etapa B

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).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).

MS: calculado: 190,11, encontrado: 191,1.

Ejemplo preparativo 119



Etapa A

15 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 ^1H (CDCl_3 , 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-Boc) $^+$.

Etapa B

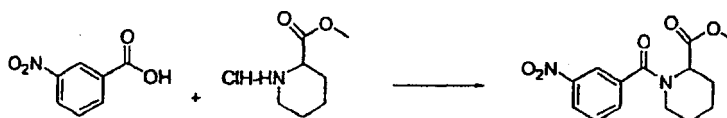
25 El producto de la Etapa A anterior, se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético/diclorometano al 30% y se agitó durante la noche. Después de este tiempo la reacción se diluyó con agua y se utilizó hidróxido de potasio 1 N para alcalinizar ligeramente la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo 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).

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 2,03 (s, 1 H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

35 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-nitrosalicílico, se preparó el éster metílico producto.

Etapa B



60 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%).

65 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 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



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 reemplazó 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%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 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.

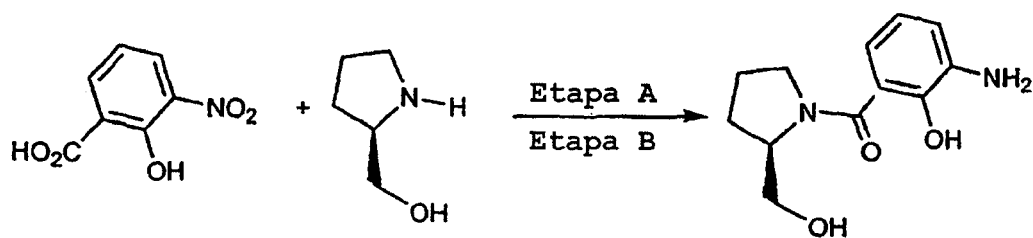
Espectro de Masas, calculado: 248, encontrado: 249,1 ($\text{M}+1$)⁺

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. ($\text{M}+1$) ⁺ 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

Ejemplo preparativo 124



Etapa A

El ácido 3-nitrosalícílico (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).

Etapa B

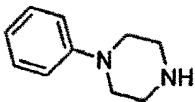
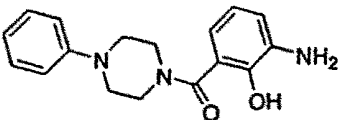
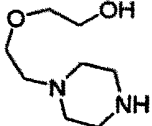
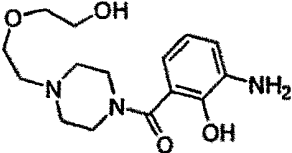
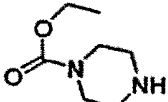
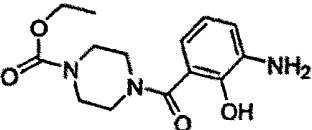
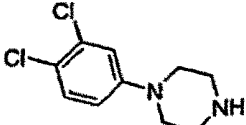
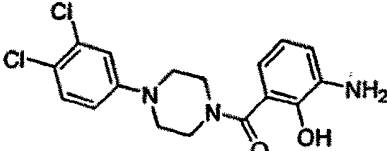
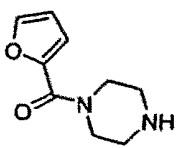
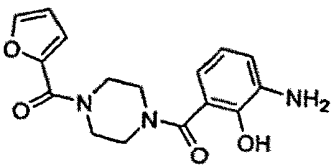
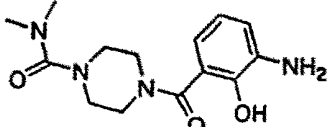
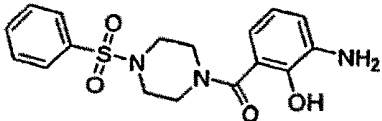
El producto de la Etapa A anterior se agitó con Pd/C al 10% en una atmósfera de gas hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 4% saturado con NH₄OH) para proporcionar el producto (129 mg, 43%, MH⁺=237).

(Tabla pasa a página siguiente)

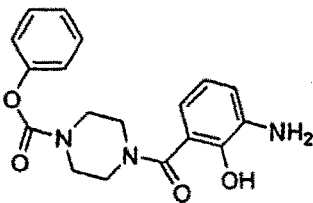
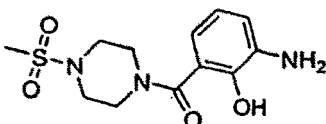
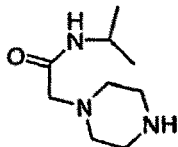
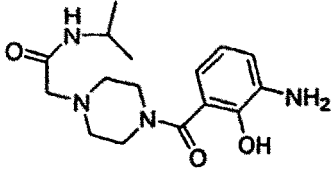
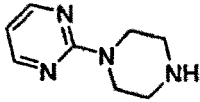
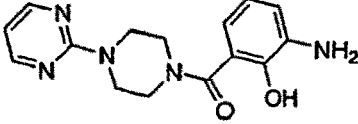
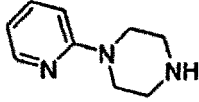
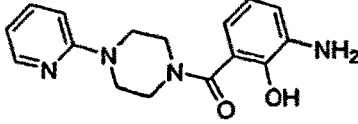
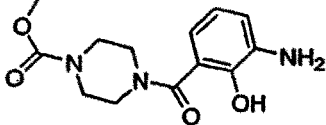
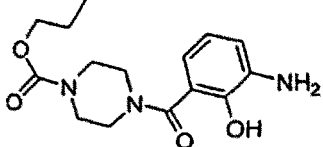
ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 125-145

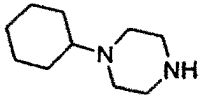
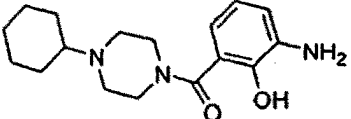
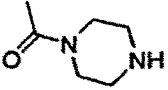
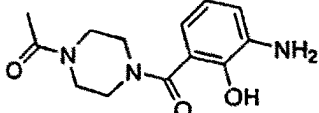
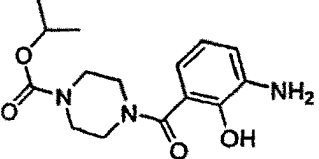
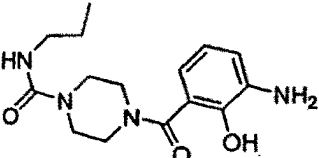
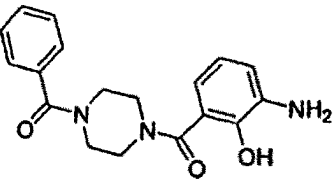
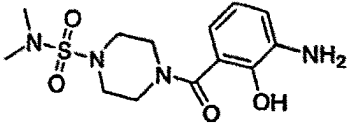

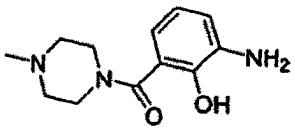
5 Siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo Preparativo 124, pero utilizando la amina asequible comercialmente o la amina del Ejemplo Preparativo indicado y ácido 3-nitrosalicílico, se obtuvieron los productos de la tabla siguiente.

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

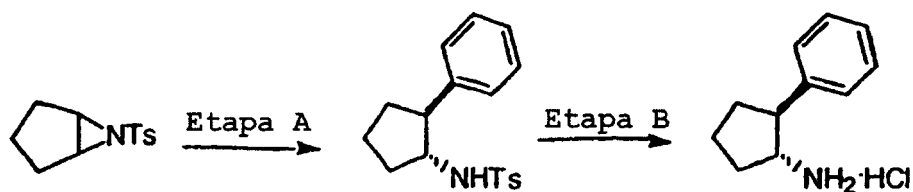
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina Asequible Com./Del Ej. de Prep.	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
132	114		1. 36 2. 342,0
133	112		1. 65 2. 300,0
134			1. 48 2. 321,1
135			1. 50 2. 300,1
136			1. 56 2. 299,2
137	115		1. 79 2. 280,1
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

Ejemplo preparativo 146



Etapa A

15 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 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (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 NH_4Cl ac. sat. (5 mL), y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron (MgSO_4) 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

20 directamente para la siguiente etapa.

Etapa B

25 A una solución de tosilamina (0,55 g, 1,75 mmoles) en NH_3 (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 NH_4Cl sólido y se dejó que se templara a rt. Una vez que se separó mediante ebullición el NH_3 , la mezcla se repartió entre agua (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (NaSO_4), y se concentraron a presión reducida hasta un volumen de ~20 mL. Se

30 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 recrystalizó en $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ para proporcionar 0,30 g (87% rendimiento) de un sólido.

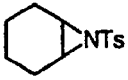
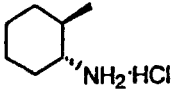
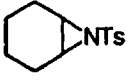
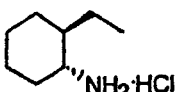
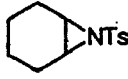
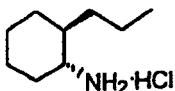
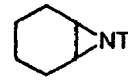
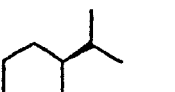
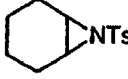
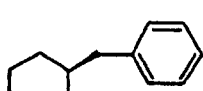

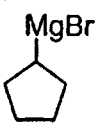
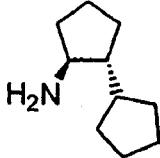
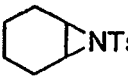
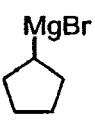
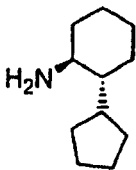

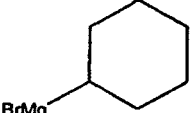
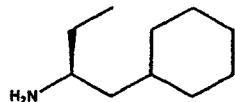
Ejemplos preparativos 147-156.10

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 hidroccloruros de amina racémicos producto.

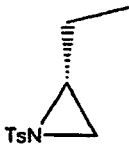
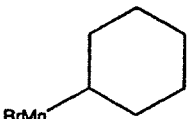
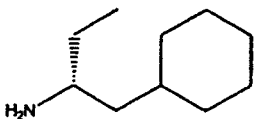

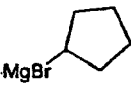
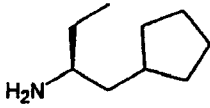
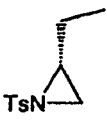
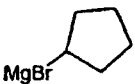
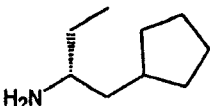
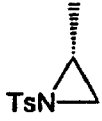
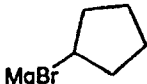
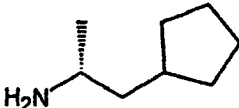

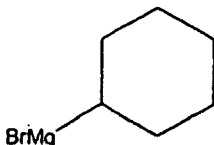
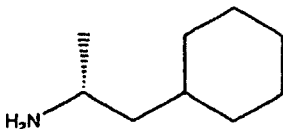

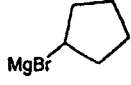
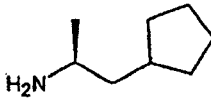

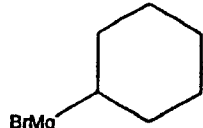
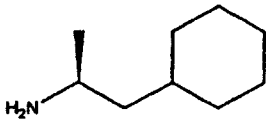
40

Ej. de Prep.	Tosil-aziridina	Reactivo de Grignard	Hidroccloruro de amina	Rendimiento (%)
45 147		MeMgBr		19
50 148		EtMgBr		56
55 149		$n\text{-PrMgBr}$		70
60 150		$i\text{-PrMgCl}$		41
65 151		BnMgCl		61

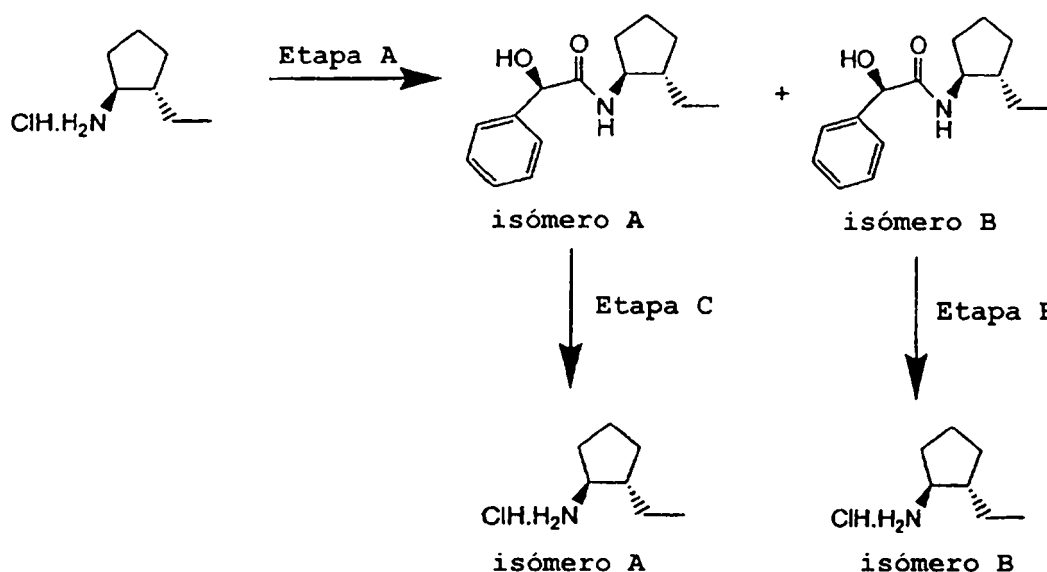
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Tosil- aziridina	Reactivo de Grignard	Hidrocloruro de amina	Rendimiento (%)
152		MeMgBr		61
153		EtMgBr		66
154		n-PrMgBr		80
155		i-PrMgBr		27
156		BnMgCl		79
156.1				52
156.2				49
156.3				61

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Tosil-aziridina	Reactivo 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

Ejemplo preparativo 156.11



Etapa A

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%).

Etapa B

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 recrystalizó en EtOH/éter para proporcionar 55 mg de producto (98%).

Etapa C

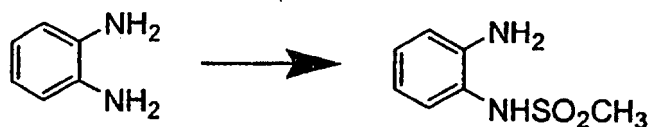
El isómero A (86 mg) se hizo reaccionar siguiendo el procedimiento mostrado en el Etapa B anterior para producir la sal de amina.

Ejemplo preparativo 156.12



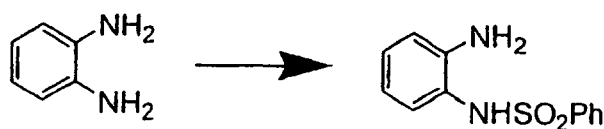
El nitrocompuesto anterior se redujo siguiendo el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B.

Ejemplo preparativo 156.13



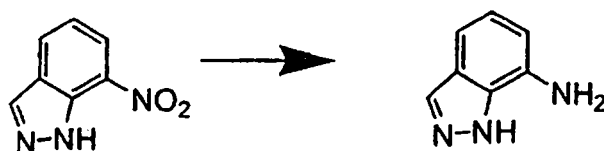
A una solución de 1,2-fenilendiamina (1,5 g) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0°C se le añadió TEA (2,91 ml), seguido de la adición gota a gota de MeSO_2Cl (1,07 ml). La mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió HCl 1 M y las capas se separaron. La capa acuosa se ajustó 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



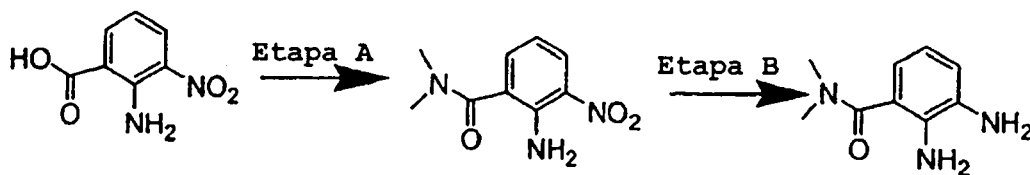
El compuesto anterior se preparó utilizando el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.13, pero utilizando PhSO_2Cl .

Ejemplo preparativo 156.15



El nitrocompuesto se redujo siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 2, Etapa B.

Ejemplo preparativo 156.16



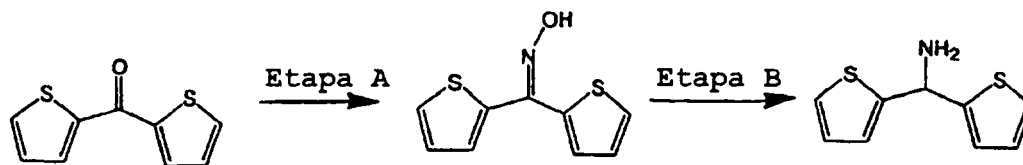
Etapa A

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%).

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%).

Ejemplo preparativo 156.17



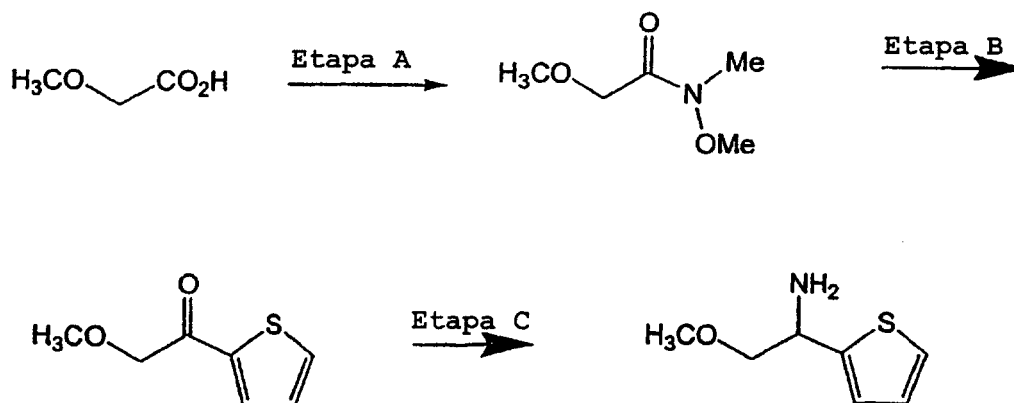
Etapa A

15 A una solución de la cetona (500 mg) en EtOH/agua (3:1, 4 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrocloreto 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 hidrocloreto de hidroxilamina y se sometió a reflujo 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%).

Etapa B

20 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 reflujo 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%).

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%).

Etapa B

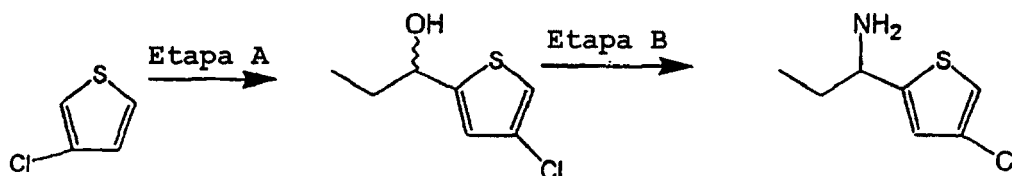
60 A una solución de la amida anterior (260 mg) en THF (5 ml) a -78°C se le añadió una solución de 2-tienil litio (1 M en THF, 2,15 ml). La solución se agitó durante 2 hrs a -78°C y se templó a -20°C durante 2 hrs adicionales. La reacción se sofocó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a vacío para producir 250 mg de producto (82%).

65

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%).

Ejemplo preparativo 156.19



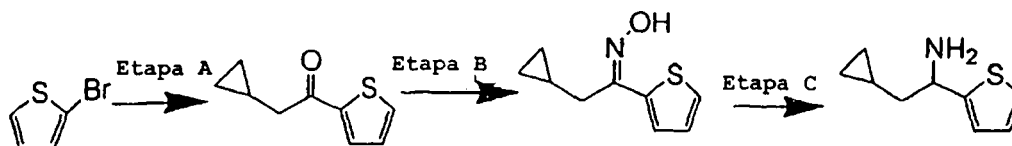
Etapa A

A una solución de 3-clorotiofeno (1,16 ml) en éter (20 ml) a -10°C se le añadió n-BuLi (2,5M en hexano, 5 ml). Después 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 CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 1,37 g de producto (62%).

Etapa B

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

A una solución de metal de magnesio (360 mg) en THF (15 ml) a 0°C se le añadió 2-bromotiofeno (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 ciclopropilacetonitrilo (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 CH_2Cl_2 . La capa acuosa se alcalinizó con lentejas de NaOH y se extrajo con éter, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a vacío para producir 625 mg de producto (68%).

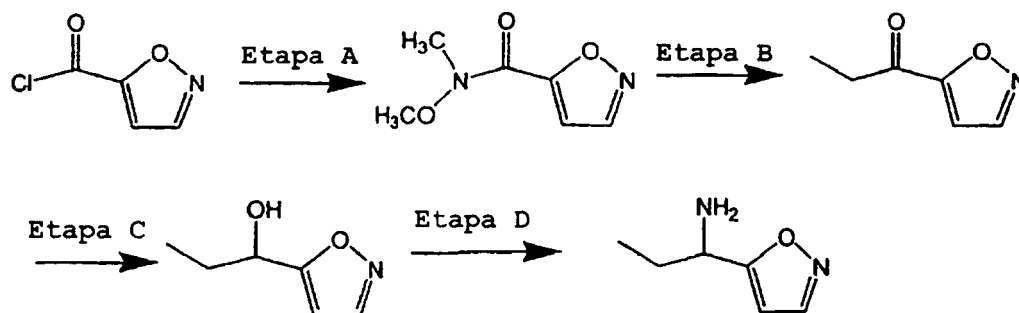
Etapa B

La cetona se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.17 Etapa A para producir la oxima.

Etapa C

La oxima anterior se hizo reaccionar a través del procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 156.17 Etapa B para producir la amina.

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%).

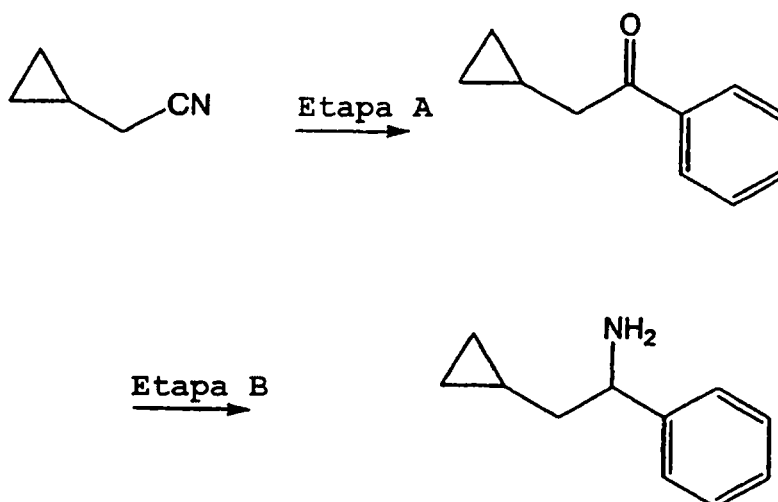
Etapa C

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



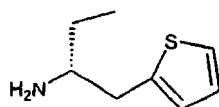
Etapa A

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 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

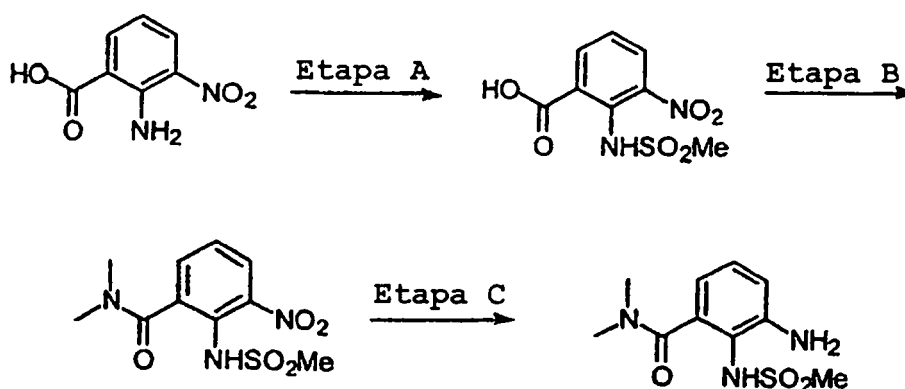
Siguiendo los procedimientos mostrados en el Ejemplo Preparativo 156.20, Etapas B y C, se preparó la amina.

Ejemplo preparativo 156.23



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).

Ejemplo preparativo 157



Etapa A

Tomando el ácido carboxílico conocido (J. Med. Chem. 1996, 39, 4654-4666, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia) y sometiéndolo en las condiciones esbozadas en el Ejemplo Preparativo 112, se puede preparar el producto.

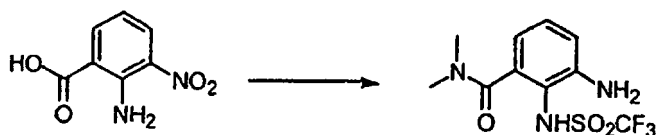
Etapa B

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.

Etapa C

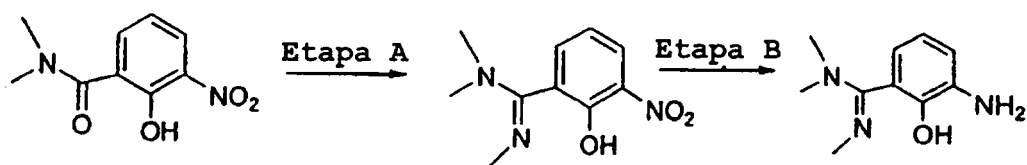
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, Etapa B, excepto porque se utilizó el compuesto de la Etapa B anterior, se puede preparar el producto.

Ejemplo preparativo 158



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.

Ejemplo preparativo 500.1



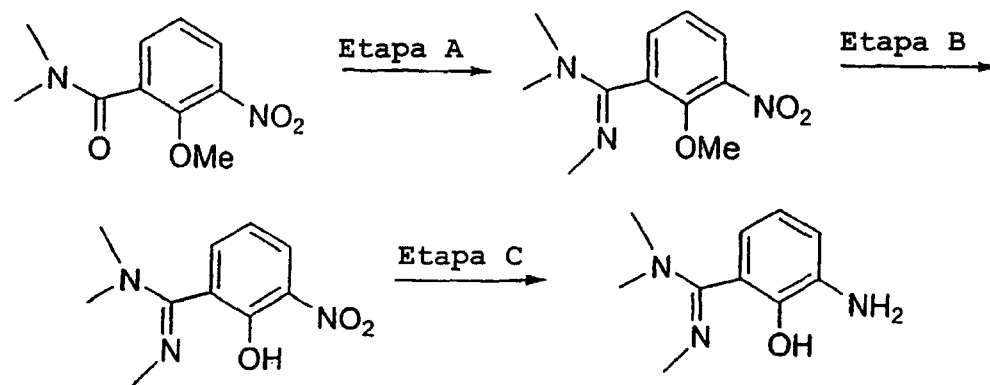
Etapa A

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

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



Etapa A

Tratando la nitro-amida del Ejemplo Preparativo 13.3, Etapa B con POCl_3 y con posterioridad MeNH_2 , de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, se obtendría el compuesto deseado.

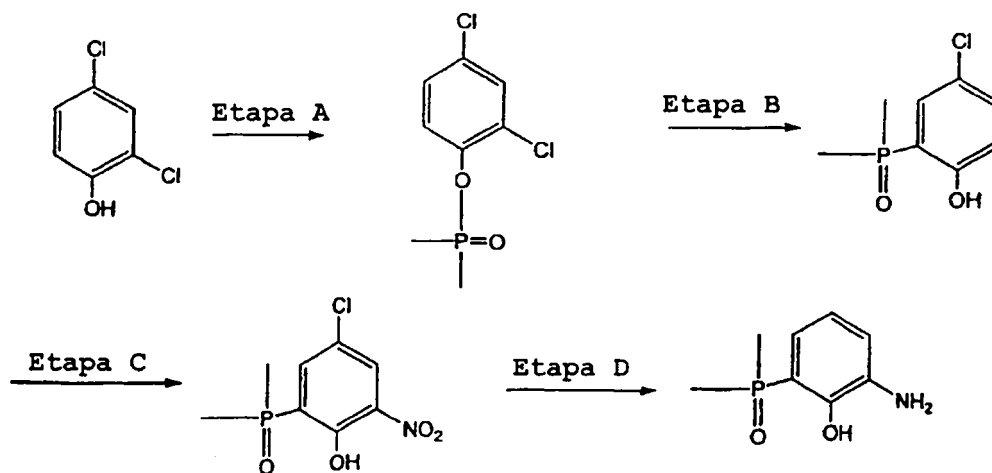
Etapa B

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.

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.

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.

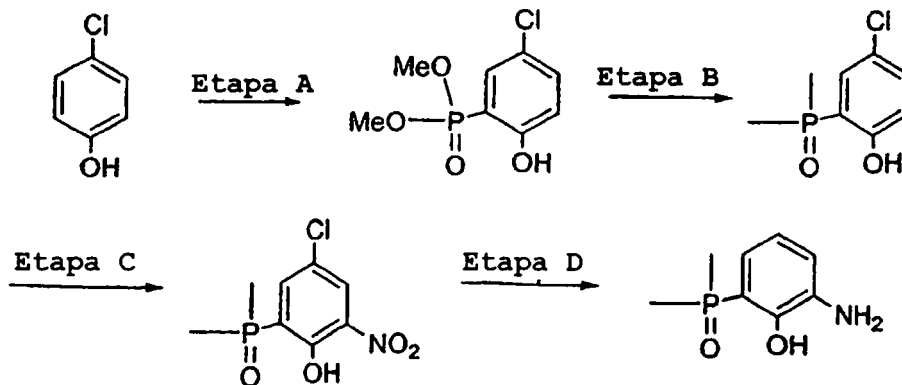
Etapa C

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.

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.

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

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.

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.

Etapa D

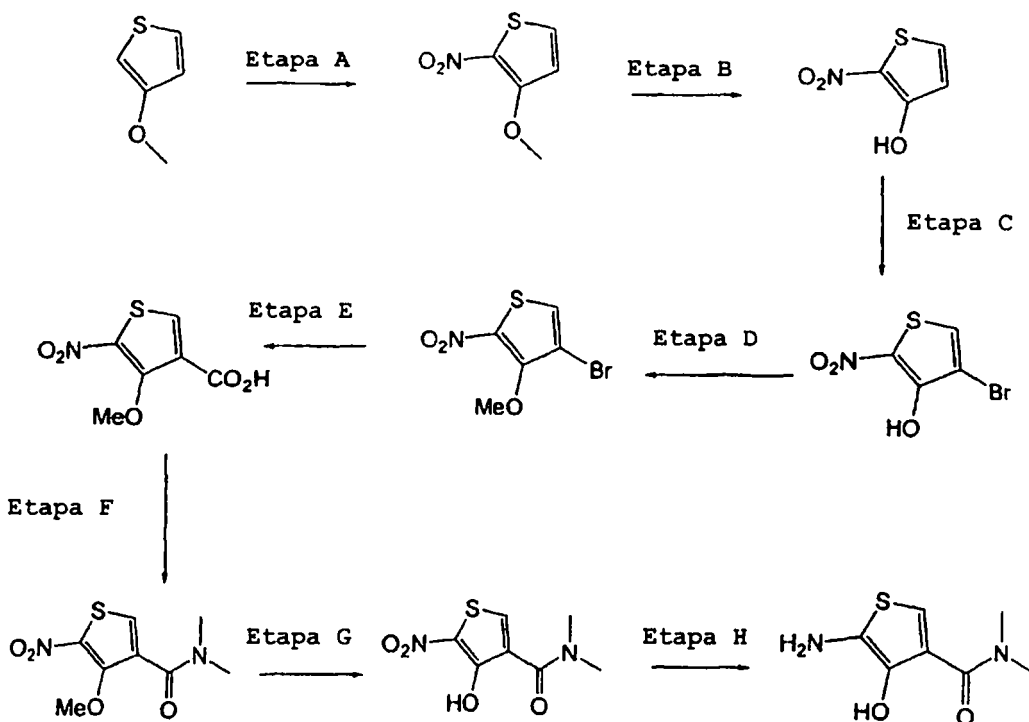
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en J. Med. Chem., 27, 1984, 654-659 (cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia), se obtendría el compuesto deseado.

Ejemplo preparativo 500.5



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.

Ejemplo preparativo 500.6



ES 2 321 186 T3

Etapa A

5 Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.1, Etapa B utilizando 3-metoxitiofeno, se podría obtener el producto deseado.

Etapa B

10 Utilizando el producto de la etapa A y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa 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

25 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 acuoso.

Etapa F

30 Utilizando el producto de la Etapa E y el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa C, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa G

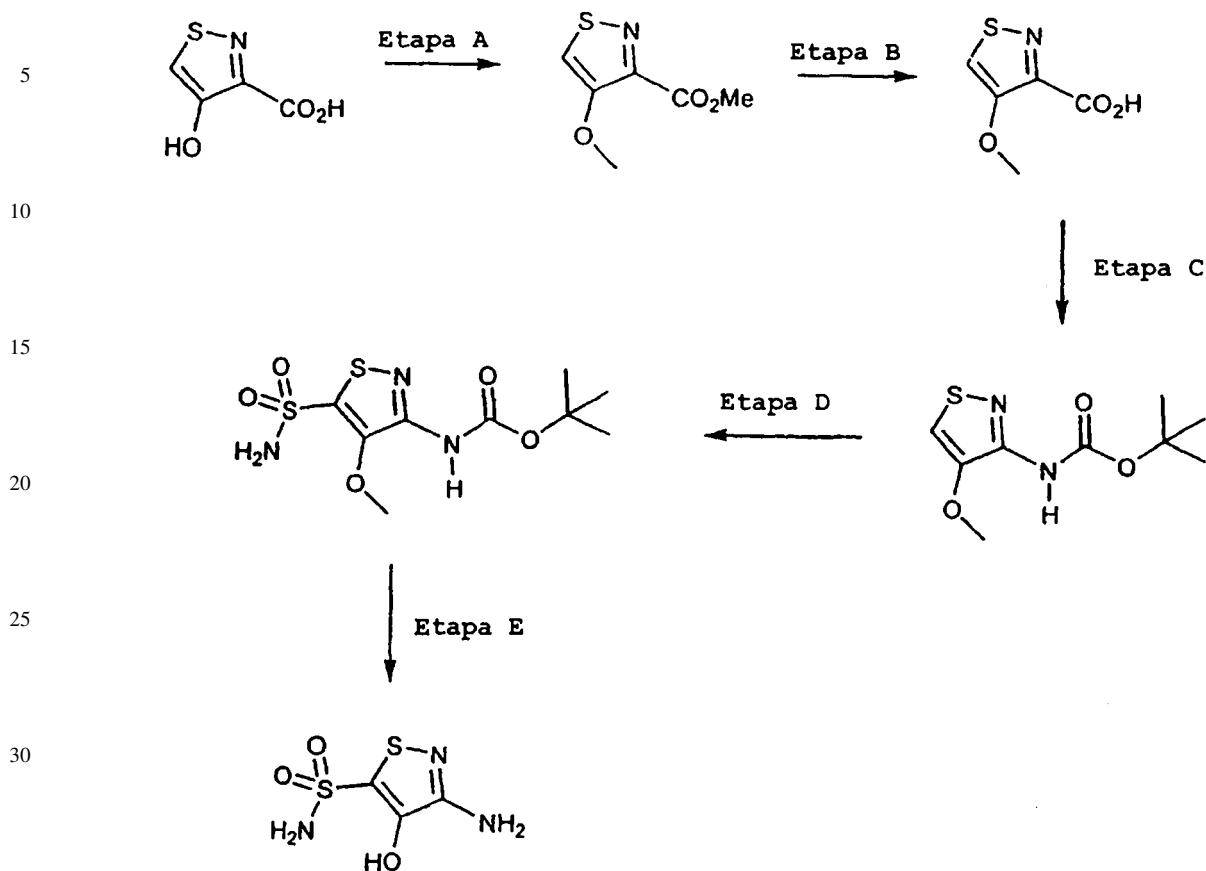
35 Utilizando el producto de la etapa F y siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.19, Etapa E, se podría obtener el compuesto deseado.

Etapa H

40 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)

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 hidroxiaácido 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.

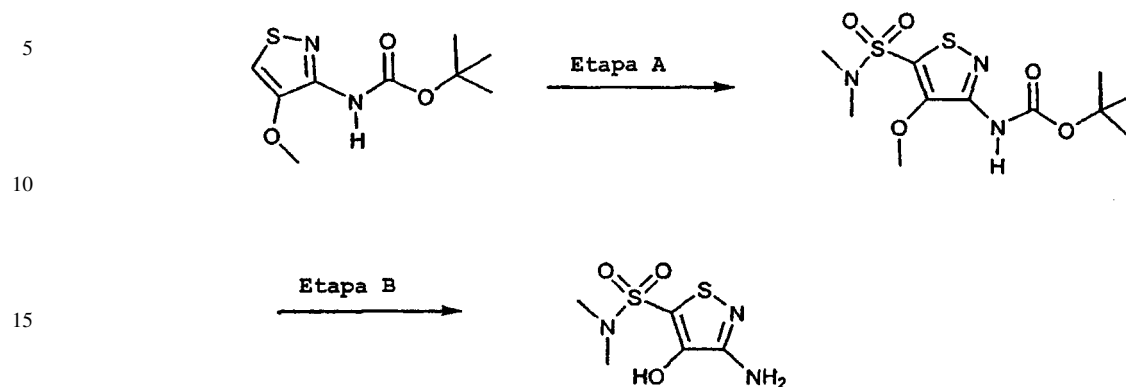
Etapa D

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

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.

Ejemplo preparativo 500.8



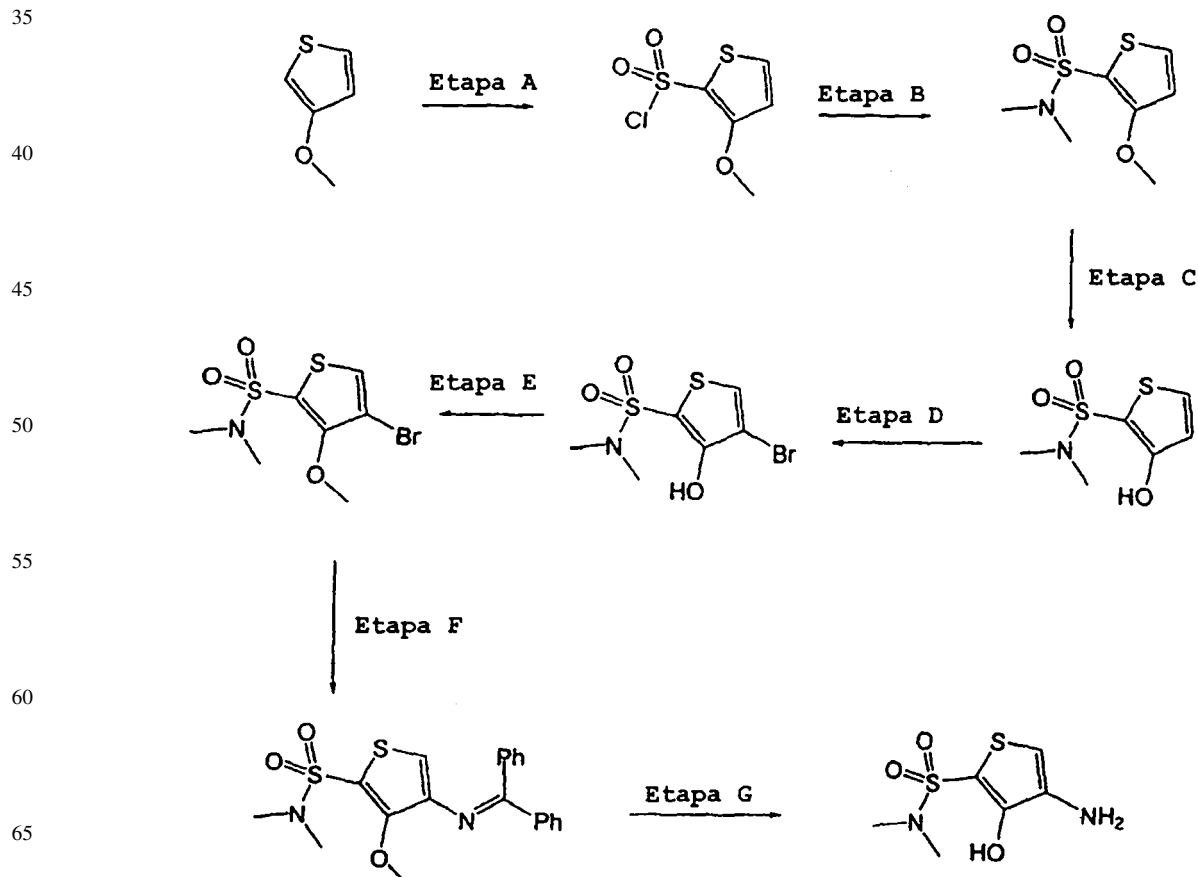
Etapa A

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-dimetilsulfamoilo (1,1 eq.) se podría obtener.

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.

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).

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).

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 H_2O , 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

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 H_2O . La mezcla acuosa se ajustó a $\text{pH} \sim 5$ 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

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.

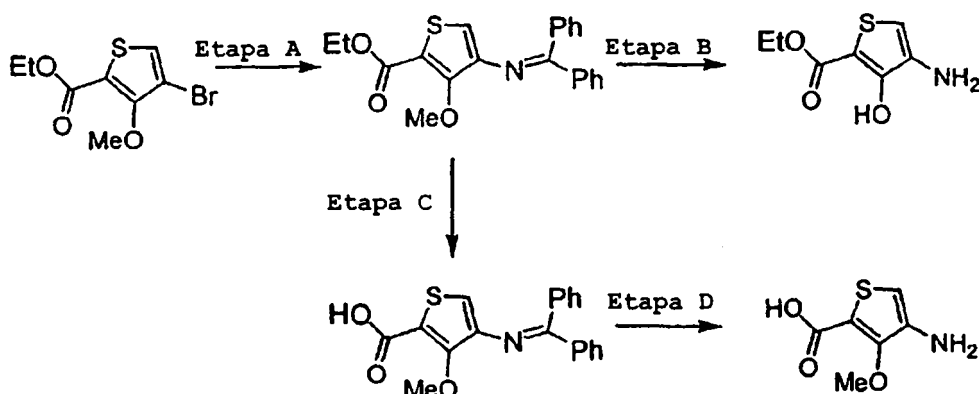
Etapa F

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.

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 H_2O (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 hidroccloruro 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 H_2O una vez. Las capas acuosas se combinaron, se lavaron una vez con diclorometano, se ajustaron a $\text{pH} \sim 6$ 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.

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

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%).

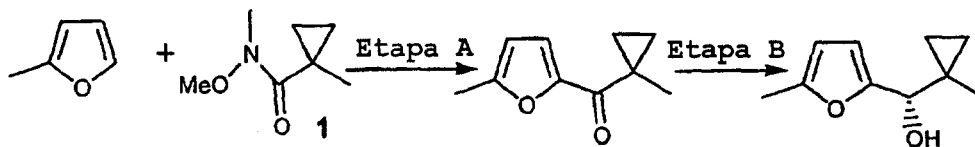
Etapa C

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%).

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%).

Ejemplo preparativo 601



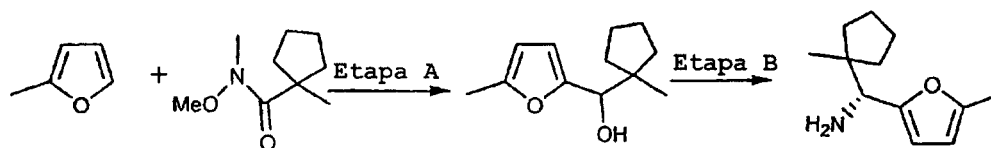
Etapa A

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.

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 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



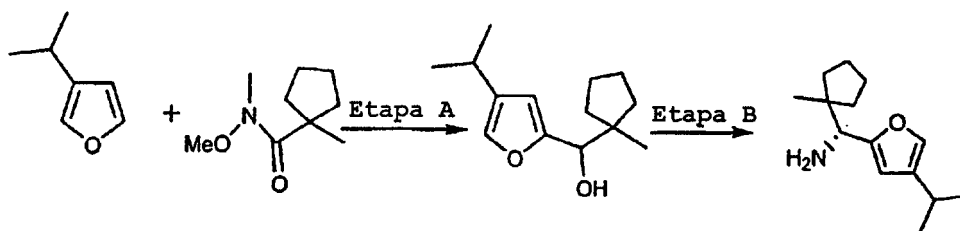
Etapa A

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.

Etapa B

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



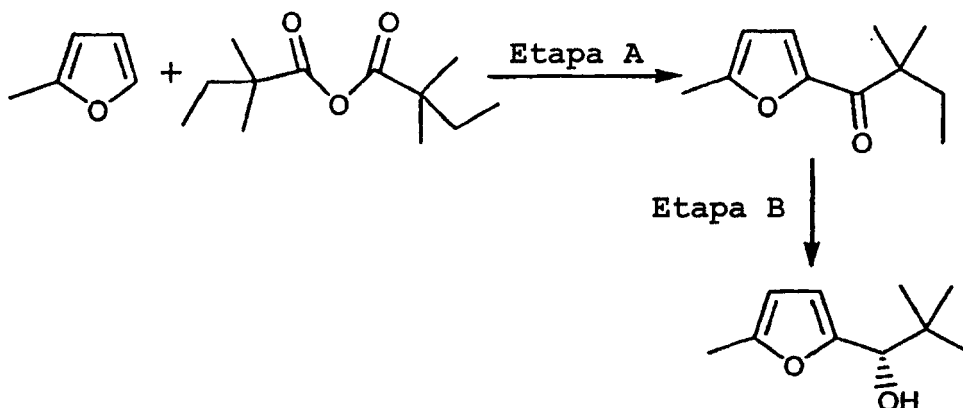
Etapa A

Si se siguiera el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 601.A, pero utilizando 4-isopropilfurano en lugar de 5-metilfurano, se obtendría el alcohol deseado.

Etapa B

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 602



Etapa A

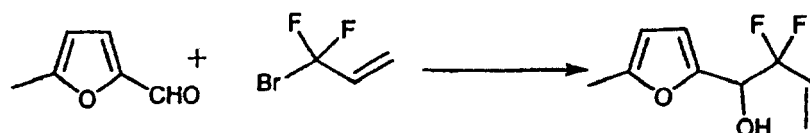
25 Una mezcla equimolar de 2-metilfuran (1,0 g) y anhídrido (2,6 g) se mezcló con SnCl_4 (0,05 mL) y se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió agua (10 mL), seguido de una solución saturada de carbonato de sodio hasta que se volvió alcalina. La mezcla de 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 anhidro. 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.

30

Etapa B

35 El alcohol del título se obtuvo siguiendo un procedimiento similar mostrado en el Ejemplo Preparativo 601.

Ejemplo preparativo 603



50 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%).

55

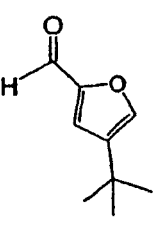
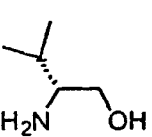
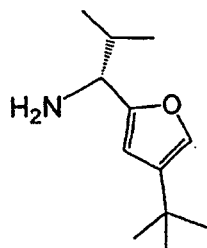
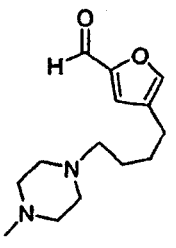
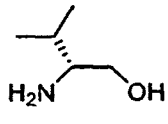
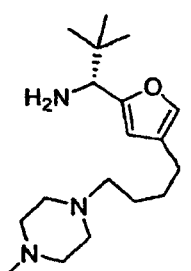
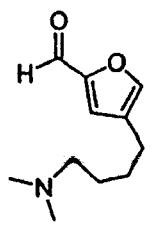
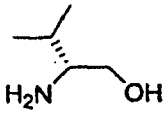
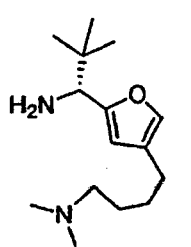
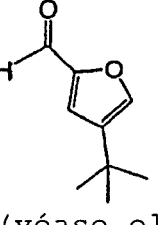
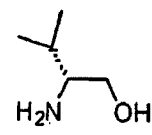
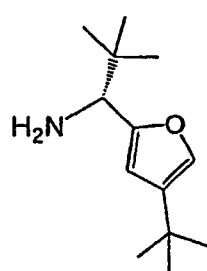
60

65

ES 2 321 186 T3

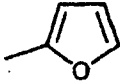
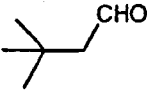
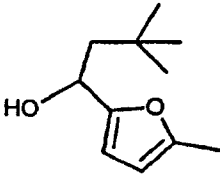
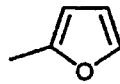
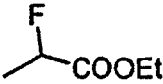
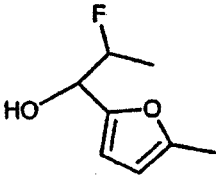
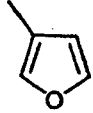
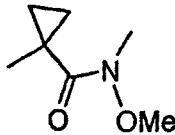
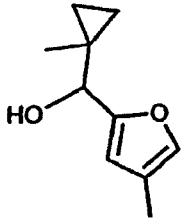
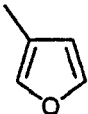
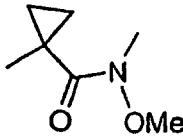
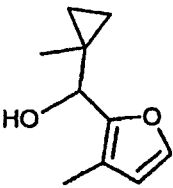
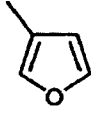
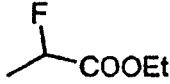
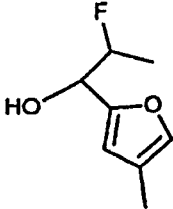
Ejemplos preparativos 603A Y 603D

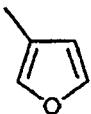
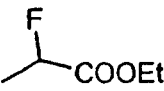
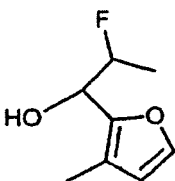
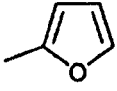
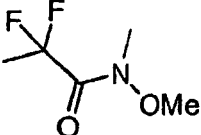
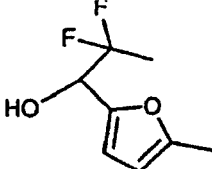
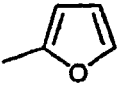

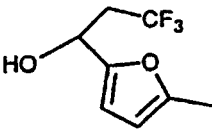
Si se siguiera el procedimiento del Ejemplo Preparativo 64, utilizando el aldehídos, los aminoalcoholes y los organolitios de la Tabla siguiente, se obtendrían las amina producto ópticamente puras de la Tabla siguiente.

Ej. de Prep.	Aldehído	Amino Alcohol	Organolitio	Producto
603A	 (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)		iPrLi	
603B			tBuLi	
603C			tBuLi	
603D	 (véase el Ejemplo Preparativo 1004B)		tBuLi	

Ejemplos preparativos 604-611

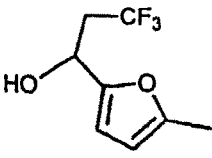
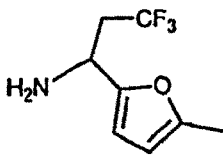
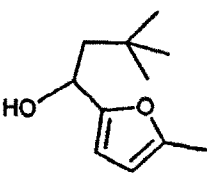
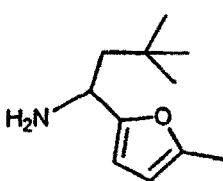
Seguendo un procedimiento similar al mostrado en los Ejemplos Preparativos 13.25 o 601 se prepararon los siguientes Alcoholes.

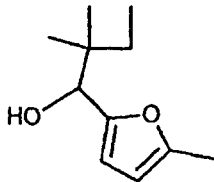
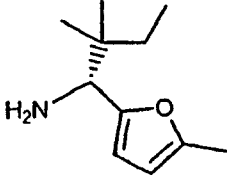
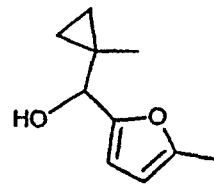
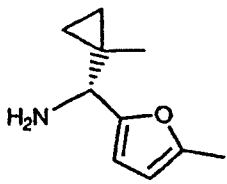
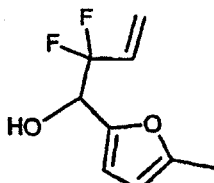
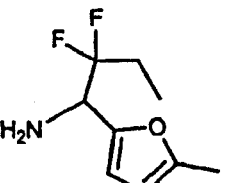
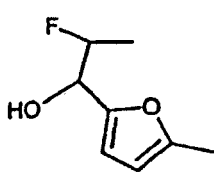
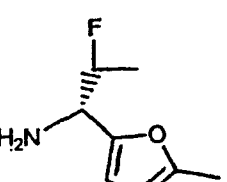
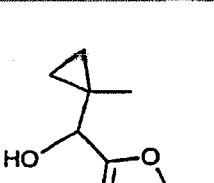
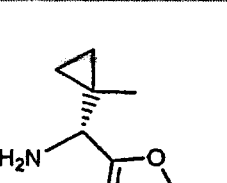
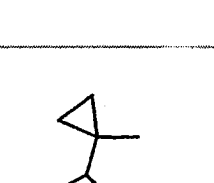
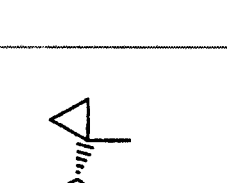
Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
604				86%
605				69%
606				84%
607				82%
608				60%

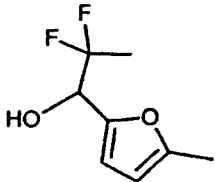
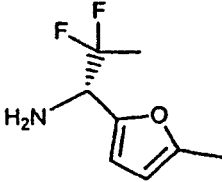
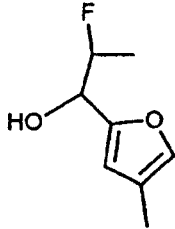
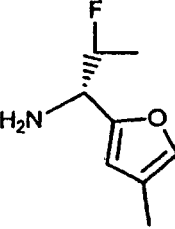
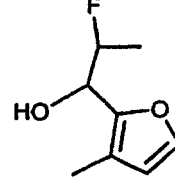
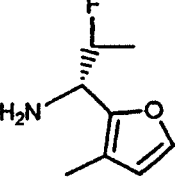
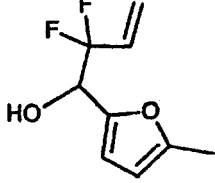
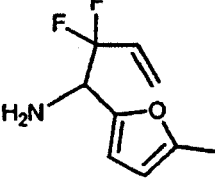
Ej. de Prep.	Furano	Electrófilo	Alcohol	Rendimiento
609				65%
610				82%
611				89%

Ejemplos preparativos 620-631

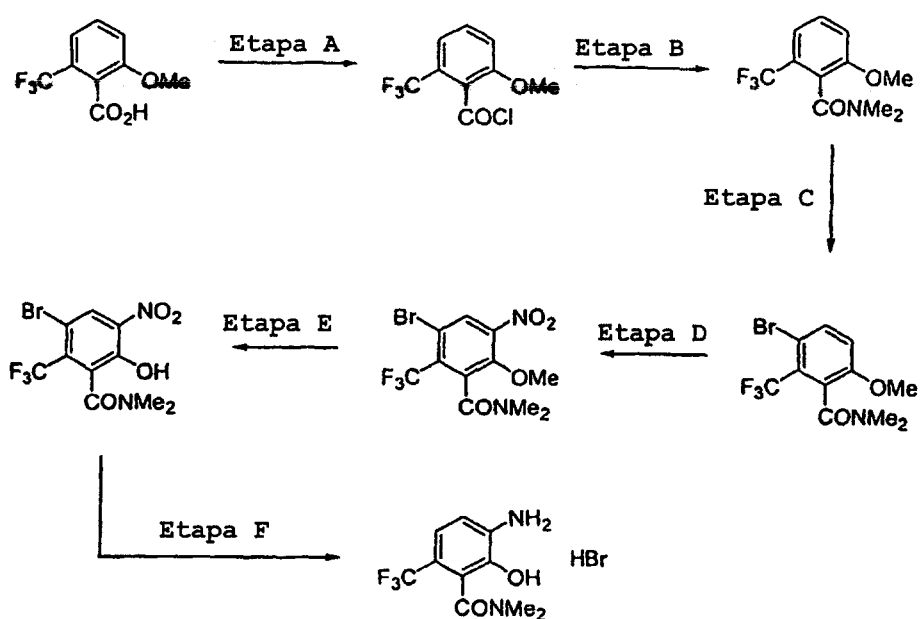
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 13.25 se prepararon las siguientes Aminas a partir de los Alcoholes correspondientes.

Ej. de Prep.	ALCOHOL	AMINA	RENDIMIENTO %
620			28
621			58

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%

Ejemplo preparativo 1001



ES 2 321 186 T3

Etapla 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), *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.

Etapla 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 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).

Etapla C

Una mezcla de la amida de la Etapa B anterior (1,8 g, 7,28 mmoles), tetracloruro de carbono (25 mL), y polvo 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%).

Etapla D

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (10 mL) a un matraz cargado con el bromuro de la Etapa C 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⁺).

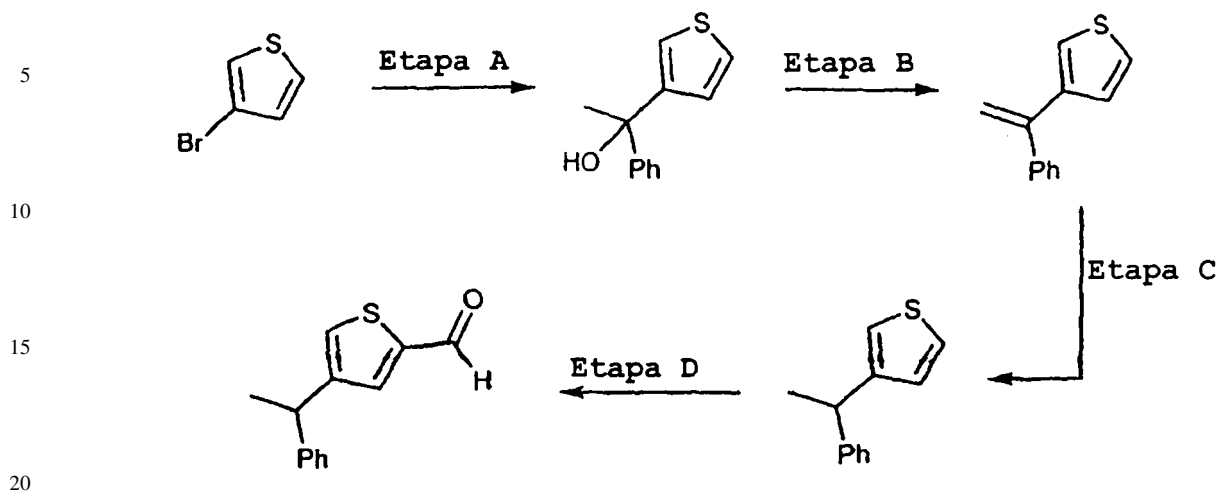
Etapla E

Una solución del compuesto de la Etapa D anterior (1,2 g, 3,23 mmoles) en diclorometano (50 mL) se enfrió a -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⁺).

Etapla 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 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.

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 NH_4Cl sat. (ac) y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) 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 (Na_2SO_4) 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).

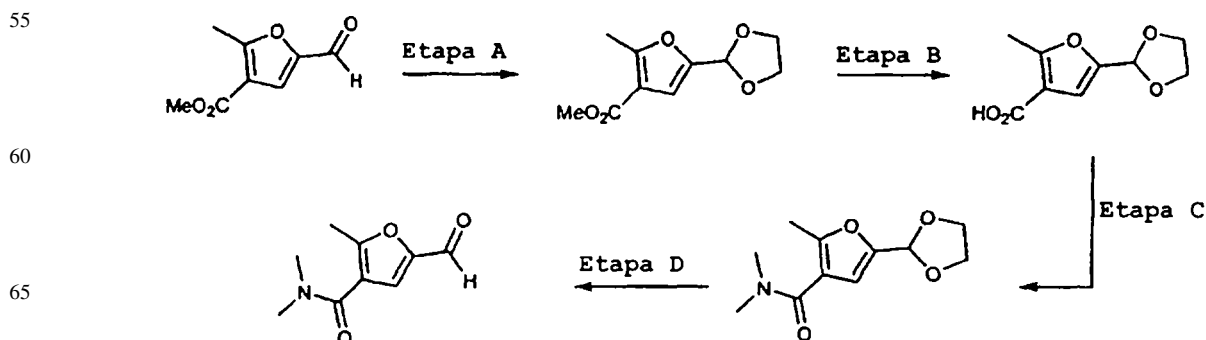
Etapa C

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%).

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 NH_4Cl sat. (ac) y la mezcla se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para producir el compuesto del título (1,71 g, 98%).

Ejemplo Preparativo 1003



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

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).

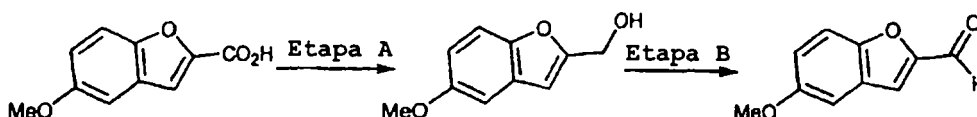
Etapa C

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

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



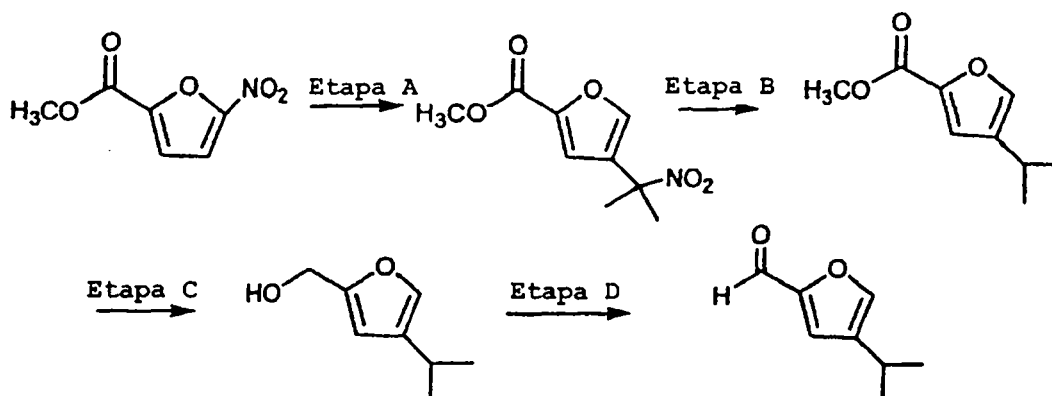
Etapa A

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

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-butoxido 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%).

Etapa B

A una solución de producto de la Etapa A (3,6 g) en tolueno (16 ml) se le añadió hidruro de tributilestano (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%).

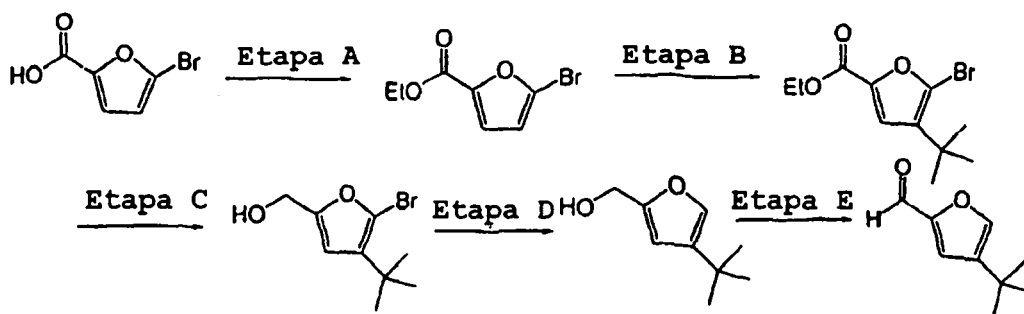
Etapa C

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 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%).

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 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



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%).

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%).

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%).

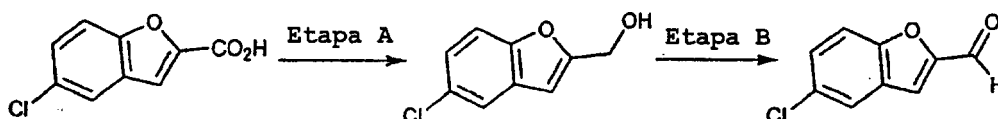
Etapa D

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. Después se añadió un exceso de agua (70 ml) y la reacción se dejó agitando durante otra hora. Se añadieron CH_2Cl_2 (300 ml) y salmuera (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para producir 5,33 g de producto bruto.

Etapa E

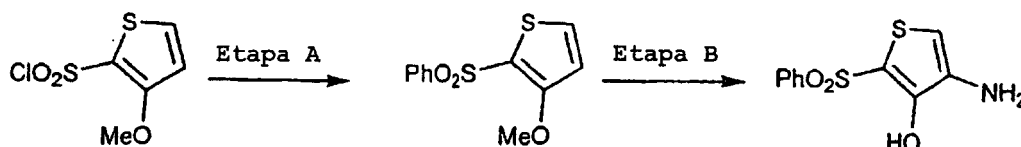
A una solución del producto de la Etapa D (5,33 g) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió una solución de peryodinano Dess-Martin en CH_2Cl_2 (15% en peso, 12,6 g). La mezcla se agitó durante 1,5 hr y después se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 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 AlCl_3 y benceno durante 15 min a 20°C . El tratamiento con NaOH, la extracción con Et_2O , la concentración a vacío, y la purificación mediante cromatografía en columna (sílice, hexano-EtOAc, 5:2) proporcionaron la fenilsulfona (1,5 g, 84%, $\text{MH}^+ = 255$).

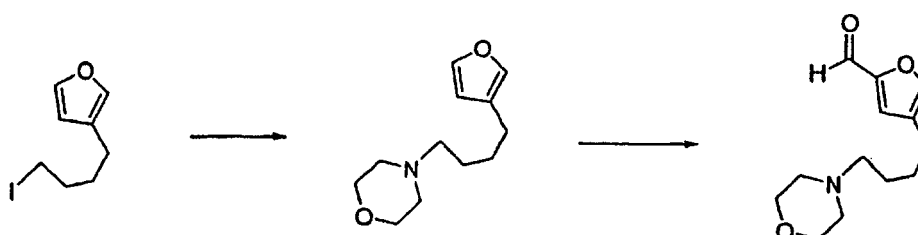
50

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%, $\text{MH}^+ = 256$).

55

Ejemplo Preparativo 1030



60

65

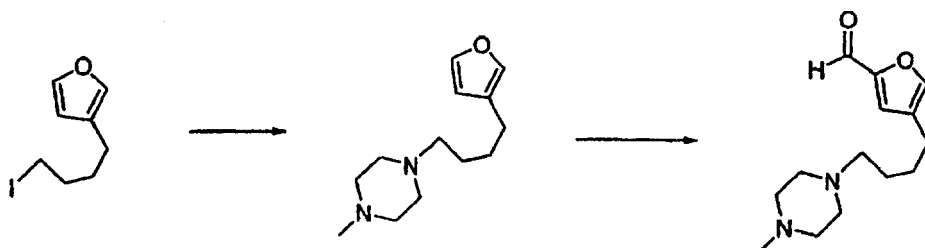
Etapa A

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 morfolinobutilfurano (1,22 g, 73%).

Etapa B

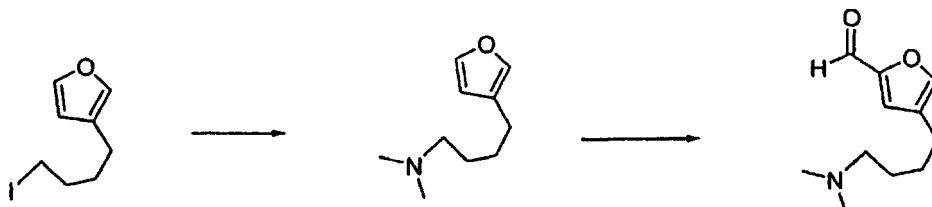
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 34.18 Etapa D, pero utilizando el producto (1,2 g) de la Etapa A anterior, se preparó el aldehído del título (0,9 g, 66%, mezcla regioisomérica 1:0,7).

Ejemplo Preparativo 1030-A



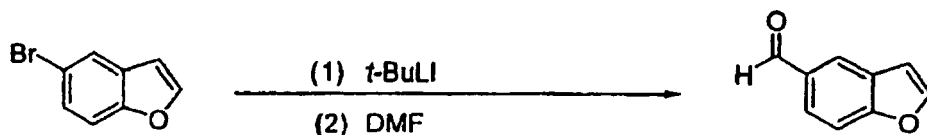
Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1030 Etapas A-B, pero utilizando N-metilpiperazina en lugar de morfolina, se podría preparar el aldehído del título.

Ejemplo Preparativo 1030-B



Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo Preparativo 1030 Etapas A-B, pero utilizando N,N-dimetilamina en lugar de morfolina, se podría preparar el aldehído del título.

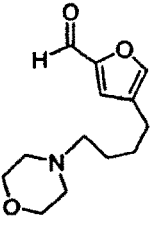
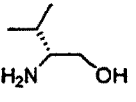
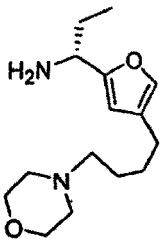
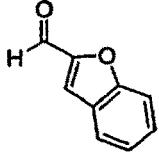
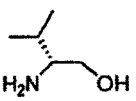
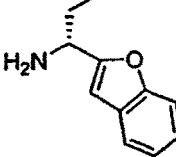
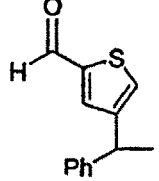
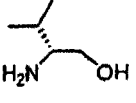
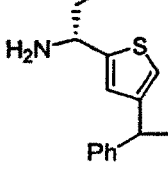
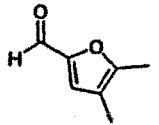
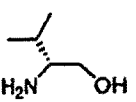
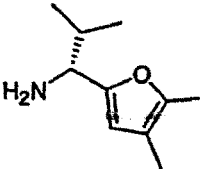
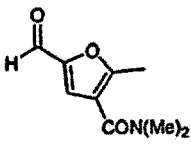
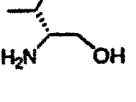
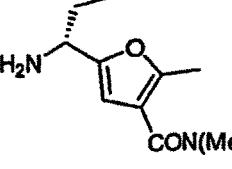
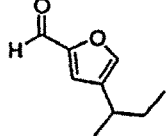
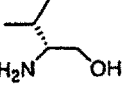
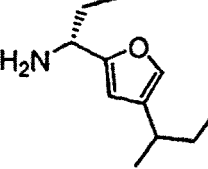
Ejemplo Preparativo 1031



Una solución de 5-bromobenzofurano (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 $t\text{-BuLi}$ 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%).

Ejemplos preparativos 1040-1054

5 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 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-NH2] ⁺
1047			t-BuLi		1. 31% 2. 188
1048			t-BuLi		1. 10% 2. 154
1049			EtLi		1. 73% 2. 137 [M-NH2] ⁺
1051			t-BuLi		1. 17%
1054			t-BuLi		1. 79% 2. 151 (M-16)

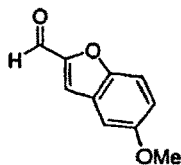
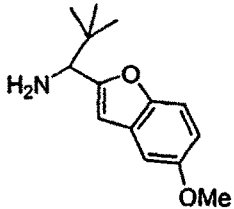
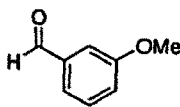
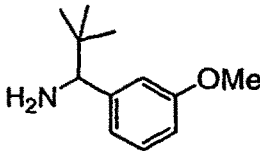
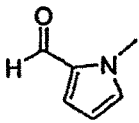
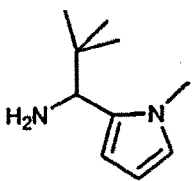
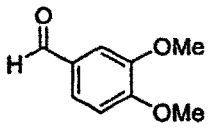
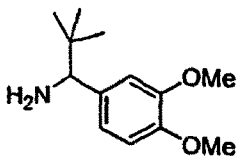
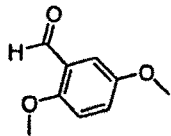
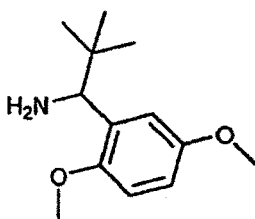
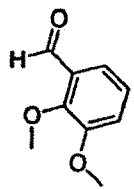
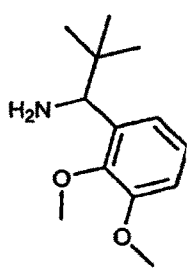
ES 2 321 186 T3

Ejemplos preparativos 1100-1126

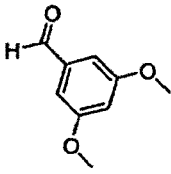
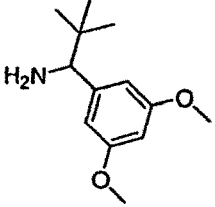
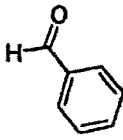
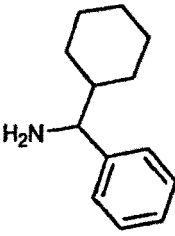
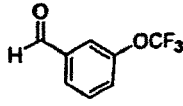
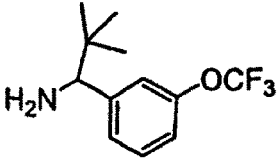
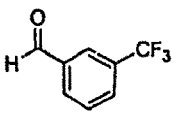
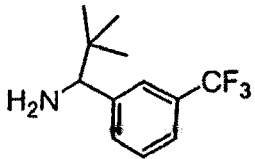
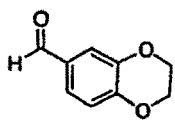
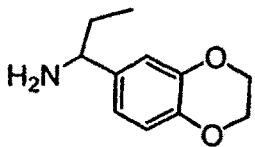
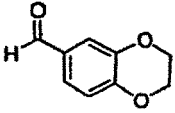
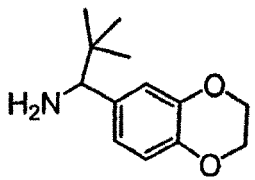
Siguiendo el procedimiento mostrado en el Ejemplo Preparativo 34 pero utilizando los aldehídos asequibles comercialmente y los reactivos de Grignard/Organolitio enumerados en la Tabla siguiente, se obtuvieron las aminas producto.

Ej. de Prep.	Aldehído	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

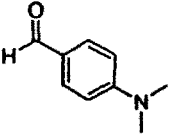
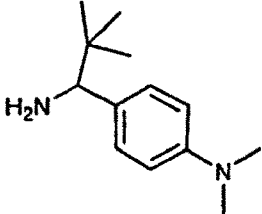
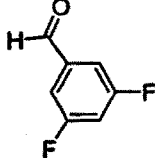
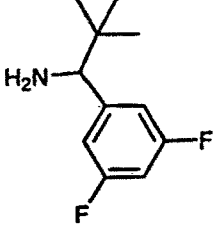
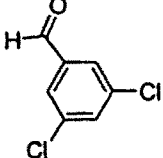
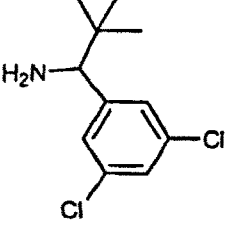
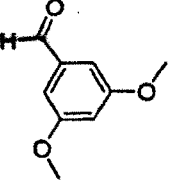
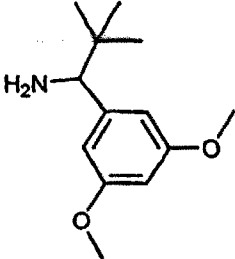
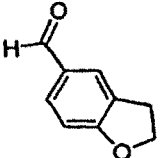
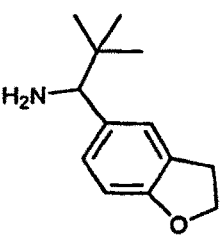
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo 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

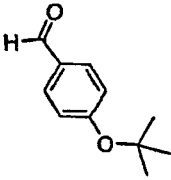
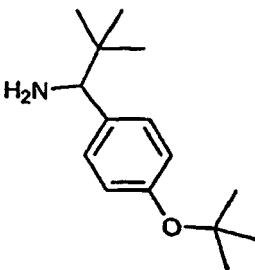
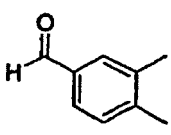
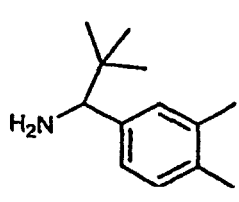
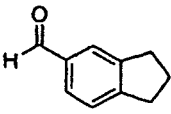
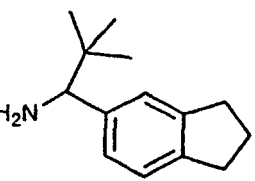
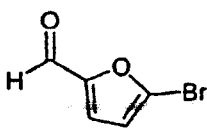
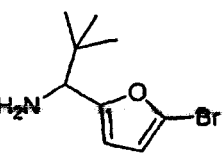
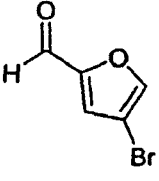
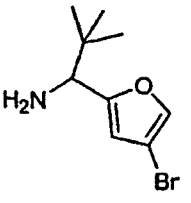
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo 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-NH ₂)
1116		t-BuLi		1. 26% 2. 205 (M-NH ₂)

ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo 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

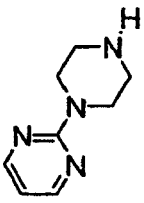
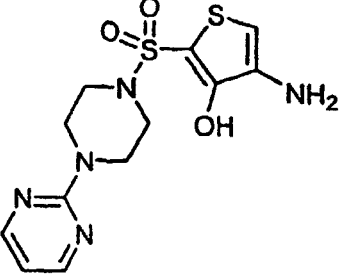
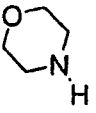
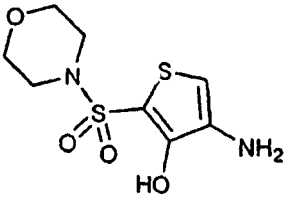

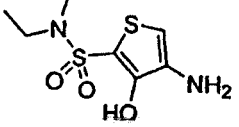

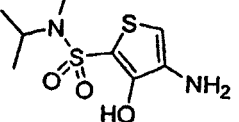
ES 2 321 186 T3

Ej. de Prep.	Aldehído	Reactivo 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%

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 hidroxiaminotiofeno enumerados en la Tabla siguiente.

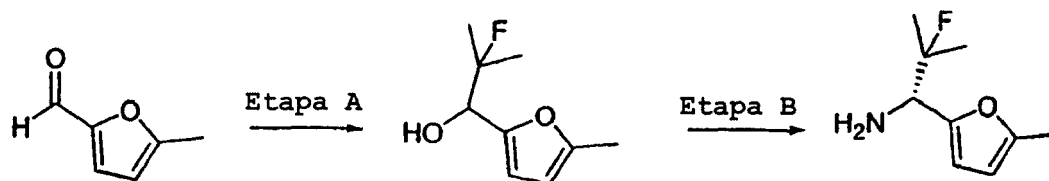
Ej. de Prep.	Amina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1200A			1. 3% 2. 342
1201A			1. 41% 2. 265
1202A			1. 17% 2. 237
1203A			1. 1%

Ejemplo preparativo 1300



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 Na₂SO₄ produjeron el compuesto del título (159 mg, 64%, MH⁺ = 223).

Ejemplo preparativo 1301



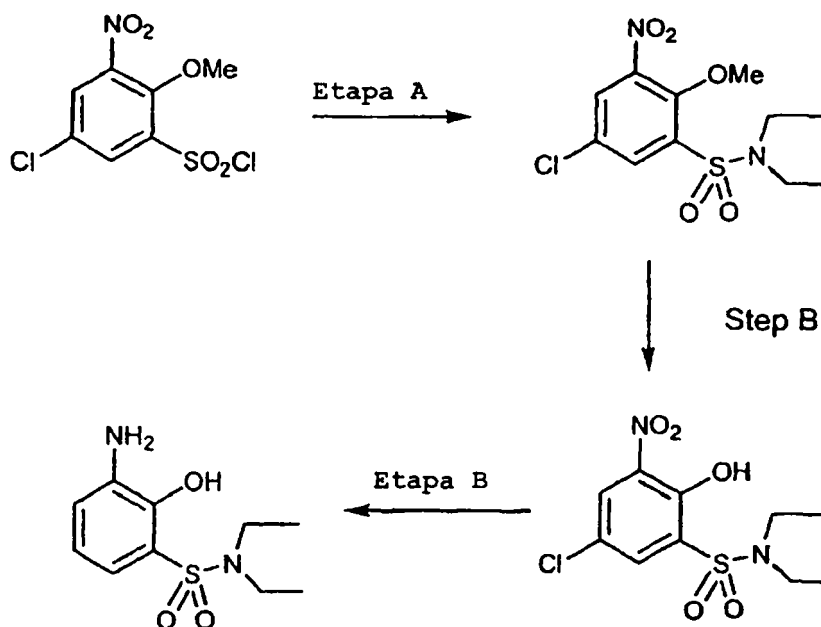
Etapa A

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).

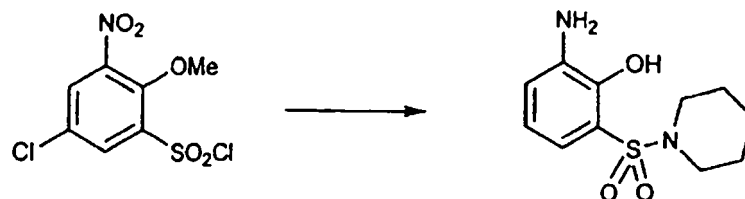
Etapa B

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

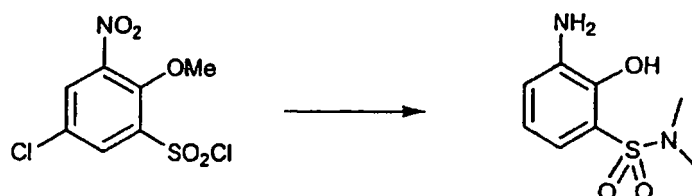
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55 Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (0,112 g), se obtuvo el compuesto del título (0,1 g, 99%, MH⁺ = 245).

Ejemplo preparativo 1303



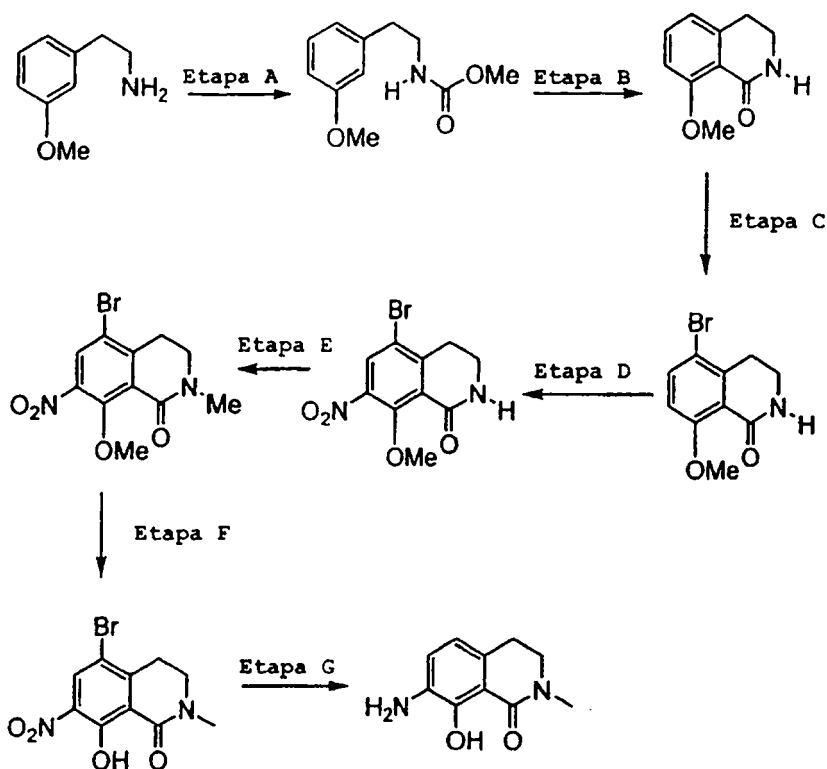
15 Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 1302 Etapas A-C, excepto porque se utilizó piperidina en la Etapa A (0,078 g) en lugar de dietilamina, se obtuvo el compuesto del título (0,070 g, 35%, $MH^+ = 257$).

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%, $MH^+ = 217$).

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 fenetilamina indicada (4,99 g), se obtuvo el producto (5,96 g, 86%, $MH^+ = 210$).

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 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%).

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%, $MH^+ = 256$).

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).

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%, $MH^+ = 315$).

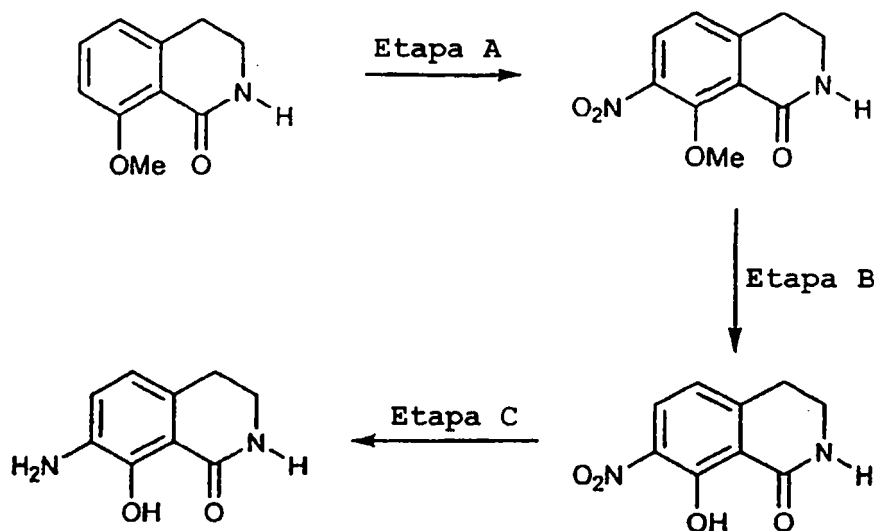
Etapa F

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%, $MH^+ = 303$).

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%, $MH^+ = 193$).

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%).

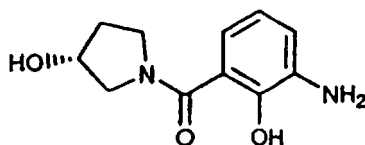
Etapa B

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%).

Etapa C

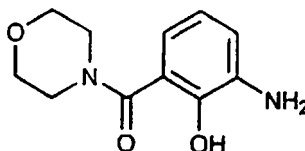
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 10.55, Etapa C, excepto porque se utilizó el producto de la Etapa B anterior (0,045 g), se obtuvo el compuesto del título (0,022 g, 57%, $MH^+ = 179$).

Ejemplo preparativo 1307



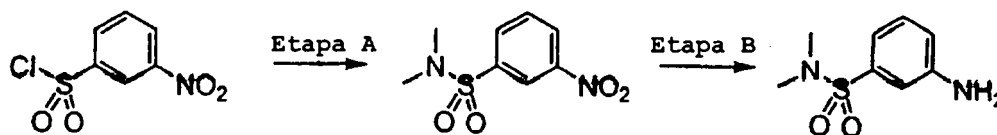
Siguiendo un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo Preparativo 2, excepto porque se utilizó 3 (*R*)-hidroxipirrolidina-HCl (1,36 g), se obtuvo el compuesto del título (2,25 g, 89%).

Ejemplo preparativo 1308



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).

Ejemplo preparativo 1309



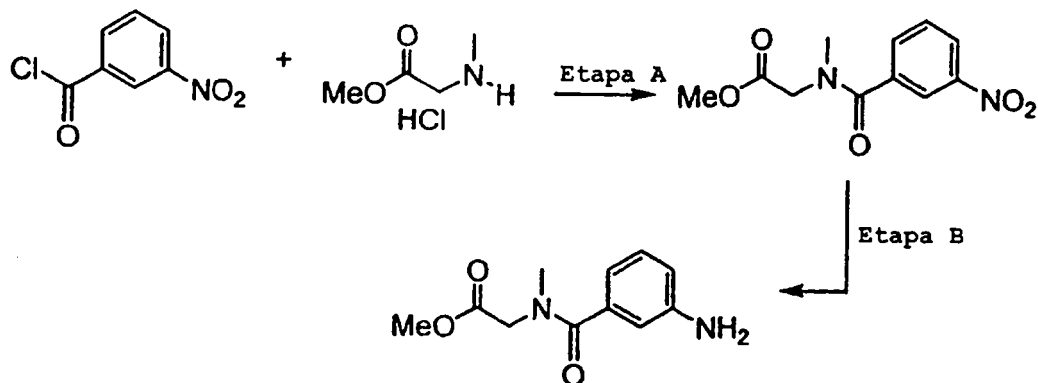
Etapa A

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%, $MH^+ = 231$).

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%, $MH^+ = 201$).

Ejemplo preparativo 1310



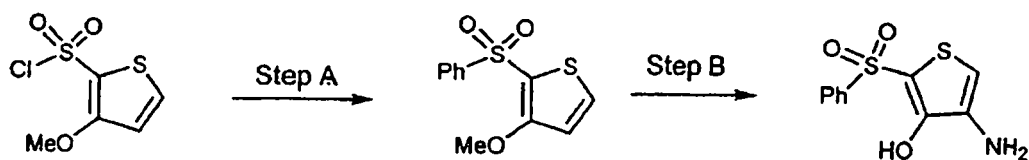
Etapa A

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



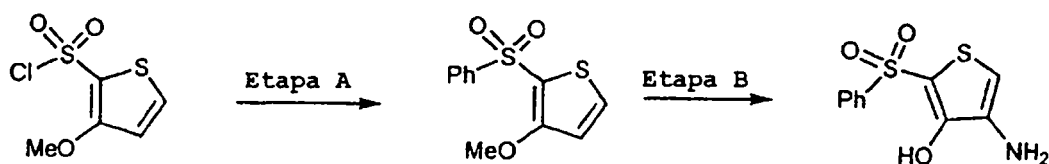
Etapa A

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 cromatografía 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%).

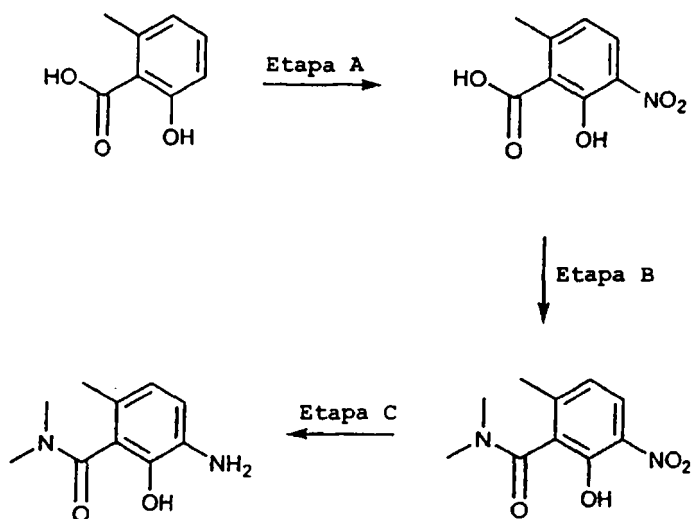
Etapa B

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%).

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 (0,16 g), se obtuvo el compuesto del título (0,106 g, 95%).

Ejemplo preparativo 1313



Etapa A

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).

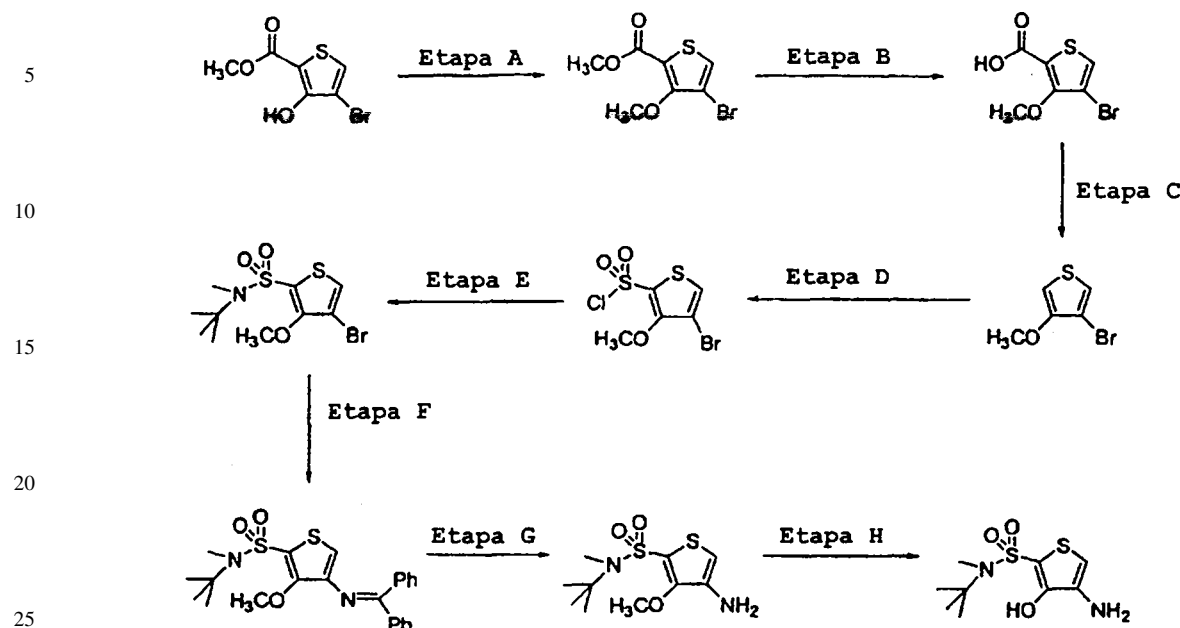
Etapa B

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).

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%).

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.

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 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 H₂O y salmuera, se secó con Na₂SO₄, 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%, $MH^+ = 237,0$).

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 H₂O (50 mL x 2), NaHCO₃ sat. (50 mL x 3), y salmuera (50 mL). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄, y se concentró a vacío hasta un aceite de color pardo oscuro, que se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (biotage, columna de SiO₂) 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.

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 a 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.

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.

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.

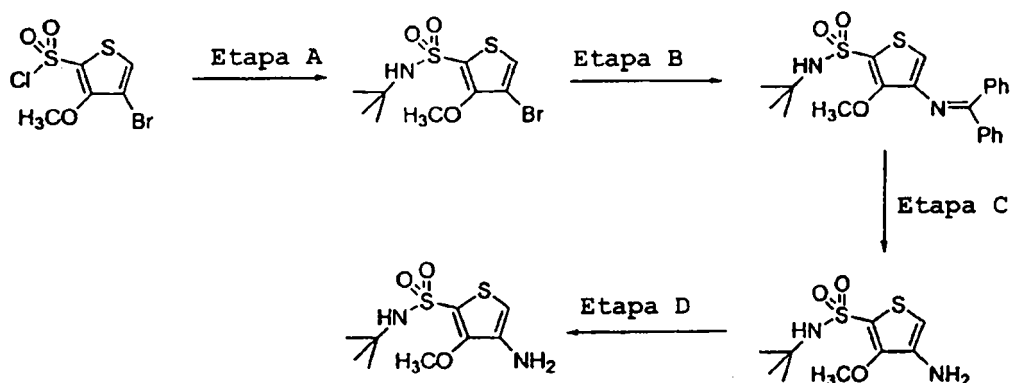
Etapa G

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 hidrocloreto 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 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.

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 amina de metoxi-tiofenosulfonamida en 1 mL de DMF. La mezcla se calentó hasta 95°C, y se continuó durante 3,5 h. Después 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 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.

Ejemplo preparativo 1315



Etapa A

5 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

10 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

15 La imina producto (296 mg, bruta, ~0,3 mmoles) se transformó el 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

20 Si se aplicara el procedimiento mostrado en la Etapa H del Ejemplo Preparativo 1314, pero utilizando la tiofenoamina disponible de la Etapa C anterior, se obtendría la amina de hidroxitiofenosulfonamida del título.

25

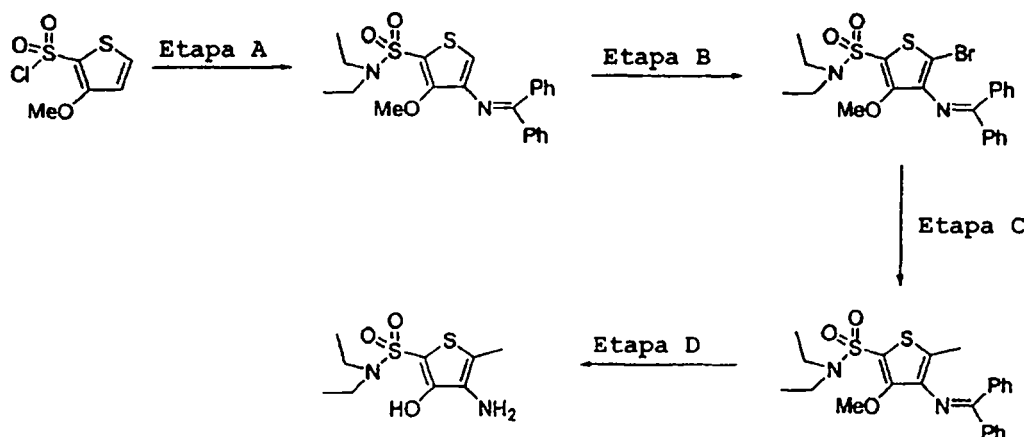
Ejemplo preparativo 1316

30

35

40

45



50

Etapa A

55 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 dietilsulfonamidotiofenoimina ($MH^+ = 429,1$).

55

Etapa B

60 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 ($M^+ = 507$, $M + 2 = 509$).

65

Etapa C

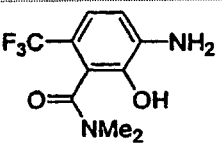
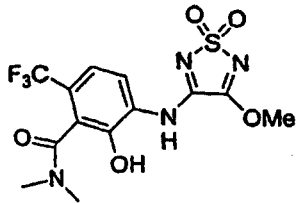
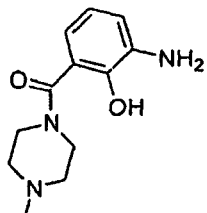
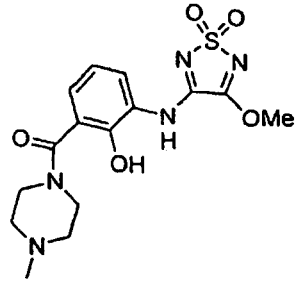
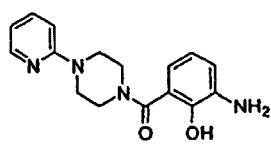
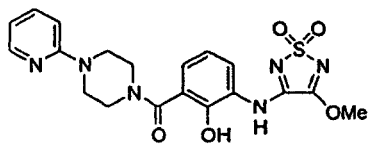
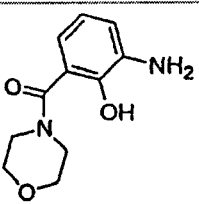
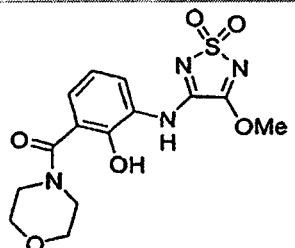
La bromoimina (0,95 g, 1,87 mmoles), disponible de la Etapa B anterior, se disolvió en 15 mL de THF anhidro, se enfrió en un baño a -78°C , y se trató con una solución 2,5 M de n-butil litio en hexanos (1,2 mL, 3,0 mmoles) gota a gota por la pared interior del matraz. Al cabo de 30 min, se añadió yodometano (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 H_2O (25 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , 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 ($\text{MH}^+ = 443,1$).

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%, $\text{MH}^+ = 265,0$) utilizando los procedimientos descritos en la Etapa G del Ejemplo Preparativo 13.29.

Ejemplos preparativos 1203-1234

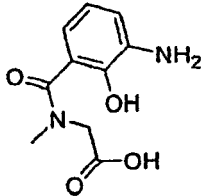
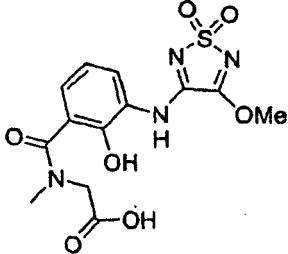
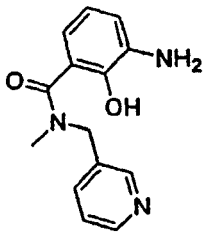
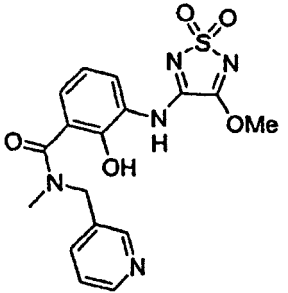
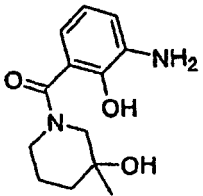
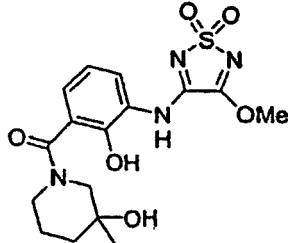
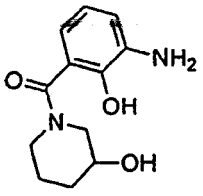
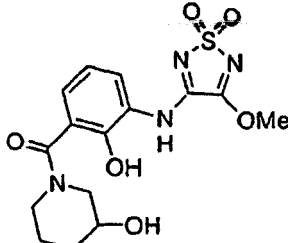
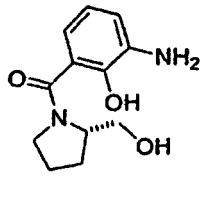
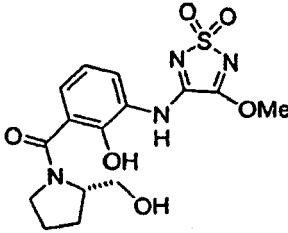
Siguiendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo Preparativo 22 pero utilizando la amina asequible comercialmente o preparada del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes intermedios de dióxido de tiadiazol.

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. $(\text{M}+1)^+$
1203			1. 99% 2. 395,0
1205			1. 33% 2. 382,1
1206			1. 71% 2. 445,1
1207			1. 85% 2. 369,1

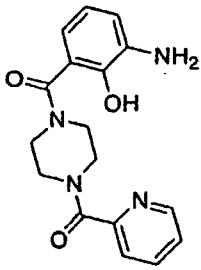
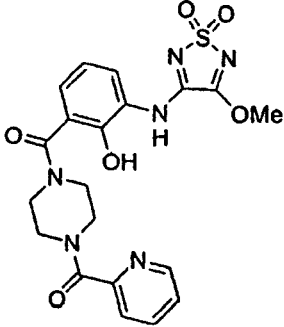
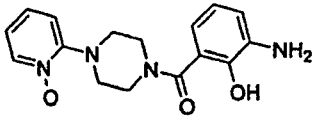
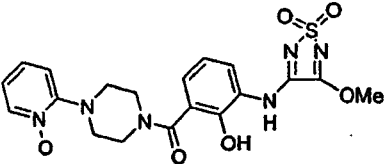
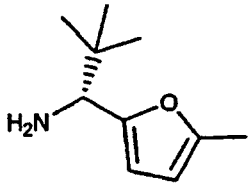
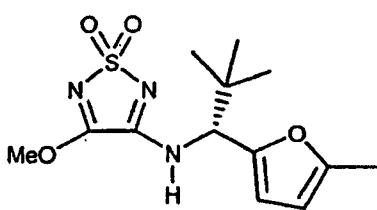
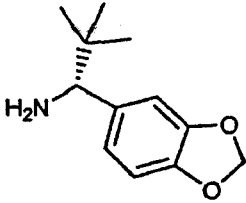
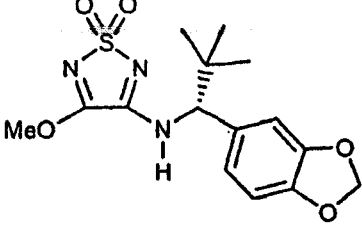
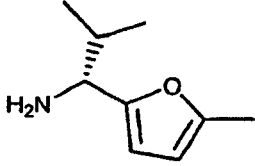
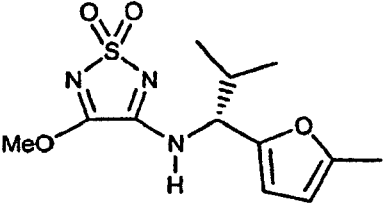
ES 2 321 186 T3

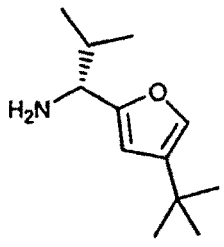
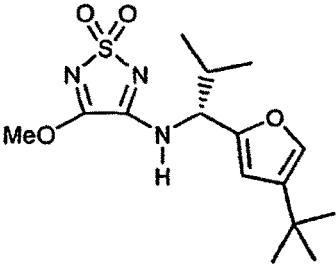
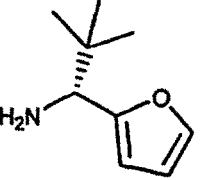
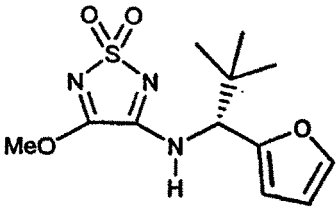
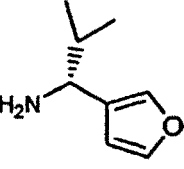
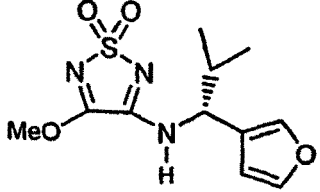
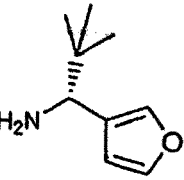
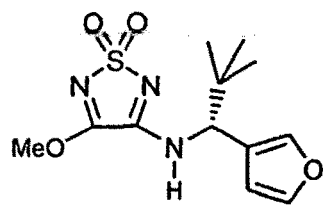
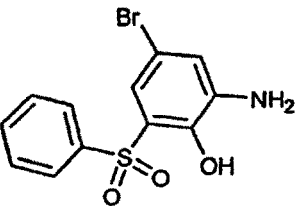
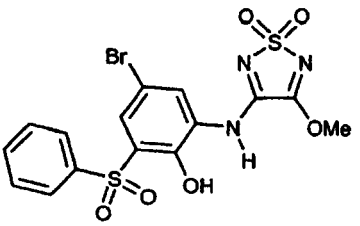
Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1209			1. 69% 2. 363,0
1210			1. 92% 2. 405,0 (M+Na)
1211			1. 45% 2. 403,0
1212			1. 85% 2. 442,8
1216			1. 50% 2. 389,0
1217			1. 67% 2. 339,0

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

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

Ej. de Prep.	Amina/Anilina	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
1233			1. 92% 2. 396
1234			utilizado bruto

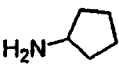
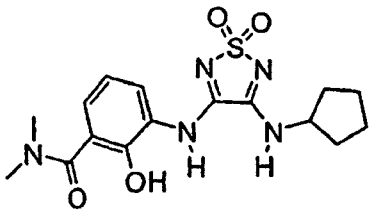
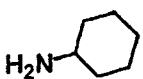
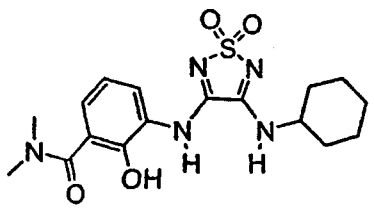
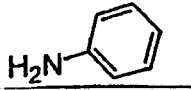
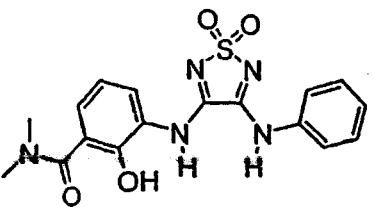
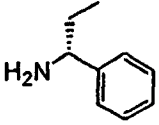
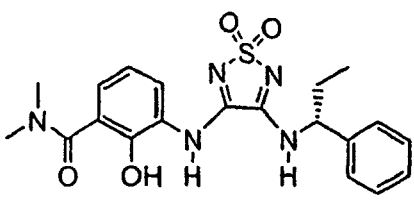
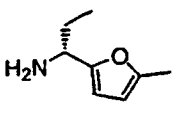
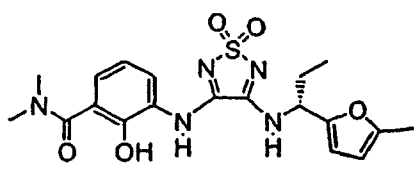
Ejemplo 1

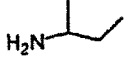
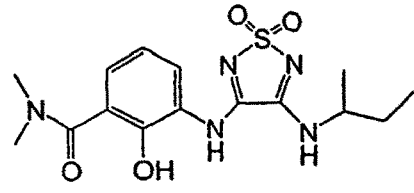
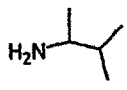
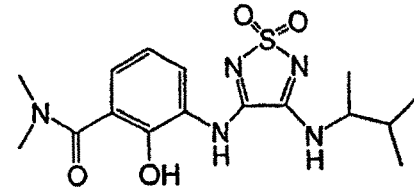
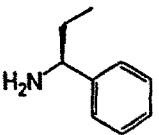
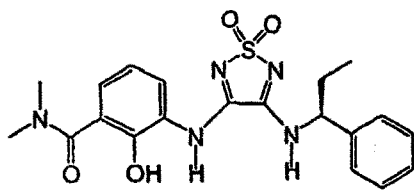
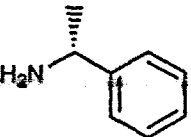
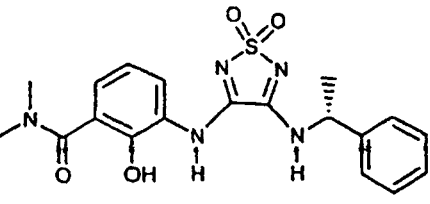
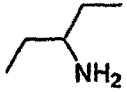
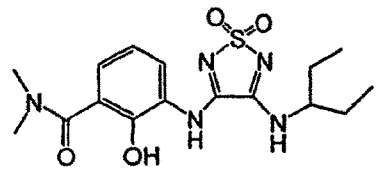
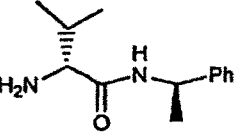
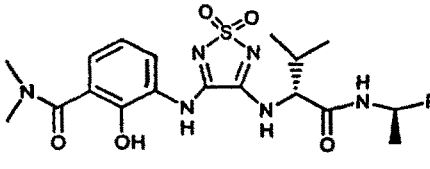


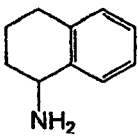
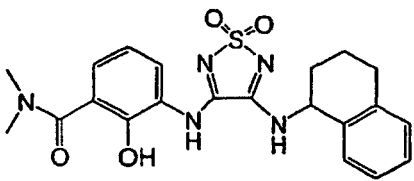
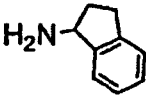
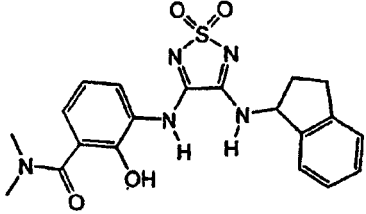
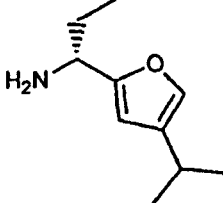
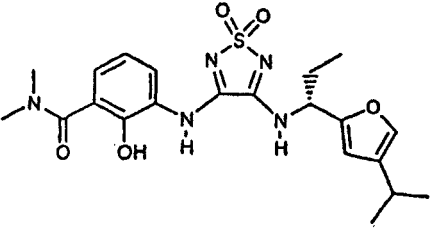
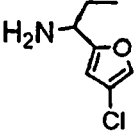
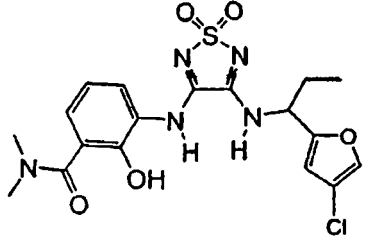
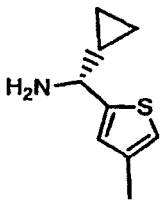
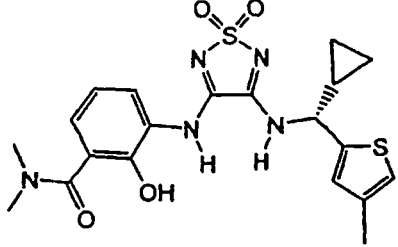
El tiadiazol intermedio del Ejemplo Preparativo 22 (65 mg, 0,2 mmoles), isopropilamina (17 μ l, 0,2 mmoles) y DIEA (100 μ l) se combinaron en MeOH (2 ml) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se purificó mediante cromatografía líquida para proporcionar el producto (22 mg, 31%, MH⁺ = 31%).

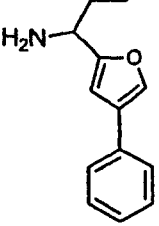
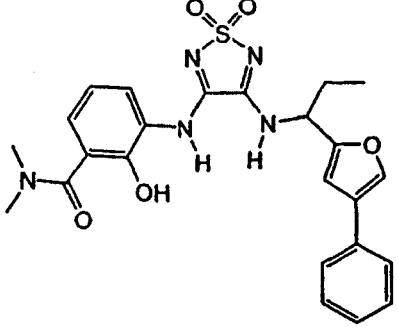
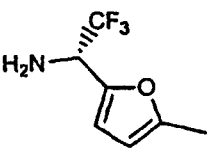
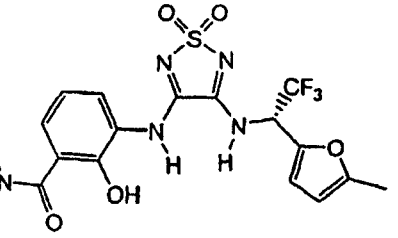
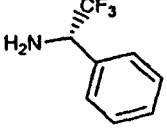
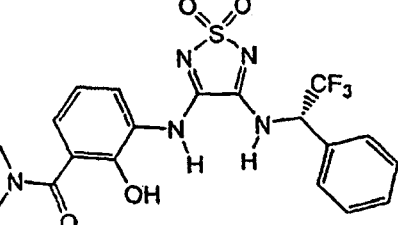
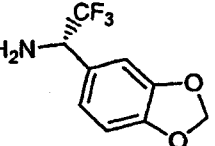
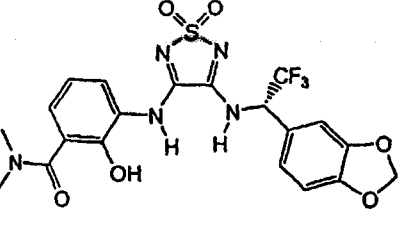
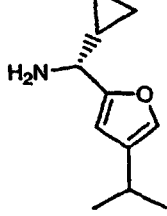
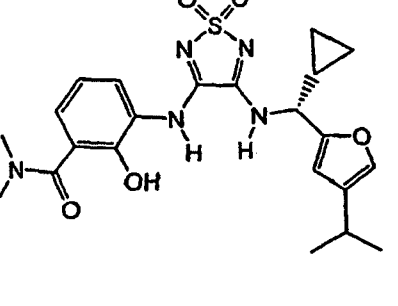
Ejemplos 2-71

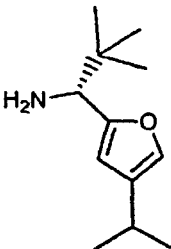
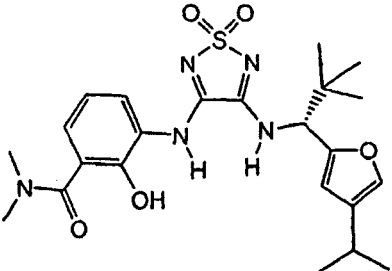
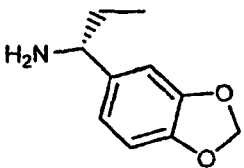
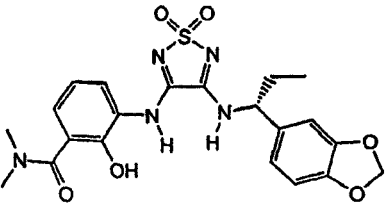
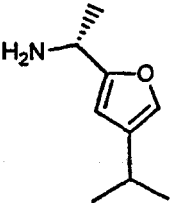
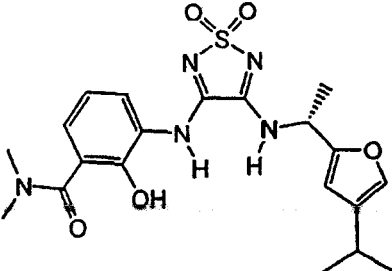
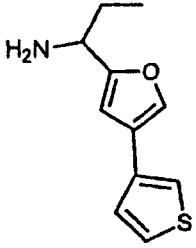
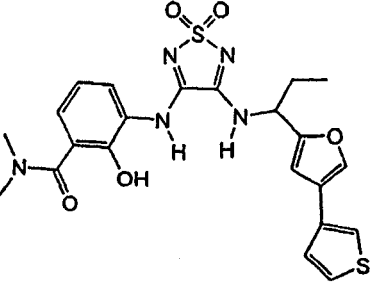
Seguendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1 pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el dióxido de tiadiazol intermedio de los Ejemplos Preparativos indicados en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de reflujo, se obtuvieron los siguientes productos de dióxido de tiadiazol.

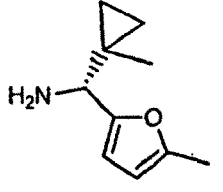
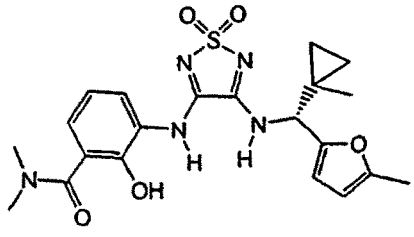
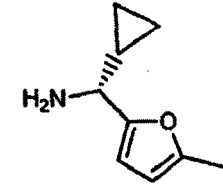
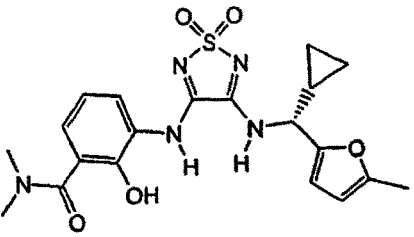
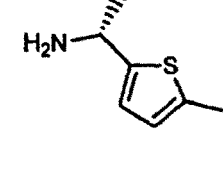
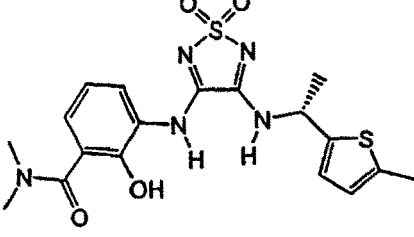
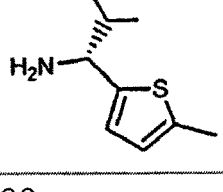
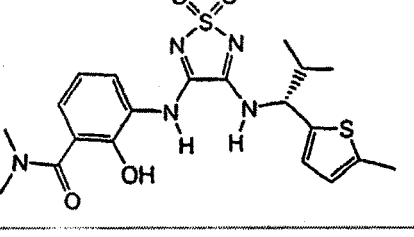
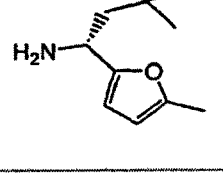
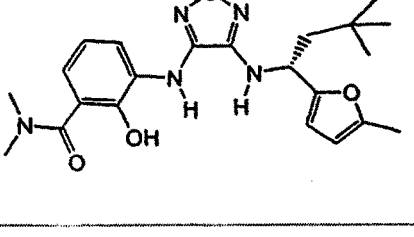
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
2	22 y 		1. 43 2. 379,9
3	22 y 		1. 54 2. 393,9
4	22 y 		1. 18 2. 387,9
5	22 y 		1. 55 2. 430
6	22 y 		1. 58 2. 433,8

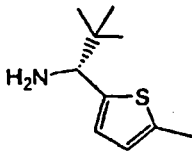
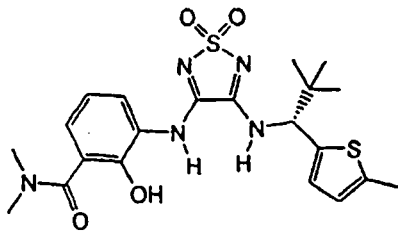
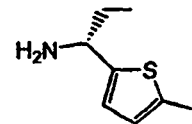
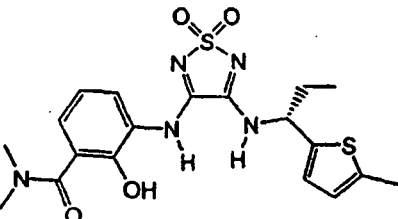
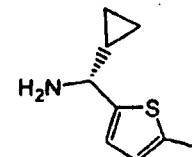
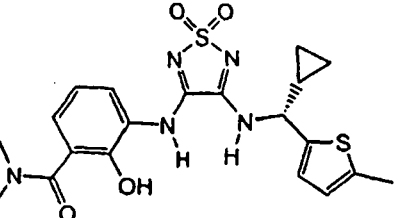
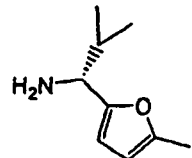
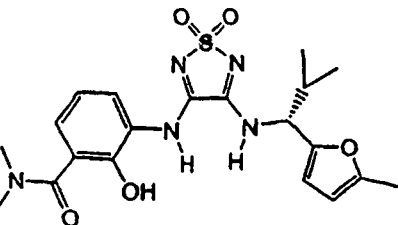
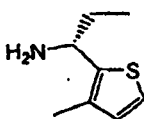
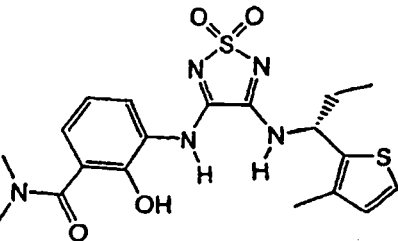
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
7	22 y 		1. 14 2. 367,9
8	22 y 		1. 34 2. 381,9
9	22 y 		1. 43 2. 429,8
10	22 y 		1. 47 2. 415,8
11	22 y 		1. 32% 2. 381,9
12	22 y 		1. 27 2. 514,9

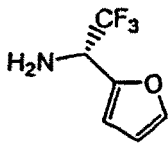
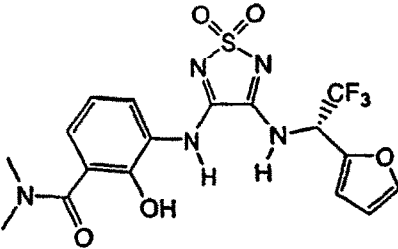
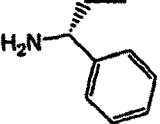
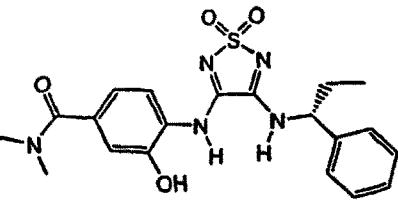
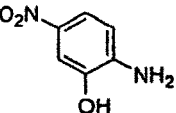
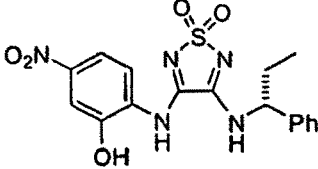
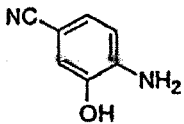
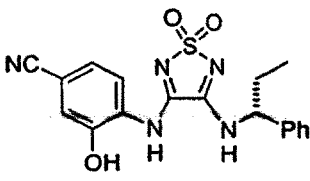
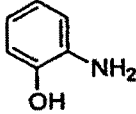
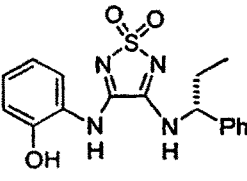
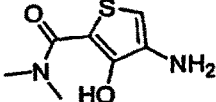
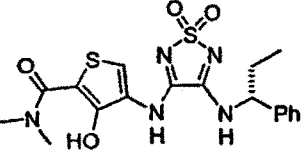
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
13	22 y 		1. 24 2. 441,8
14	22 y 		1. 42 2. 427,9
15	22 y 		1. 33 2. 461,7
16	22 y 		1. 12 2. 453,7
17	22 y 		1. 29 2. 461,4

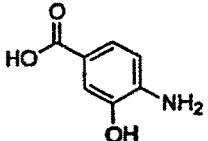
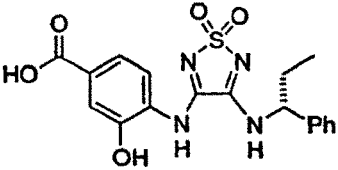
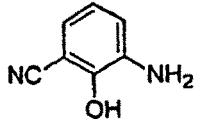
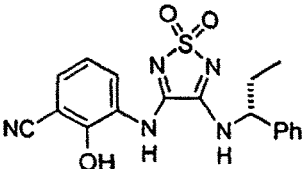
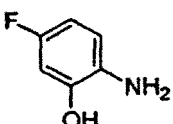
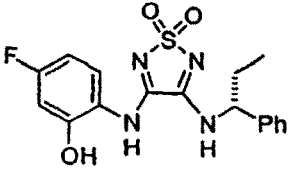
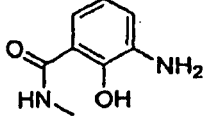
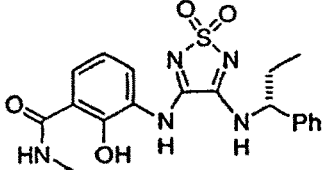
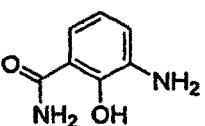
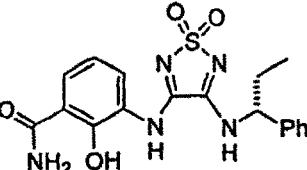
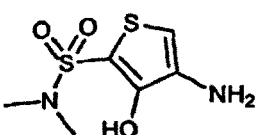
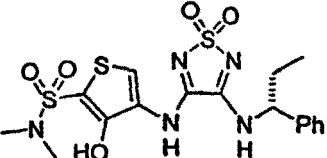
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH ⁺
18	22 y 		1. 44 2. 495,7
19	22 y 		1. 40 2. 473,8
20	22 y 		1. 34 2. 469,9
21	22 y 		1. 31 2. 513,8
22	22 y 		1. 30 2. 496,0 (M+Na) ⁺

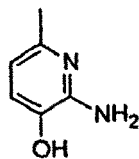
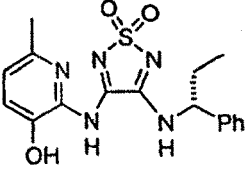
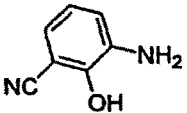
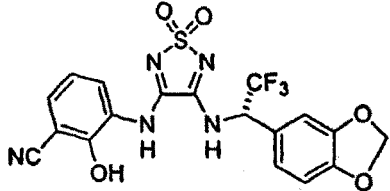
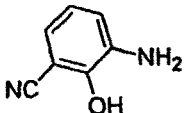
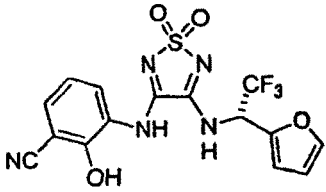
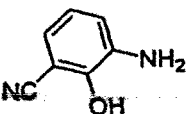
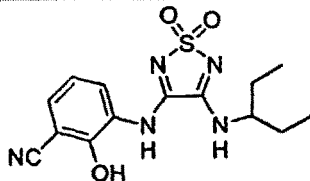
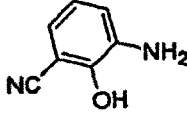
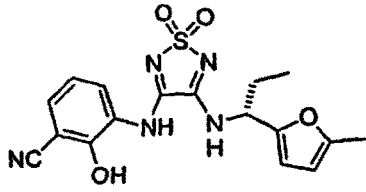
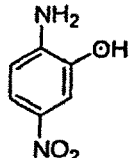
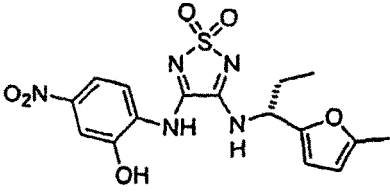
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
23	22 y 		1. 23 2. 489,9
24	22 y 		1. 55 2. 473,8
25	22 y 		1. 4 2. 447,8
26	22 y 		1. 8 2. 501,8

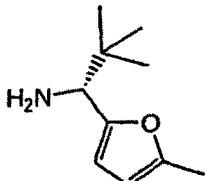
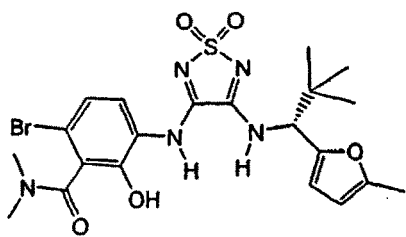
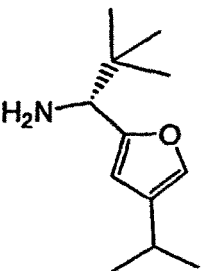
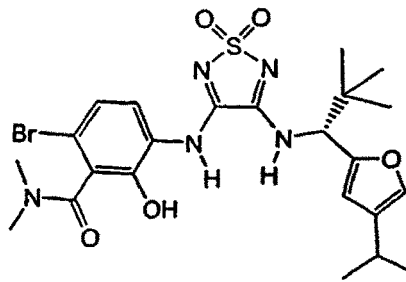
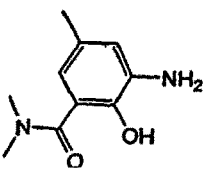
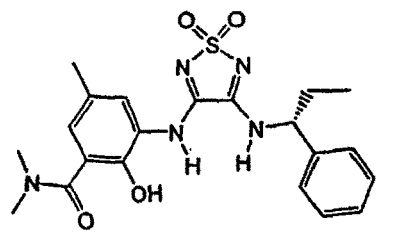
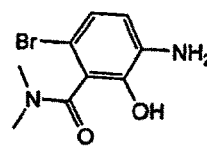
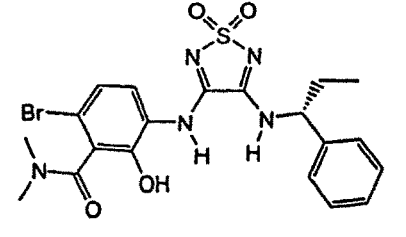
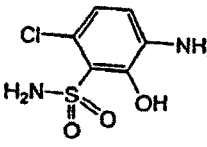
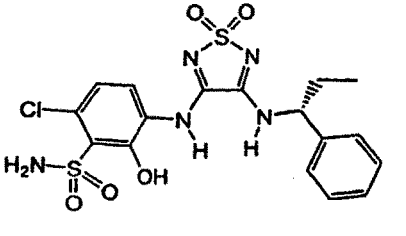
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH ⁺
27	22 y 		1. 18 2. 482,0 (M+Na) ⁺
28	22 y 		1. 42 2. 467,9 (M+Na) ⁺
29	22 y 		1. 24% 2. 435,8
30	22 y 		1. 51 2. 463,8
31	22 y 		1. 52 2. 475,8

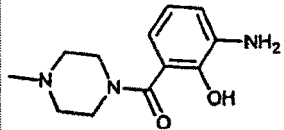
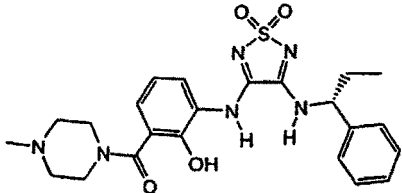
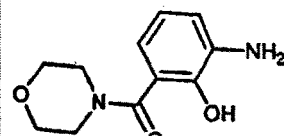
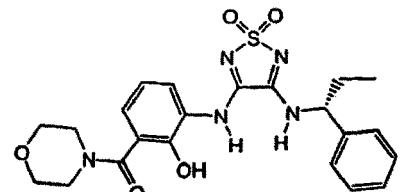
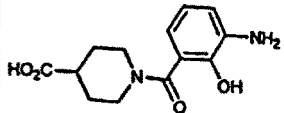
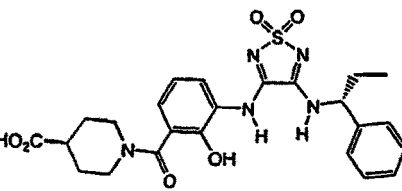
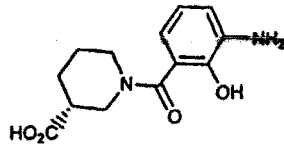
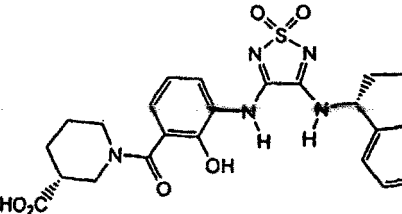
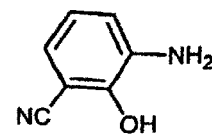
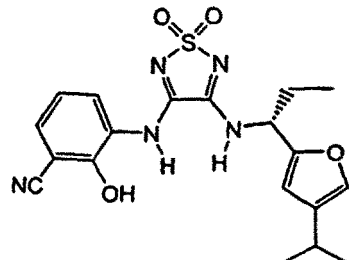
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
32	22 y 		1. 32 2. 477,8
33	22 y 		1. 58 2. 449,7
34	22 y 		1. 50 2. 483,9 (M+Na) ⁺
35	22 y 		1. 33 2. 447,8
36	22 y 		1. 53 2. 449,8

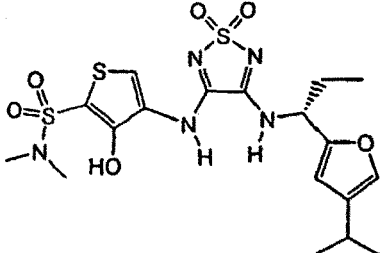
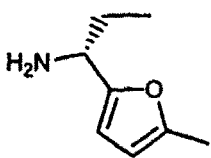
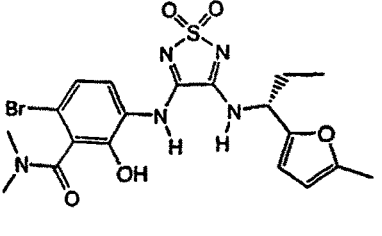
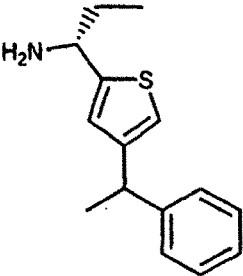
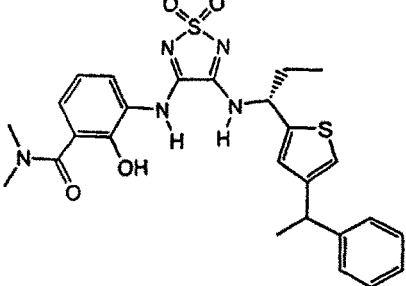
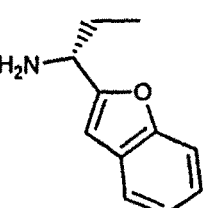
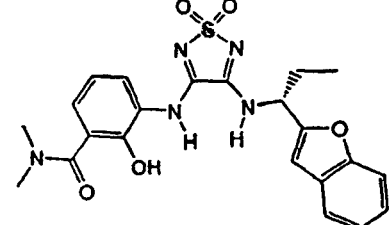
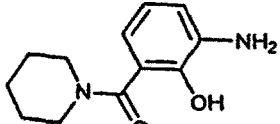
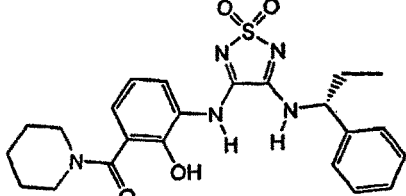
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
37	22 y 		1. 15 2. 459,8
38	23.2 y 		1. 34 2. 430,0
39	23.1 y 		1. 13 2. 403,8
40	23.1 y 		1. 28 2. 383,8
41	23.1 y 		1. 42 2. 358,8
42	23.1 y 		1. 19 2. 435,8

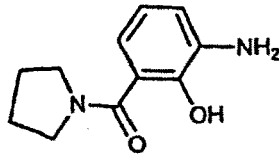
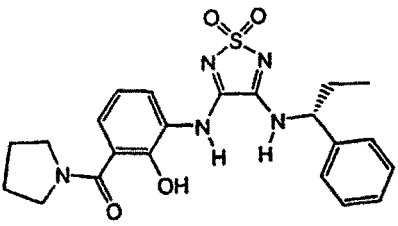
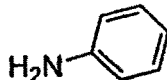
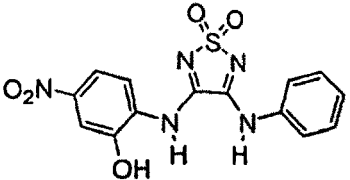
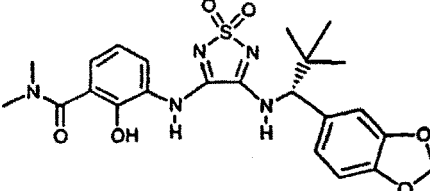
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
43	23.1 y 		1. 34 2. 402,8
44	23.1 y 		1. 23 2. 383,8
45	23.1 y 		1. 30 2. 376,8
46	23.1 y 		1. 35 2. 415,8
47	23.1 y 		1. 25 2. 401,8
48	23.1 y 		1. 13 2. 471,7

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

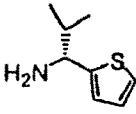
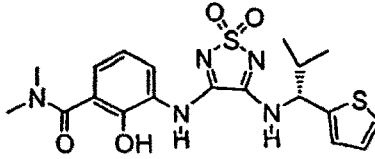
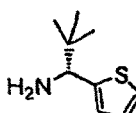
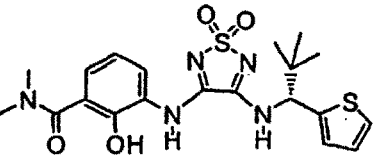
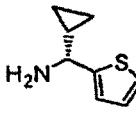
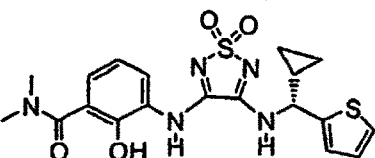
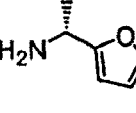
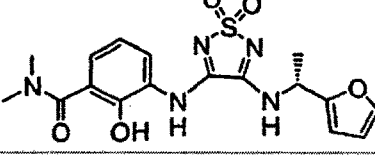
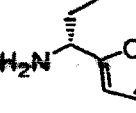
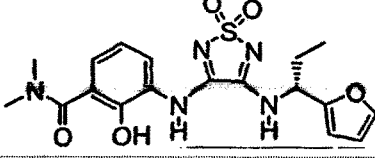
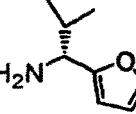
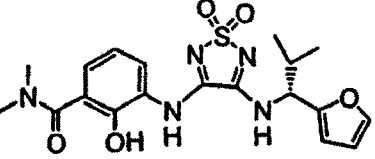
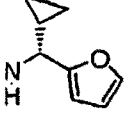
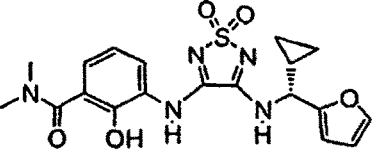
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
65	23.7 y 13.29		1. 31 2. 503,7
66	23.8 y 		1. 22 2. 511,7
67	22 y 		1. 33 2. 539,8
68	22 y 		1. 24 2. 469,9
69	23.1 y 		1. 12 2. 470,0

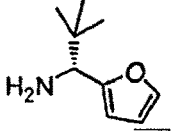
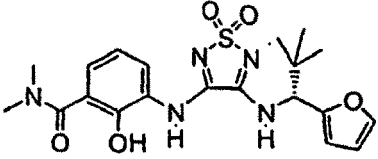
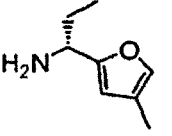
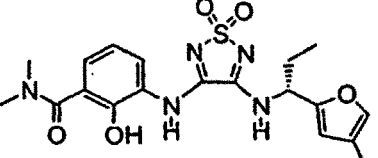
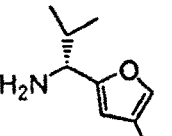
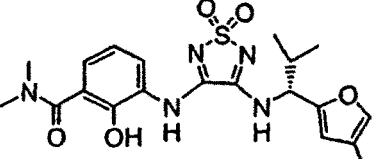
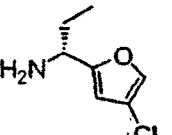
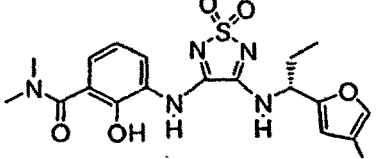
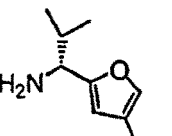
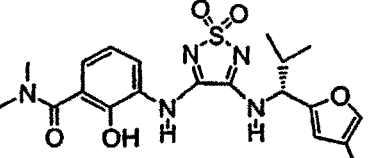
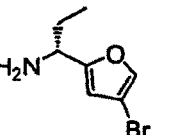
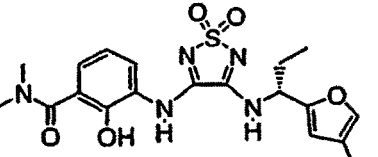
Ej.	Ej. de Prep. del Tiadiazol y la Amina Intermedios	Producto	1. Rendimiento 2. MH+
70	23.1 y 		1. 20 2. 456,0
71	23.9 y 		1. 8 2. 361,9
72	22 y 75.60		1. 48 2. 502,1

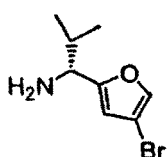
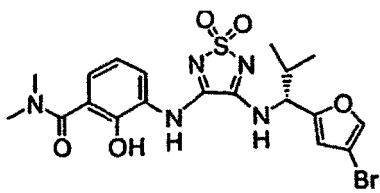
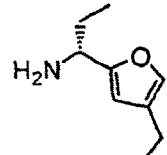
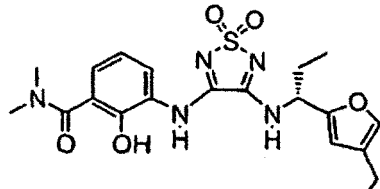
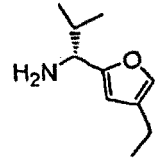
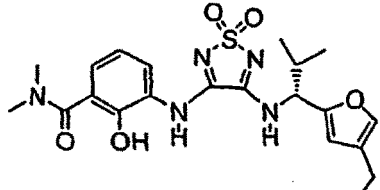
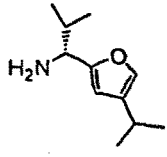
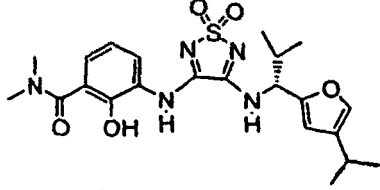
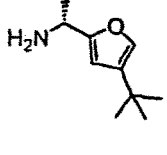
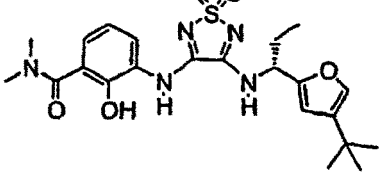
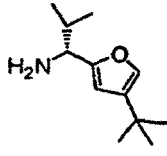
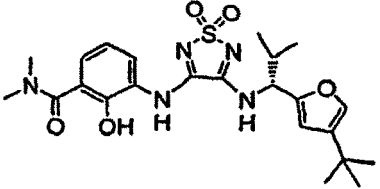
Ejemplos 100-188

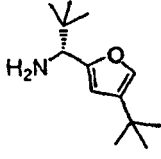
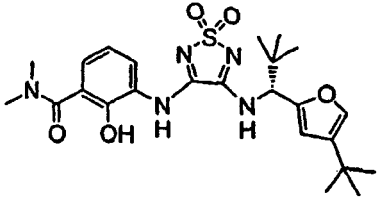
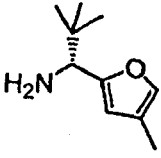
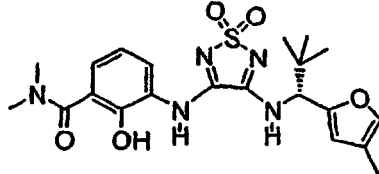
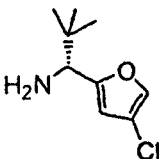
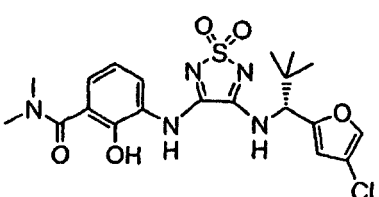
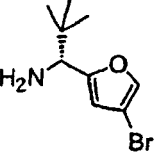
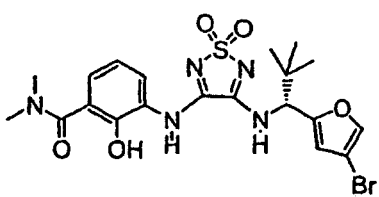
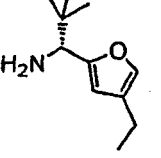
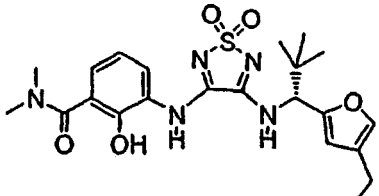
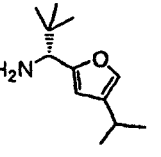
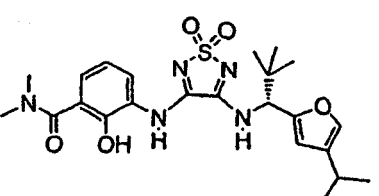
Si se siguiera un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 2, pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el intermedio de dióxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de reflujo, se podrían obtener los productos de dióxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

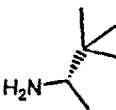
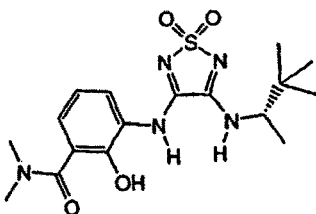
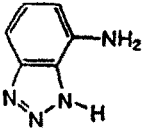
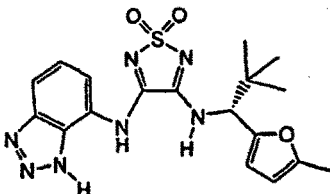
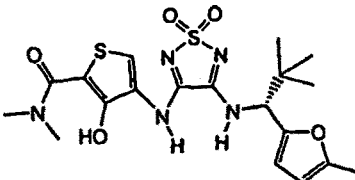
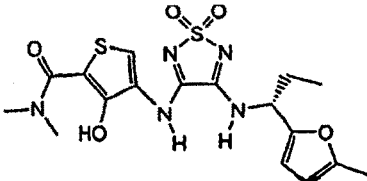
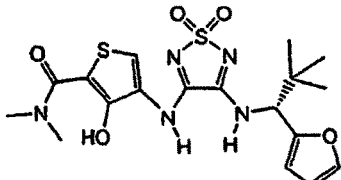
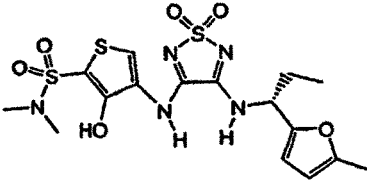
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
100	22		
101	22		
103	22		
104	22		
105	22		
106	22		

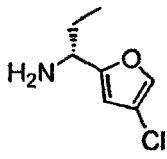
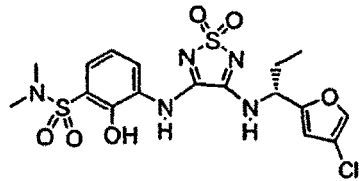
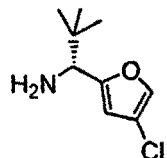
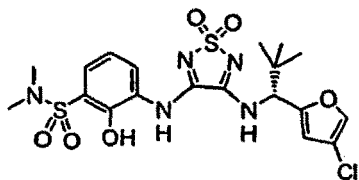
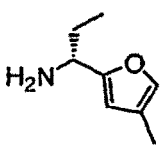
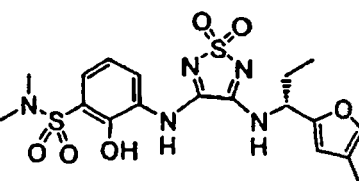
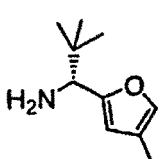
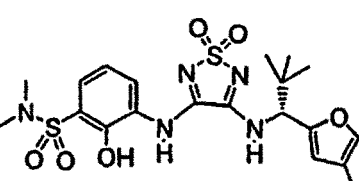
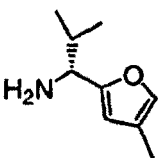
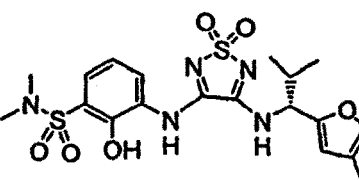
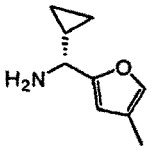
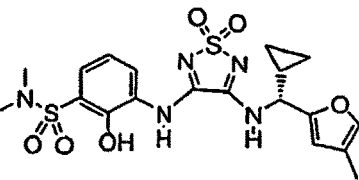
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
107	22		
108	22		
109	22		
110	22		
111	22		
112	22		
113	22		

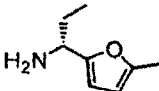
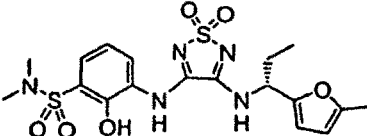
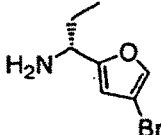
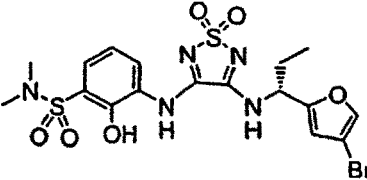
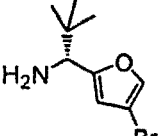
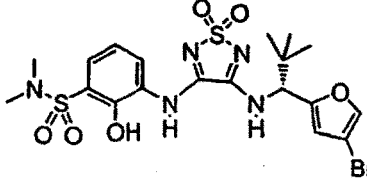
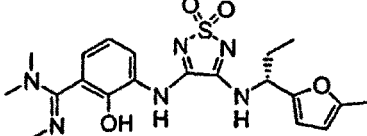
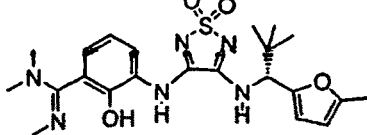
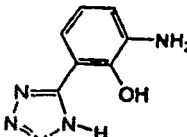
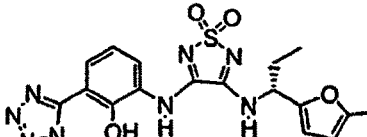
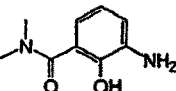
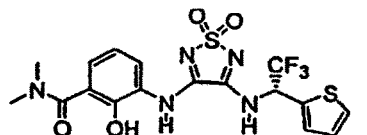
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
114	22		
115	22		
116	22		
117	22		
118	22		
119	22		

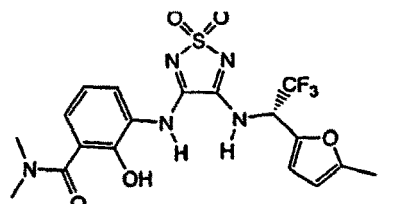
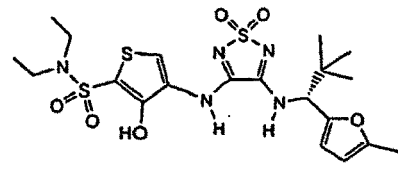
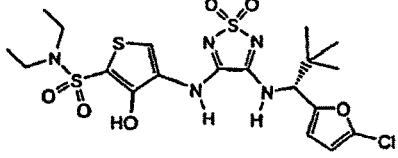
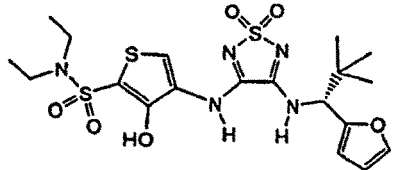
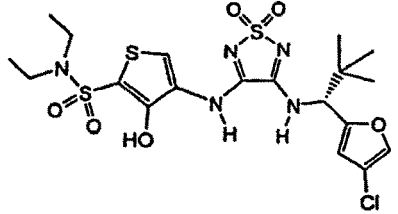
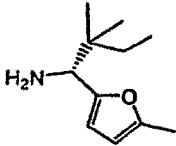
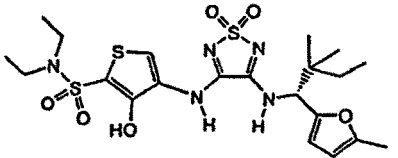
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
120	22		
121	22		
122	22		
123	22		
124	22		
125	22		

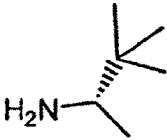
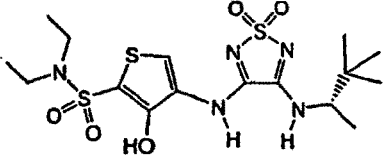
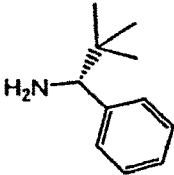
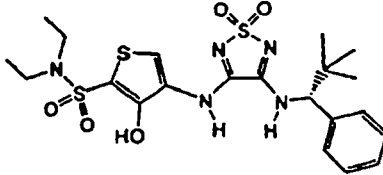
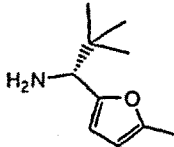
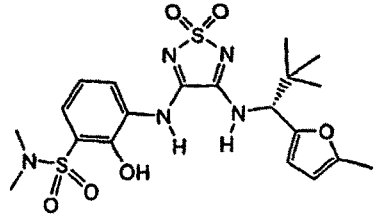
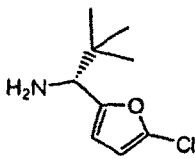
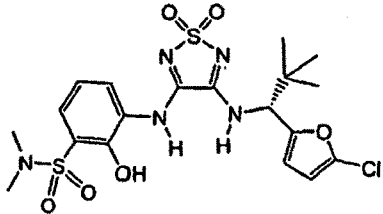
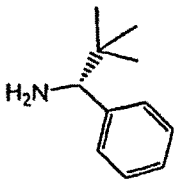
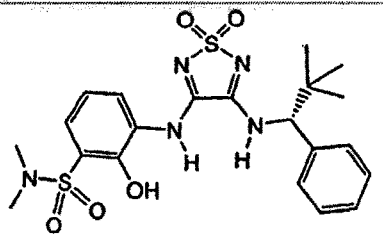
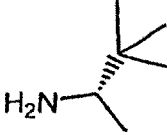
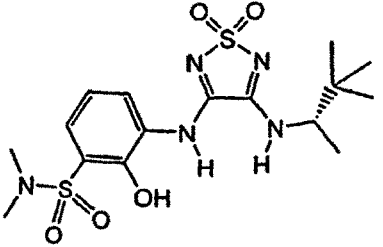
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
126	22		
127	22		
128	22		
129	22		
130	22		
131	22		

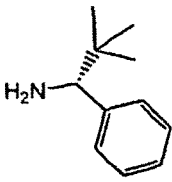
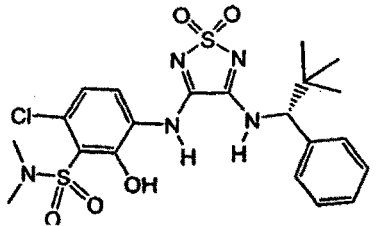
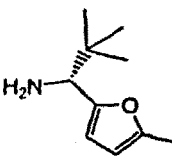
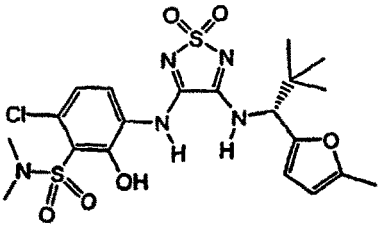
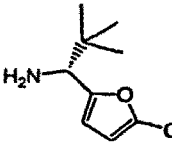
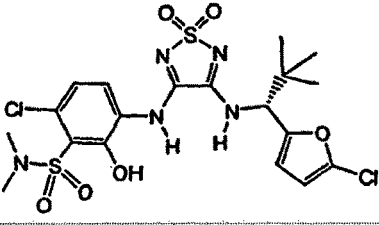
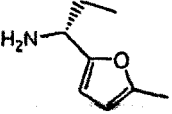
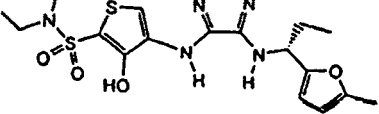
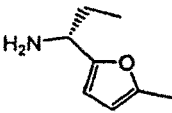
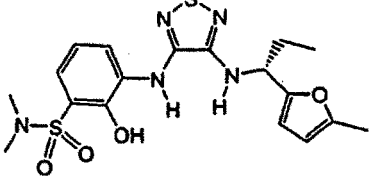
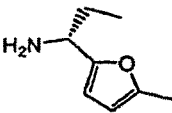
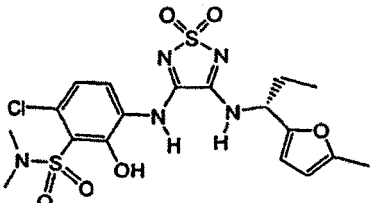
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
132	22		
134	23.32		
135	23.32	13.19	
136	23.6	13.19	
137	23.31	13.19	
138	23.6	13.29	

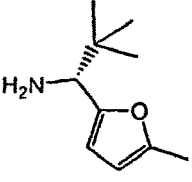
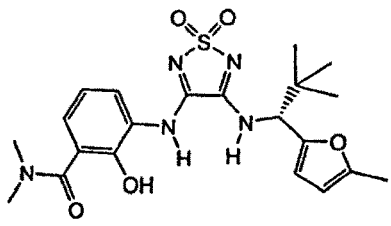
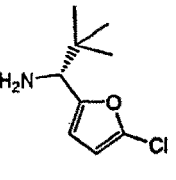
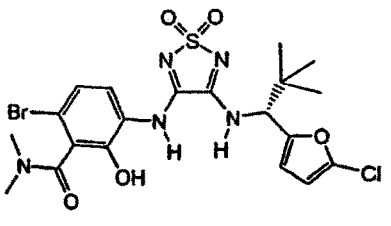
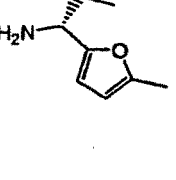
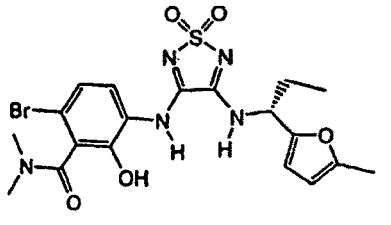
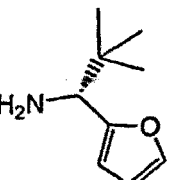
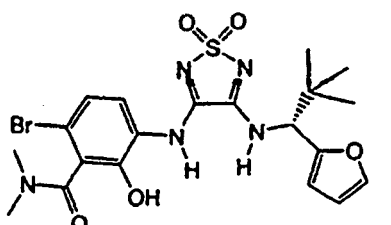
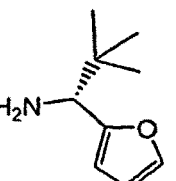
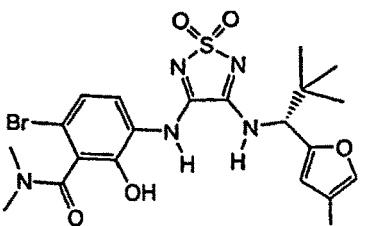
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
139	23.39		
140	23.39		
141	23.39		
142	23.39		
143	23.39		
144	23.39		

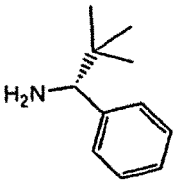
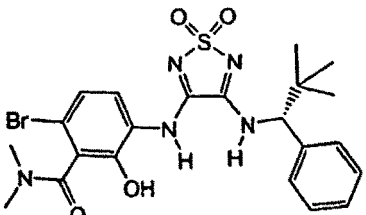
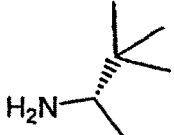
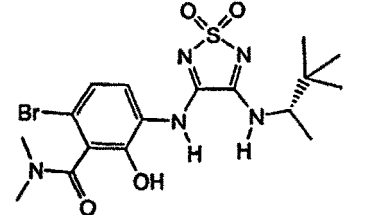
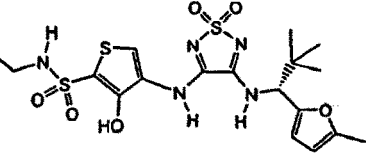
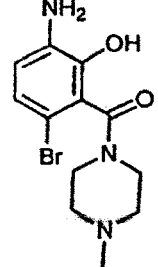
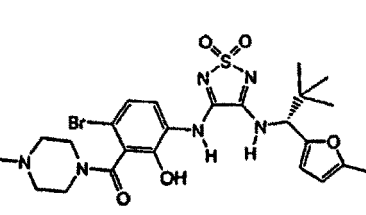
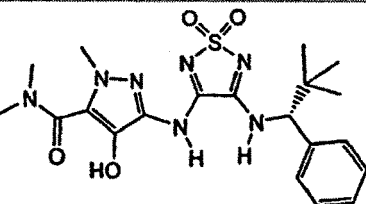
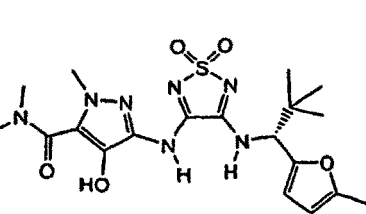
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
145	23.39		
146	23.39		
147	23.39		
148	23.6	500.1 o 500.2	
149	23.32	500.1 o 500.2	
150	23.6		
151	23.38		

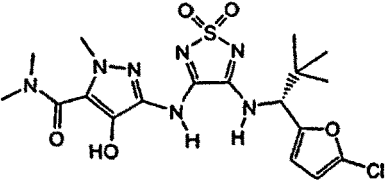
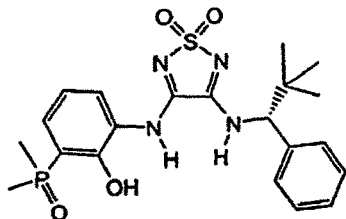
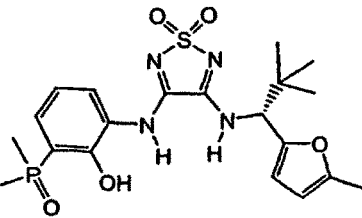
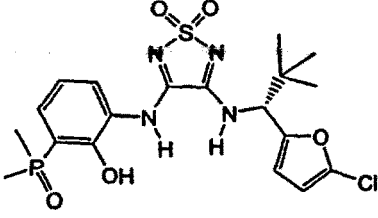
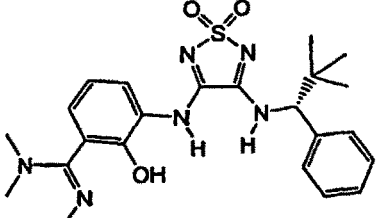
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
152	23.37	3	
153	23.32	13.32-A	
154	23.33	13.32-A	
155	23.31	13.32-A	
156	23.34	13.32-A	
157	23.40		

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
158	23.40		
159	23.40		
160	23.41		
161	23.41		
162	23.41		
163	23.41		

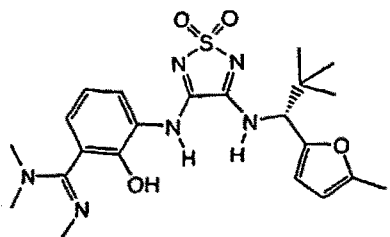
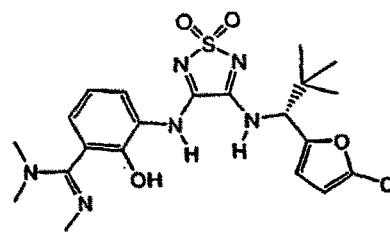
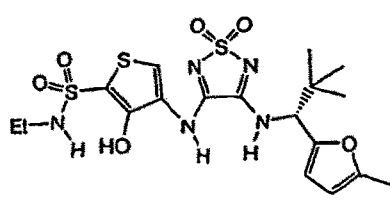
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
164	23.42		
165	23.42		
166	23.42		
167	23.40		
168	23.41		
169	23.42		

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		

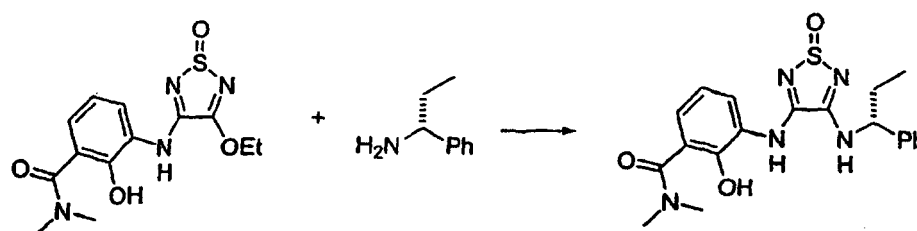
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
175	23.8		
176	23.8		
177	23.32	13.32-A	
178	23.32		
179	23.30	15	
180	23.32	15	

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

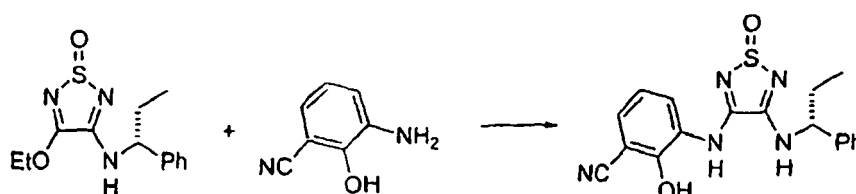
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Dióxido de tiadiazol	Amina	Producto
186	23.32	500.1 o 500.2	
187	23.33	500.1 o 500.2	
188	23.32	13.71	

Ejemplo 200



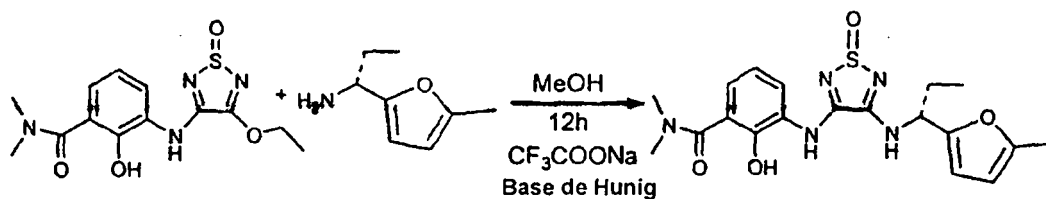
El óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo 22.1 (55 mg, 0,17 mmoles) se añadió a R-2-fenilpropilamina (0,024 mL, 0,17 mmoles) en metanol (2 ml) con diisopropiletilamina (100 μ L). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 100 W durante 4 hrs después se purificó mediante HPLC preparativa. La 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 diisopropiletilamina (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



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).

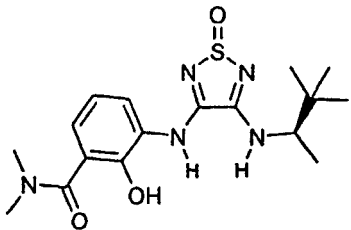
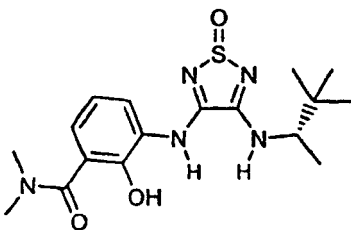
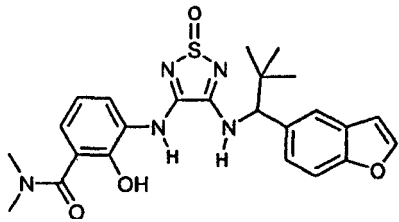
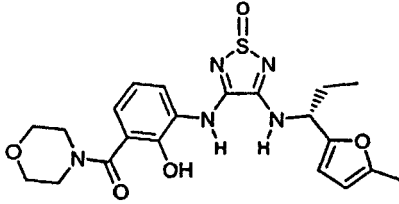
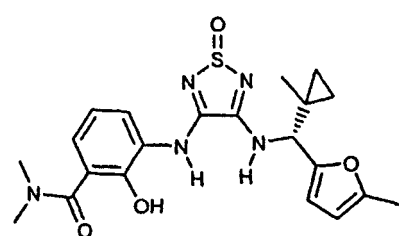
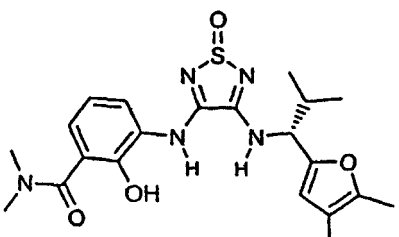
ES 2 321 186 T3

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.

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto	1. Rendimiento 2. pf (°C) 3. MH ⁺
201.1	22.1	75.9		1. 9% 2. 110 3. 446
201.2	22.1	75.49		1. 6% 2. 107 3. 418
201.3	23.9	64.1		1. 32% 2. 156 3. 440

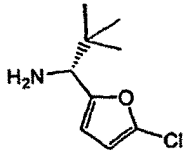
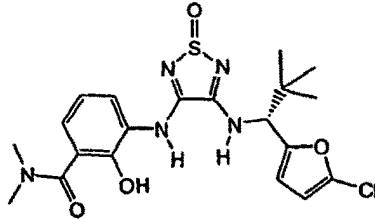
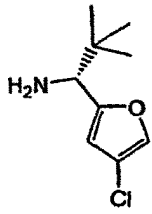
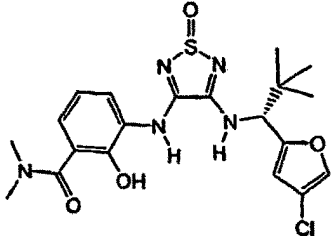
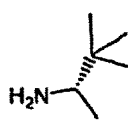
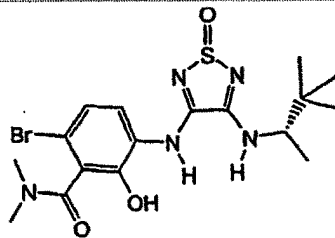
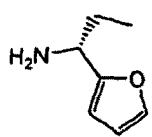
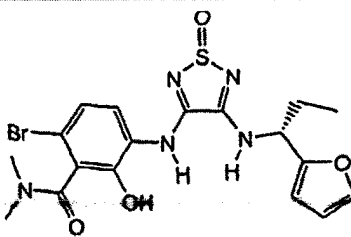
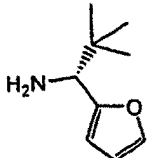
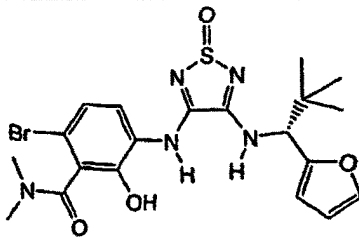
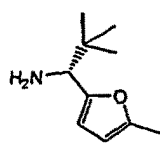
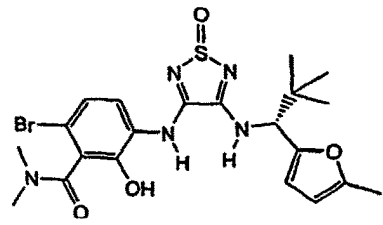
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto	1. Rendimiento 2. pf (°C) 3. MH ⁺
201.4	22.1	64.4		1. 50% 2. 171 3. 380
201.5	22.1	64.3		1. 49% 2. 171 3. 380
201.6	22.1	75.92		1. 25% 2. 102 3. 482
201.7	23.3	75.1		1. 9% 2. 145 3. 460
201.8	22.1	623		1. 31% 2. 60 3. 444
201.9	22.1	75.61		1. 37% 2. 172 3. 446

Ejemplos 202-245

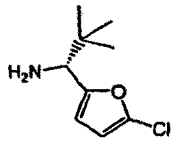
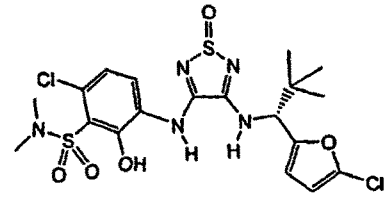
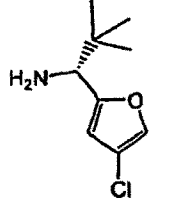
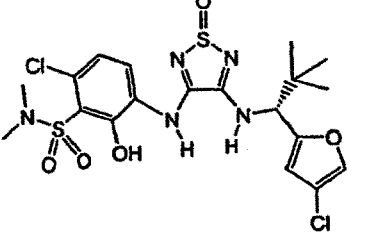
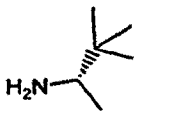
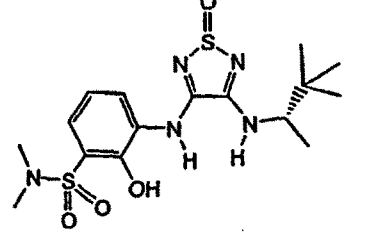
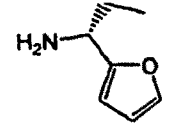
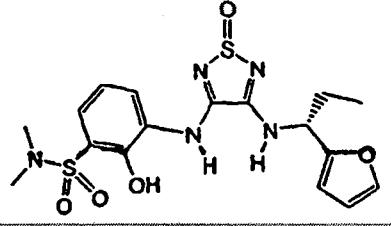
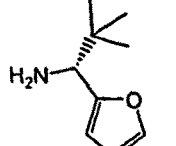
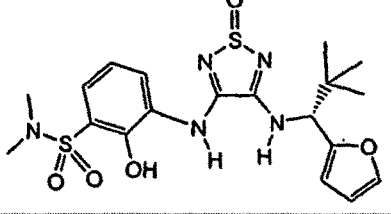
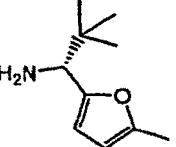
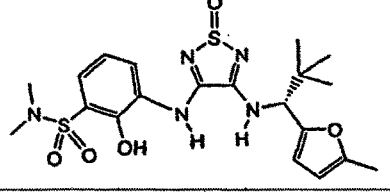
Si se siguiera un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 201A, pero utilizando la amina asequible comercialmente (o preparada) y el intermedio de óxido de tiadiazol del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente y agitando las mezclas de reacción de la temperatura ambiente a la de reflujo, se podrían obtener los productos de óxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

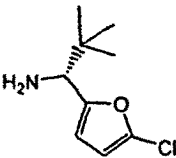
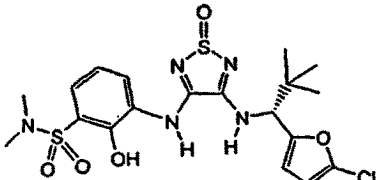
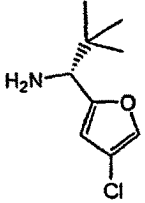
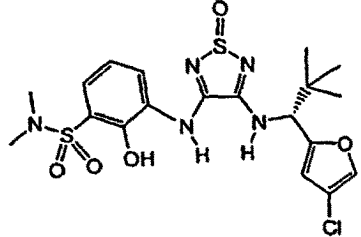
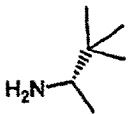
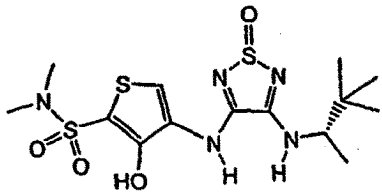
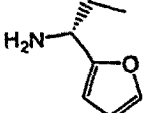
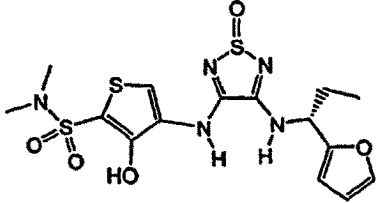
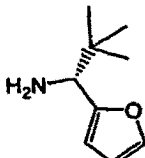
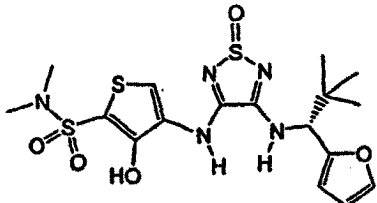
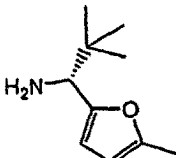
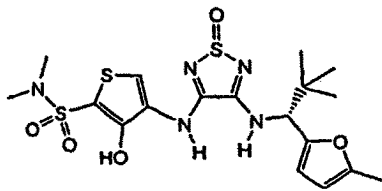
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
202	22.1		
203	22.1		
204	22.1		
205	22.1		

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		

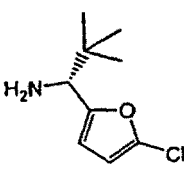
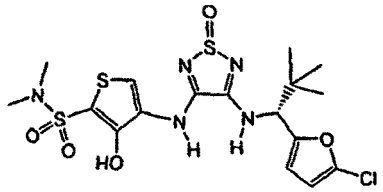
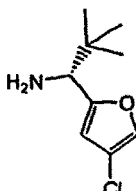
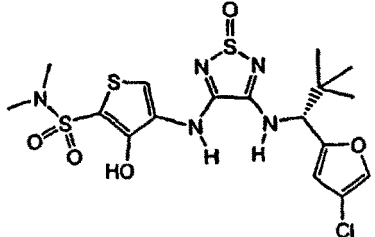
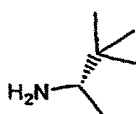
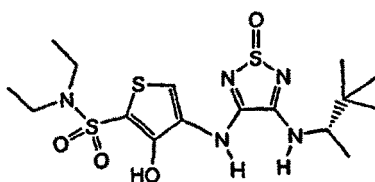
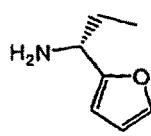
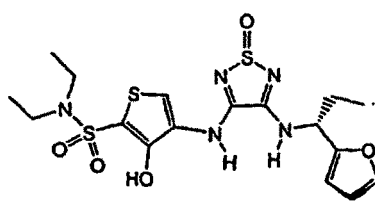
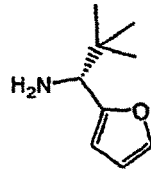
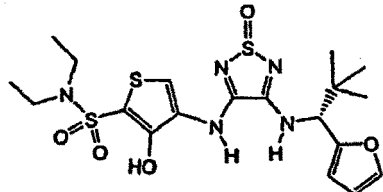
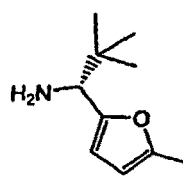
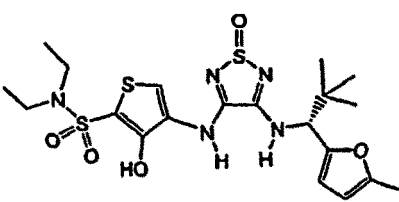
ES 2 321 186 T3

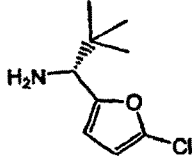
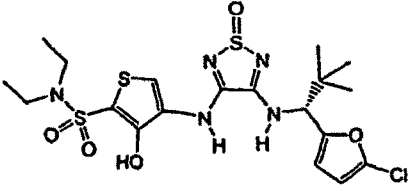
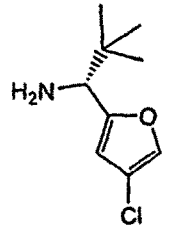
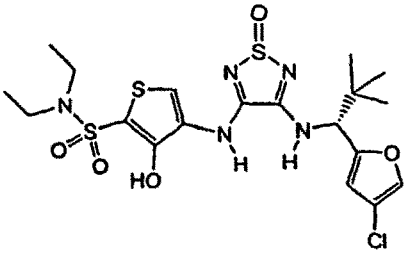
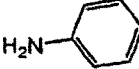
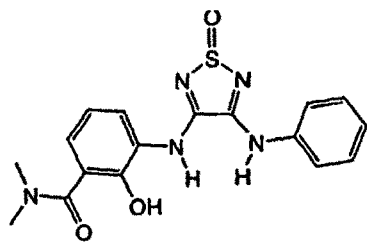
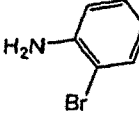
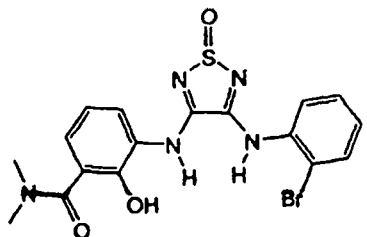
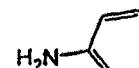
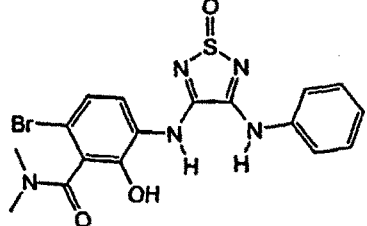
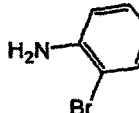
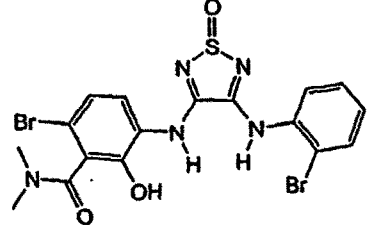
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
212	22.3		
213	22.3		
214	22.4		
215	22.4		
216	22.4		
217	22.4		

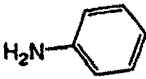
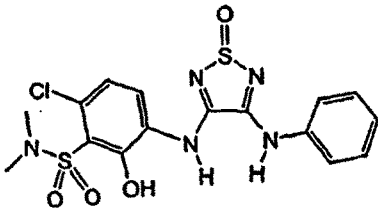
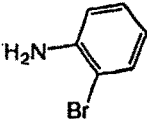
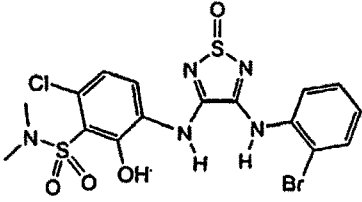
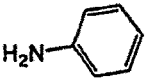
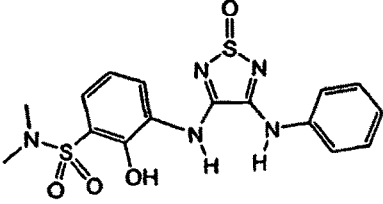
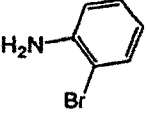
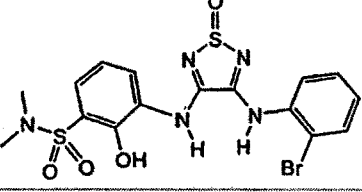
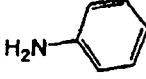
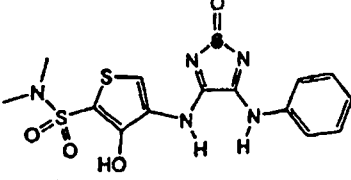

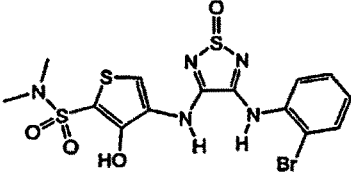
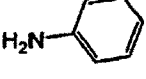
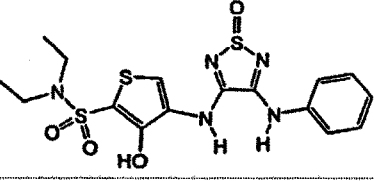
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
218	22.4		
219	22.4		
220	22.5		
221	22.5		
222	22.5		
223	22.5		

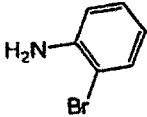
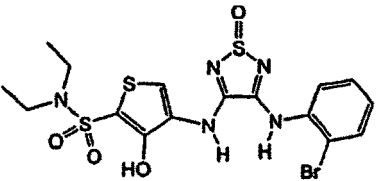
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
224	22.5		
225	22.5		
226	22.6		
227	22.6		
228	22.6		
229	22.6		

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
230	22.6		
231	22.6		
232	22.7		
233	22.7		
234	22.7		
235	22.7		

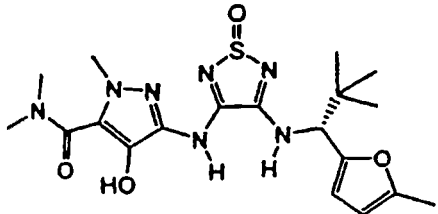
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
236	22.7		
237	22.7		
238	22.1		
239	22.1		
240	22.3		
241	22.3		

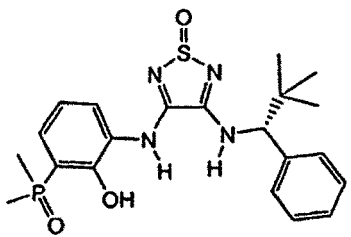
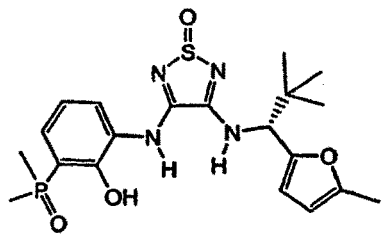
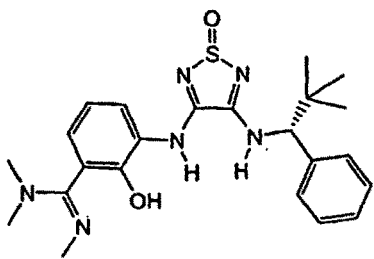
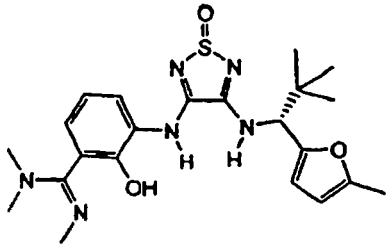
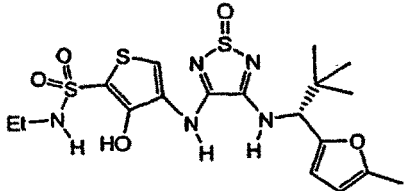
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
241.1	22.4		
241.2	22.4		
241.3	22.5		
241.4	22.5		
242	22.6		
243	22.6		
244	22.7		

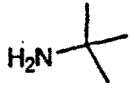
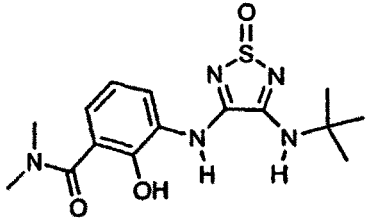
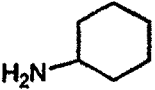
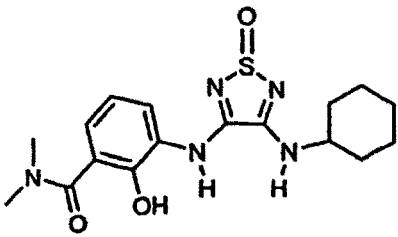
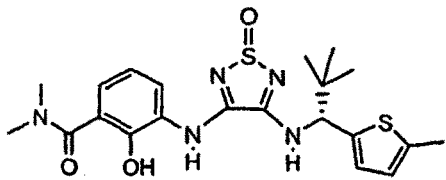
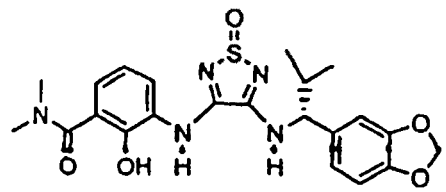
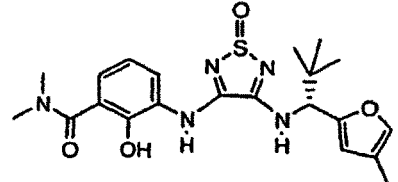
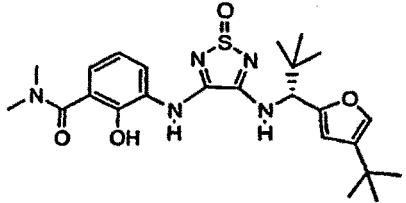
Ej.	Ej. de Prep. del Intermedio de Óxido de tiadiazol	Amina	Producto
245	22.7		

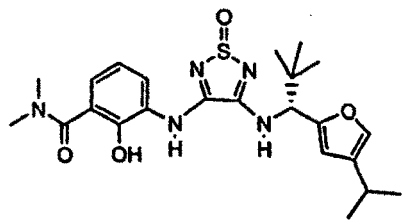
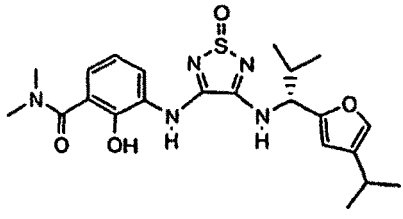
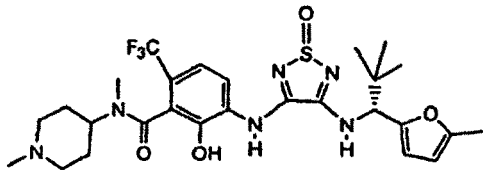
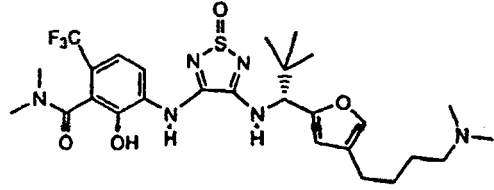
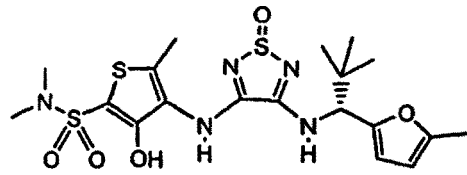
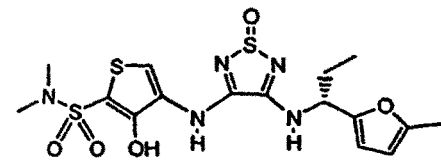
Ejemplos 246-373

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 reflujo, se podrían obtener los productos de óxido de tiadiazol de la Tabla siguiente.

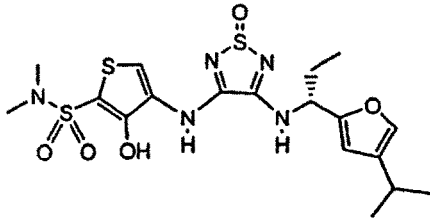
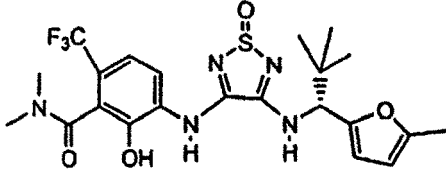
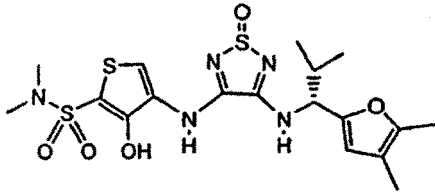
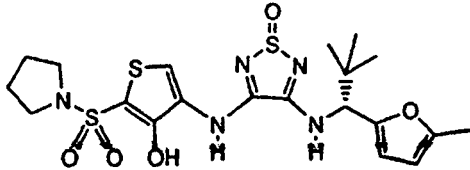
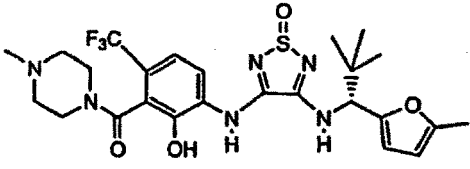
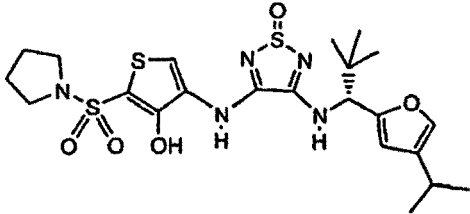
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
246	22.25	75.44	

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	

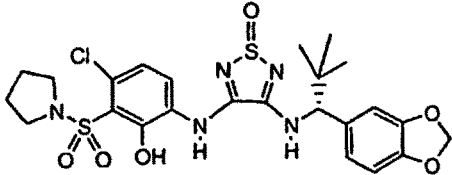
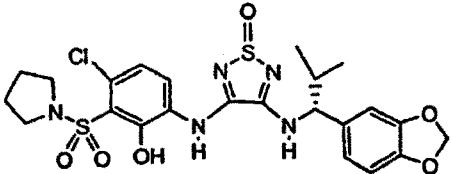
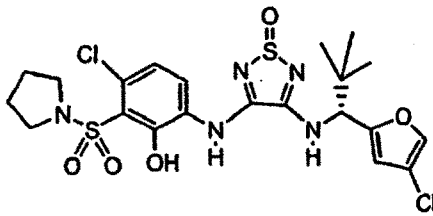
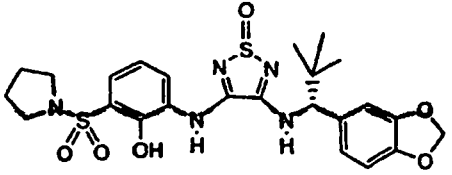
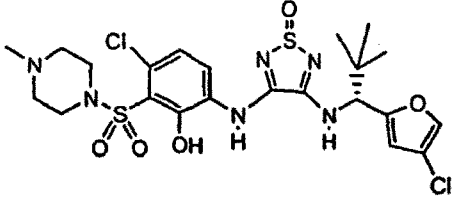
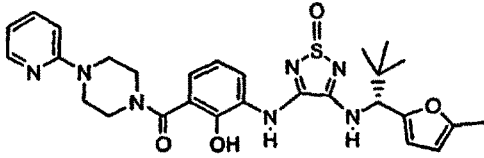
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
255	22.1	 (asequible comercialmente)	
256	22.1	 (asequible comercialmente)	
257	22.1	75.66	
258	22.1	75.30	
259	22.1	75.50	
260	22.1	603D	

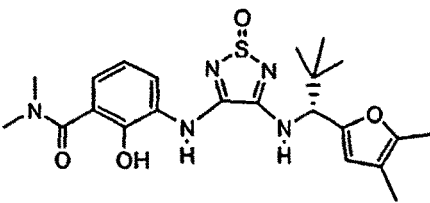
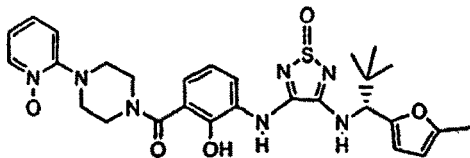
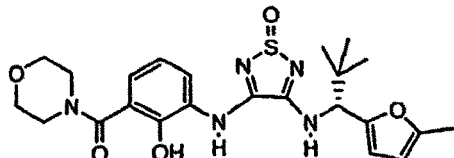
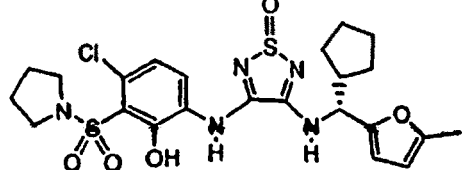
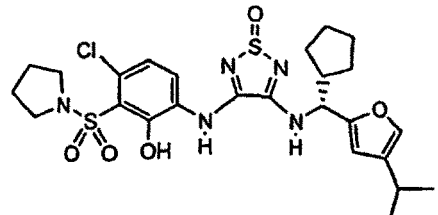
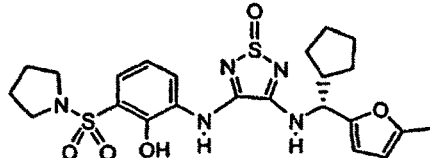
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
262	22.1	75.10	
263	22.1	75.10E	
264	22.29	75.44	
265	22.39	603C	
266	22.30	75.44	
267	22.6	75.1	

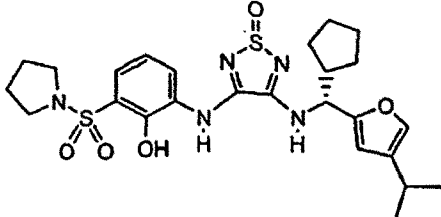
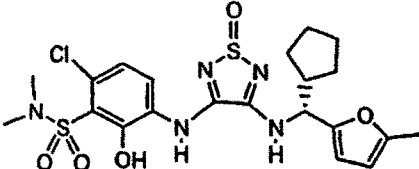
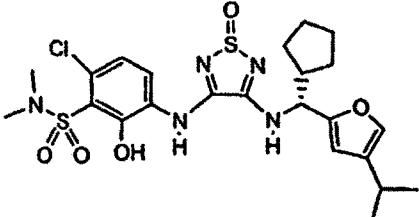
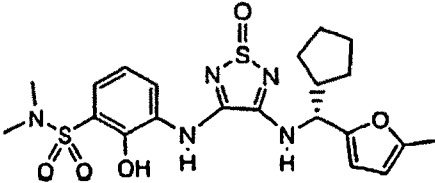
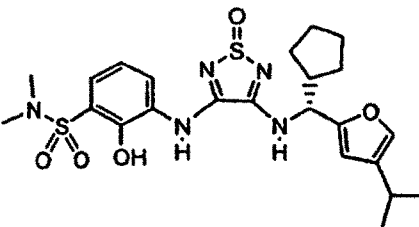
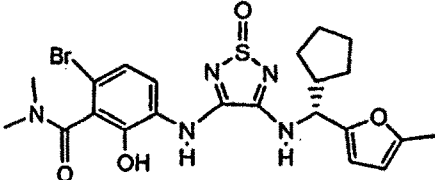
ES 2 321 186 T3

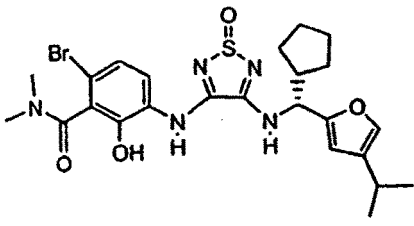
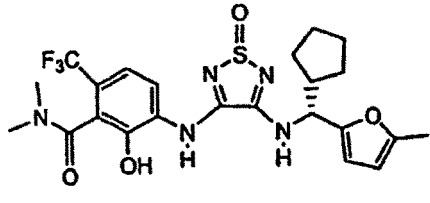
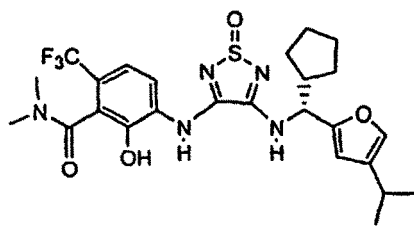
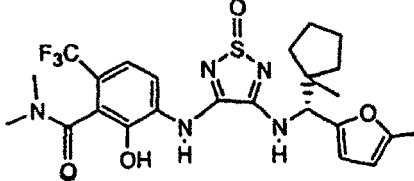
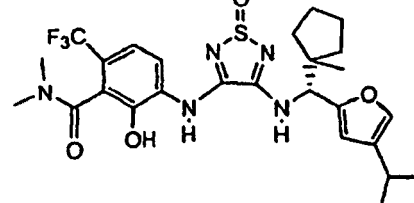
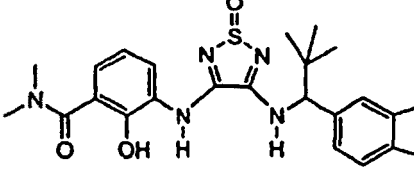
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
268	22.6	75.9	
269	22.39	75.44	
270	22.6	75.61	
271	23.9	75.44	
272	22.27	75.44	
273	22.28	75.10	

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
274	22.28	75.61	
275	22.31	75.44	
276	22.32	75.61	
277	22.32	75.10	
278	22.32	75.44	
279	22.32	75.9	

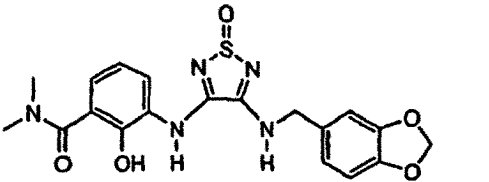
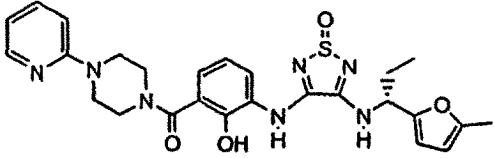
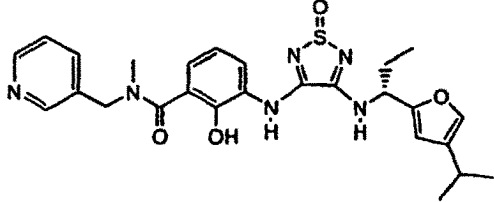
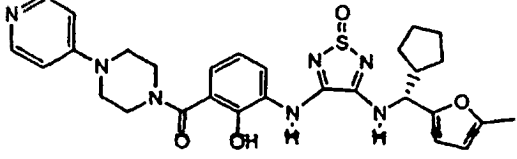
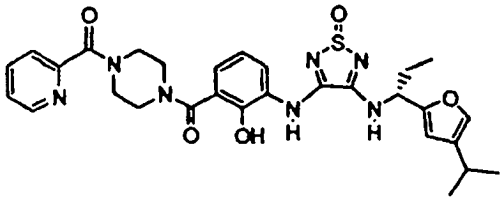
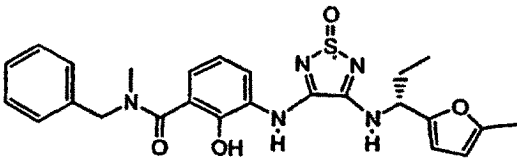
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
280	22.32	75.60	
281	22.32	75.30	
282	22.32	75.52	
283	22.47	75.60	
284	22.34	75.52	
285	22.48	75.44	

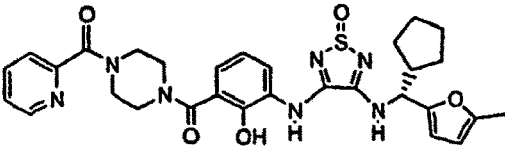
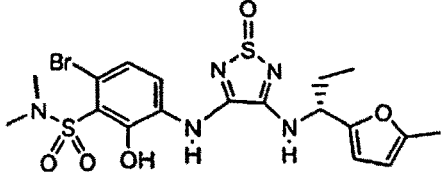
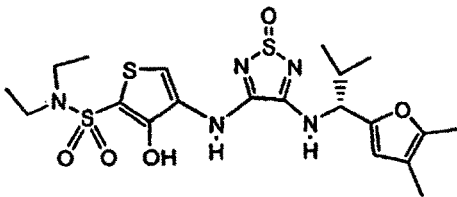
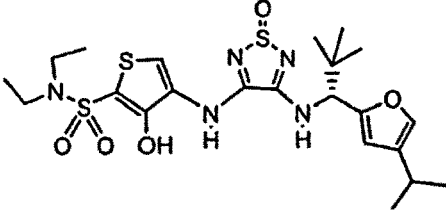
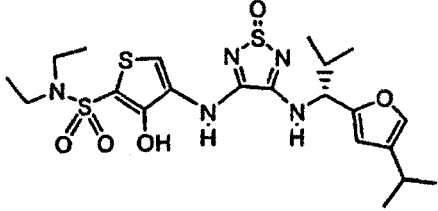
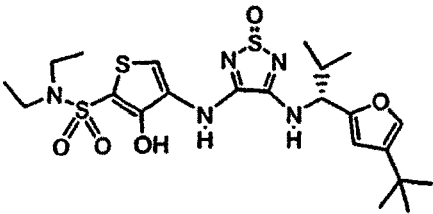
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
286	22.1	75.67	
287	22.36	75.44	
289	22.41	75.44	
291	22.32	75.201	
292	22.32	75.200	
293	22.47	75.201	

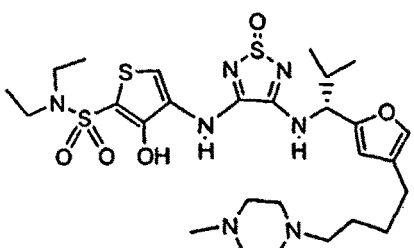
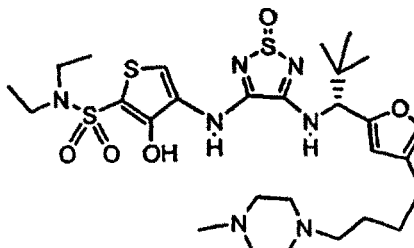
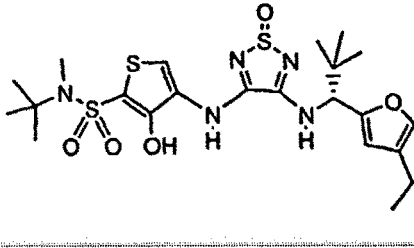
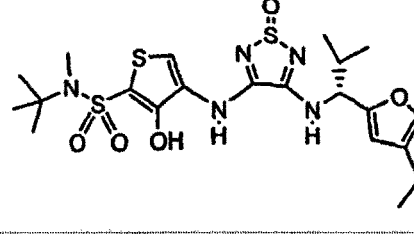
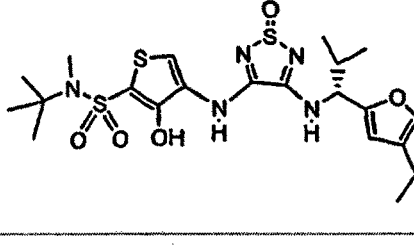
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
294	22.47	75.200	
295	22.4	75.201	
296	22.4	75.200	
297	22.45	75.201	
298	22.45	75.200	
299	22.46	75.201	

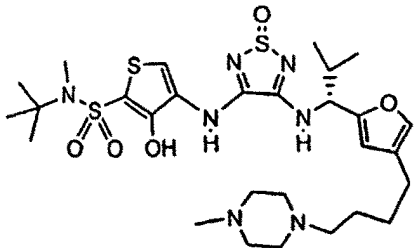
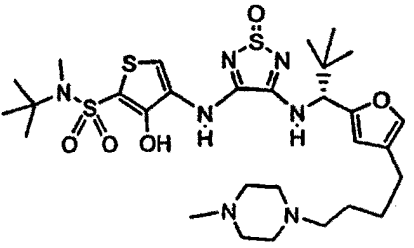
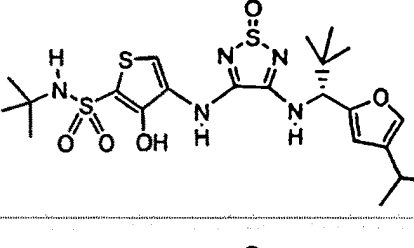
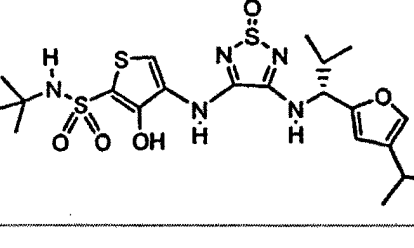
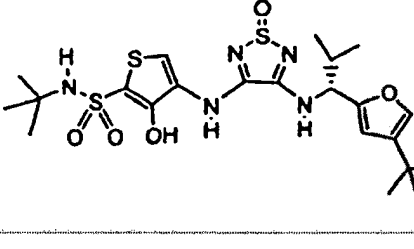
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
300	22.46	75.200	
301	22.39	75.201	
302	22.39	75.200	
303	22.39	601.A	
304	22.39	601.B	
305	22.1	75.93	

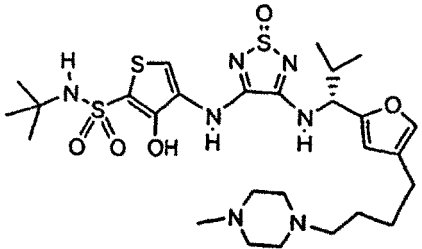
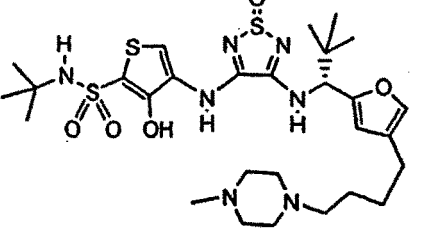
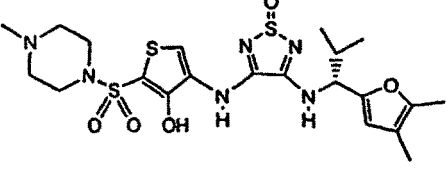
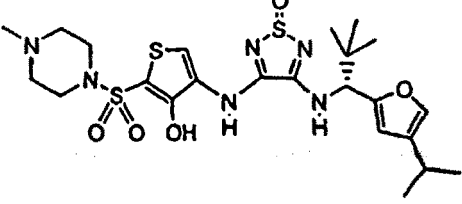
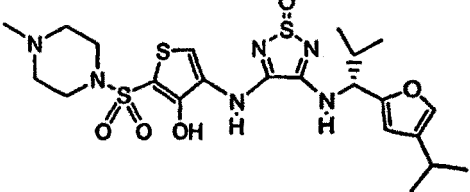
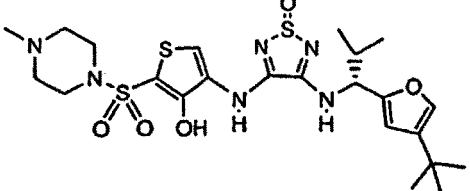
ES 2 321 186 T3

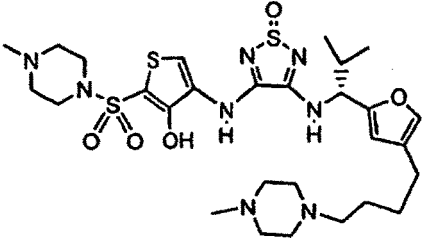
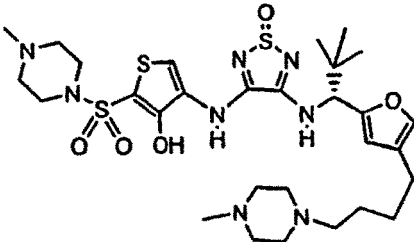
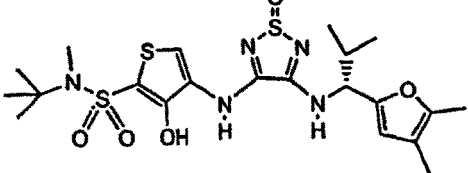
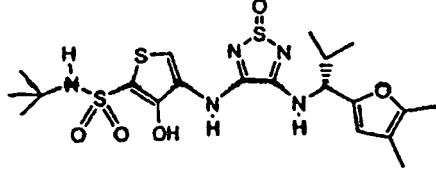
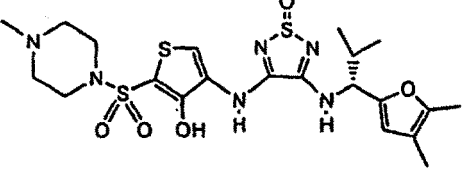
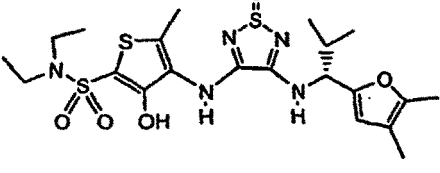
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
306	22.1	64.11	
307	22.48	75.1	
308	22.37	75.9	
309	22.50	51.26	
310	22.51	75.9	
311	22.16	75.1	

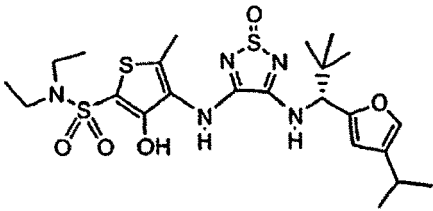
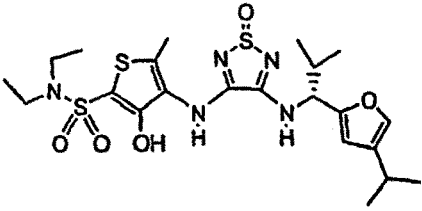
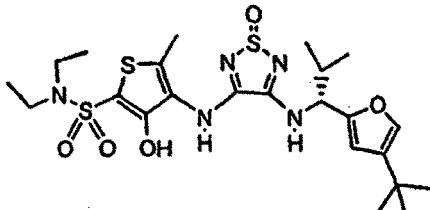
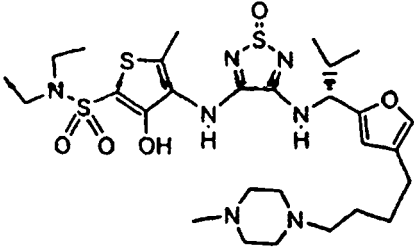
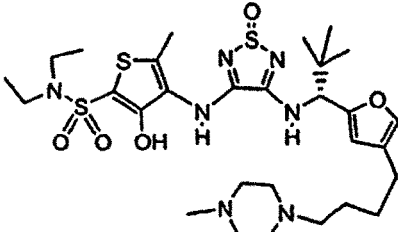
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
312	22.51	51.26	
313	22.38	75.1	
314	22.7	75.61	
315	22.7	75.10	
316	22.7	75.10E	
317	22.7	603A	

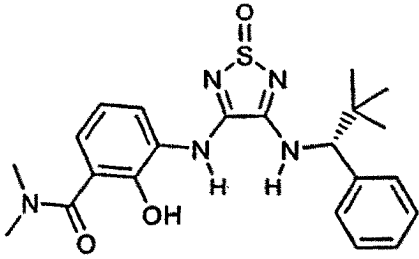
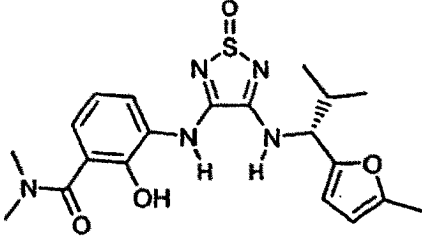
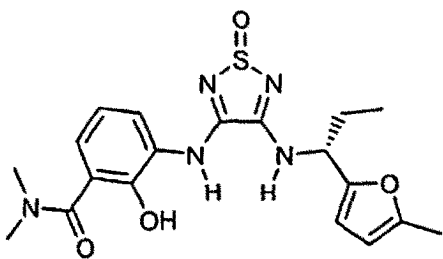
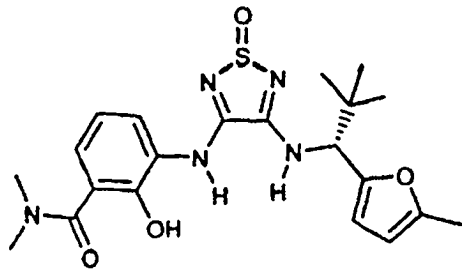
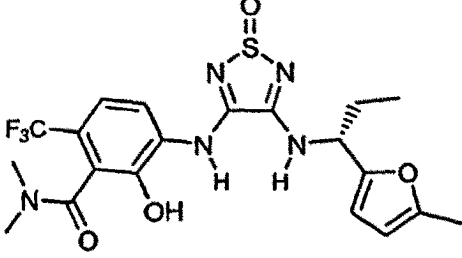
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
318	22.7	603B	
319	22.7	603C	
320	22.19	75.10	
321	22.19	75.10E	
322	22.19	603A	

5	Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
10	323	22.19	603B	
15				
20				
25	324	22.19	603C	
30				
35	325	22.20	75.10	
40				
45	326	22.20	75.10E	
50				
55	327	22.20	603A	
60				
65				

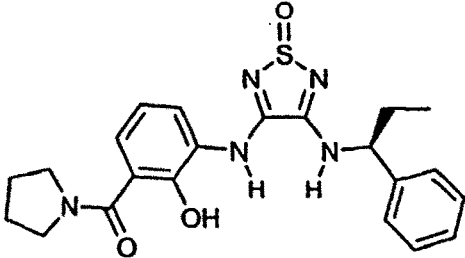
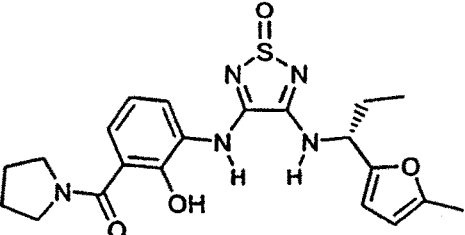
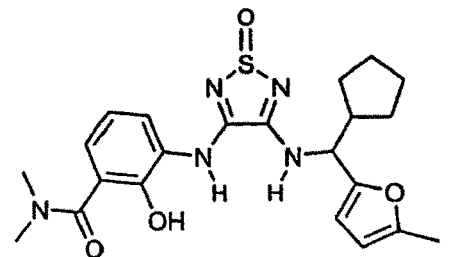
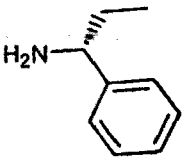
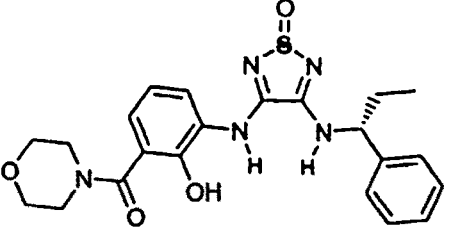
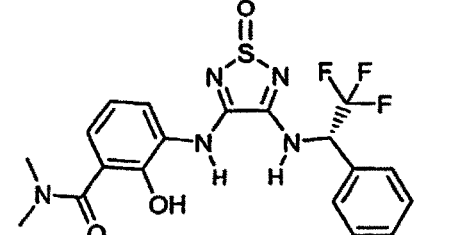
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
328	22.20	603B	
329	22.20	603C	
330	22.21	75.10	
331	22.21	75.10E	
332	22.21	75.10E	
333	22.21	603A	

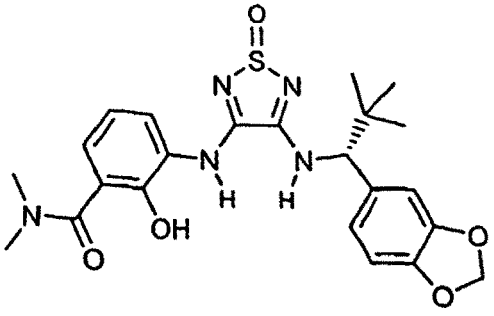
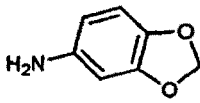
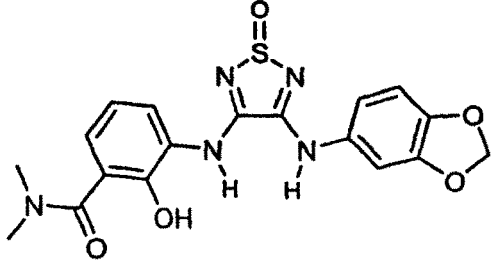
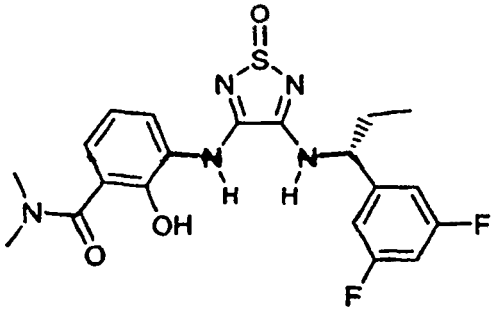
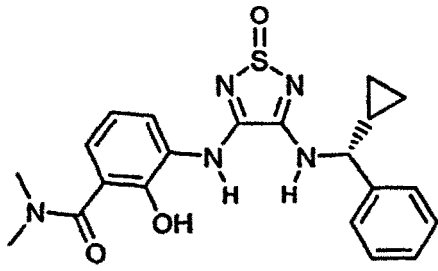
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
334	22.21	603B	
335	22.21	603C	
336	22.19	75.61	
337	22.20	75.61	
338	22.21	75.61	
339	22.22	75.61	

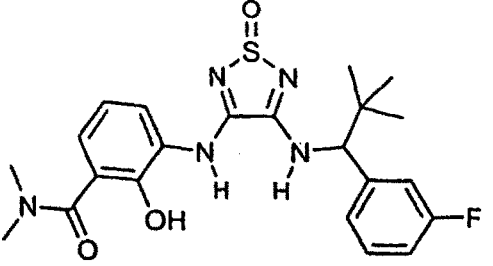
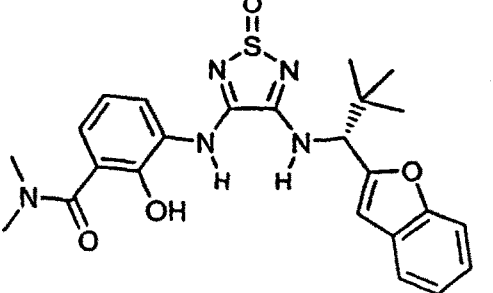
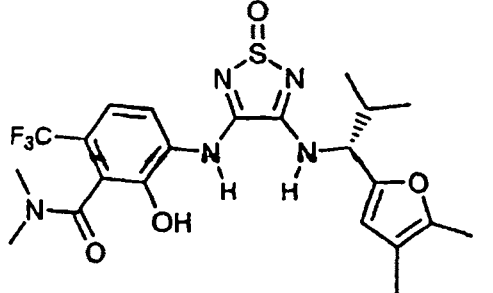
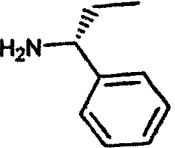
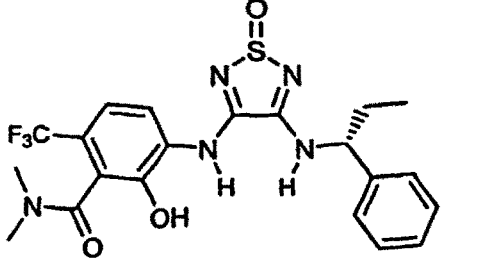
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
340	22.22	75.10	
341	22.22	75.10E	
342	22.22	603A	
343	22.22	603B	
344	22.22	603C	

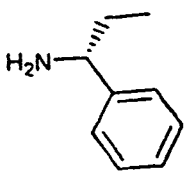
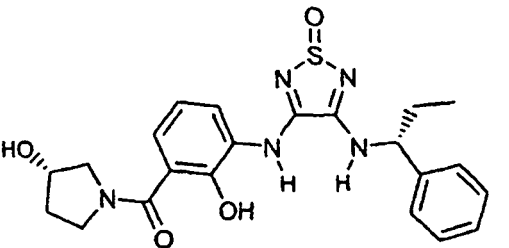
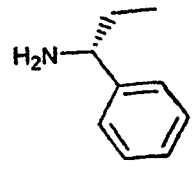
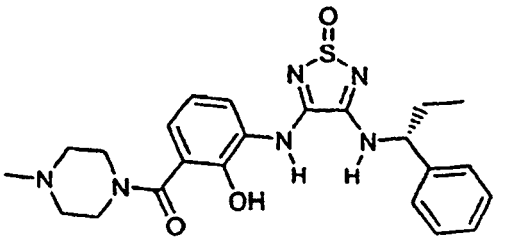
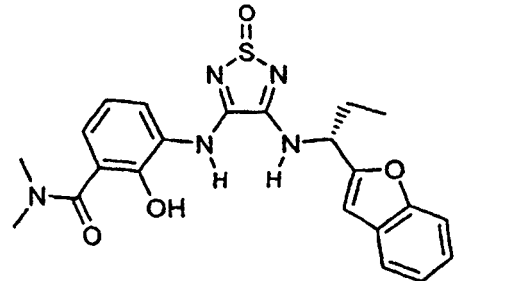
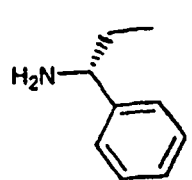
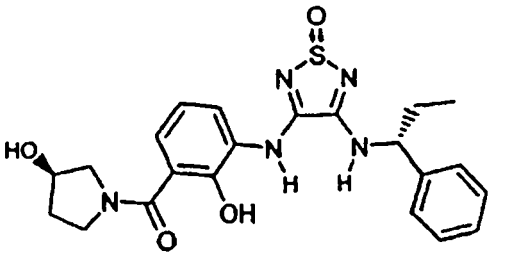
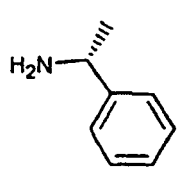
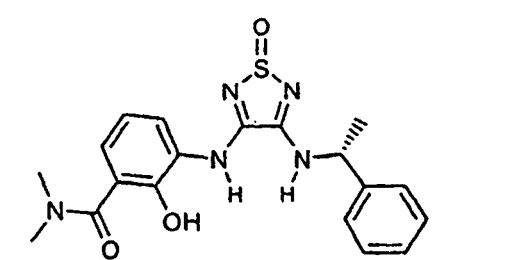
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
345	22.1	74	
346	22.1	75.45	
347	22.1	75.1	
348	22.1	75.44	
349	22.39	75.1	

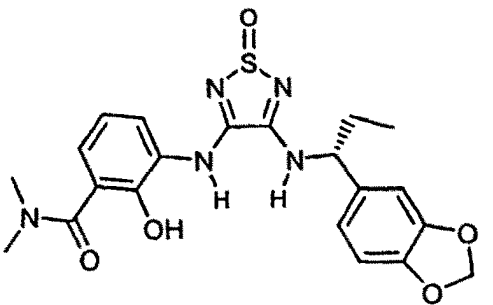
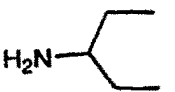
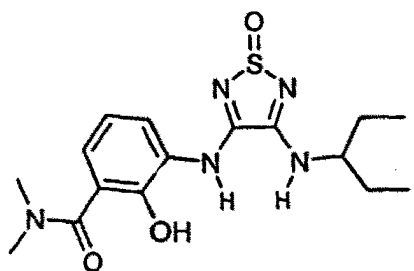
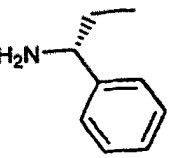
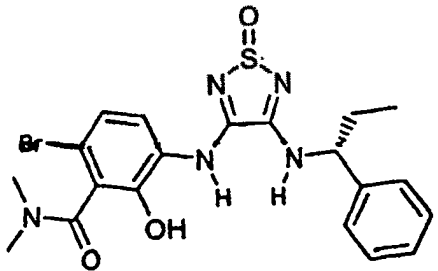
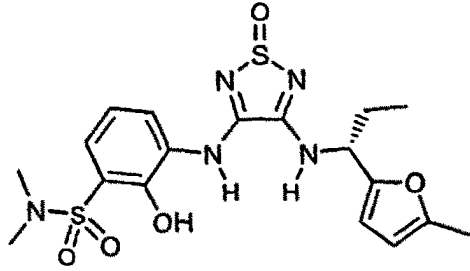
ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
350	22.47	64.2	
351	22.47	75.1	
352	22.1	51.26	
353	22.41	 (asequible comercialmente)	
354	22.1	13.18	

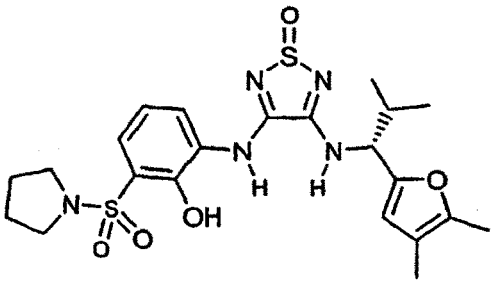
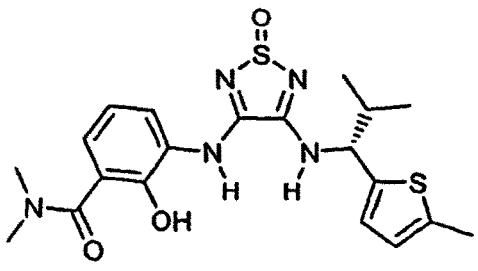
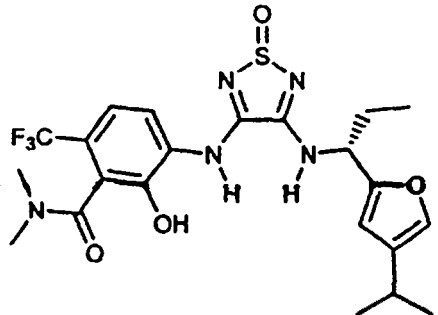
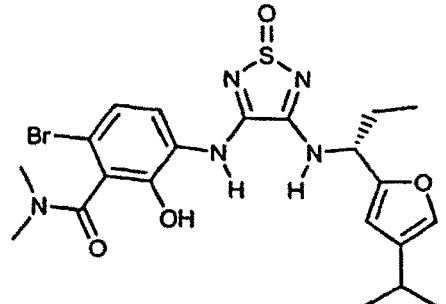
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
355	22.1	75.60	
356	22.1	 (asequible comercialmente)	
357	22.1	75.29	
358	22.1	72	

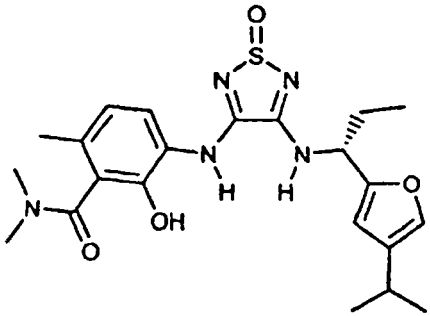
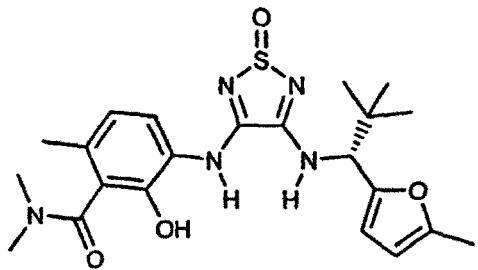
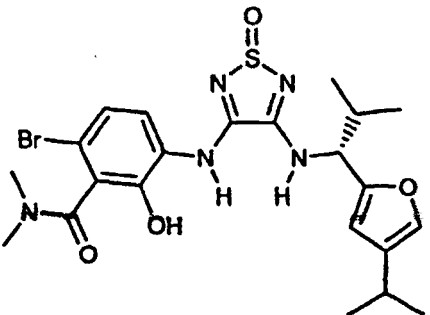
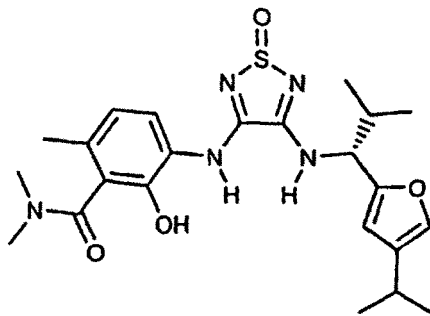
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
359	22.1	75.34	
360	22.1	75.62	
361	22.39	75.61	
362	22.39	 (asequible comercialmente)	

Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
363 22.42	 <p>(asequible comercialmente)</p>	
364 22.43	 <p>(asequible comercialmente)</p>	
365 22.1	75.63	
366 22.44	 <p>(asequible comercialmente)</p>	
367 22.1	 <p>(asequible comercialmente)</p>	

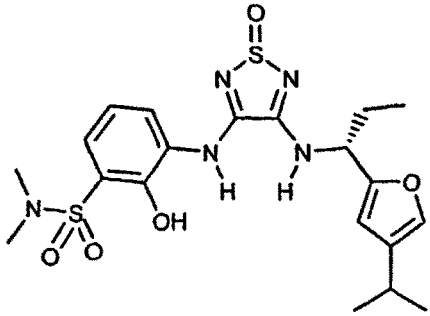
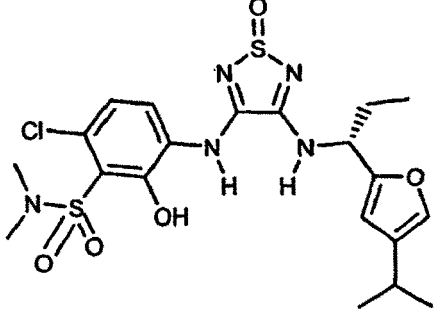
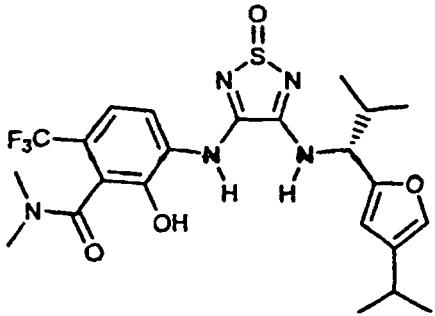
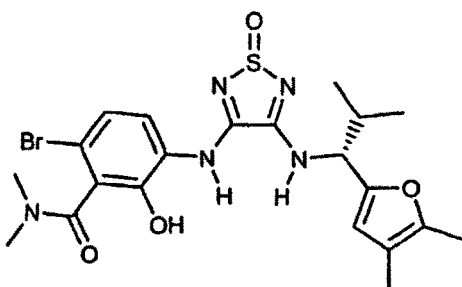
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
368	22.1	75.27	
369	22.1	64.6*  (asequible comercialmente)	
370	22.46	64.1*  (asequible comercialmente)	
371	22.45	75.1	

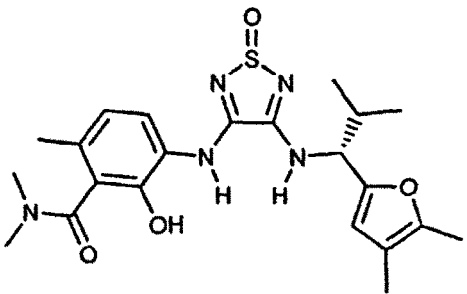
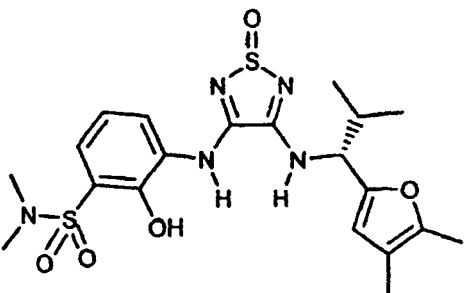
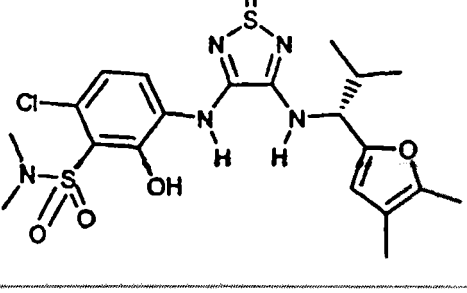
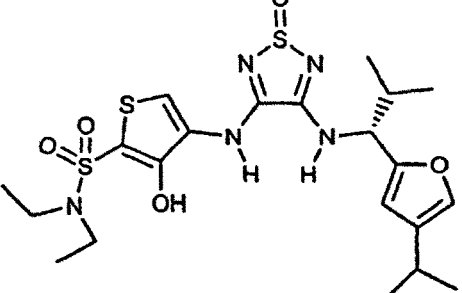
ES 2 321 186 T3

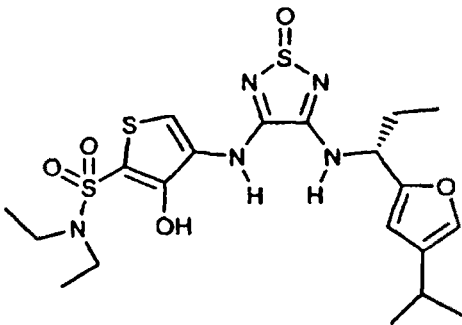
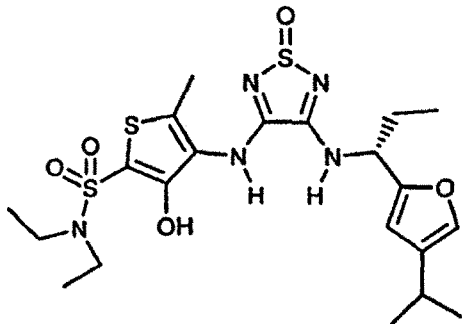
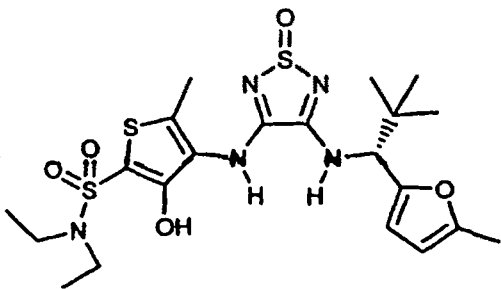
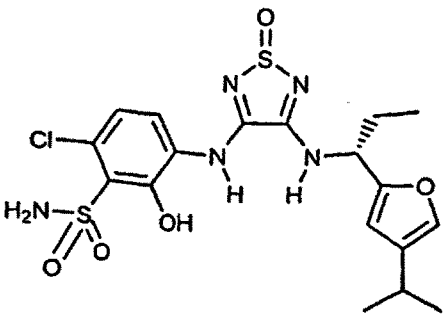
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
372	22.47	75.61	
373	22.1	75.19	
374	22.39	75.19	
375	22.46	75.9	

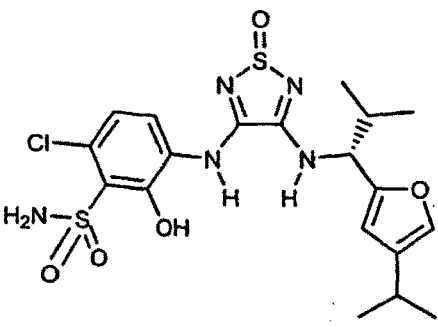
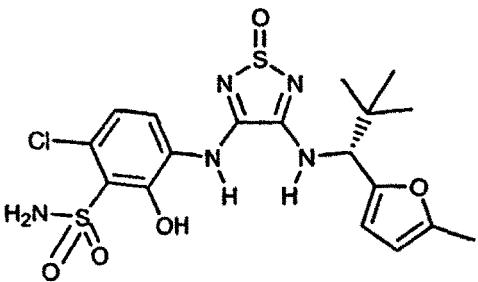
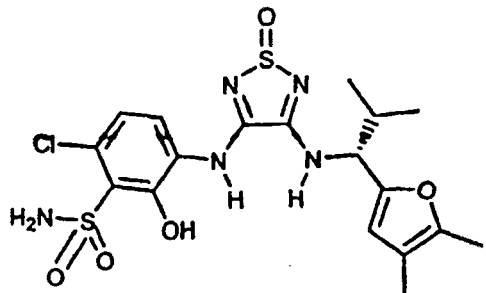
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
376	22.52	75.9	
377	22.52	75.44	
378	22.46	75.10E	
379	22.52	75.10E	

ES 2 321 186 T3

Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
380	22.5	75.9	
381	22.4	75.9	
382	22.39	75.10E	
383	22.46	75.61	

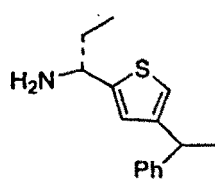
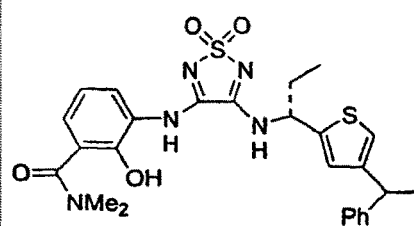
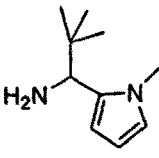
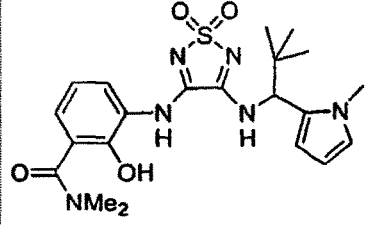
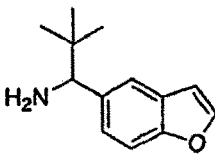
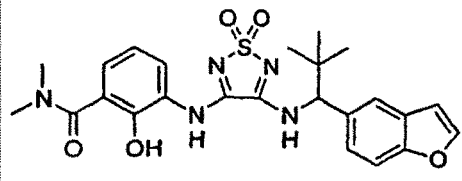
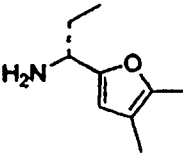
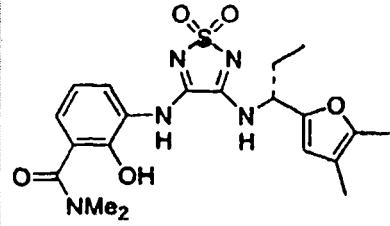
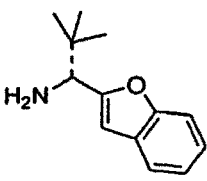
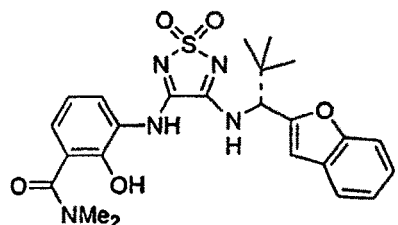
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
384	22.52	75.61	
385	22.5	75.61	
386	22.4	75.61	
387	22.7	75.10E	

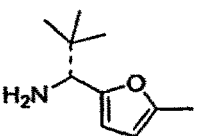
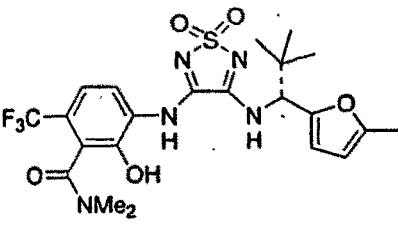
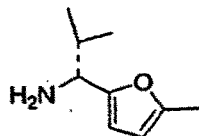
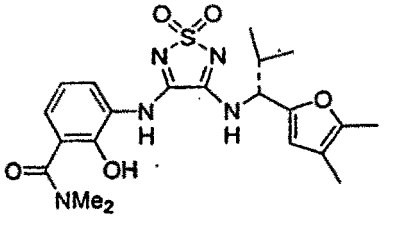
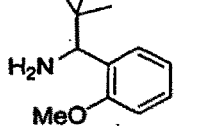
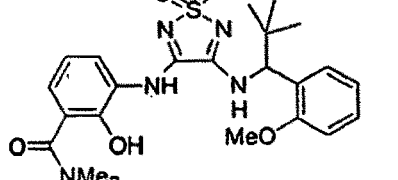
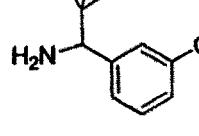
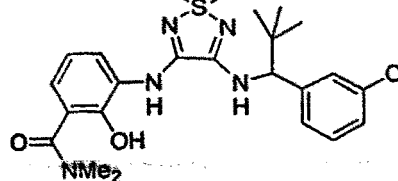
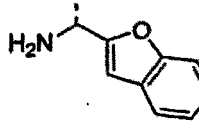
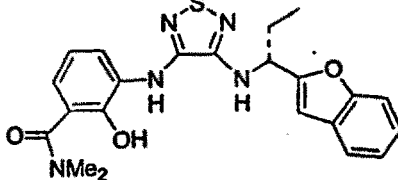
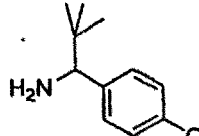
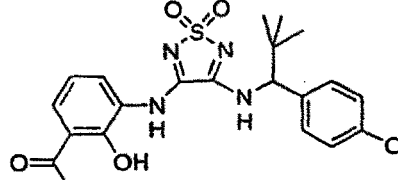
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
388	22.7	75.9	
389	22.22	75.9	
390	22.22	75.44	
391	22.53	75.9	

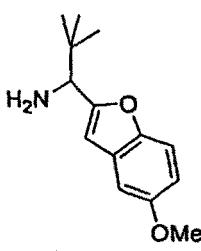
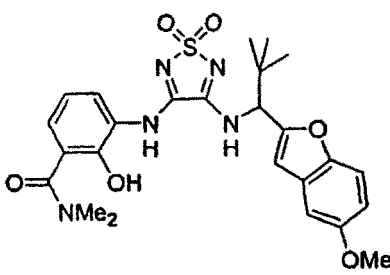
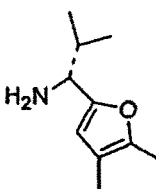
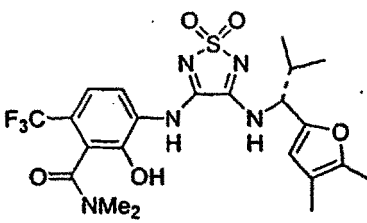
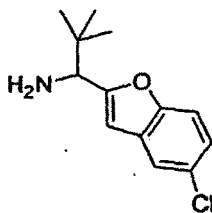
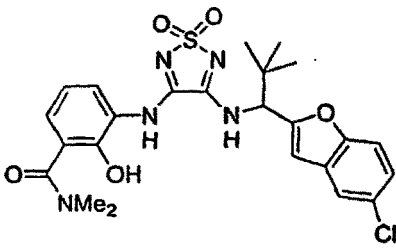
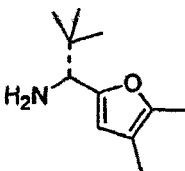
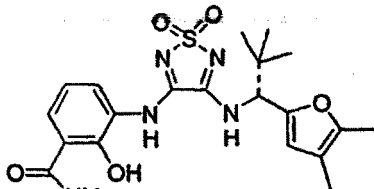
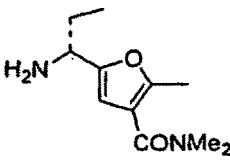
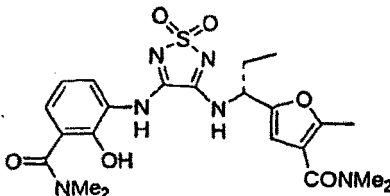
Ej.	Ej. de Prep. (Intermedio de Óxido de tiadiazol)	Ej. de Prep. (Amina)	Producto
392	22.53	75.10E	
393	22.53	75.44	
394	22.53	75.61	

Ejemplos 2001-2113

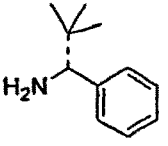
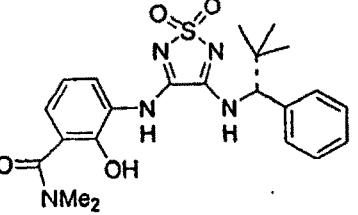
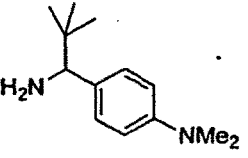
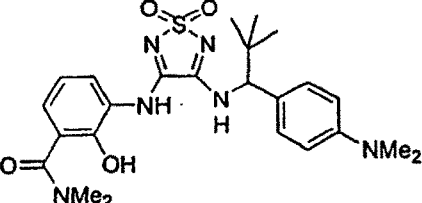
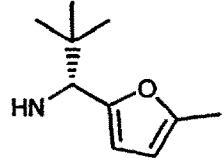
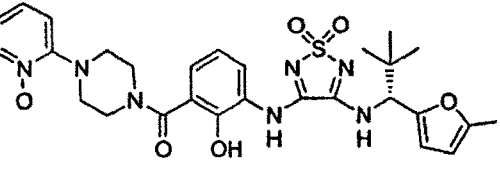
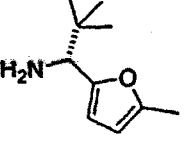
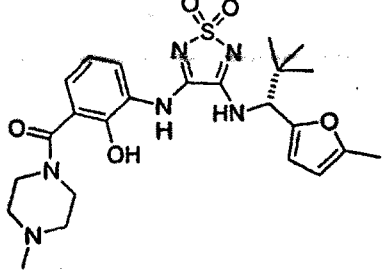
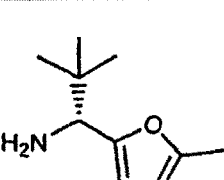
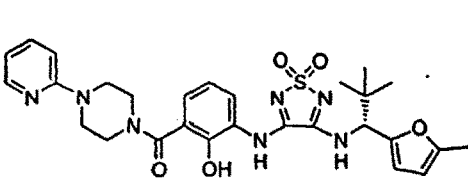
Seguendo un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1 pero utilizando la amina asequible comercialmente o preparada del Ejemplo Preparativo indicado en la Tabla siguiente, se obtuvieron los siguientes productos de dioxido tiadiazol.

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

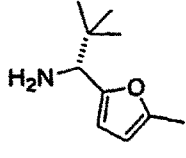
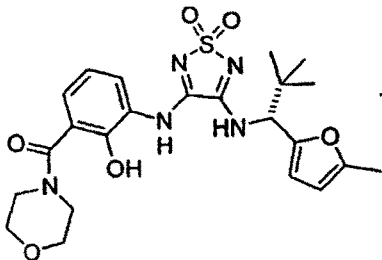
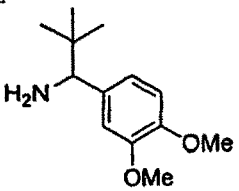
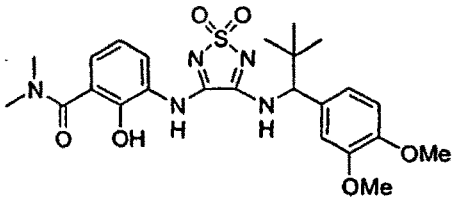
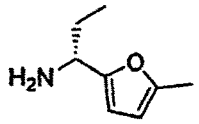
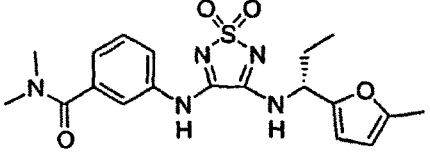
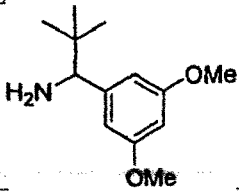
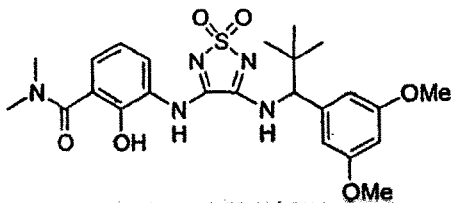
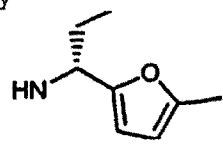
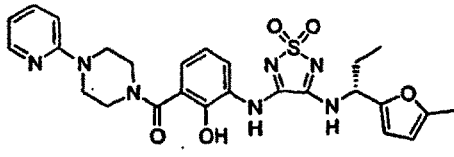
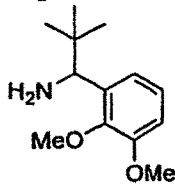
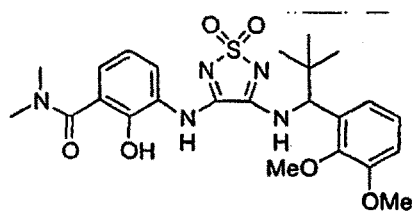
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2006	 y 1203		1. 59% 2. 529,9
2007	 y 22		1. 64% 2. 461,7
2008	 y 22		1. 55% 2. 487,9
2009	 y 22		1. 14% 2. 488,0
2010	 y 22		1. 24% 2. 469,9
2011	 y 22		1. 14% 2. 488,9

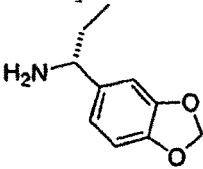
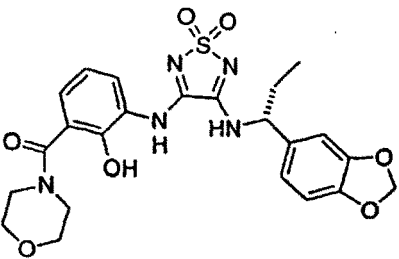
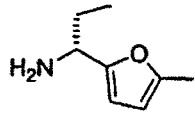
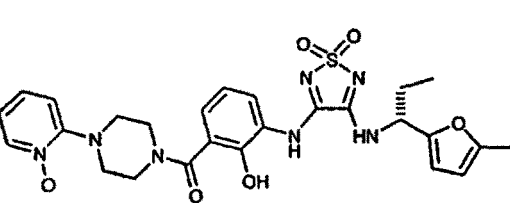
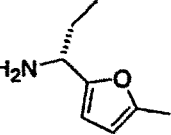
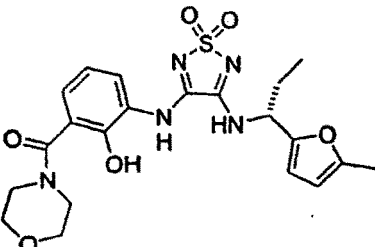
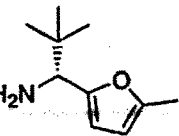
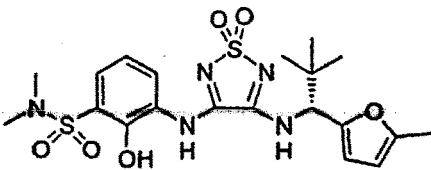
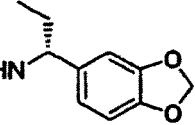
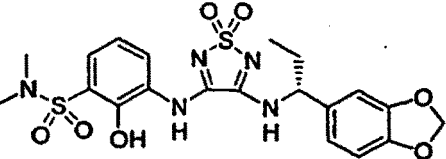
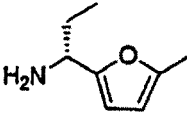
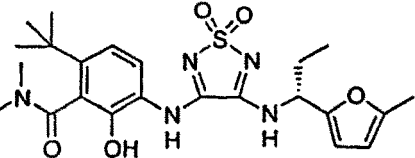
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2012	 Y 22		1. 10% 2. 527,8
2013	 Y 1203		1. 14% 2. 529,8
2014	 Y 22		1. 32% 2. 531,8
2015	 Y 22		1. 6% 2. 498
2016	 Y 22		1. 6% 2. 504,9

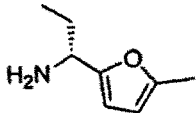
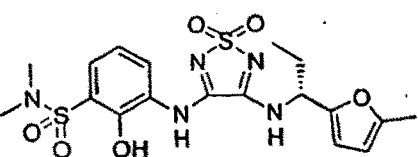
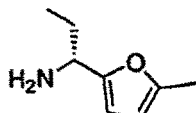
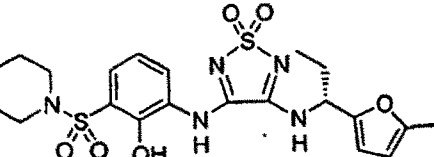
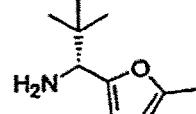
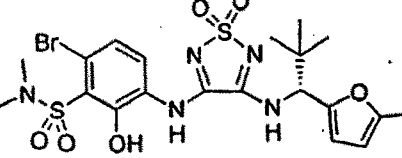
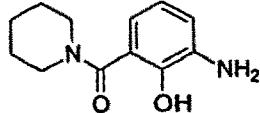
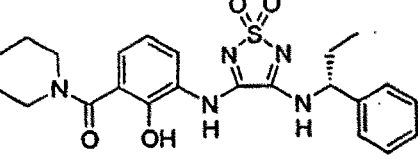
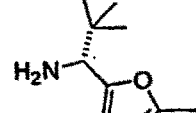
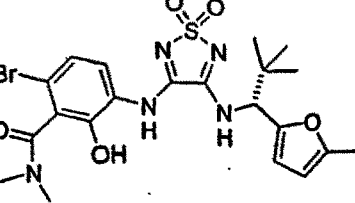
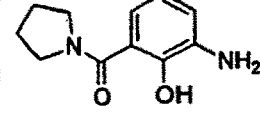
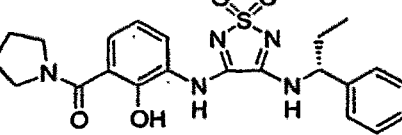
ES 2 321 186 T3

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2017	 y 22		1. 8% 2. 458,2
2018	 y 22	 CF ₃ CO ₂ H	1. 92% 2. 501,0
2019	 y 1224		1. 75% 2. 596,2
2020	 y 1205		1. 33% 2. 517,2
2021	 y 1206		1. 71% 2. 580,2

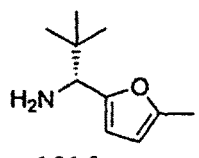
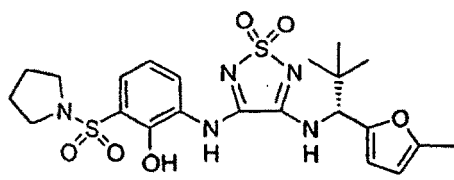
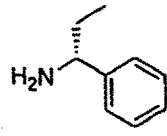
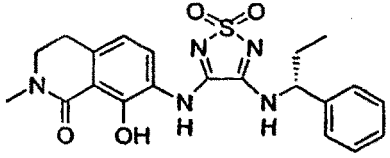
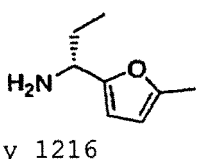
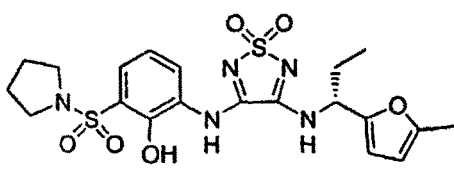
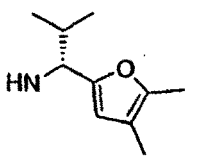
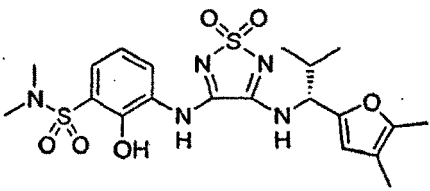
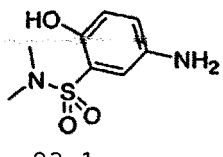
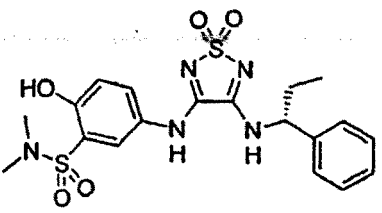
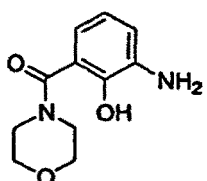
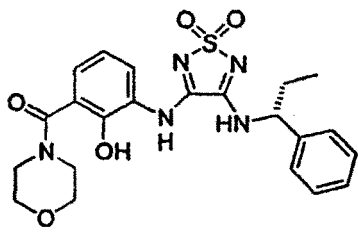
ES 2 321 186 T3

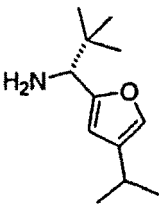
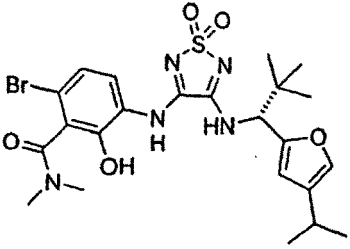
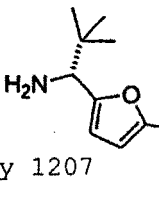
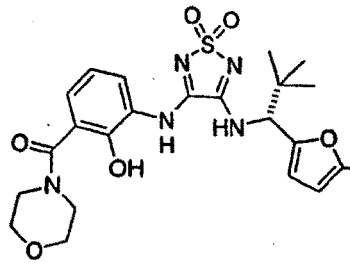
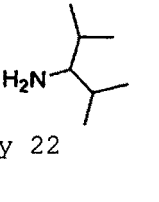
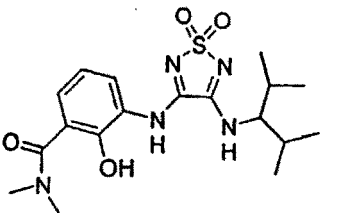
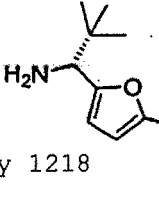
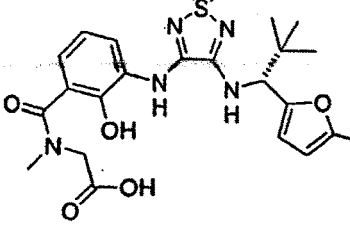
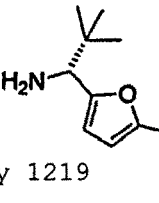
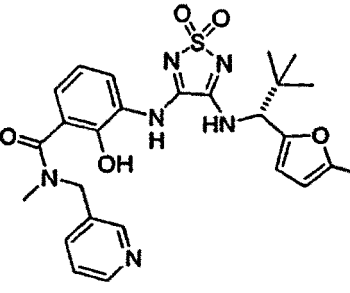
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2022	 y 1207		1. 85% 2. 504,2
2023	22 y 		1. 92% 2. 518,2
2024	22 y 		1. 69% 2. 418,1
2025	22 y 		1. 86% 2. 518,2
2026	1206 y 		1. 75% 2. 552,2
2027	22 y 		1. 83% 2. 518,2

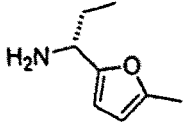
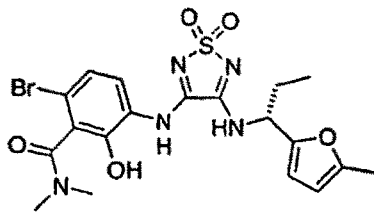
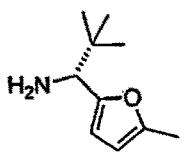
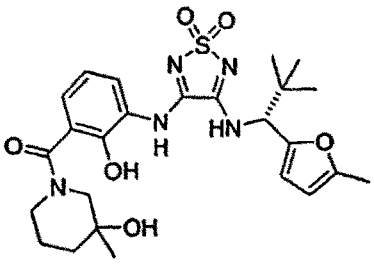
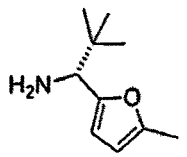
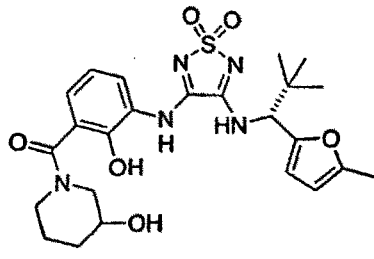
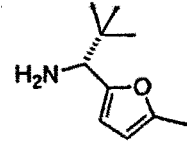
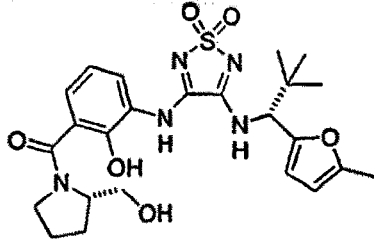
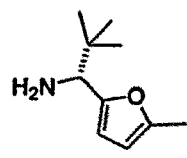
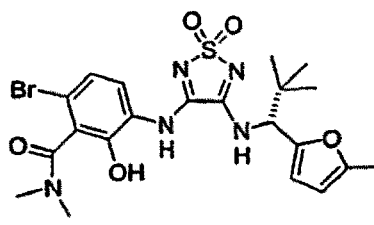
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2028	1207 y 		1. 79% 2. 516,1
2029	1224 y 		1. 75% 2. 568,2
2031	 y 1207		1. 92% 2. 476,1
2032	 y 1209		1. 39% 2. 497,7
2033	 y 1209		1. 46% 2. 509,8
2034	y 1210 		1. 89% 2. 489,9

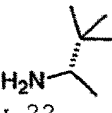
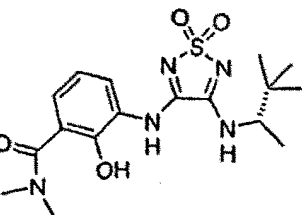
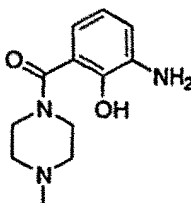
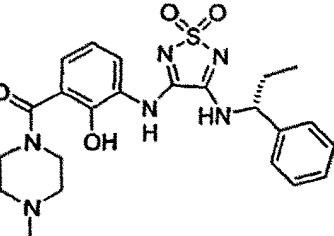
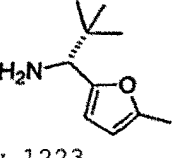
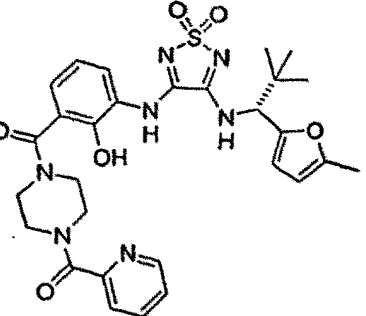
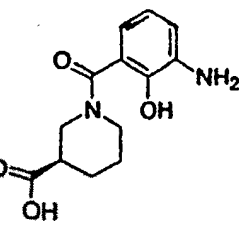
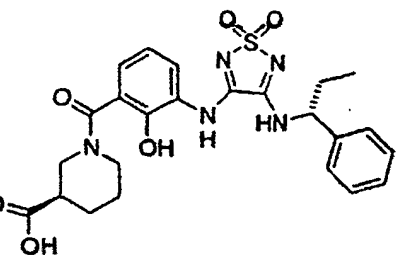
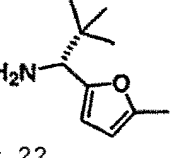
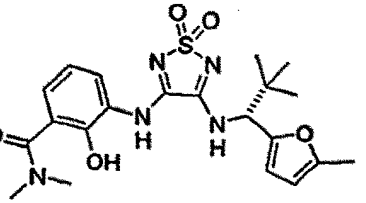
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2035	 y 1209		1. 13% 2. 469,6
2036	 y 1211		1. 36% 2. 509,5
2037	 y 1212		1. 48% 2. 577,7
2038	 y 23,1		1. 12% 2. 470,0
2039	 y 23,8		1. 1% 2. 539,8
2040	 y 23,1		1. 19% 2. 456,0

ES 2 321 186 T3

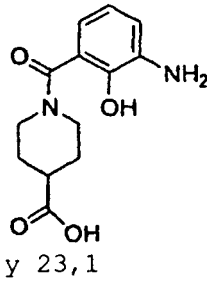
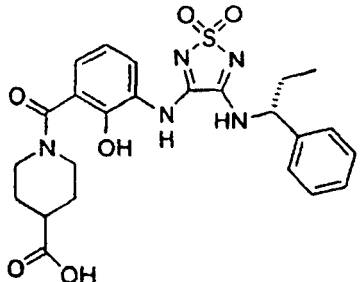
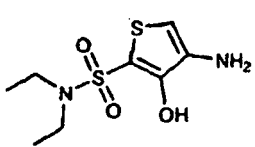
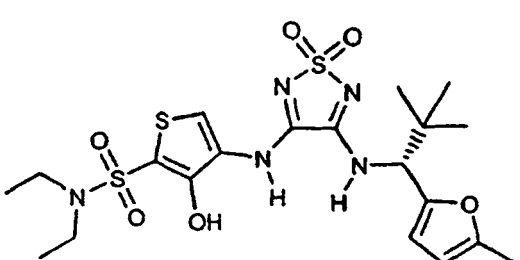
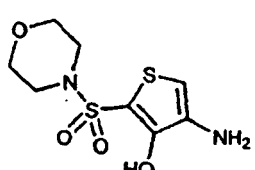
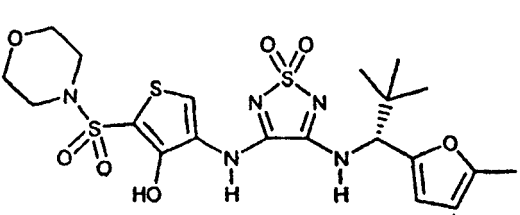
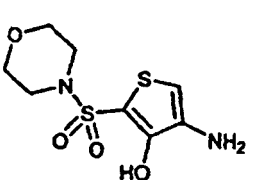
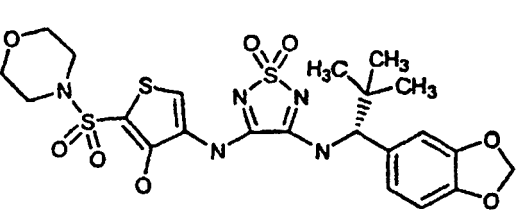
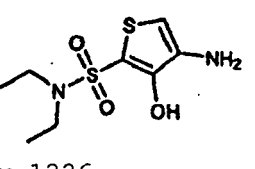
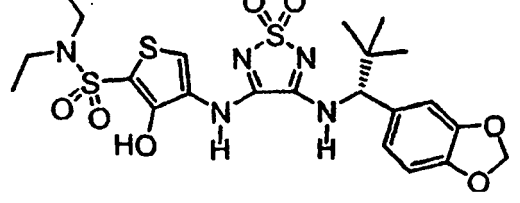
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2041	 y 1216		1. 73% 2. 523,7
2042	 y 1217		1. 23% 2. 442,0
2043	 y 1216		1. 38% 2. 495,6
2044	 y 1209		1. 25% 2. 497,6
2045	 y 23,1		1. 4% 2. 466,0
2046	 y 23,1		1. 33% 2. 471,9

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

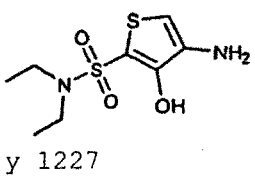
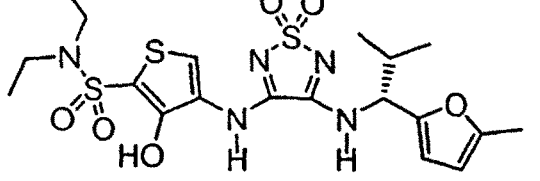
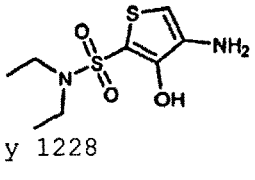
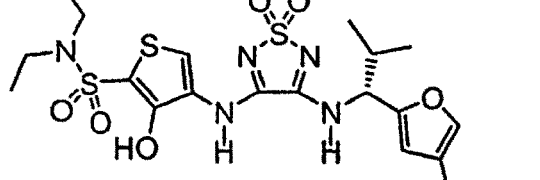
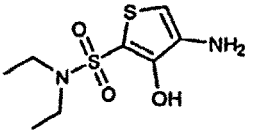
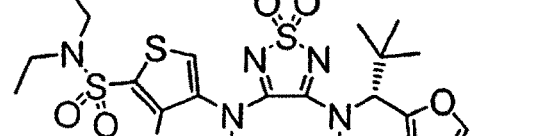
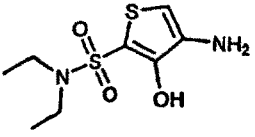
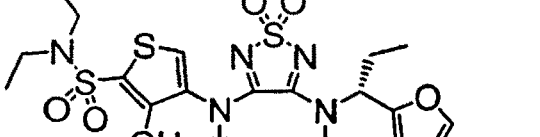
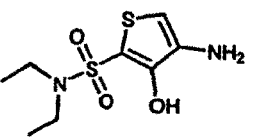
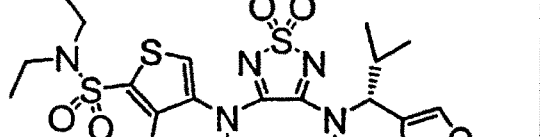
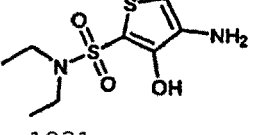
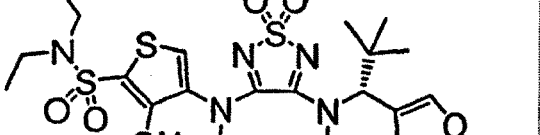
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendimiento (%) 2. (M+1) ⁺
2053	 y 23, 8		1. 22% 2. 511,6
2054	 y 1220		1. 55% 2. 531,9
2055	 y 1221		1. 46% 2. 517,9
2056	 y 1222		1. 38% 2. 517,9
2057	 y 23, 8		1. 1% 2. 539,8

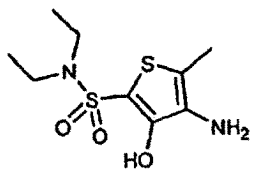
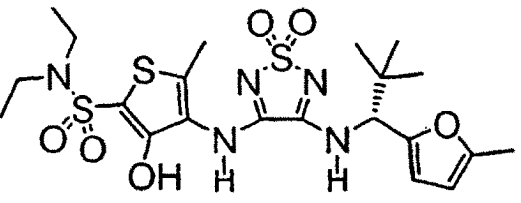
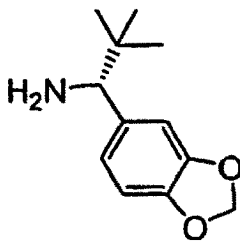
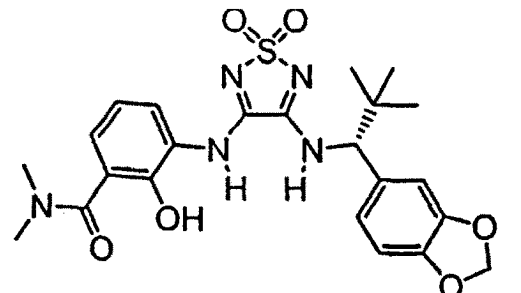
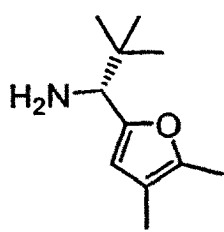
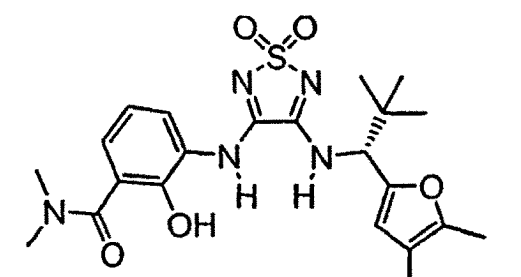
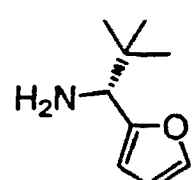
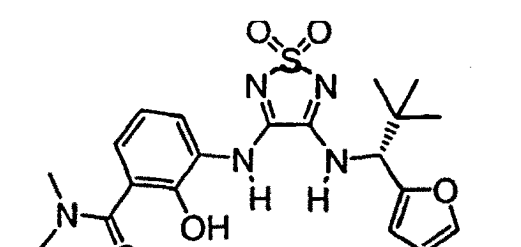
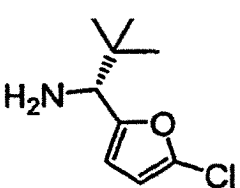
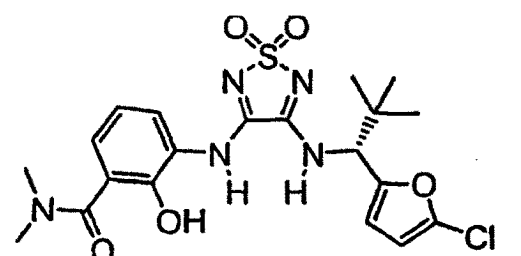
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2058	 y 22		1. 23% 2. 396,0
2059	 y 1205		1. 41% 2. 485,0
2060	 y 1223		1. 55% 2. 608,0
2062	 y 23,1		1. 11% 2. 513,9
2063	 y 22		1. 5% 2. 461,7

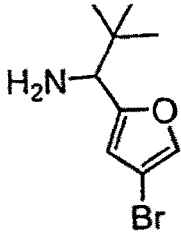
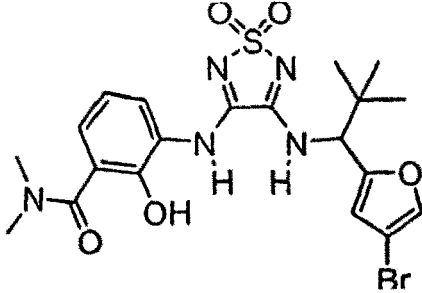
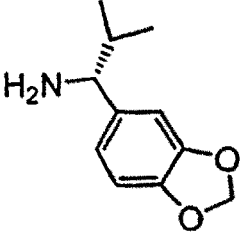
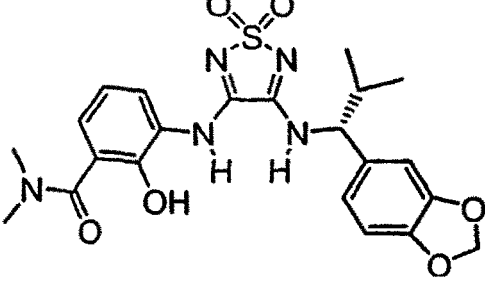
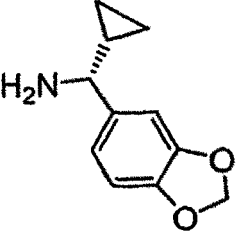
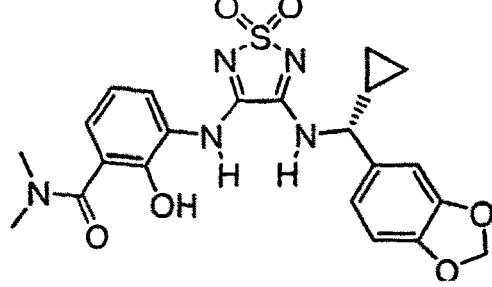
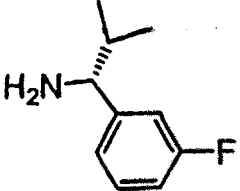
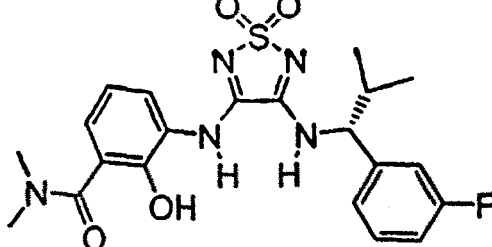
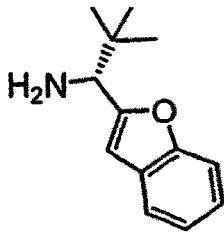
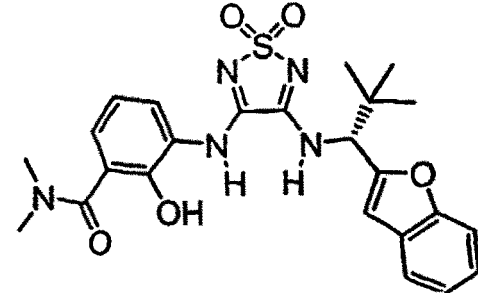
ES 2 321 186 T3

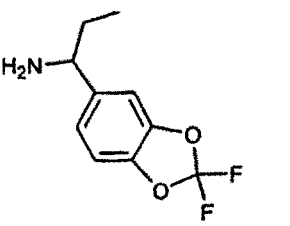
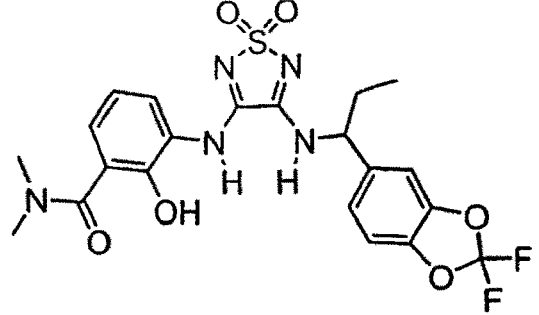
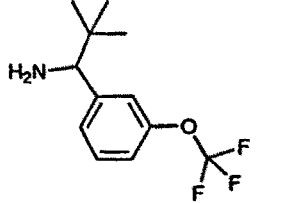
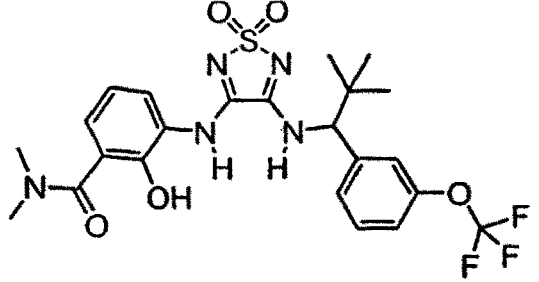
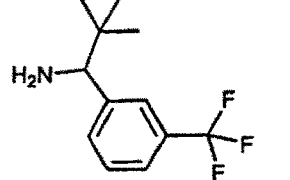
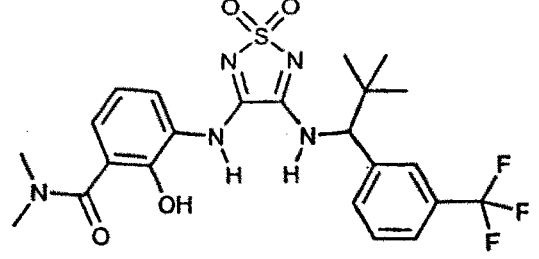
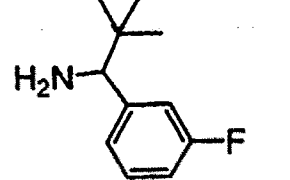
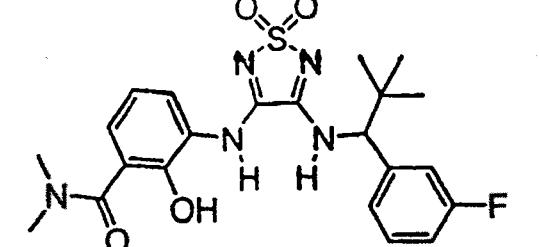
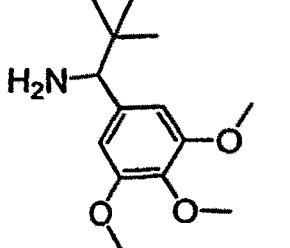
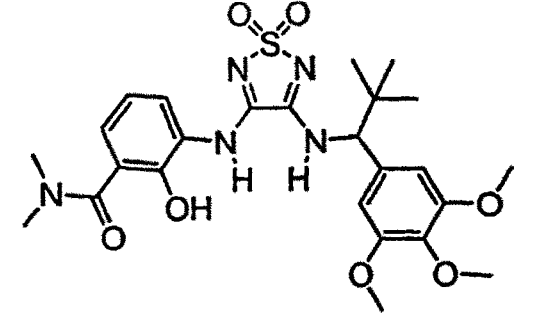
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2064	 <p>y 23,1</p>		<p>1. 21%</p> <p>2. 514,0</p>
2065	 <p>y 1225</p>		<p>1. 41%</p> <p>2. 532</p>
2066	 <p>y 1225</p>		<p>1. 48%</p> <p>2. 546</p>
2067	 <p>y 1226</p>		<p>1. 23%</p> <p>2. 586</p>
2068	 <p>y 1226</p>		<p>1. 58%</p> <p>2. 572</p>

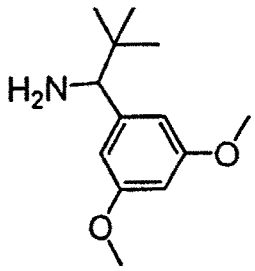
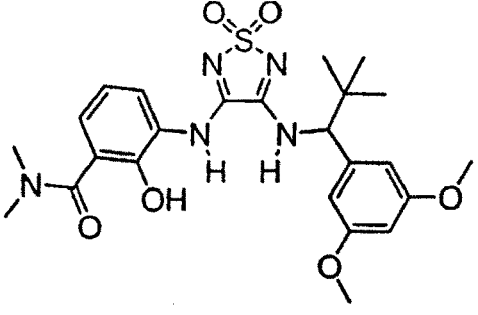
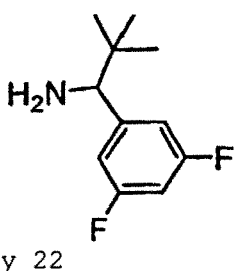
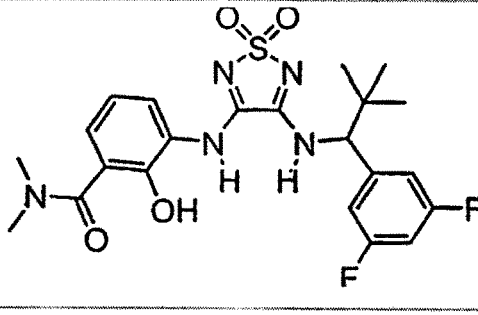
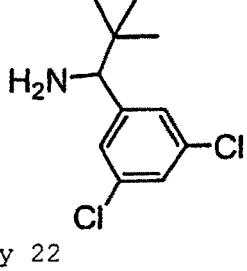
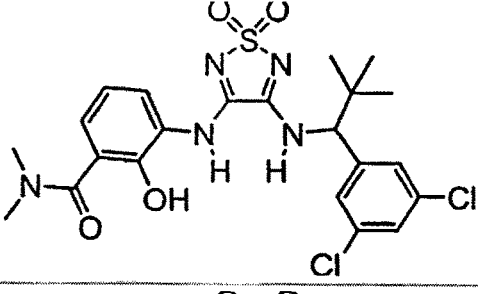
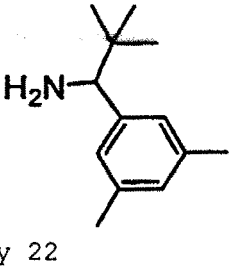
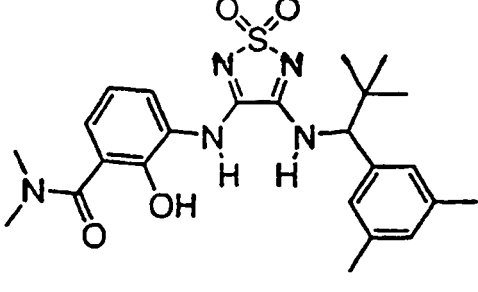
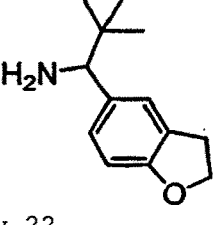
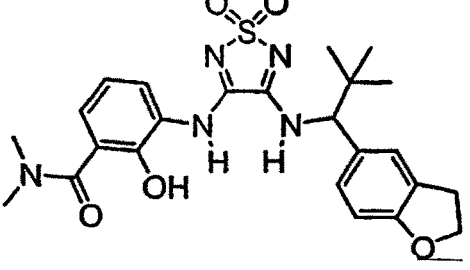
ES 2 321 186 T3

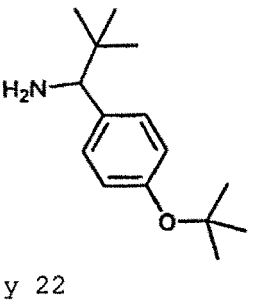
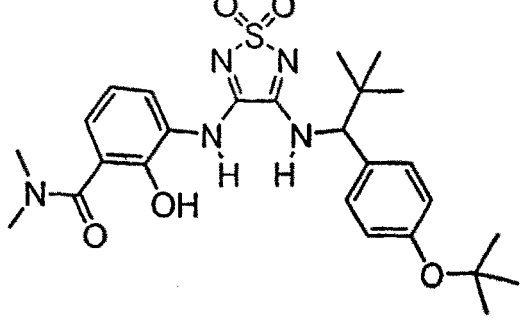
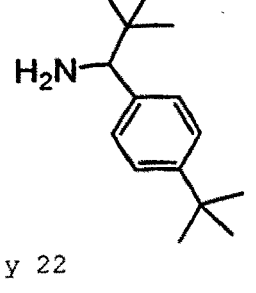
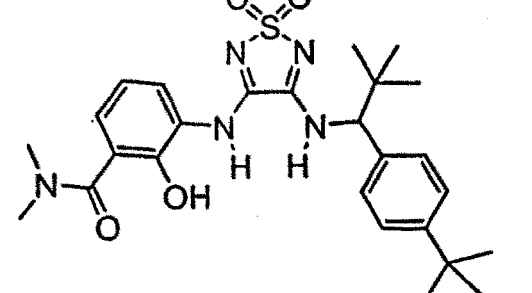
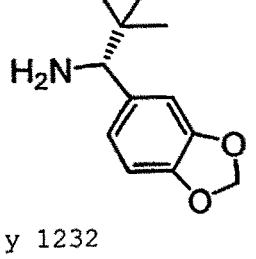
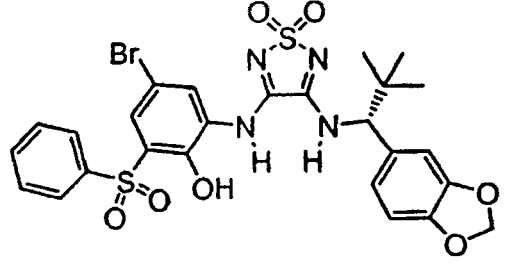
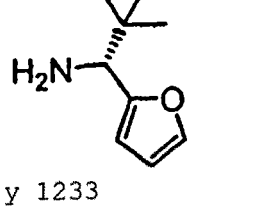
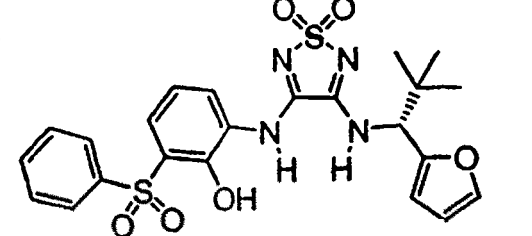
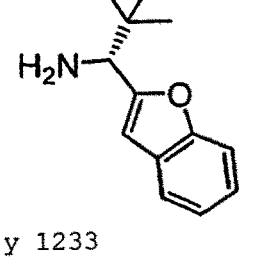
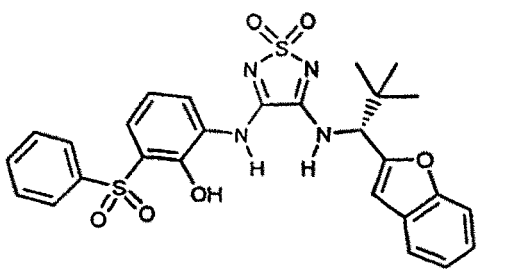
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2069	 y 1227		1. 43% 2. 518
2070	 y 1228		1. 28% 2. 560
2071	 y 1229		1. 69% 2. 518
2072	 y 23, 7		1. 27% 2. 532
2073	 y 1230		1. 23% 2. 504
2074	 y 1231		1. 44% 2. 518

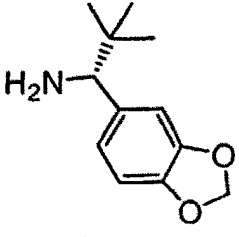
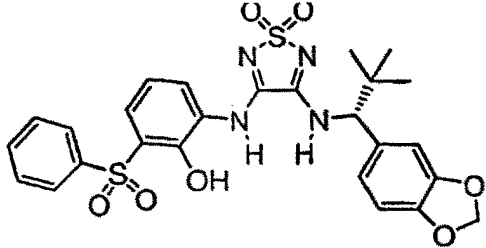
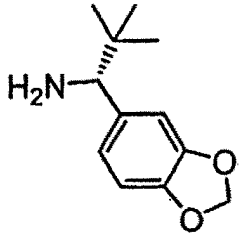
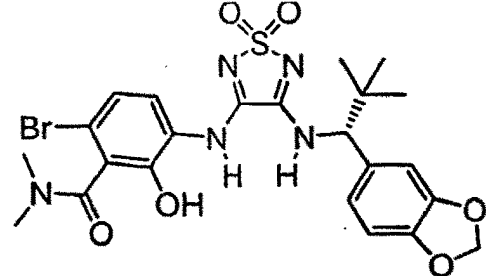
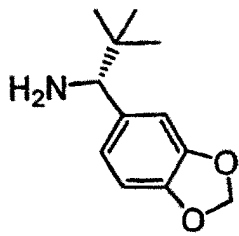
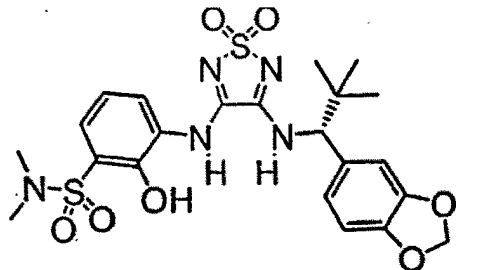
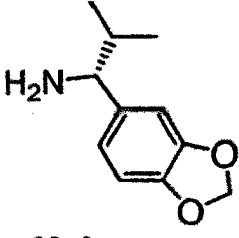
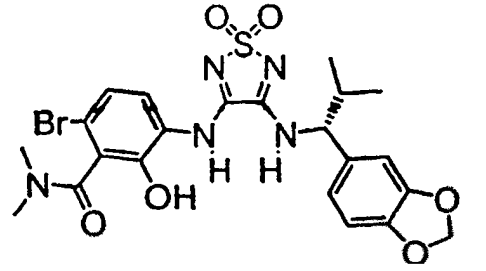
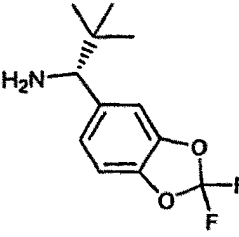
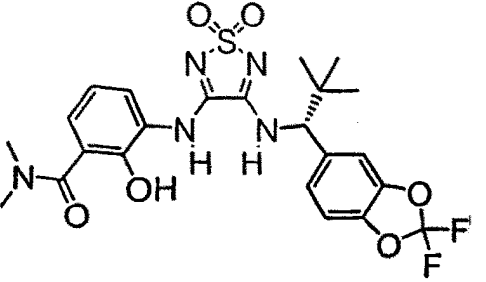
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2075	 y 1225		1. 48% 2. 546
2076	 y 22		1. 48% 2. 502
2077	 y 22		1. 24% 2. 476
2078	 y 22		1. 22% 2. 448
2079	 y 22		1, 28% 2, 482

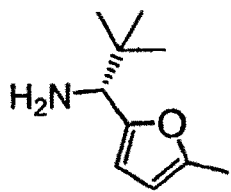
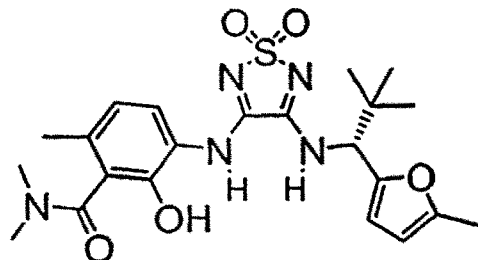
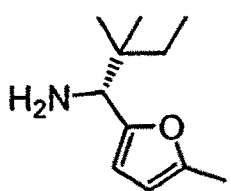
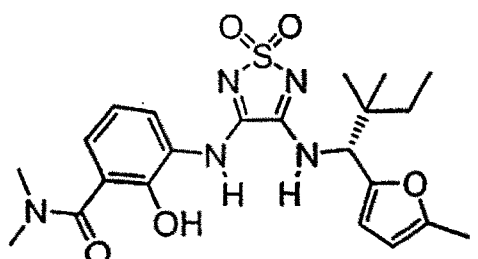
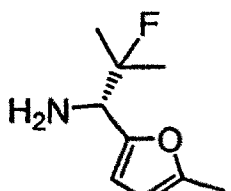
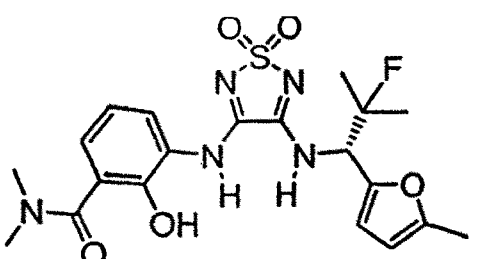
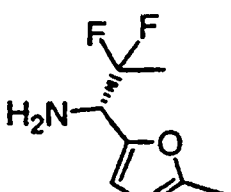
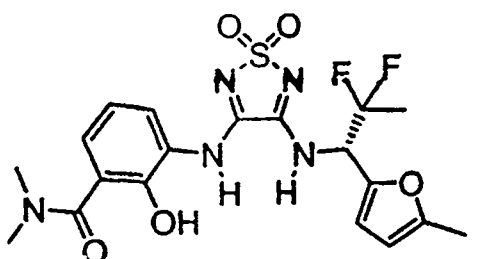
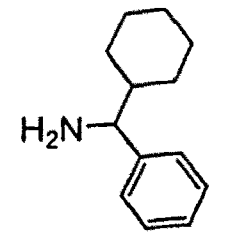
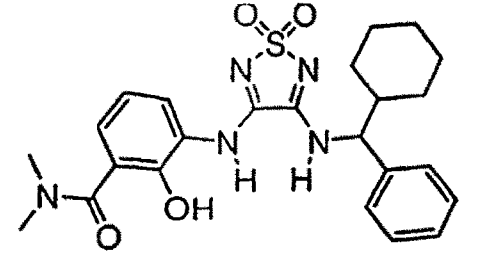
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2080	 y 22		1. 38% 2. 528
2081	 y 22		1. 27% 2. 488
2082	 y 22		1. 29% 2. 486
2083	 y 22		1. 36% 2. 462
2084	 y 22		1. 40% 2. 498

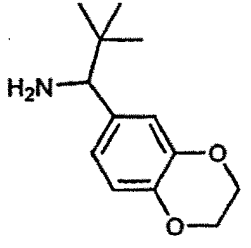
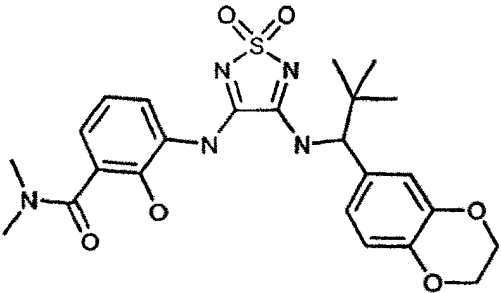
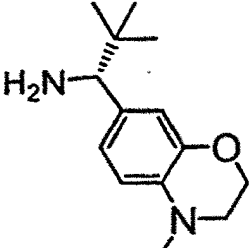
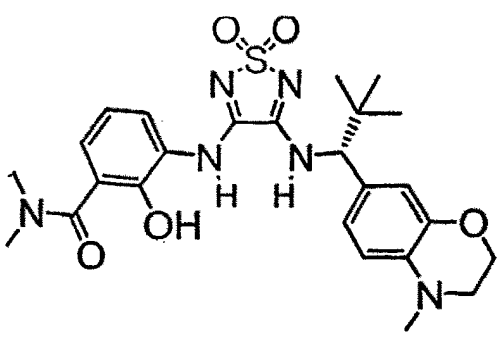
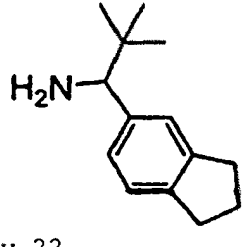
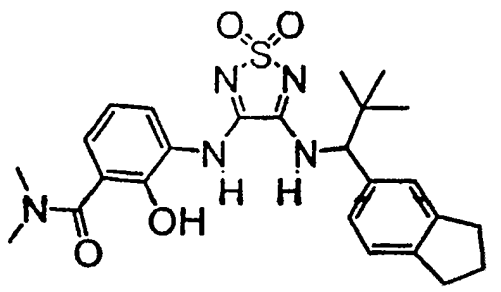
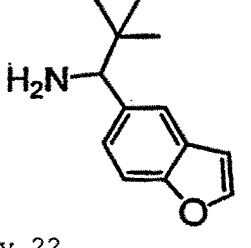
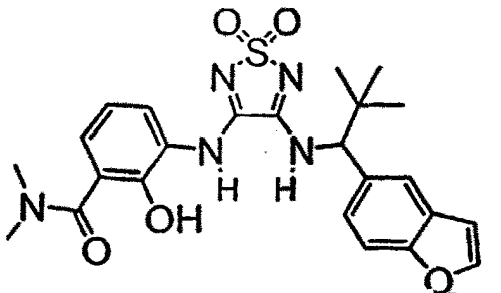
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2085	 <p>y 22</p>		<p>1. 67% 2. 510</p>
2086	 <p>y 22</p>		<p>1. 71% 2. 542</p>
2087	 <p>y 22</p>		<p>1. 58% 2. 526</p>
2088	 <p>y 22</p>		<p>1. 70% 2. 476</p>
2089	 <p>y 22</p>		<p>1. 42% 2. 548</p>

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

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2095	 <p>y 22</p>		<p>1. 38% 2. 530</p>
2096	 <p>y 22</p>		<p>1. 21% 2. 514</p>
2097	 <p>y 1232</p>		<p>1. 13% 2. 649</p>
2098	 <p>y 1233</p>		<p>1. 49% 2. 517</p>
2099	 <p>y 1233</p>		<p>1. 22% 2. 567</p>

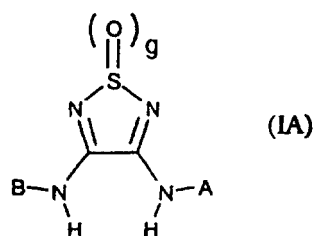
Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2100	 y 1233		1. 40% 2. 571
2101	 y 23,8		1. 15% 2. 582
2102	 y 1209		1. 15% 2. 538
2103	 y 23,8		1. 9% 2. 568
2104	 y 22		1. 29% 2. 538

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	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

Ej.	Amina y Ej. de Prep. de intermedio	Producto	1. Rendi- miento (%) 2. (M+1) ⁺
2110	 y 22		1. 24% 2. 480
2111	 y 22		1. 17% 2. 516
2112	 y 22		1. 22% 2. 498
2113	 y 22		1. 30% 2. 516

REIVINDICACIONES

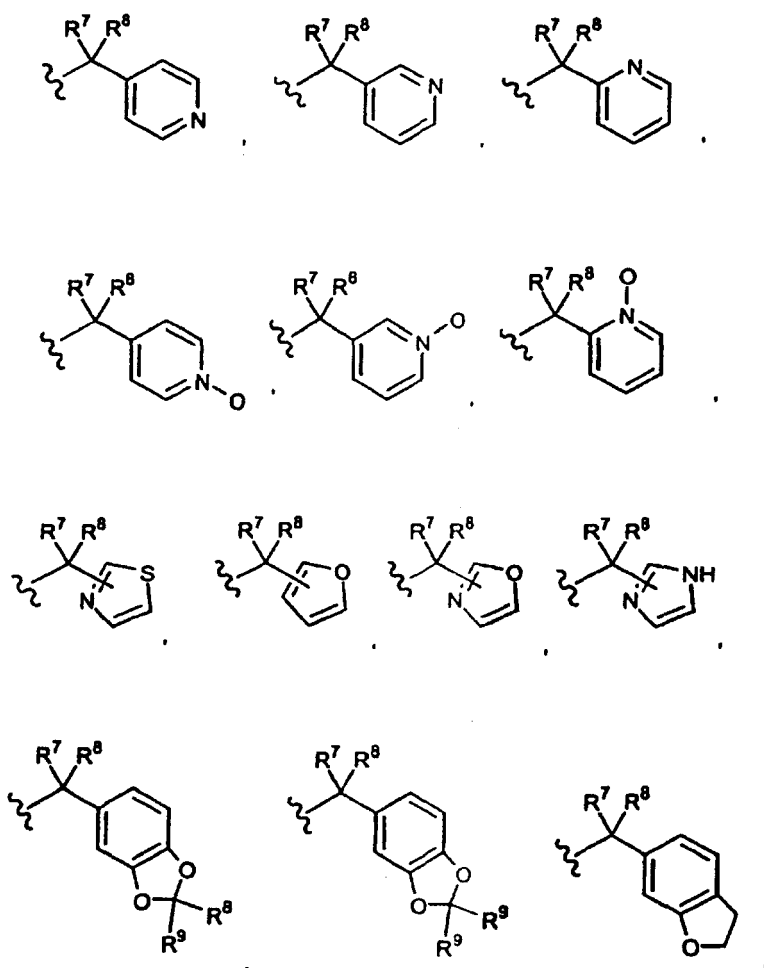
1. Un compuesto de la fórmula:

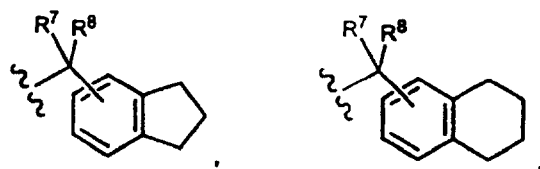
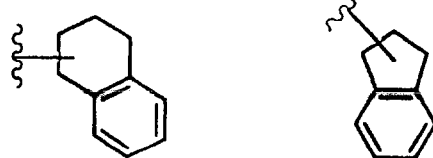
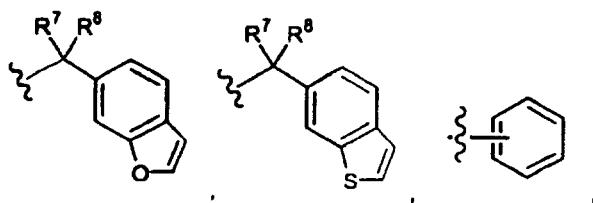
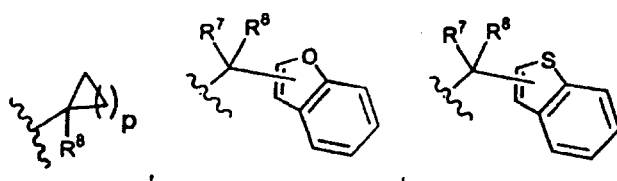
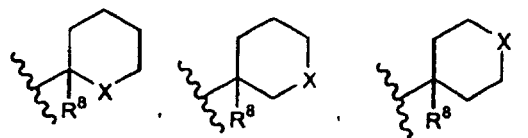
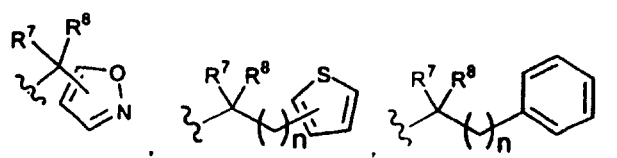


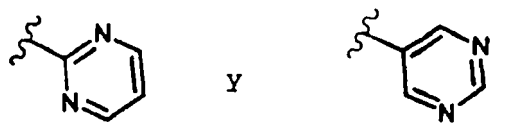
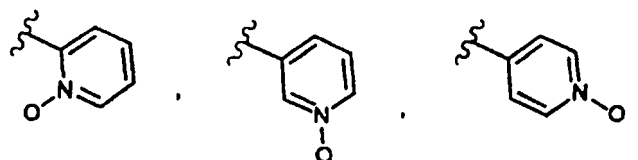
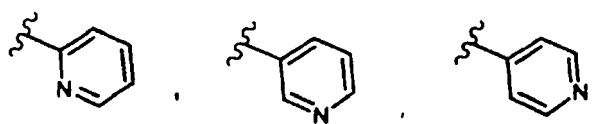
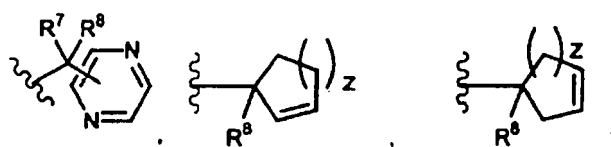
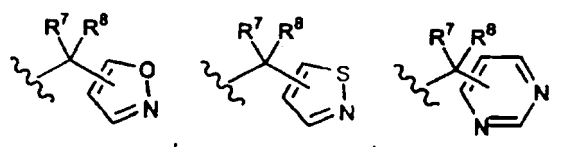
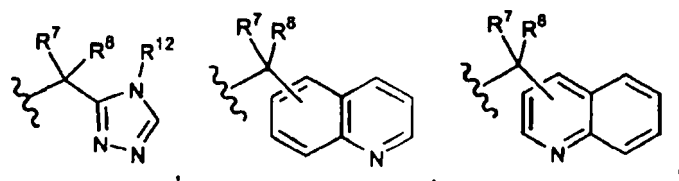
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, donde:

A se selecciona del grupo que consiste en:

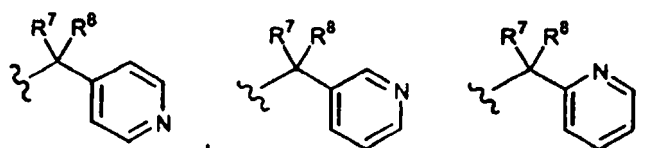
(1)

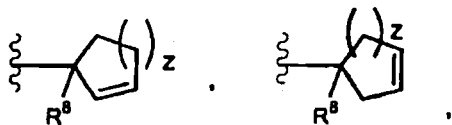
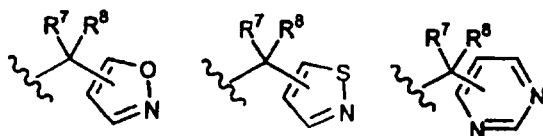
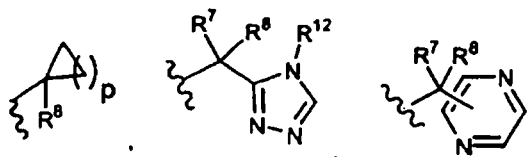
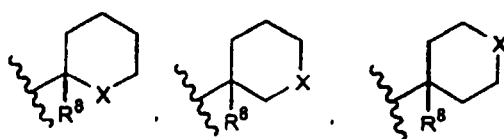
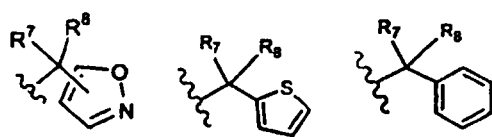
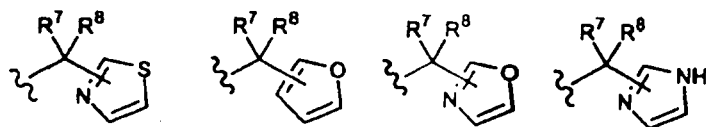
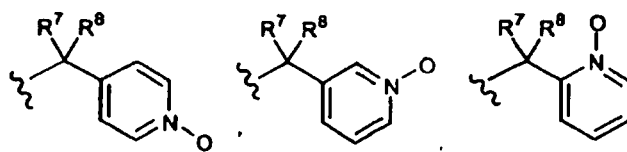


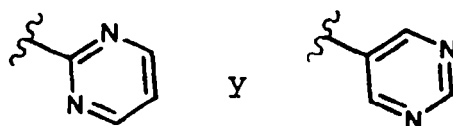
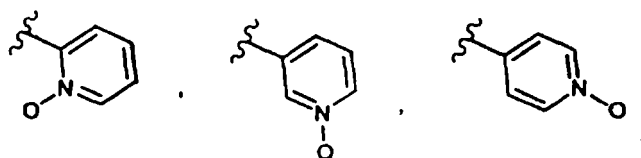
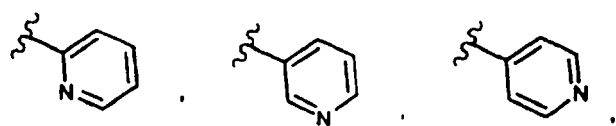




(2)

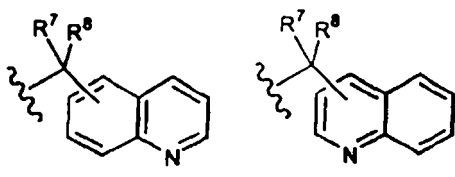
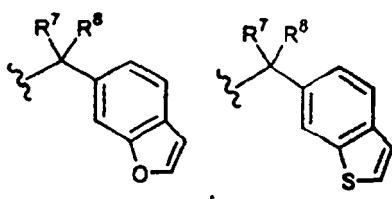
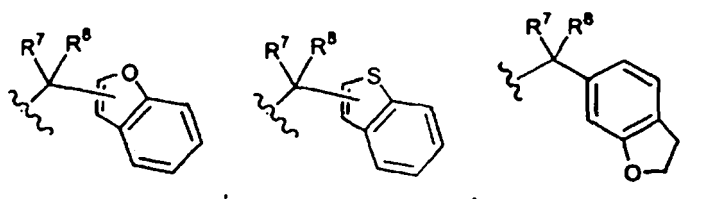


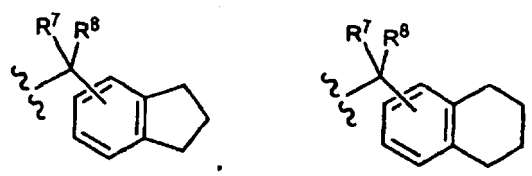
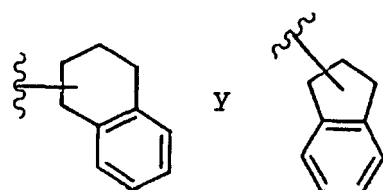




donde los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

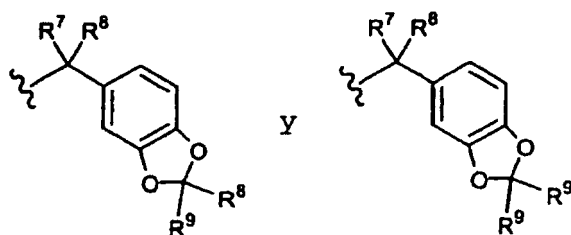
(3)





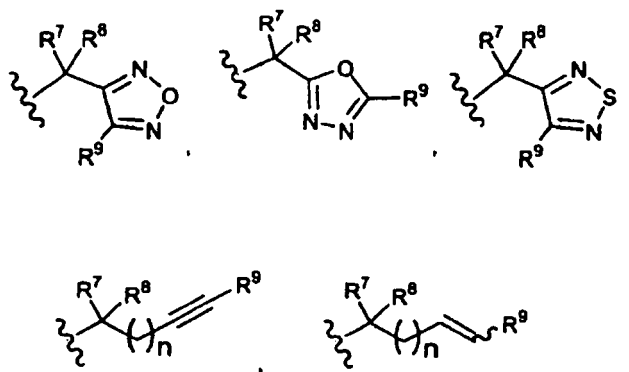
donde uno o ambos de los anillos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ;

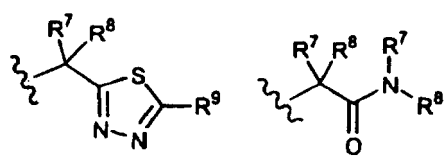
(4)



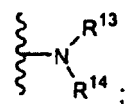
donde los anillos fenílicos anteriores de dichos grupos A están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ; y

(5)

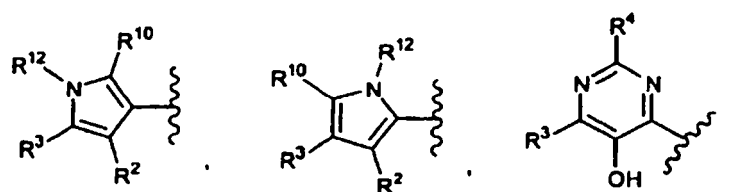
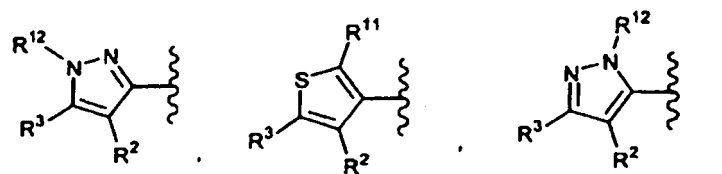
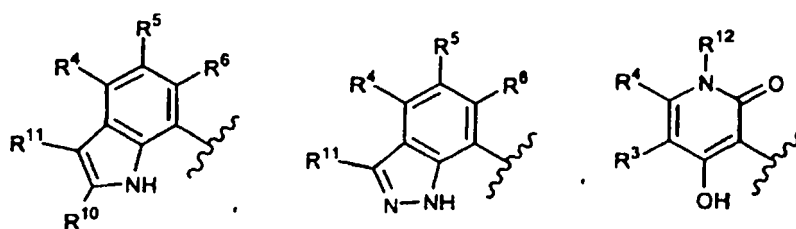
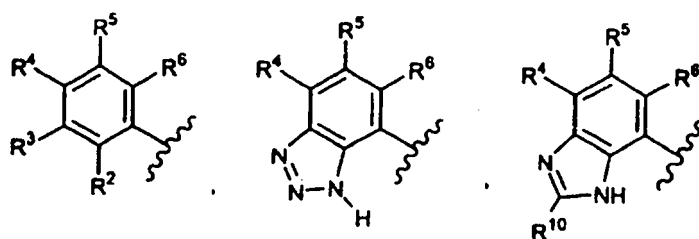


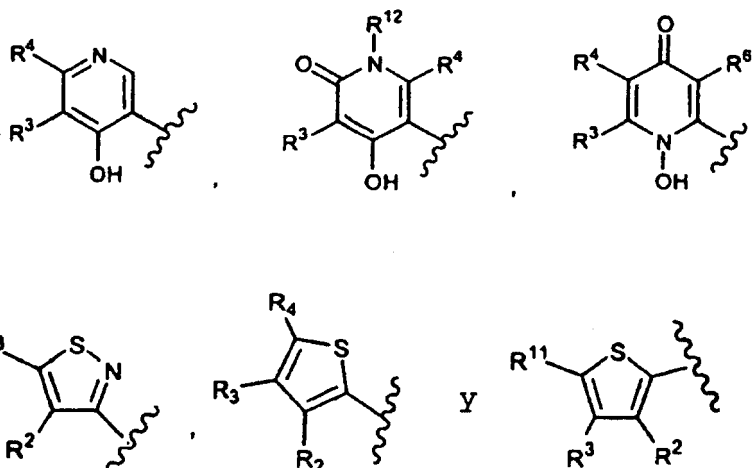


Y



B se selecciona del grupo que consiste en





n es de 0 a 6;

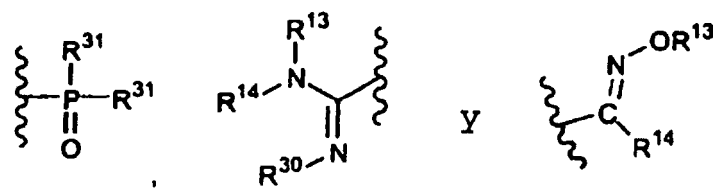
p es de 1 a 5;

X es O, NR^{18} , o S;

Z es de 1 a 3;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}$, R^{14} , $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$, 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 R^9 ;

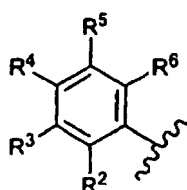
cada R^3 y R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo sustituido con 1 a 4 grupos alquilo donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, cicloalquilo no sustituido, cicloalquilo sustituido con 1 a 4 grupos alquilo, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido,



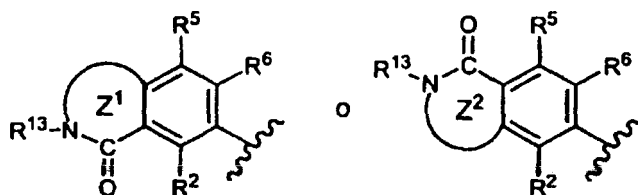
donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo arilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ; y

donde hay de 1 a 6 sustituyentes en dicho grupo heteroarilo sustituido y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: grupos R^9 ; o

R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos en el sustituyente fenílico B



forman un anillo fusionado de la fórmula:



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 NR^{18} ; 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, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halógeno, y un grupo heterocicloalqueno;

cada R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, 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 R^9 ; 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 R^9 ;

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, $-CO_2R^{13}$, $-CONR^{13}R^{14}$, alquino, alqueno, y cicloalqueno; y donde hay uno o más sustituyentes en dichos grupos R^7 y R^8 sustituidos, donde cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- a) halógeno,
- b) $-CF_3$,
- c) $-COR^{13}$,
- d) $-OR^{13}$,
- e) $-NR^{13}R^{14}$,
- f) $-NO_2$,
- g) $-CN$,
- h) $-SO_2OR^{13}$,
- i) $-Si(\text{alquilo})_3$, donde cada alquilo se selecciona independientemente,
- j) $-Si(\text{arilo})_3$, donde cada arilo se selecciona independientemente,
- k) $-Si(R^{13})_2R^{14}Si$, donde cada R^{13} se selecciona independientemente,
- l) $-CO_2R^{13}$,
- m) $-C(O)NR^{13}R^{14}$,
- n) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- o) $-SO_2R^{13}$,
- p) $-OC(O)R^{13}$,
- q) $-OC(O)NR^{13}R^{14}$,
- r) $-NR^{13}C(O)R^{14}$, y,

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);

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) $-\text{R}^{13}$,

b) halógeno,

c) $-\text{CF}_3$,

d) $-\text{COR}^{13}$,

e) $-\text{OR}^{13}$,

f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

g) $-\text{NO}_2$,

h) $-\text{CN}$,

i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

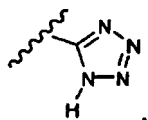
k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,

m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

o)



p) alquilo sustituido con uno o más grupos $-\text{OH}$,

q) alquilo sustituido con uno o más grupos $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, y

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$;

cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste en R^{13} , halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ y ciano;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, 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 ;

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, $-\text{N}(\text{R}^{40})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, halógeno, y $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$;

R^{13} y R^{14} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos en los grupos $-C(O)NR^{13}R^{14}$ y $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 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 R^{13} y R^{14} ciclados sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, amino, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, halógeno, y un grupo heterocicloalqueno;

cada R^{15} y R^{16} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo y heteroarilo;

R^{17} se selecciona del grupo que consiste en: $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ arilo, $-SO_2$ cicloalquilo, y $-SO_2$ heteroarilo;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ y $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

cada R^{19} y R^{20} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, arilo y heteroarilo;

R^{30} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, o $-SO_2R^{15}$ siempre que R^{15} no sea H;

cada R^{31} 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 R^{31} sustituidos y cada sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno y $-CF_3$;

cada R^{40} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo y cicloalquilo;

g es 1 o 2; y

t es 0, 1 o 2;

y donde:

“alquilo” significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

“alqueno” 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;

“alquino” 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;

“cicloalquilo” significa anillos carbocíclicos saturados que tienen de 3 a 10 átomos de carbono, y que tienen de uno a tres anillos;

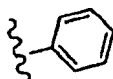
“cicloalqueno” significa un sistema anular mono o multicíclico no-aromático que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, y que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono;

“heterociclilo” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” 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

“heteroarilo” significa un sistema anular monocíclico o multicíclico aromático que comprende de 5 a 14 átomos anulares, donde uno o más de los átomos anulares es un elemento distinto de carbono.

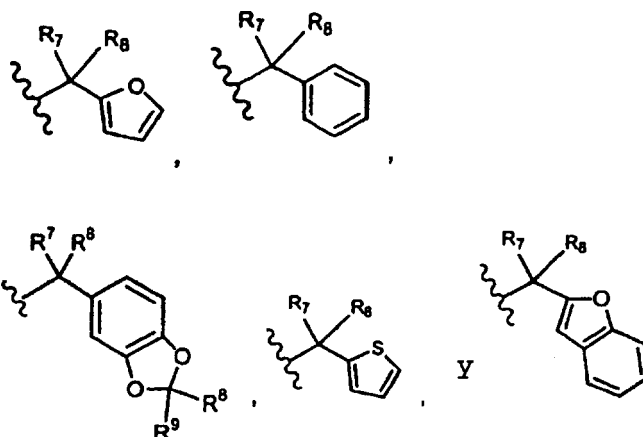
2. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde A se selecciona del grupo que consiste en:

(1)



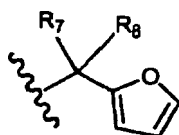
no sustituido; y

(2)



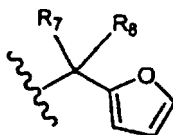
no sustituidos o sustituidos;

3. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A es:



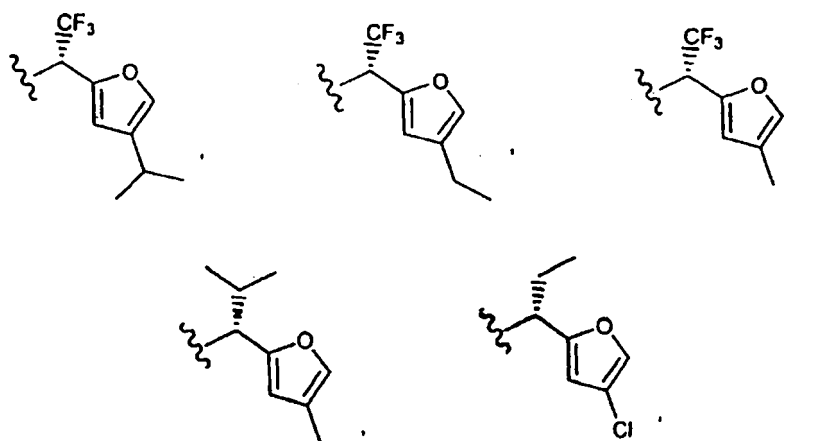
donde el anillo de furano no está sustituido o está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo donde cada grupo alquilo se selecciona independientemente, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{CF}_3$, alquilo y cicloalquilo, y R^8 es H.

4. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A es:

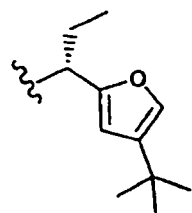
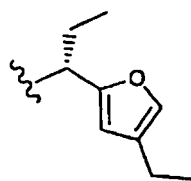
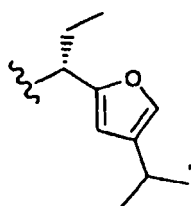


donde el anillo de furano está sustituido con 1 o 2 grupos alquilo seleccionado independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo, R^7 se selecciona del grupo que consiste en: etilo, isopropilo y t-butilo, y R^8 es H.

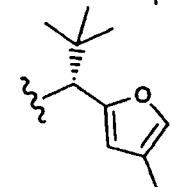
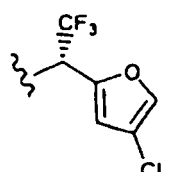
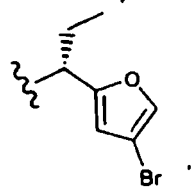
5. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde A se selecciona del grupo que consiste en:



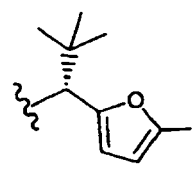
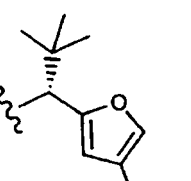
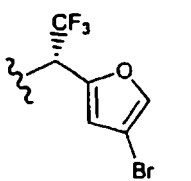
5



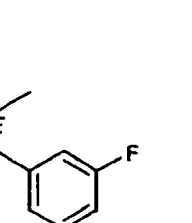
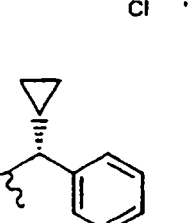
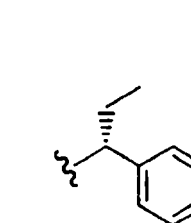
10



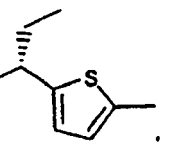
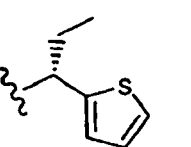
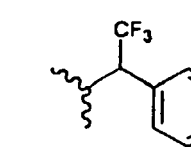
15



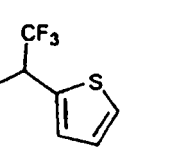
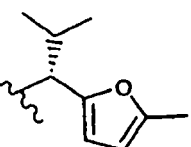
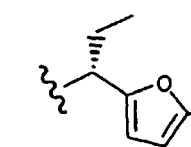
20



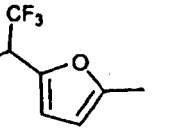
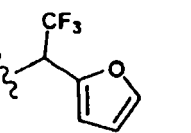
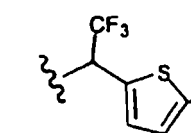
30



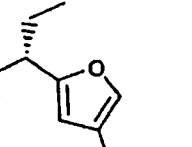
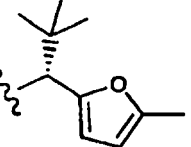
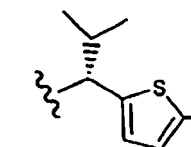
35



40



45

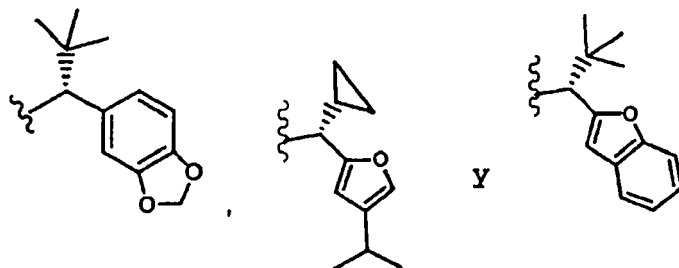
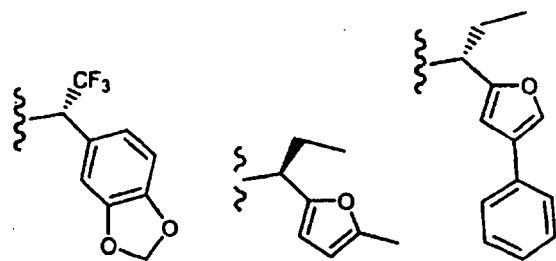
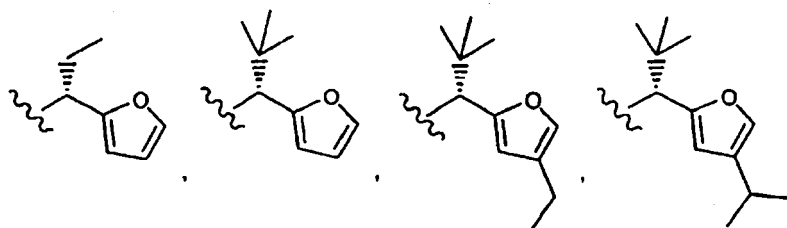
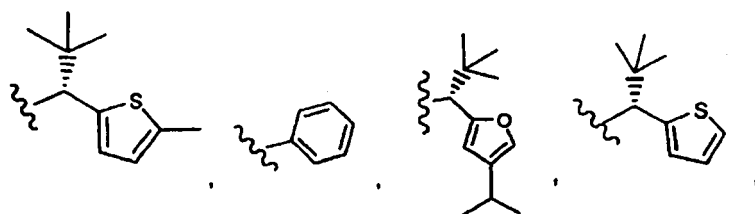
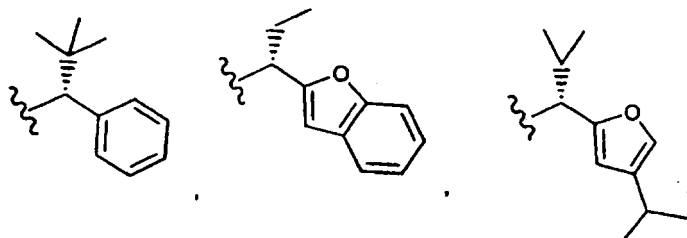
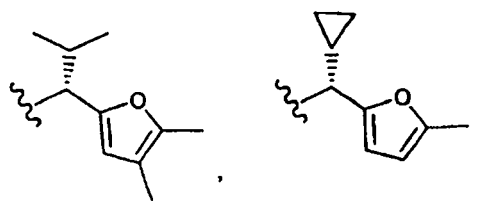


50

55

60

65



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:

5

10

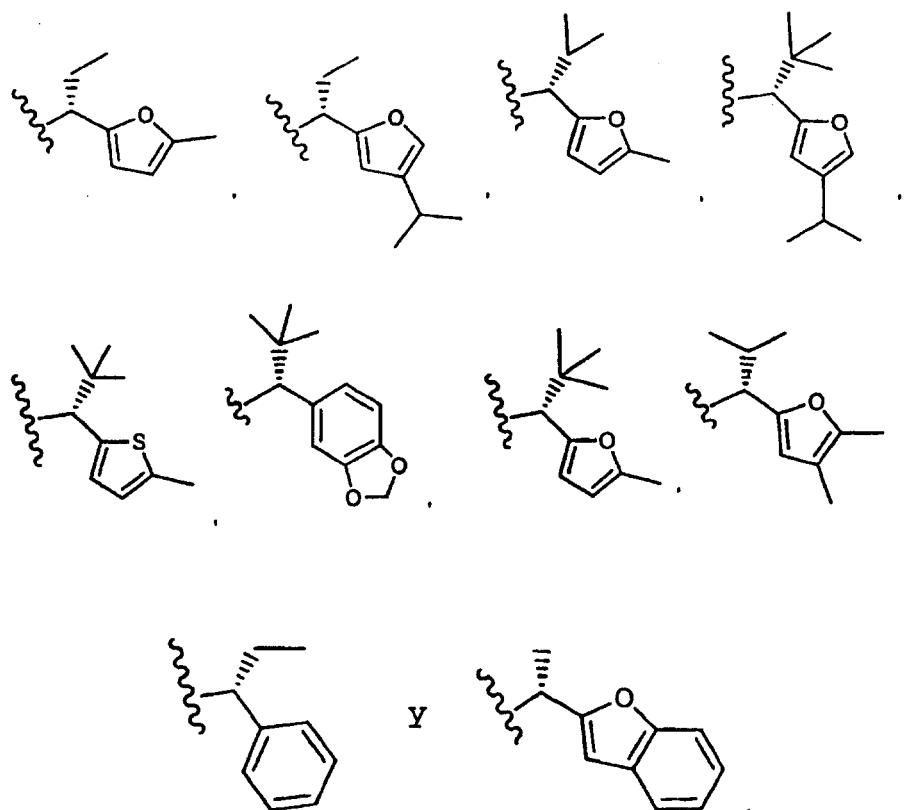
15

20

25

30

35

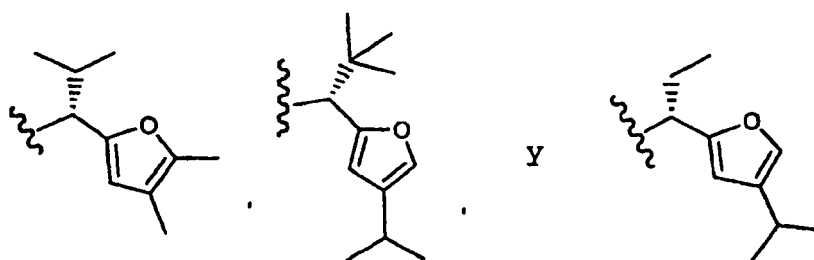


7. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde el sustituyente A se selecciona del grupo que consiste en:

40

45

50

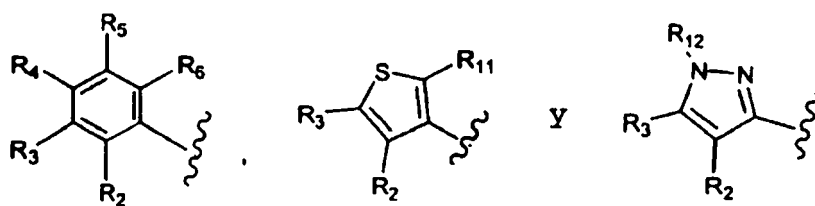


8. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:

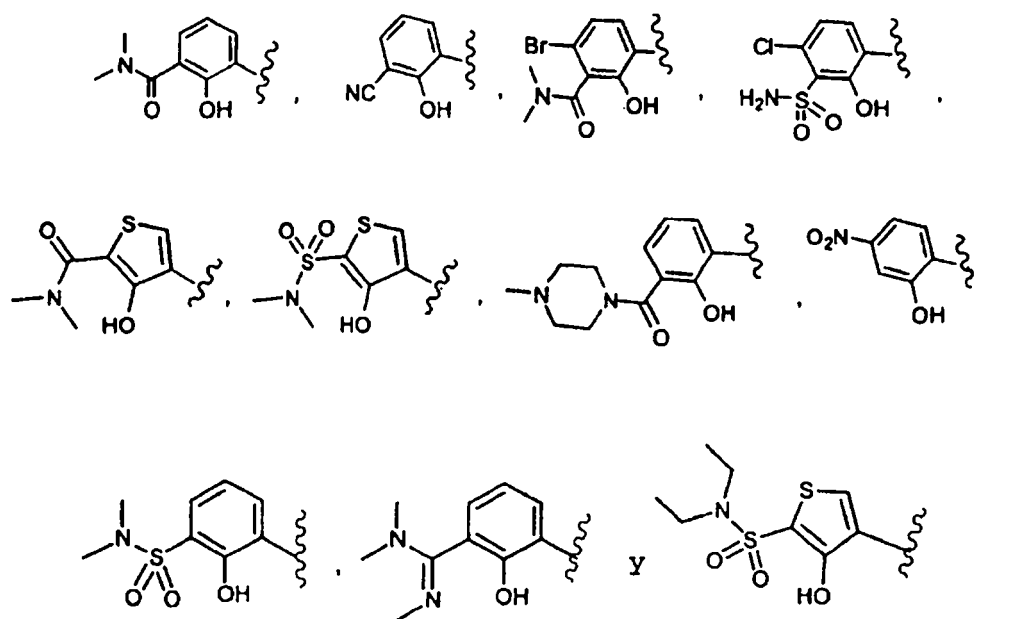
55

60

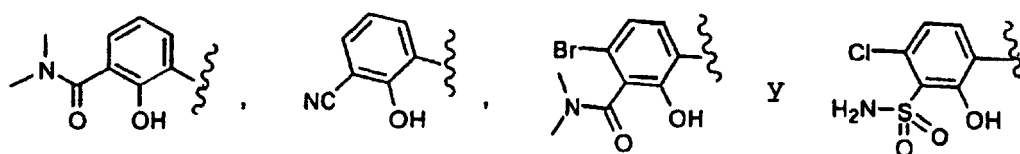
65



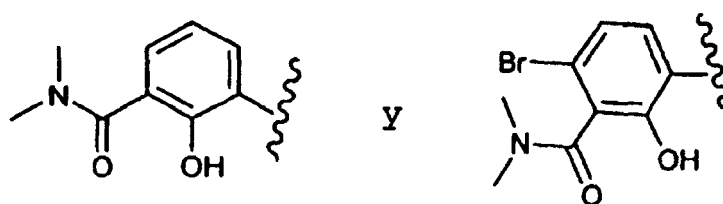
9. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:



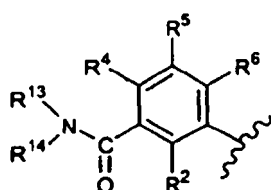
10. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:



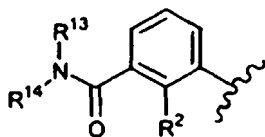
11. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B se selecciona del grupo que consiste en:



12. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es

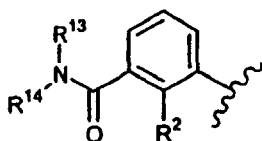


13. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



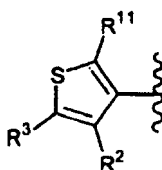
donde R² es -OH.

14. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



donde R² es -OH, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

15. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es



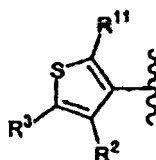
16. El compuesto de la Reivindicación 15 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R¹¹ es H.

17. El compuesto de la Reivindicación 16 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R² es -OH.

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)_tNR¹³R¹⁴.

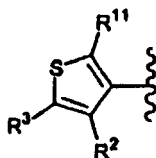
20. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



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.

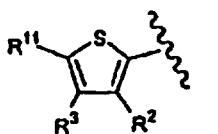
ES 2 321 186 T3

21. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



donde R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴, 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.

22. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



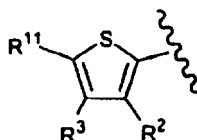
23. El compuesto de la Reivindicación 22 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R¹¹ es H.

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.

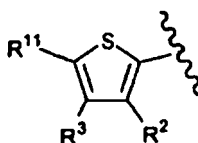
26. El compuesto de la Reivindicación 24 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴.

27. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



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.

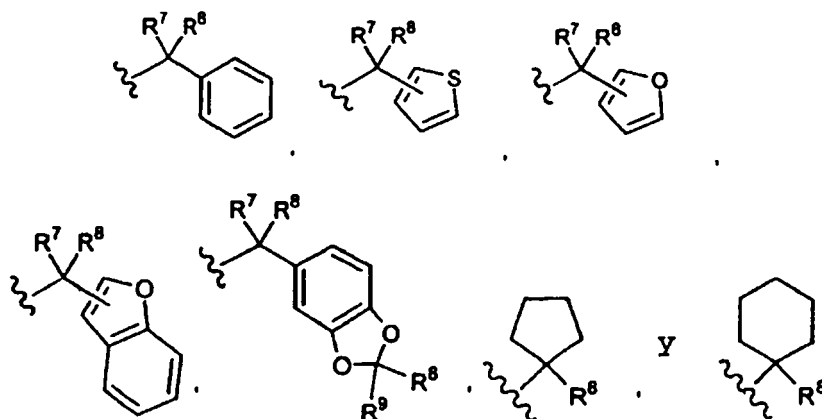
28. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde B es:



donde R² es -OH, R³ es -S(O)_tNR¹³R¹⁴, R¹¹ es H, y R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo.

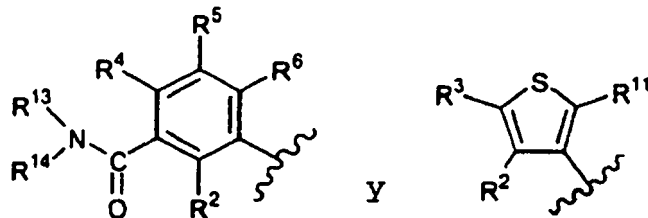
29. El compuesto de la Reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables donde

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



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 $-\text{CF}_3$; R^7 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y t-butilo; y R^8 es H;

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



donde:

R^2 se selecciona del grupo que consiste en: H, OH, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ y $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, ciano, y $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{NO}_2$, ciano, alquilo, halógeno y $-\text{CF}_3$;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$ y ciano;

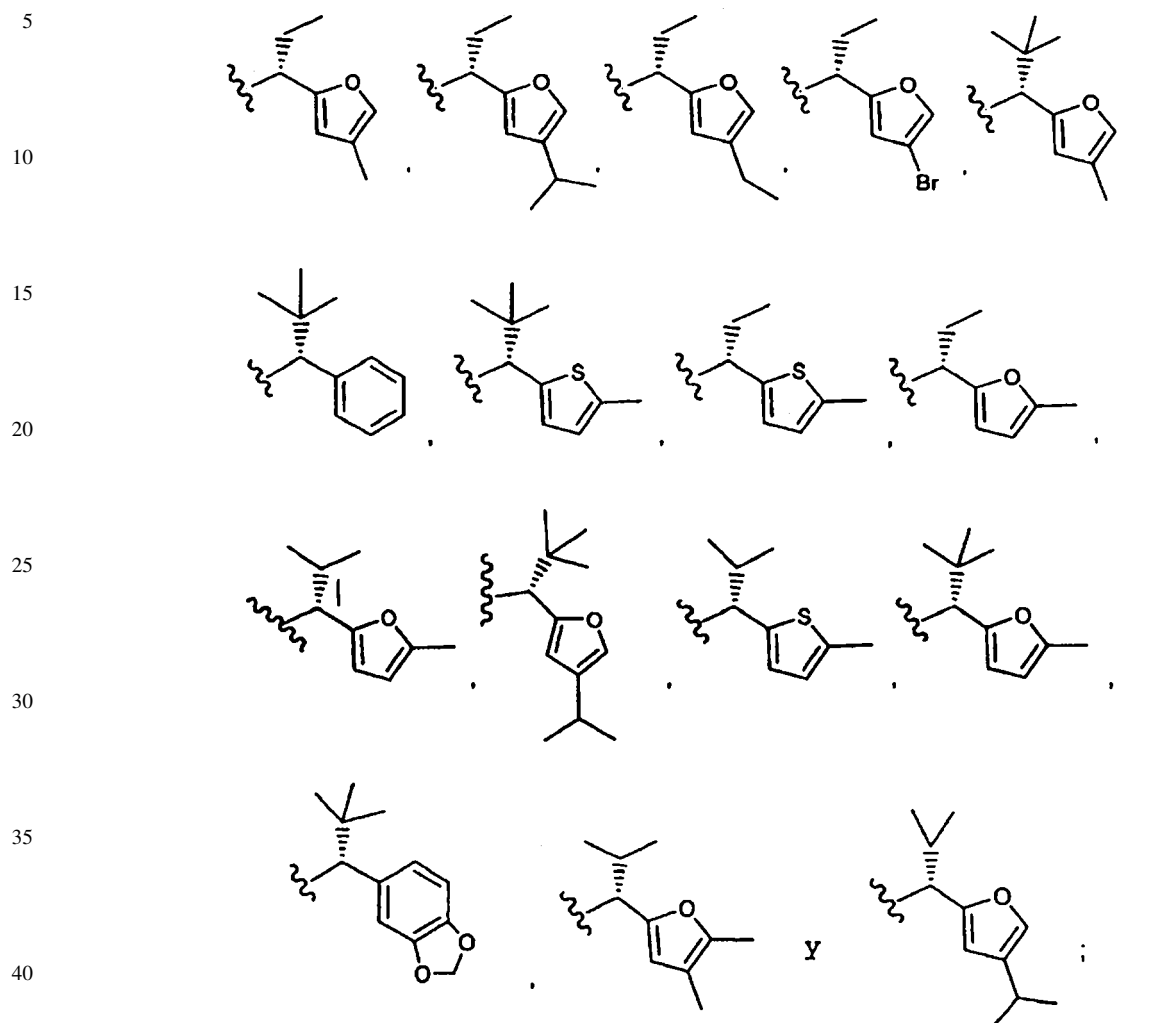
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo y $-\text{CF}_3$;

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

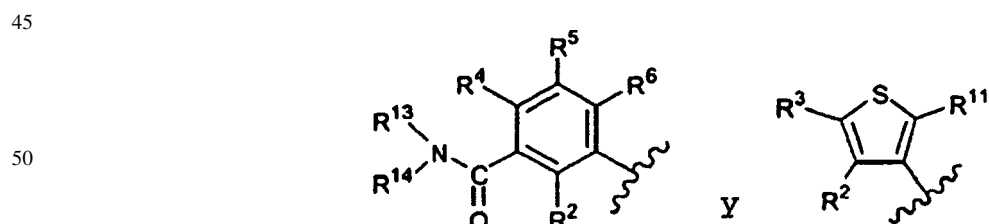
cada R^{13} y R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo no sustituido.

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: $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ y $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, Br, $-\text{CH}_3$, etilo y $-\text{CF}_3$;

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

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: H, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_3$;

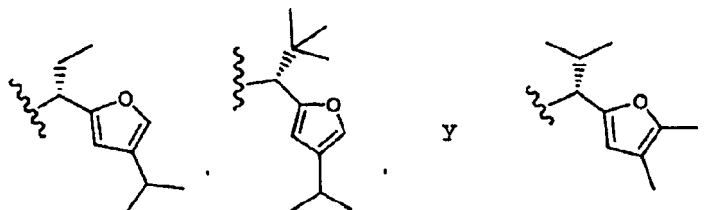
R^{11} es H; y

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo.

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:

5

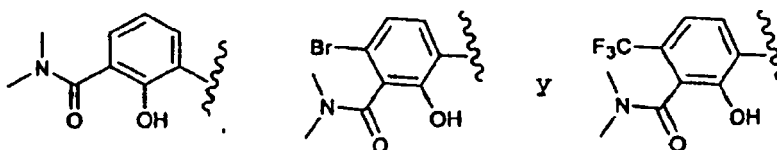
10



y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

15

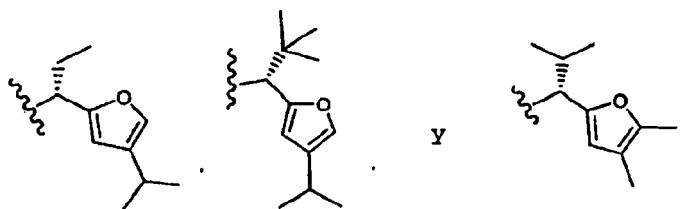
20



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:

25

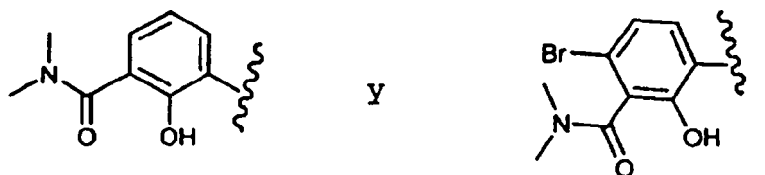
30



y sustituyente B se selecciona del grupo que consiste en:

35

40



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.

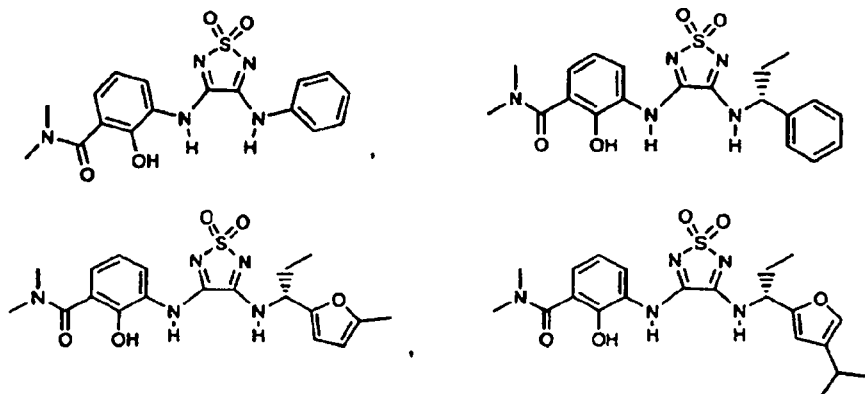
50

36. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 34, que está en forma de una de sus sales de calcio.

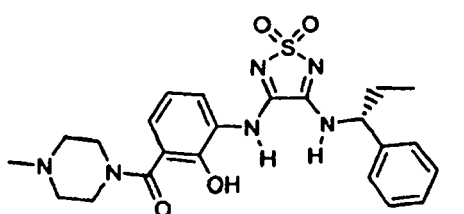
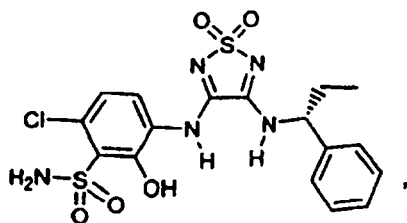
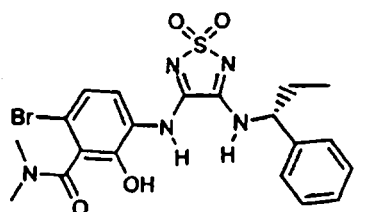
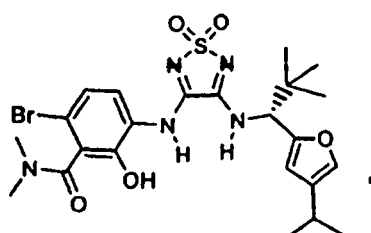
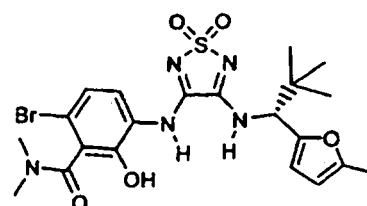
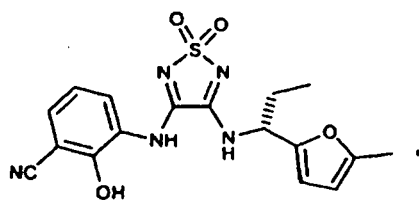
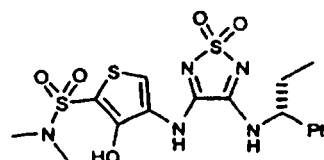
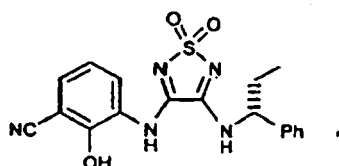
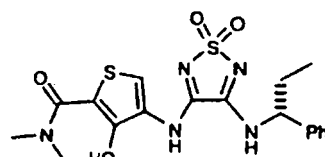
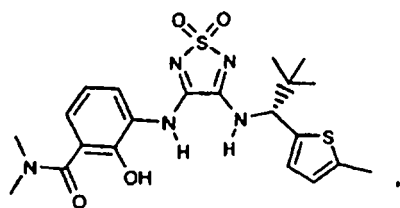
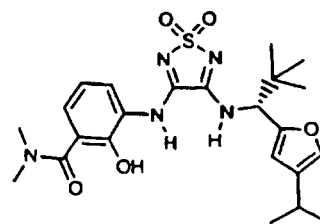
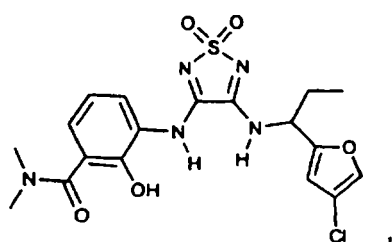
37. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

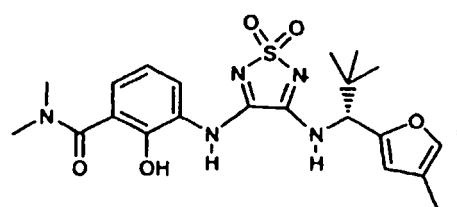
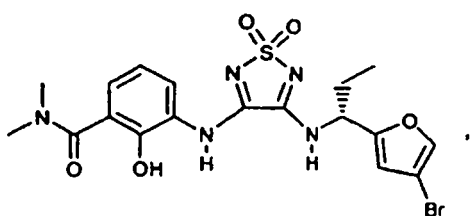
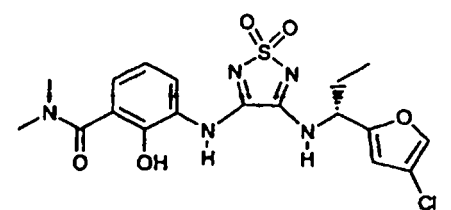
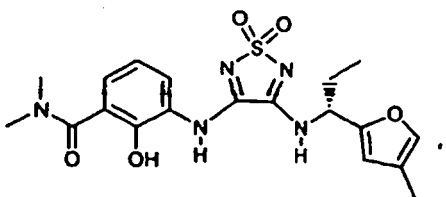
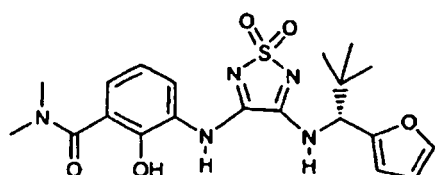
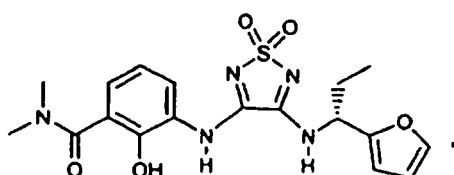
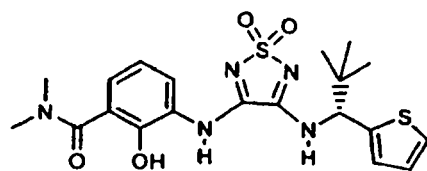
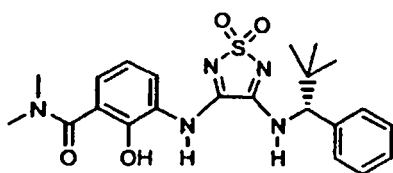
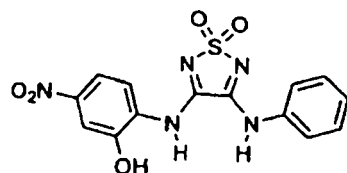
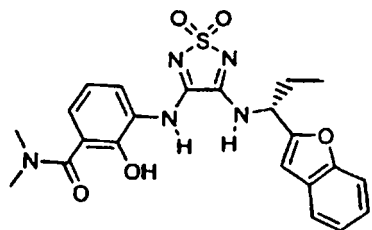
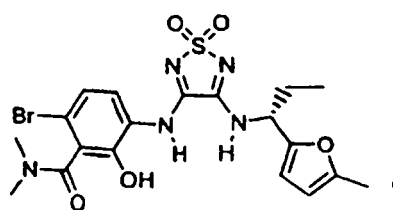
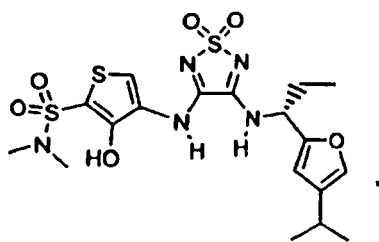
55

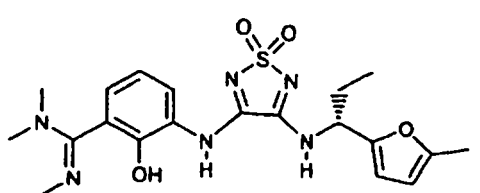
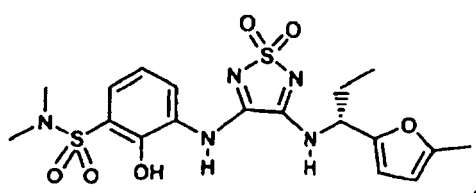
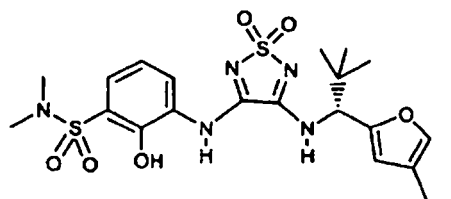
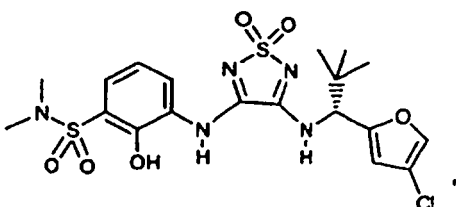
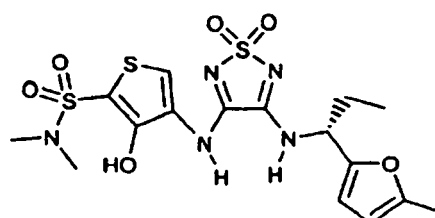
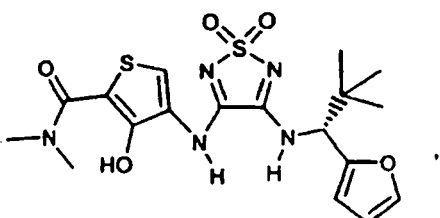
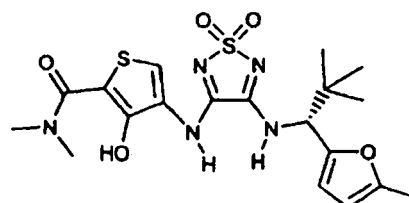
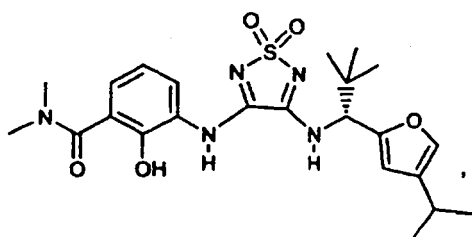
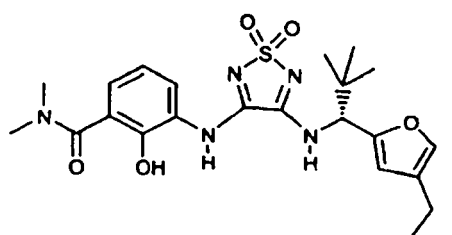
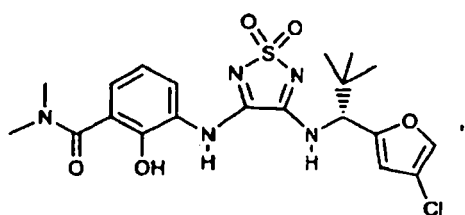
60

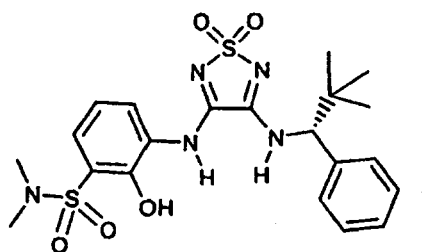
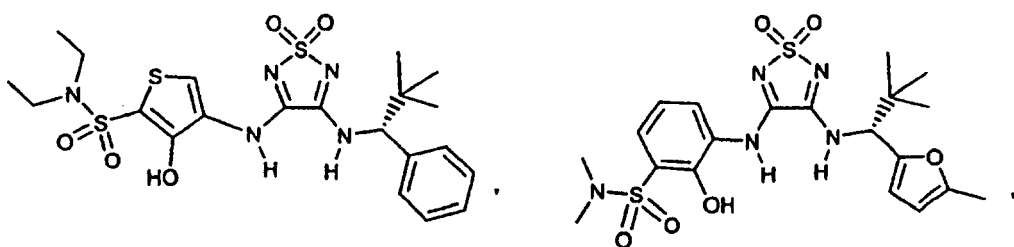
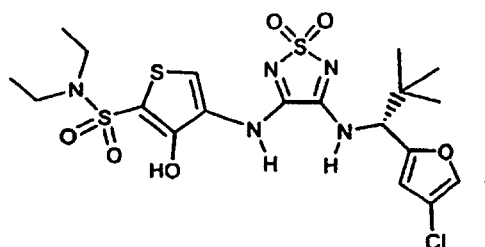
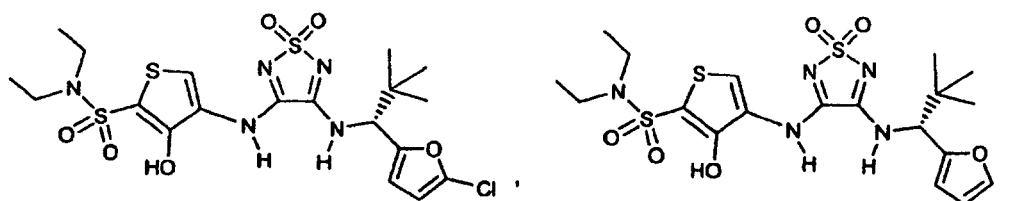
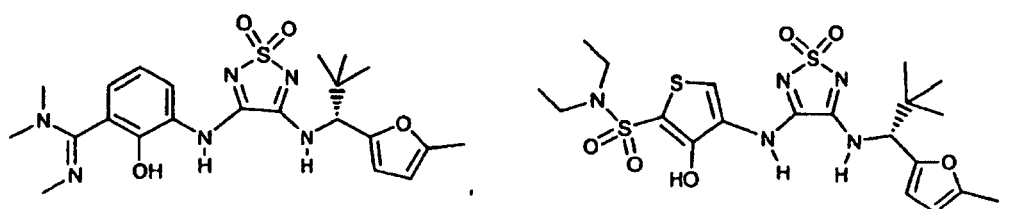


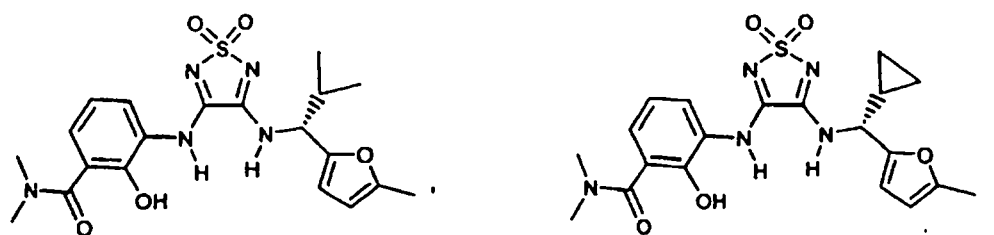
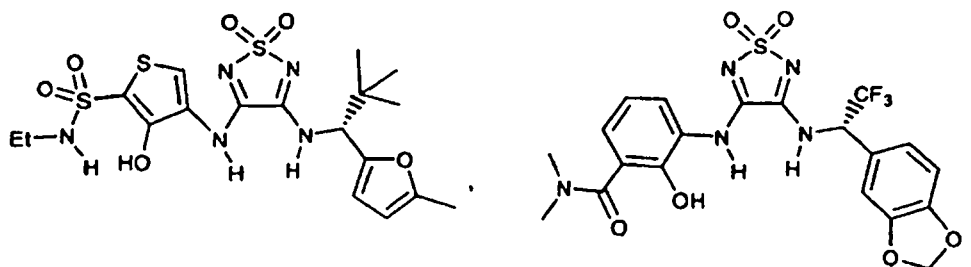
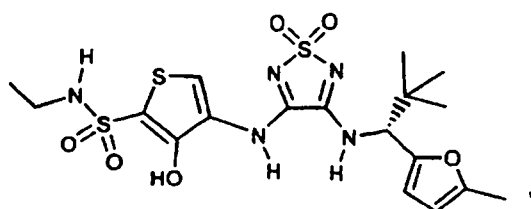
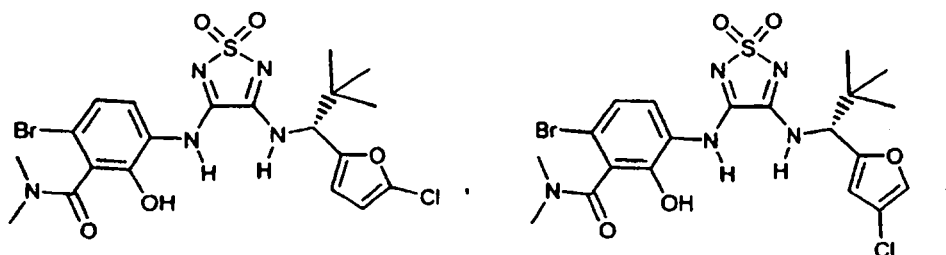
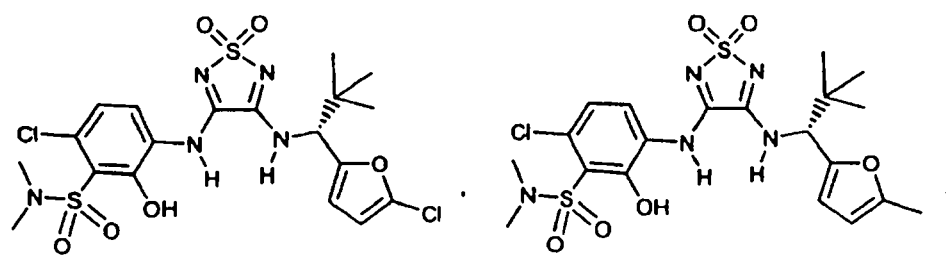
65











5

10

15

20

25

30

35

40

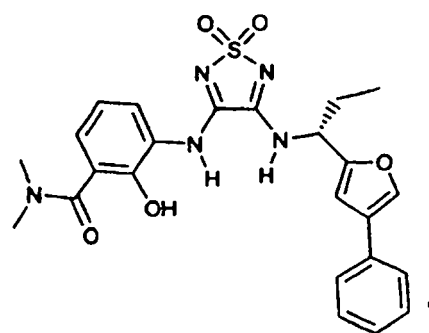
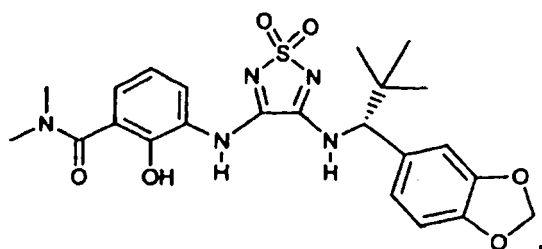
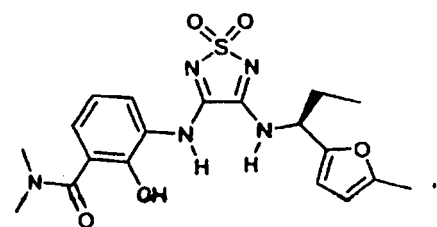
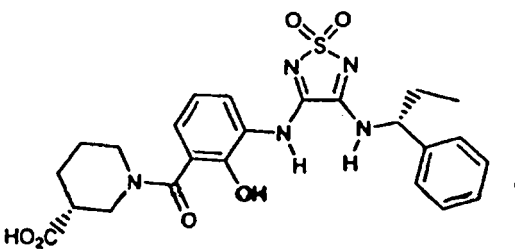
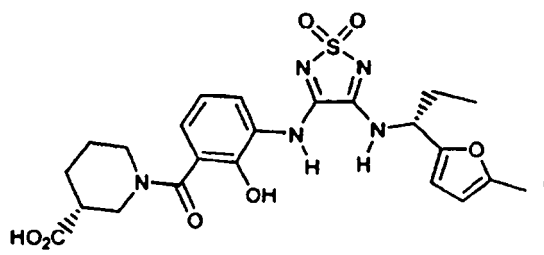
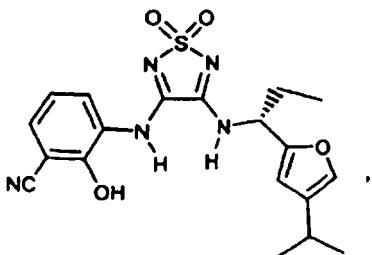
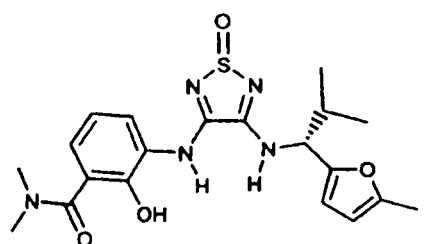
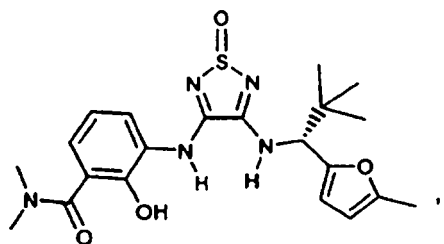
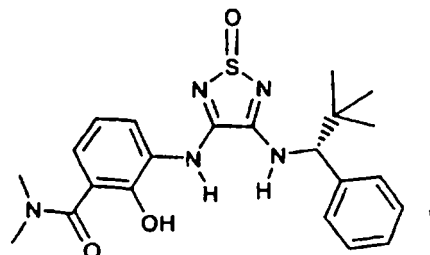
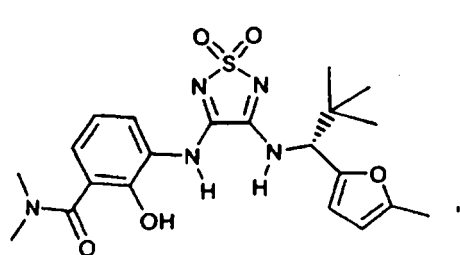
45

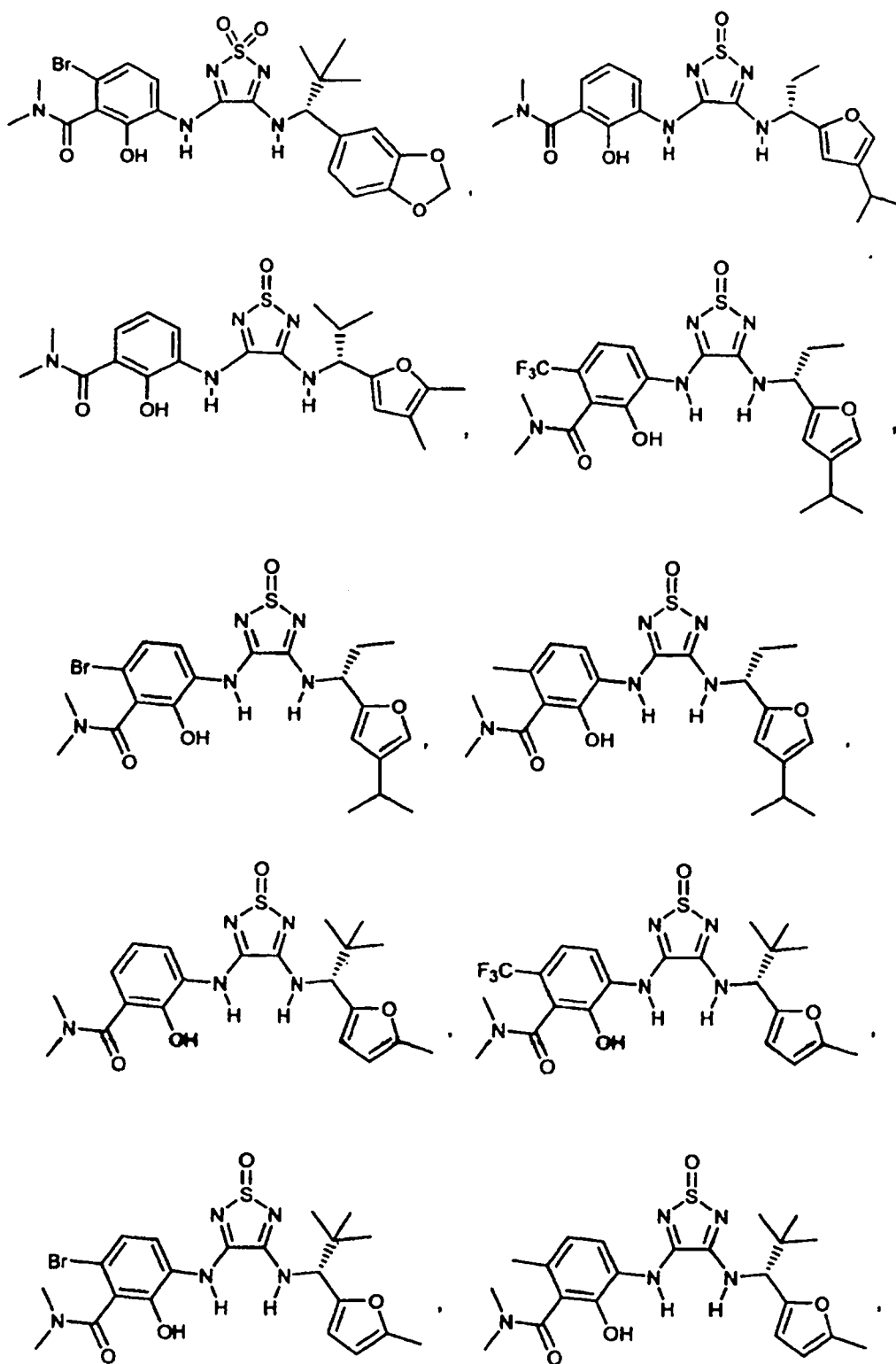
50

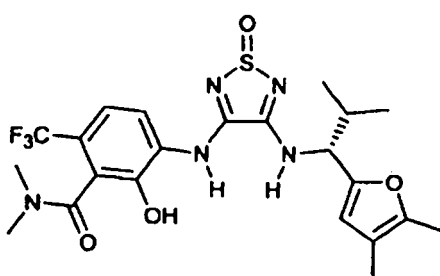
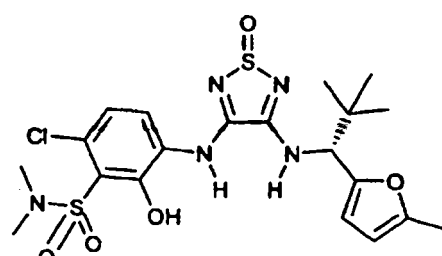
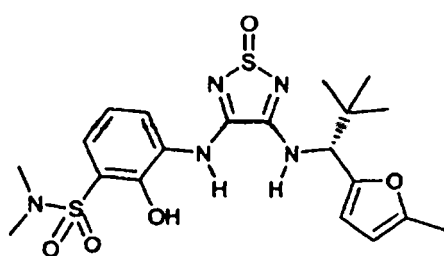
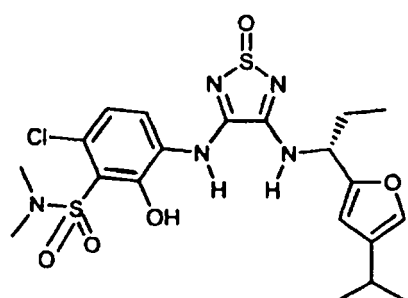
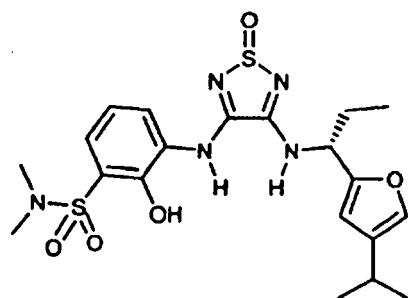
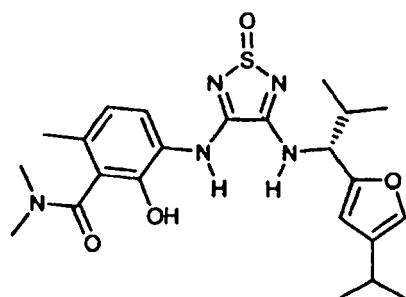
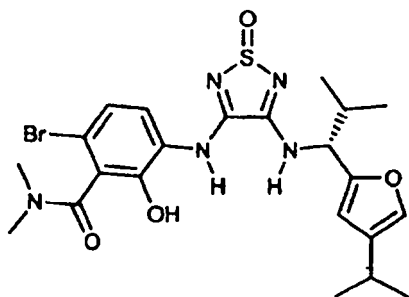
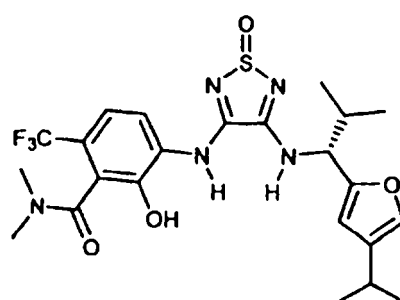
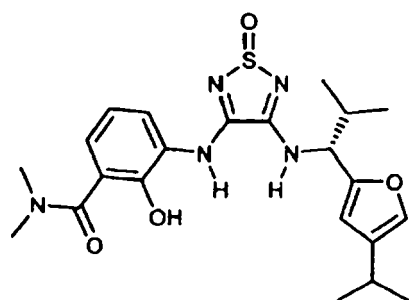
55

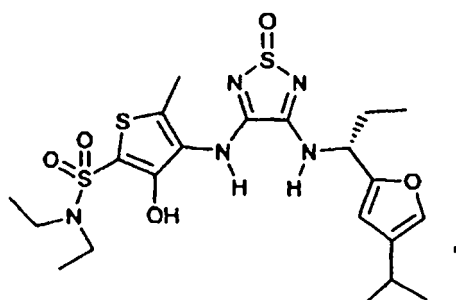
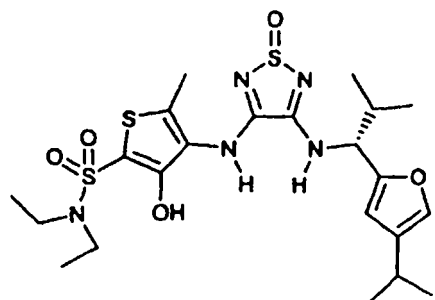
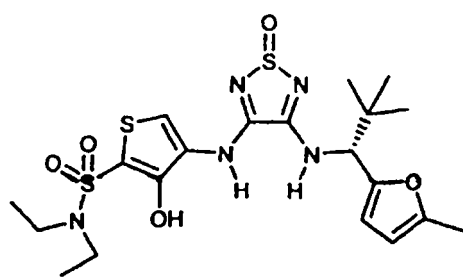
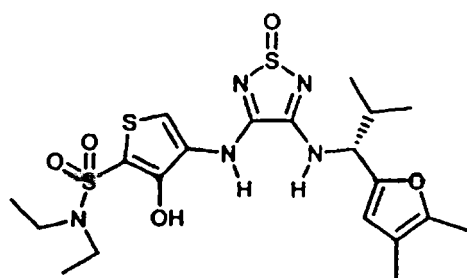
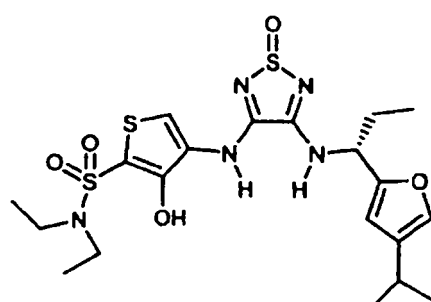
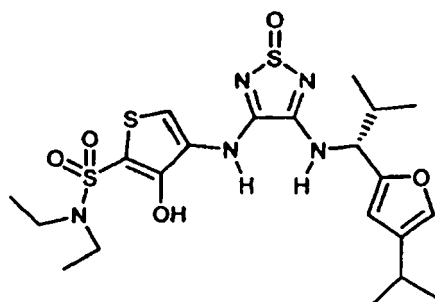
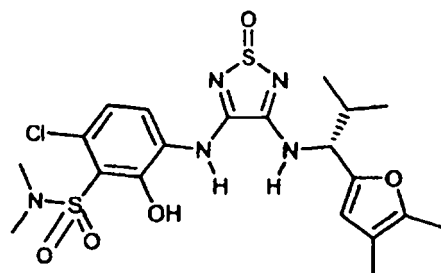
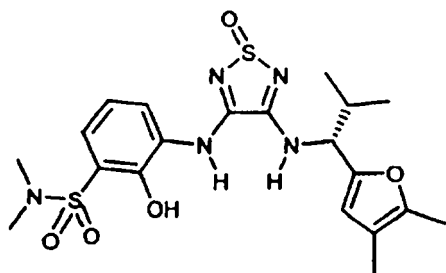
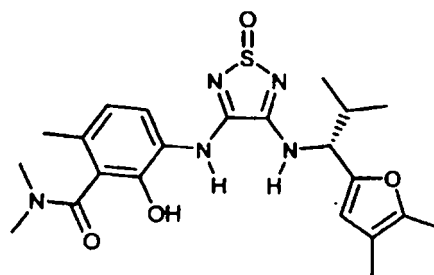
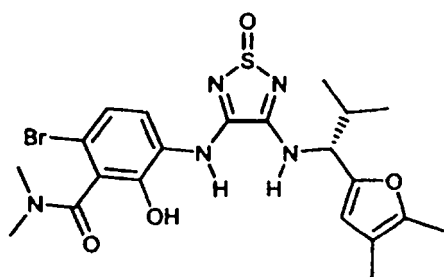
60

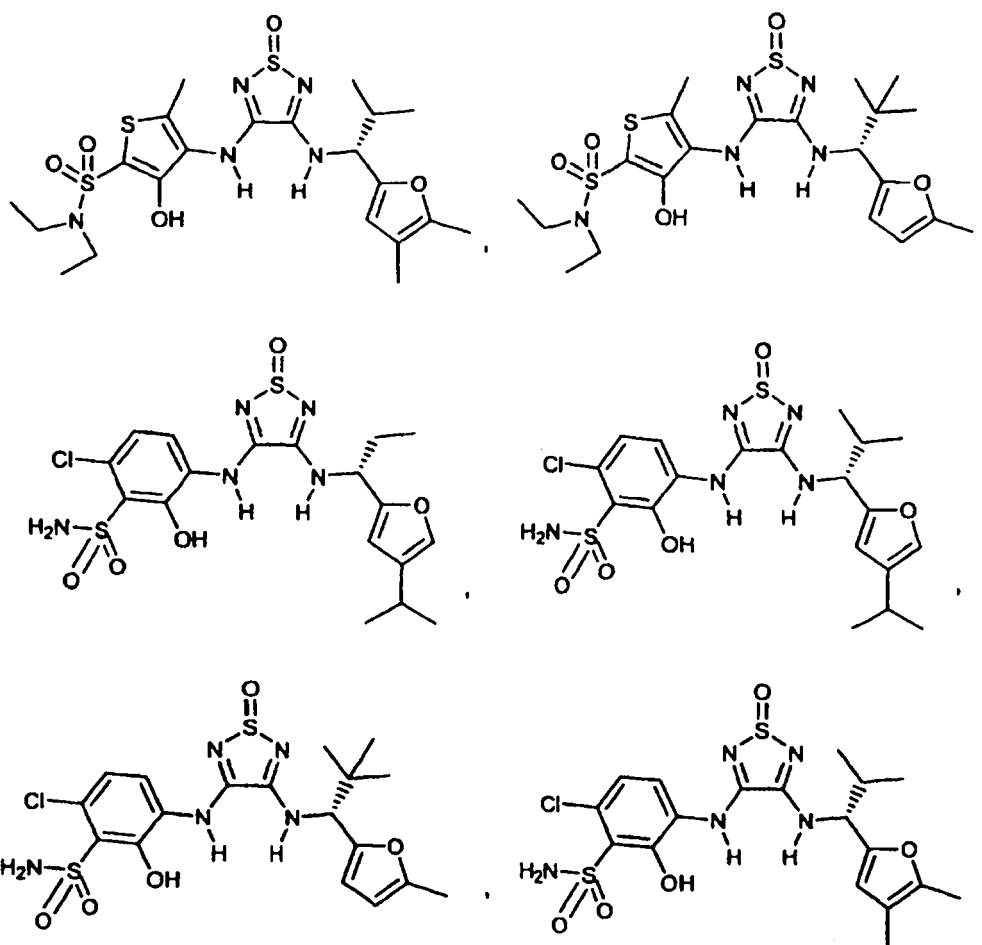
65





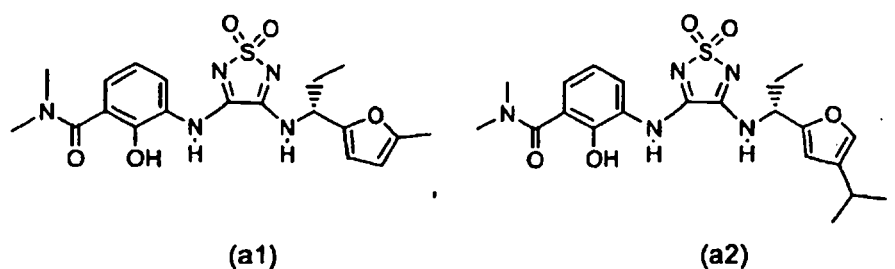


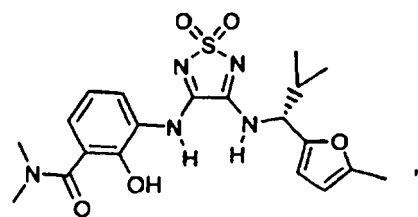




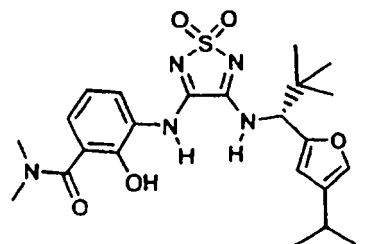
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

38. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

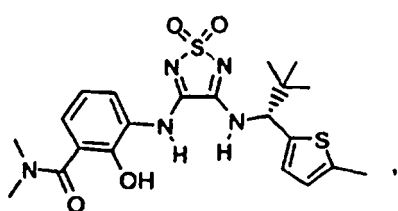




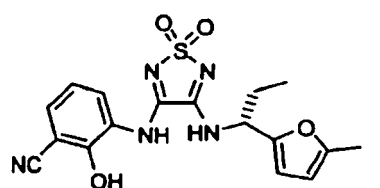
(a3)



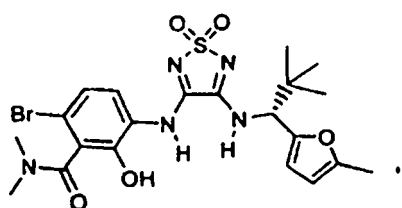
(a4)



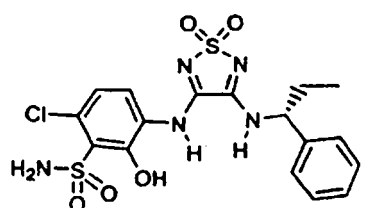
(a5)



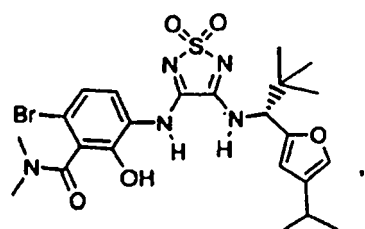
(a6)



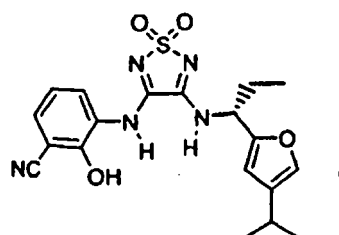
(a7)



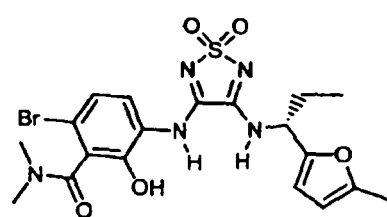
(a8)



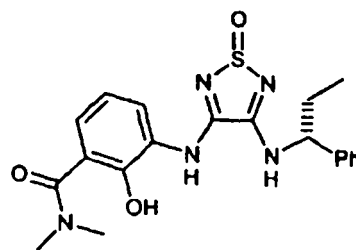
(a9)



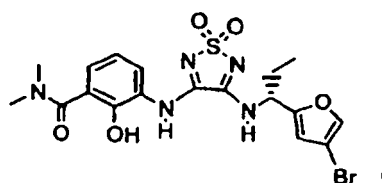
(a10)



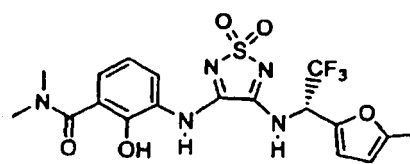
(a11)



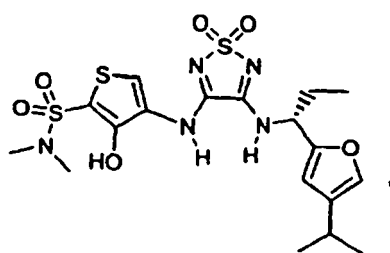
(a12)



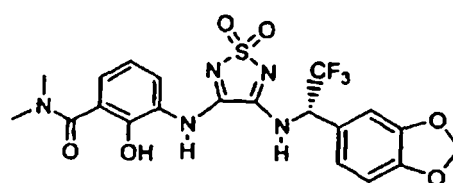
(a13)



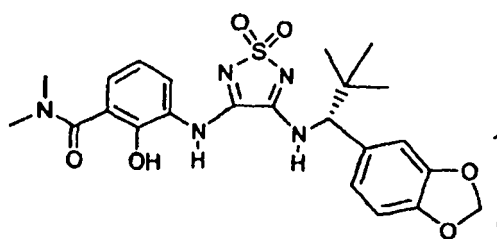
(a14)



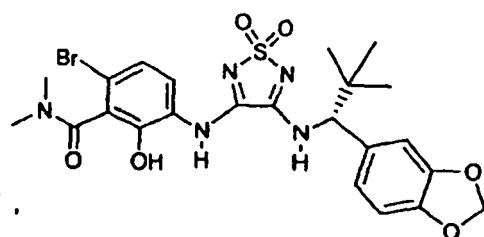
(a15)



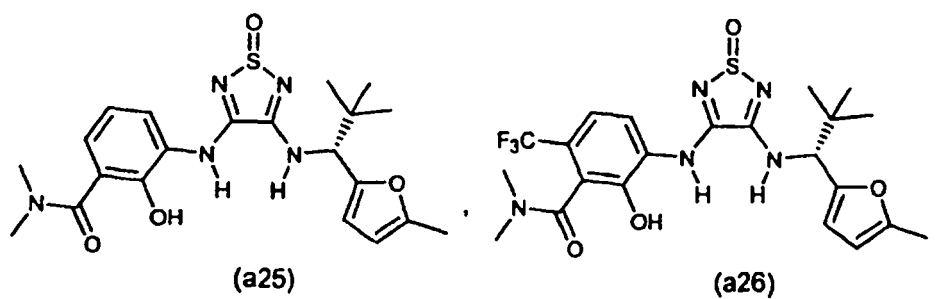
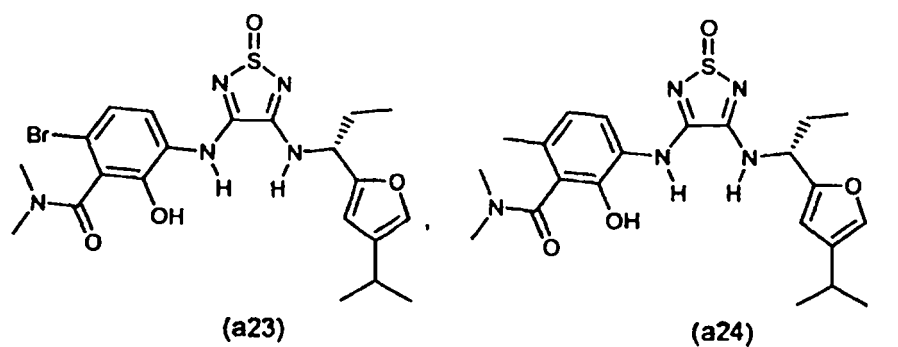
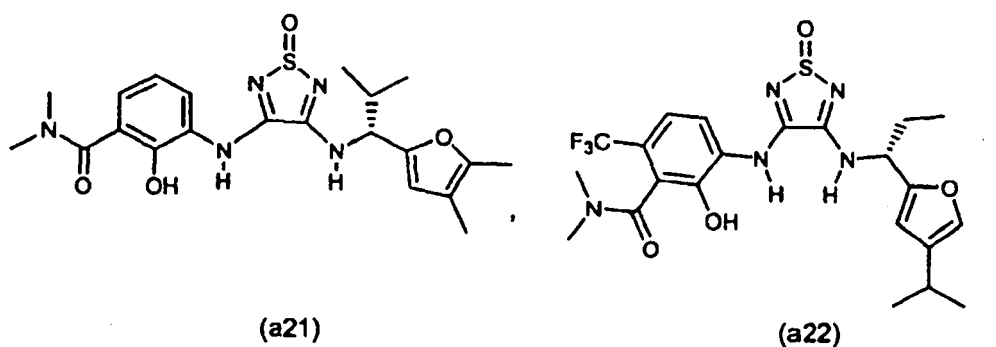
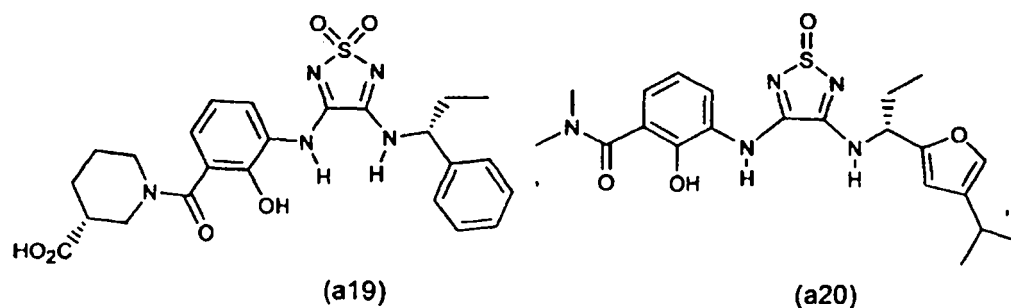
(a16)

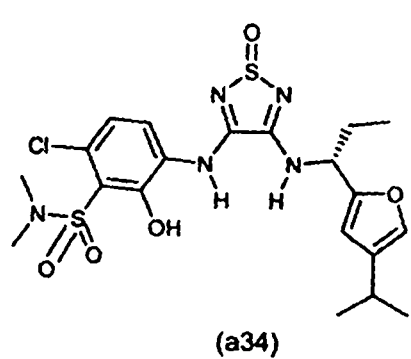
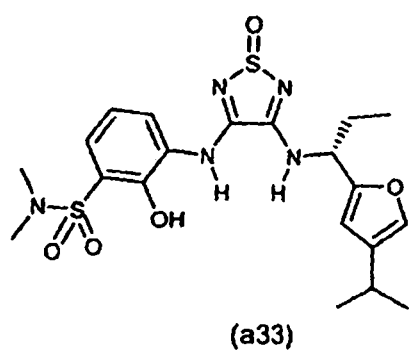
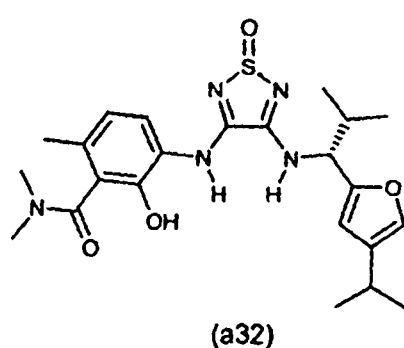
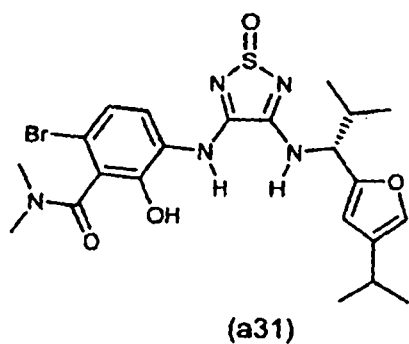
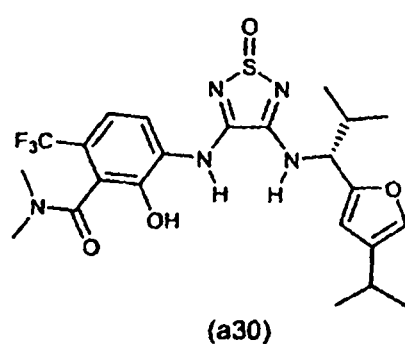
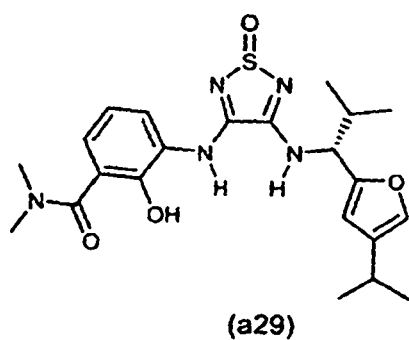
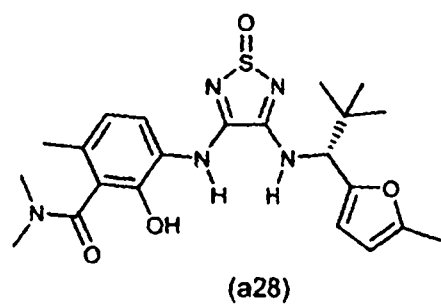
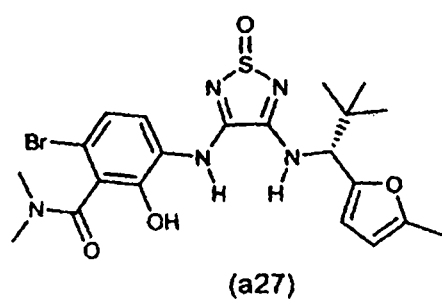


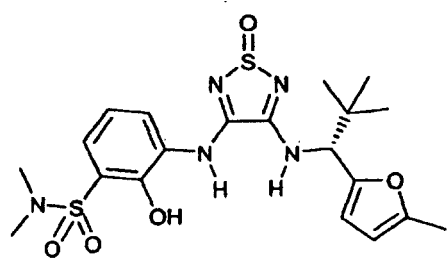
(a17)



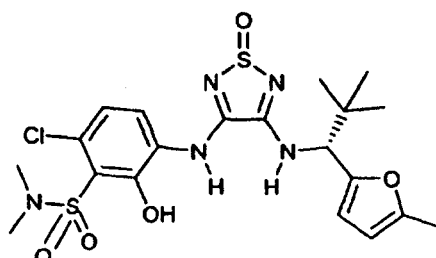
(a18)



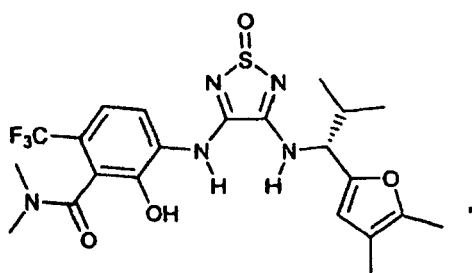




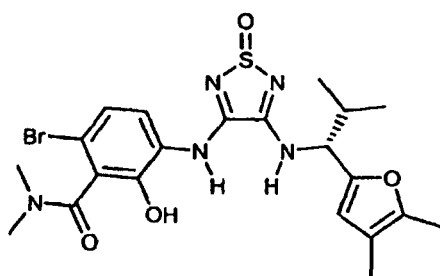
(a35)



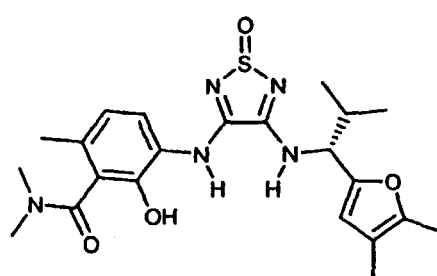
(a36)



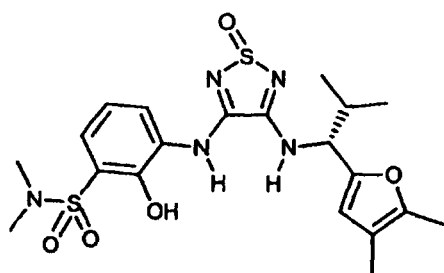
(a37)



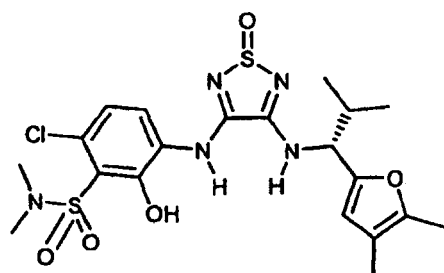
(a38)



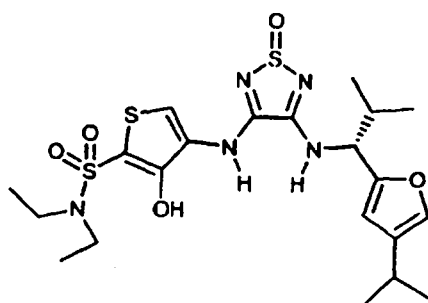
(a39)



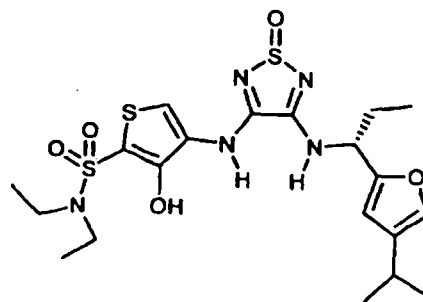
(a40)



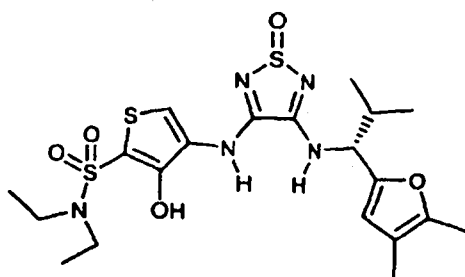
(a41)



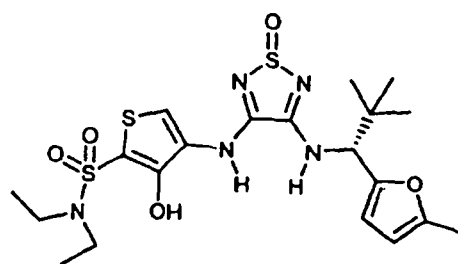
(a41)



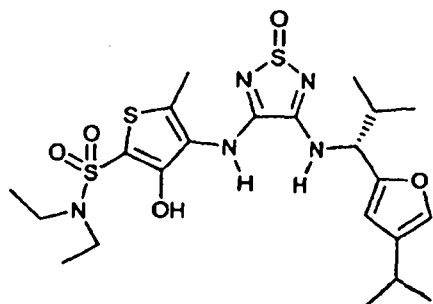
(a42)



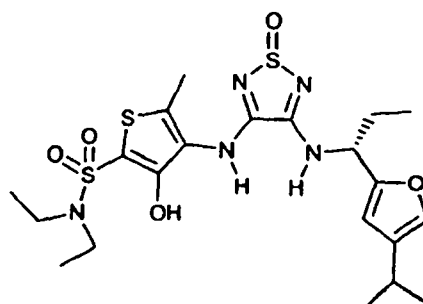
(a43)



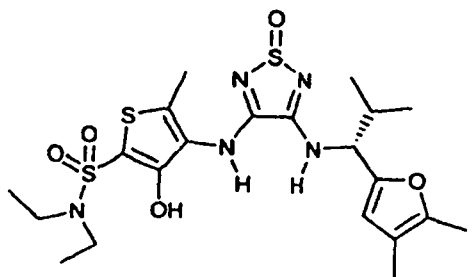
(a44)



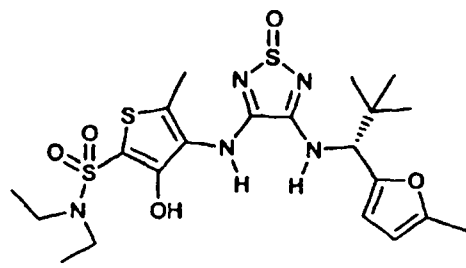
(a45)



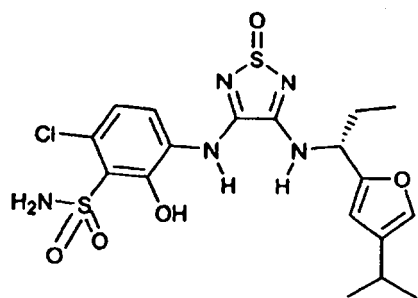
(a46)



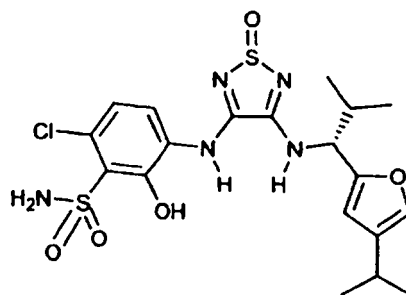
(a47)



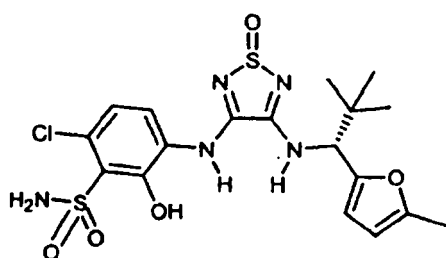
(a48)



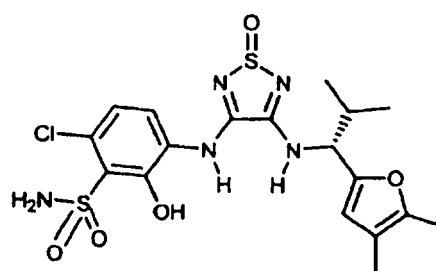
(a49)



(a50)



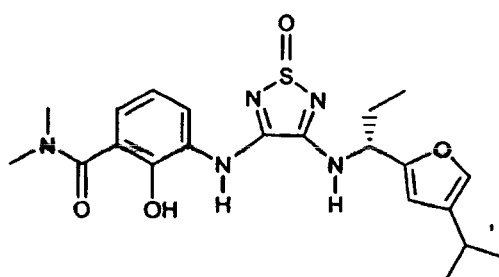
(a51)



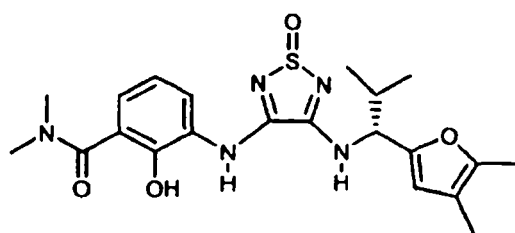
(a52)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

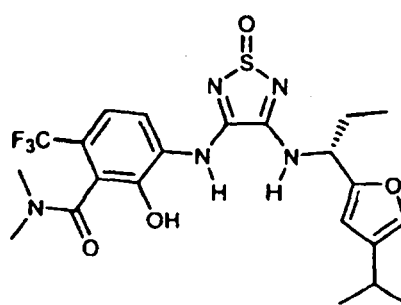
39. El compuesto de la Reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en compuestos de la fórmula:



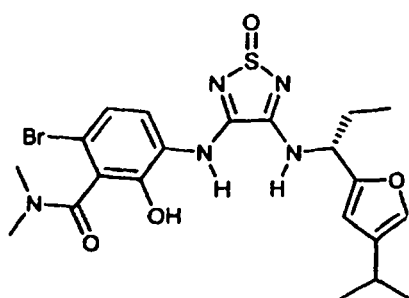
(a20)



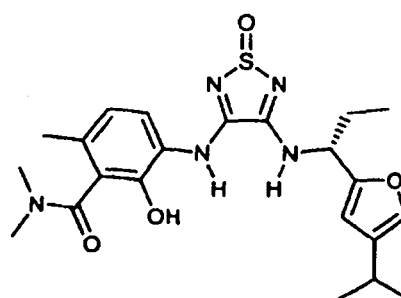
(a21)



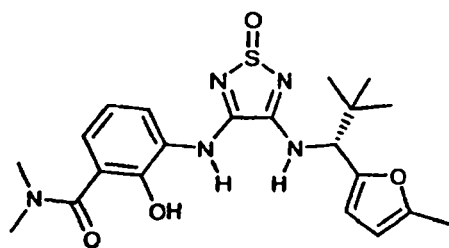
(a22)



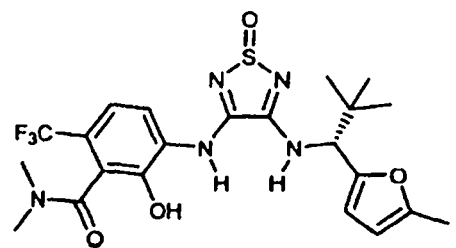
(a23)



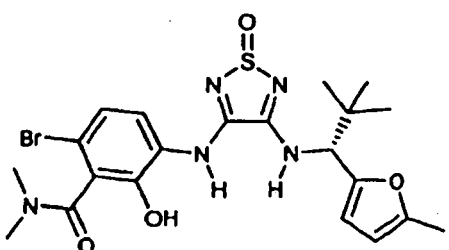
(a24)



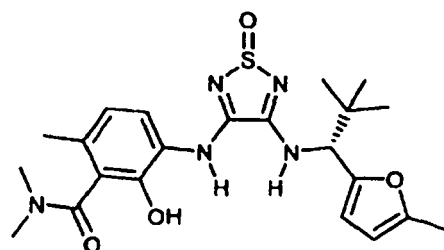
(a25)



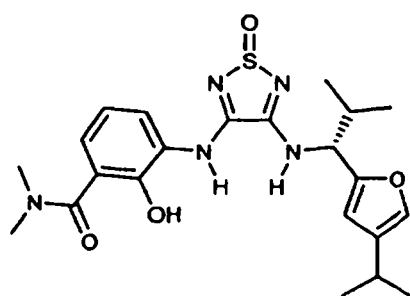
(a26)



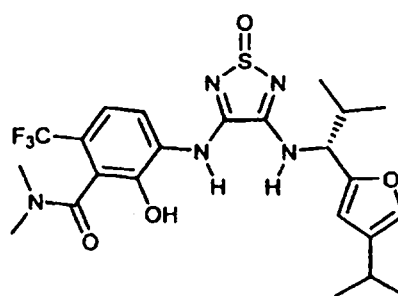
(a27)



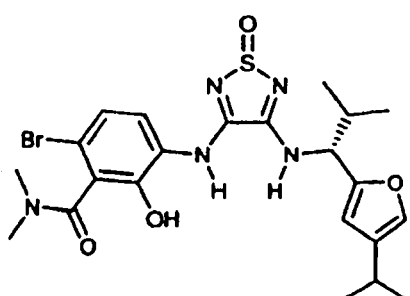
(a28)



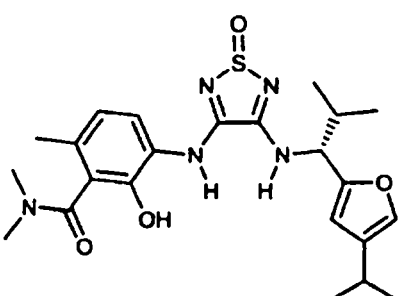
(a29)



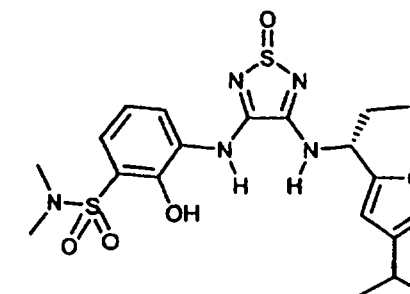
(a30)



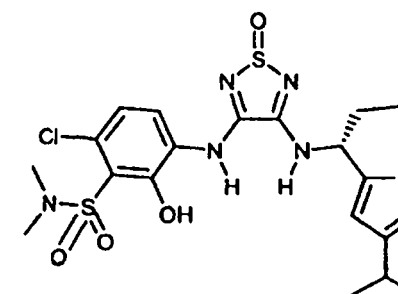
(a31)



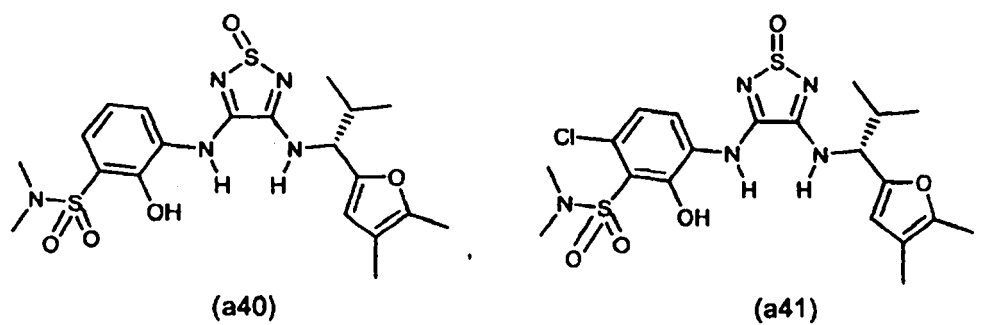
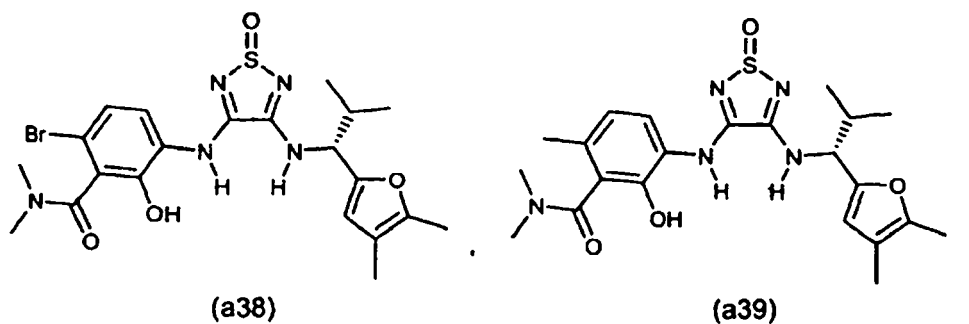
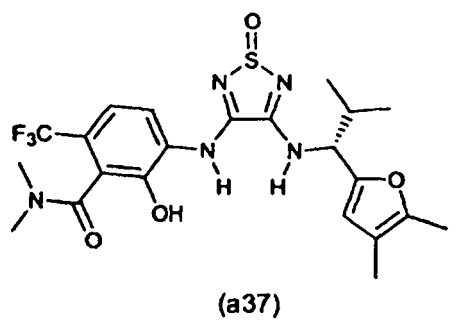
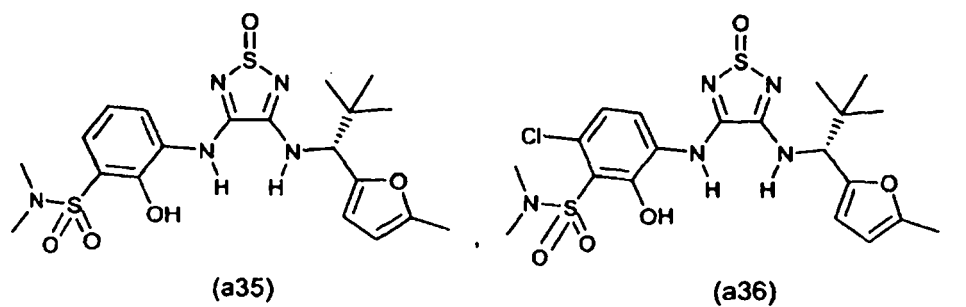
(a32)

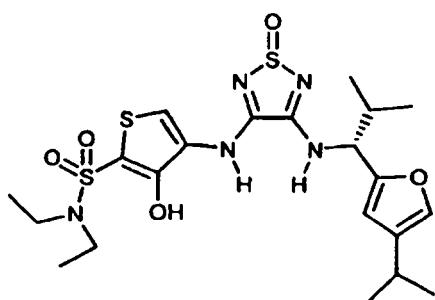


(a33)

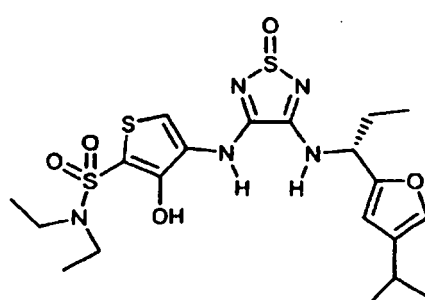


(a34)

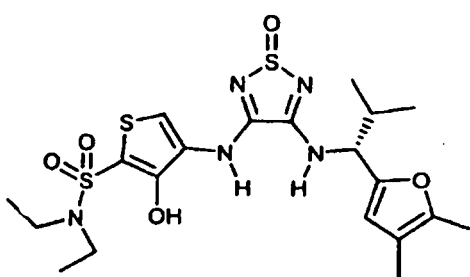




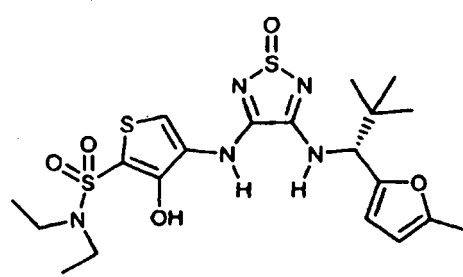
(a41)



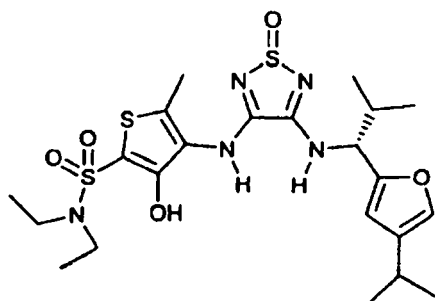
(a42)



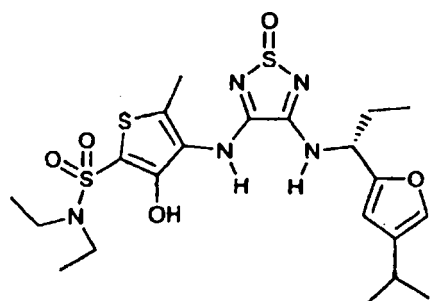
(a43)



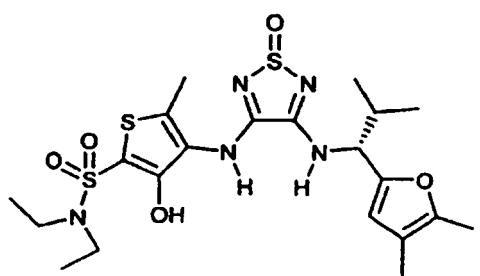
(a44)



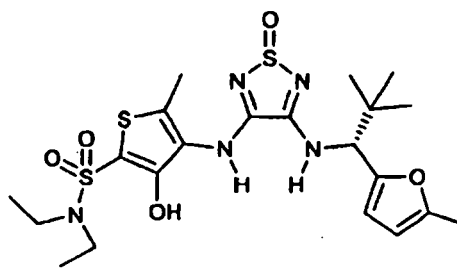
(a45)



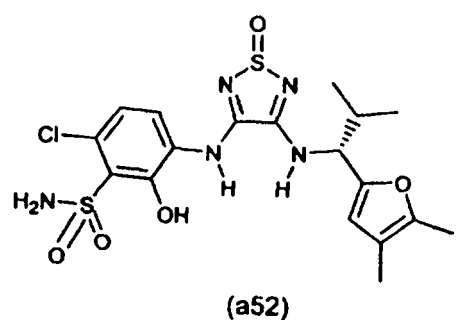
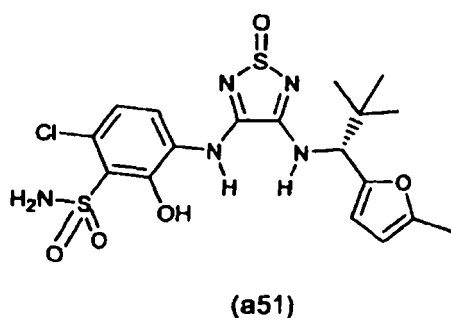
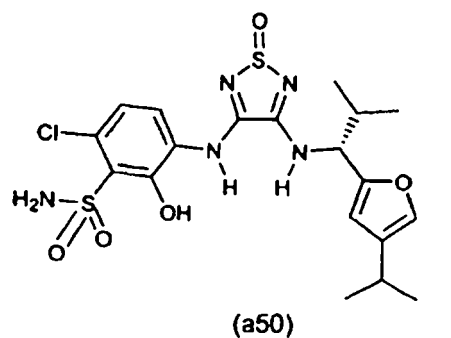
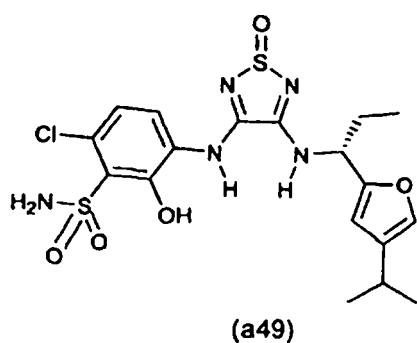
(a46)



(a47)

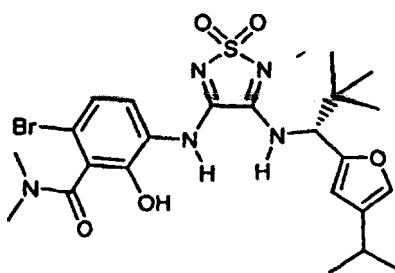


(a48)



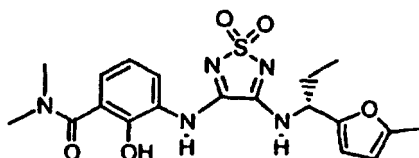
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

40. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



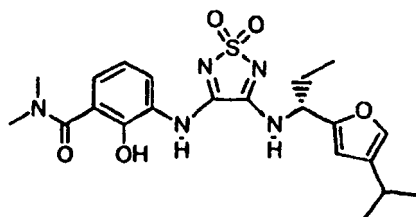
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

41. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



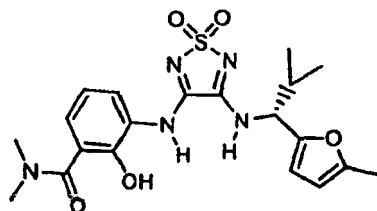
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

42. El compuesto de la Reivindicación, 38 que tiene la fórmula:



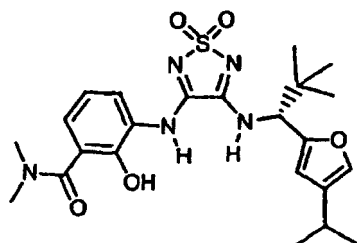
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

43. El compuesto de la Reivindicación, 38 que tiene la fórmula:



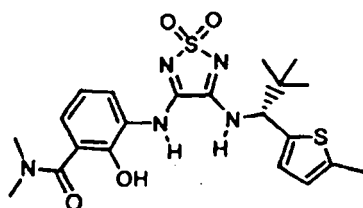
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

44. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

45. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

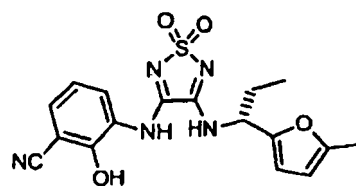


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

46. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

5

10



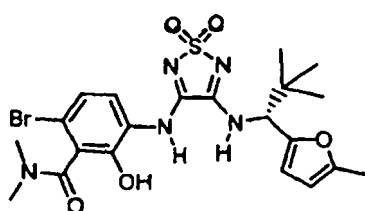
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

15

47. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

20

25



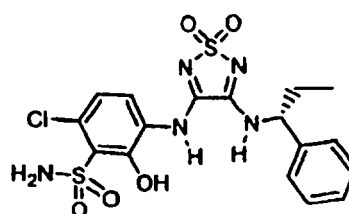
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

30

48. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

35

40



45

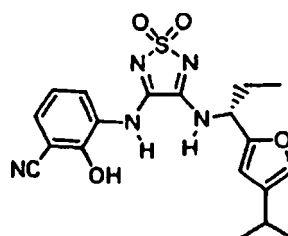
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

49. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:

50

55

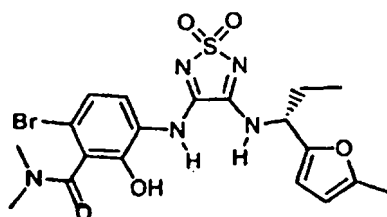
60



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

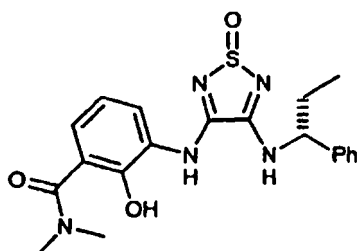
65

50. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



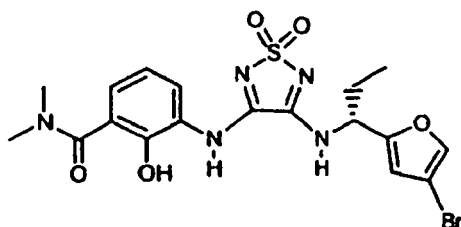
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

51. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



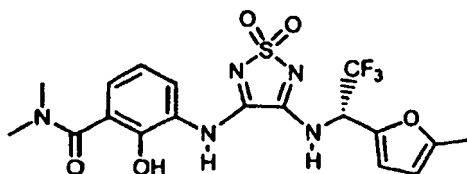
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

52. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



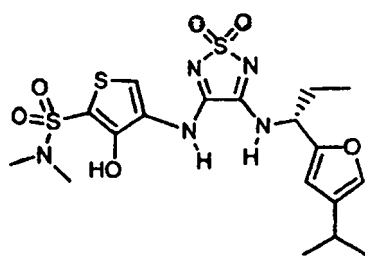
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

53. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



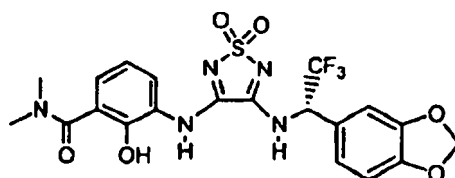
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

54. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



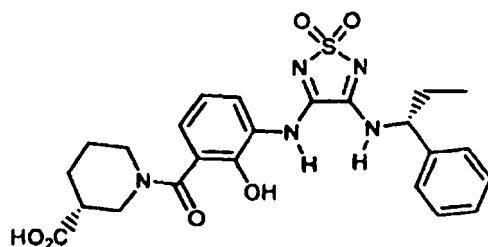
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

55. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



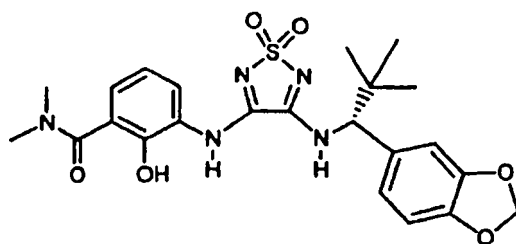
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

56. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



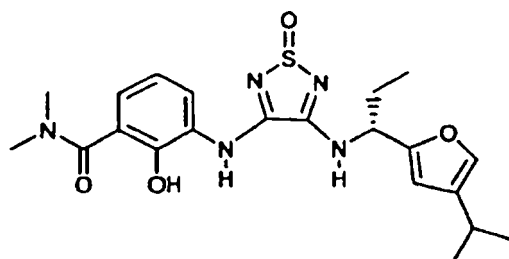
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

57. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



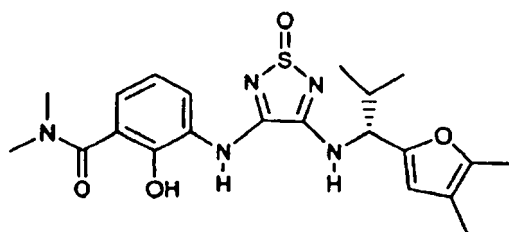
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

58. El compuesto de la Reivindicación 38 que tiene la fórmula:



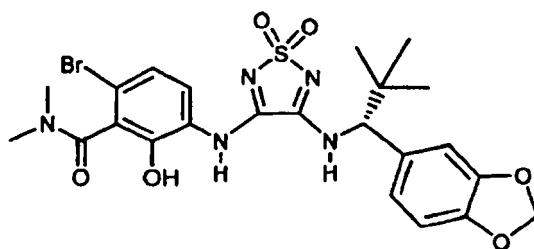
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

59. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



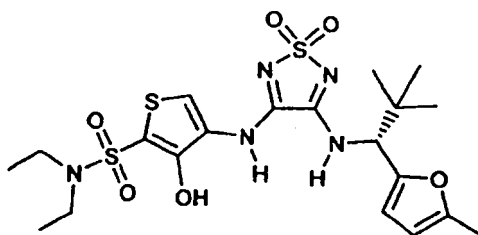
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

60. El compuesto de la Reivindicación 38, que tiene la fórmula:



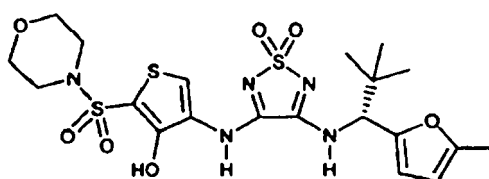
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

61. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:



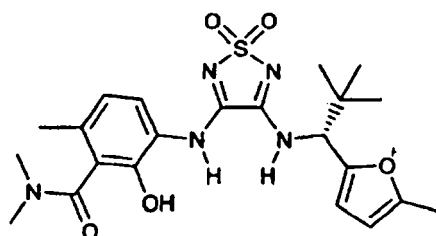
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

62. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:



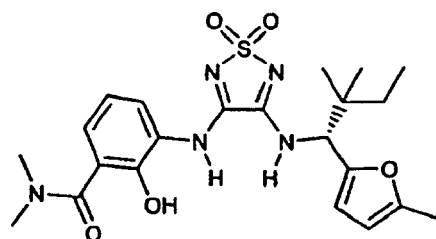
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

63. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

64. El compuesto de la Reivindicación 1, que tiene la fórmula:

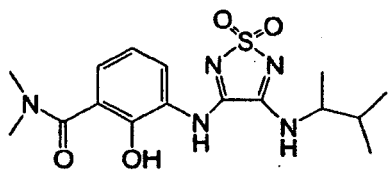
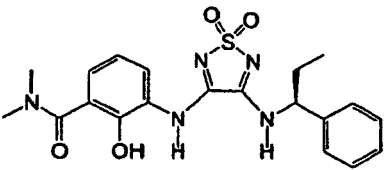
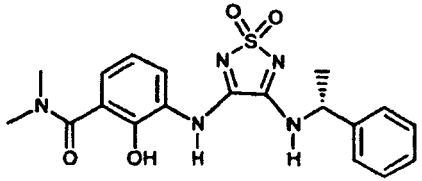
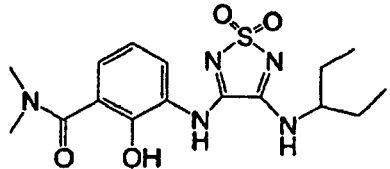
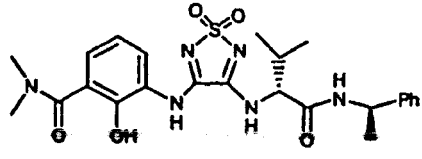
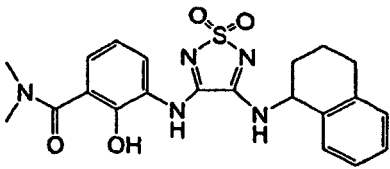
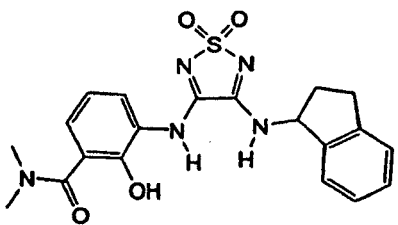


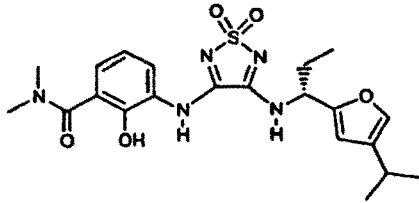
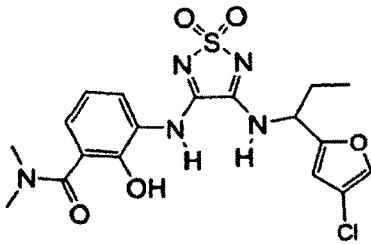
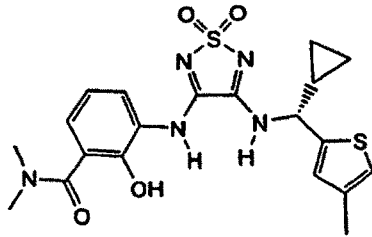
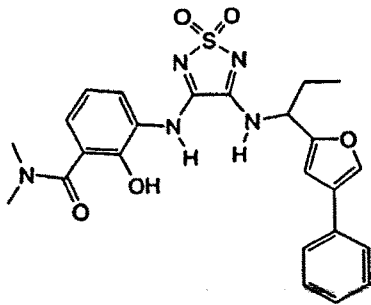
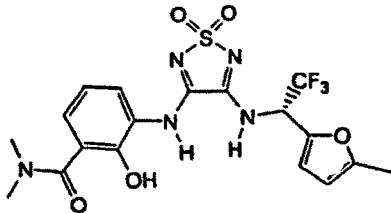
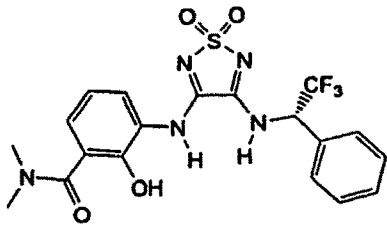
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

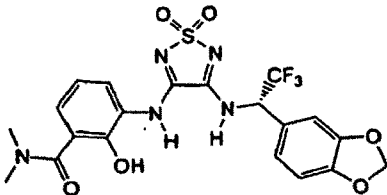
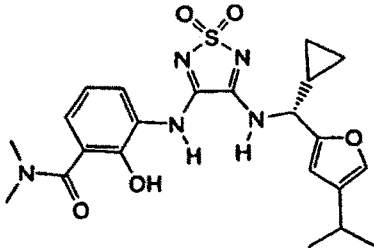
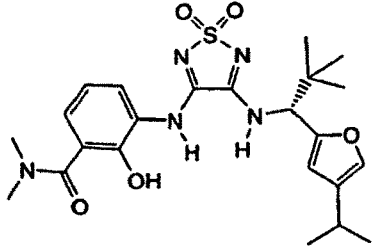
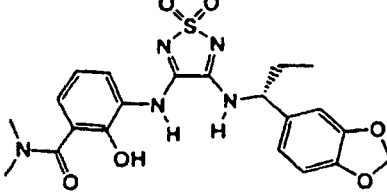
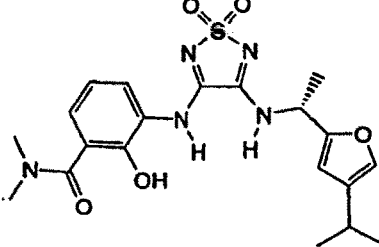
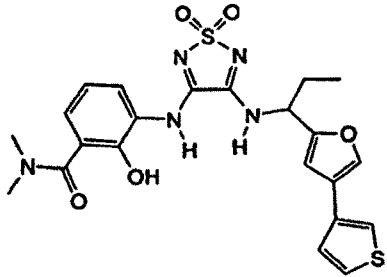
ES 2 321 186 T3

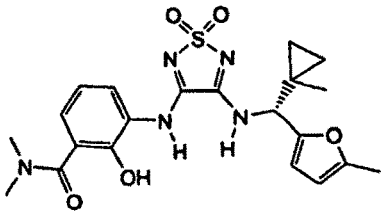
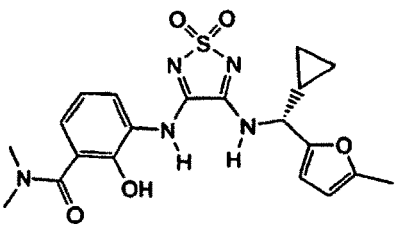
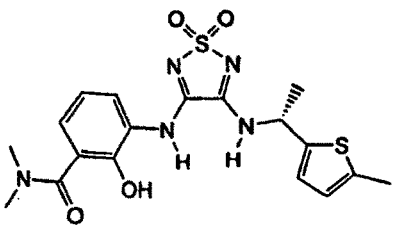
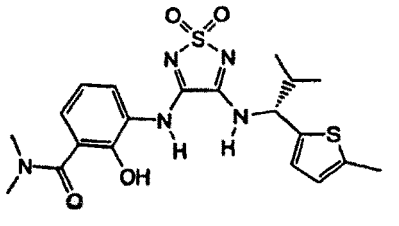
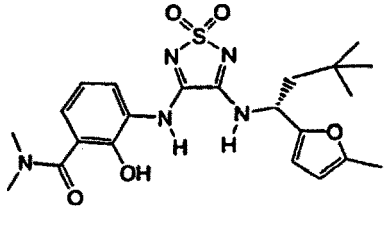
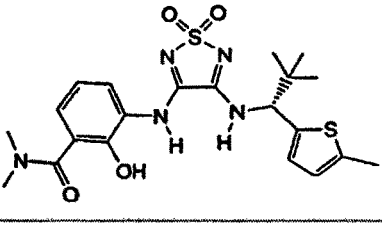
65. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1 a 72, 100, 101, 103 a 132, 134 a 188, 200, 201, 201A, 201,1 a 201,9, 202 a 204, 206 a 241, 241,1, 241,2, 241,3, 241,4, 242 a 246, 248 a 260, 262 a 287, 289, 291 a 394, 2001 a 2029, 2031 a 2047, 2049 a 2060, y 2062 a 2113 proporcionados en la siguiente lista:

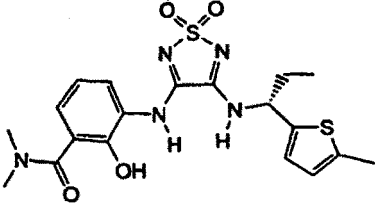
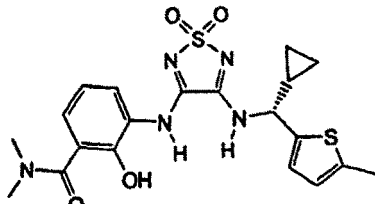
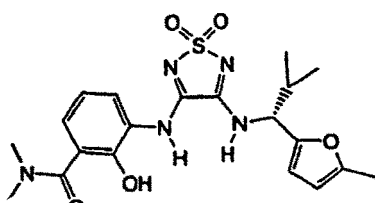
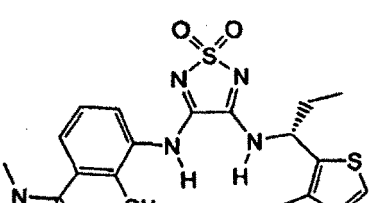
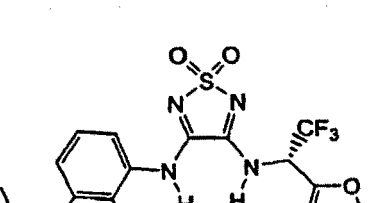
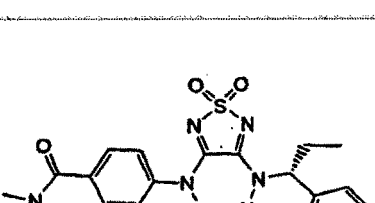
Núm.	Compuesto
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

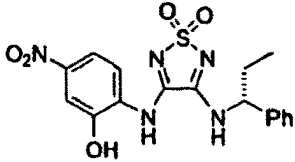
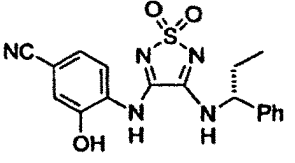
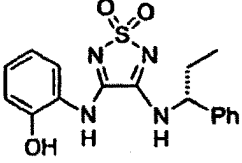
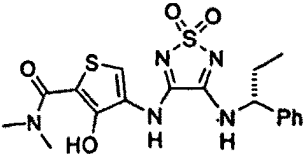
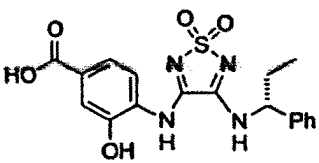
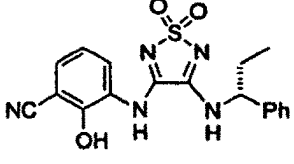
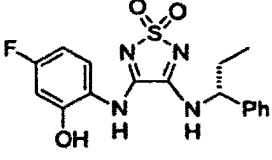
Núm.	Compuesto
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

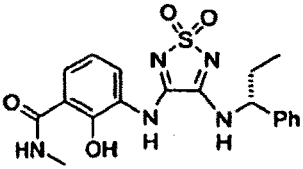
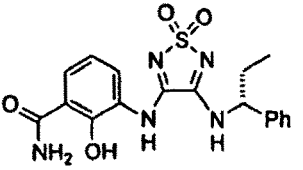
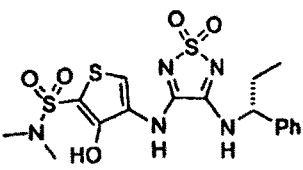
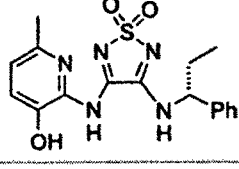
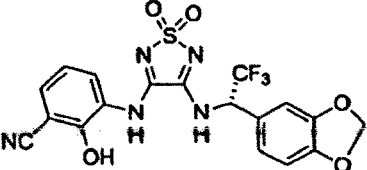
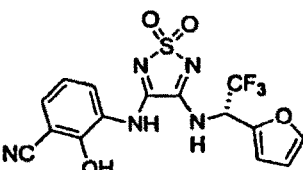
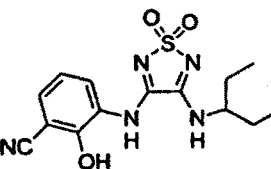
Núm.	Compuesto
15	
16	
17	
18	
19	
20	

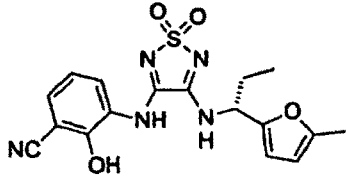
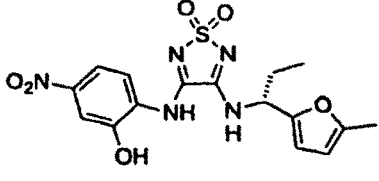
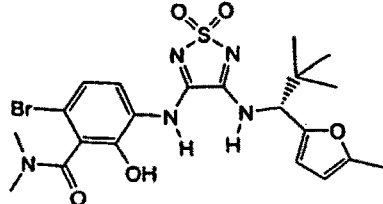
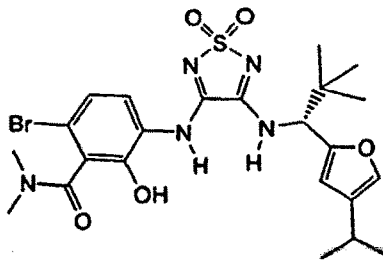
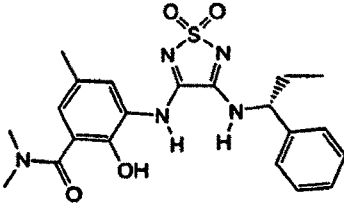
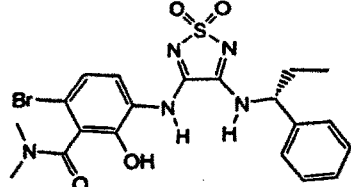
Núm.	Compuesto
21	
22	
23	
24	
25	
26	

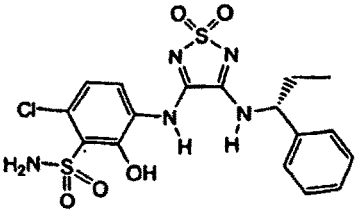
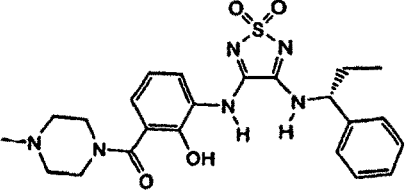
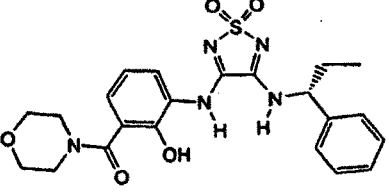
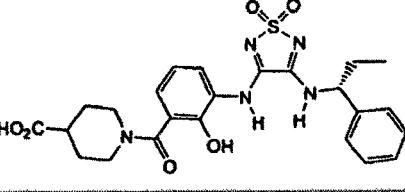
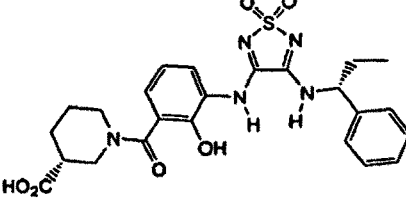
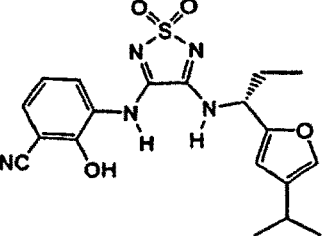
Núm.	Compuesto
27	
28	
29	
30	
31	
32	

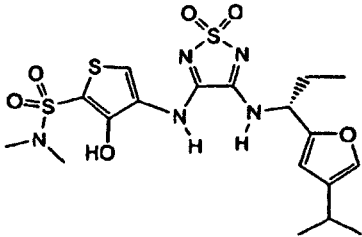
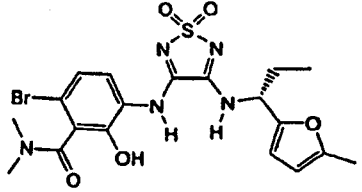
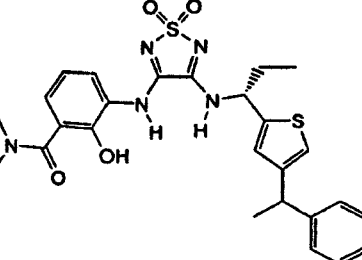
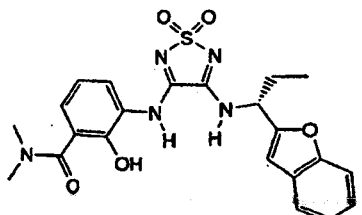
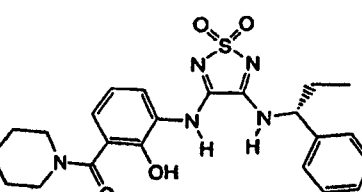
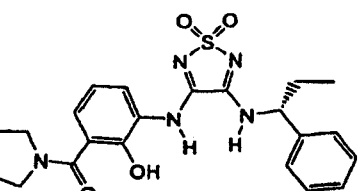
Núm.	Compuesto
33	
34	
35	
36	
37	
38	

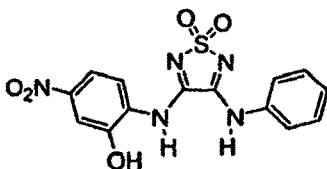
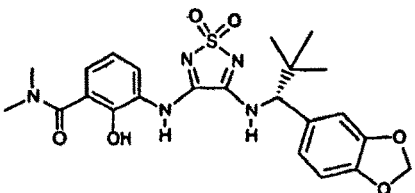
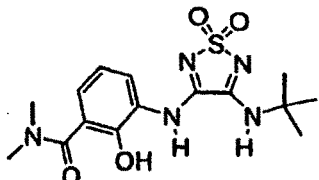
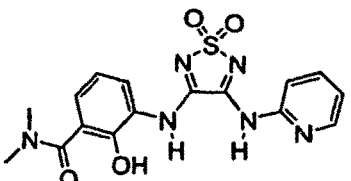
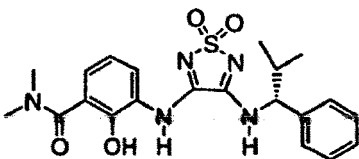
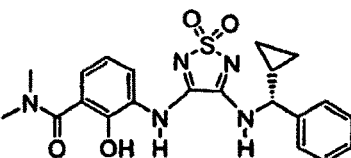
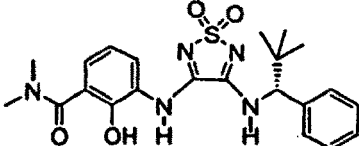
Núm.	Compuesto
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

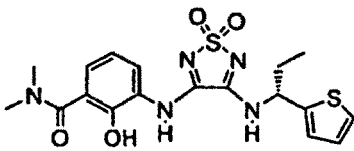
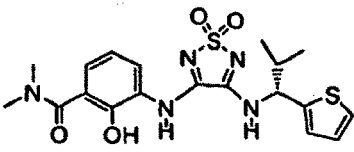
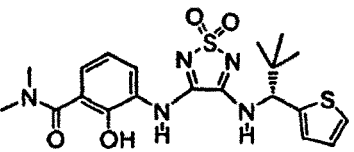
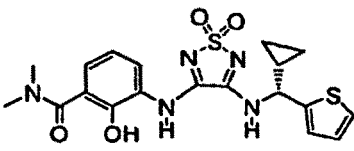
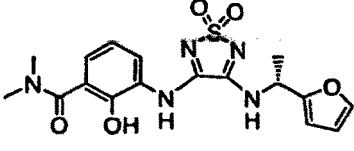
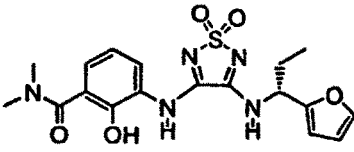
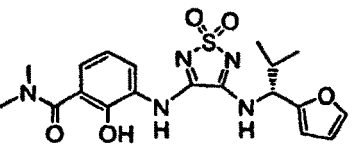
Núm.	Compuesto
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

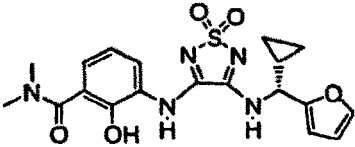
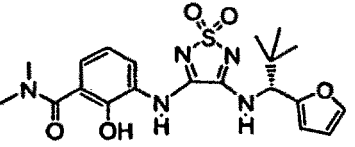
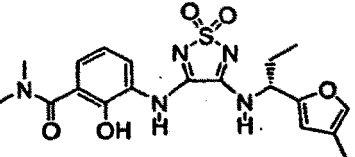
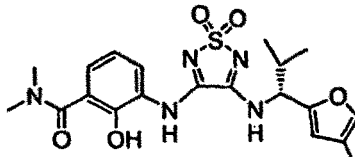
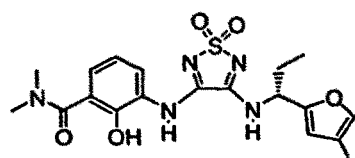
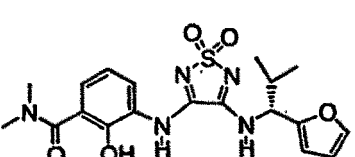
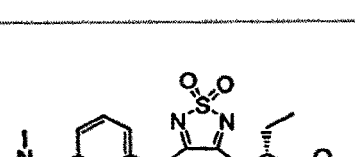
Núm.	Compuesto
53	
54	
55	
56	
57	
58	

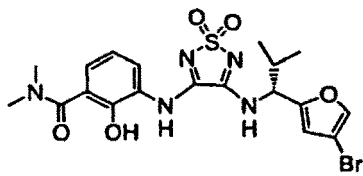
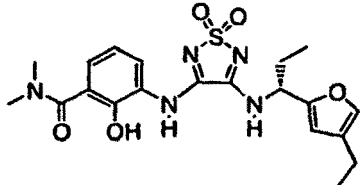
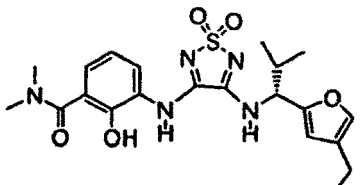
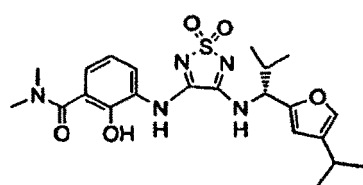
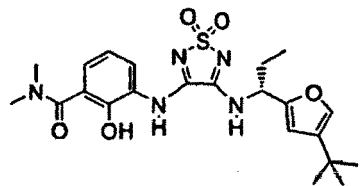
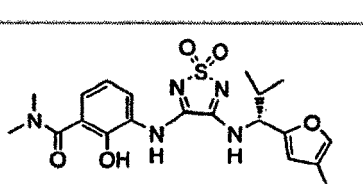
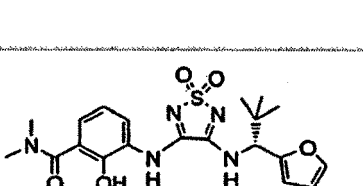
Núm.	Compuesto
59	
60	
61	
62	
63	
64	

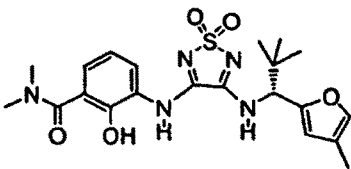
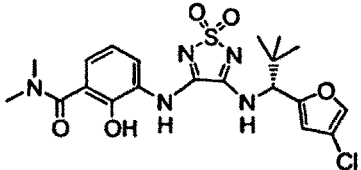
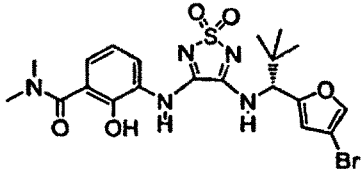
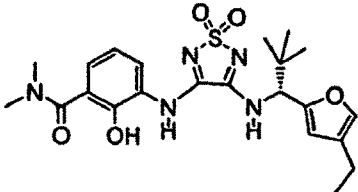
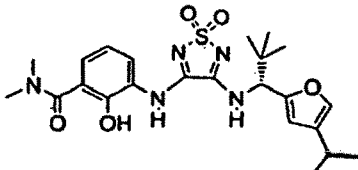
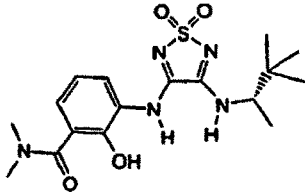
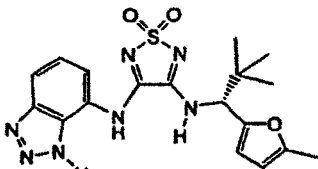
Núm.	Compuesto
65	
66	
67	
68	
69	
70	

Núm.	Compuesto
71	
72	
100	
101	
103	
104	
105	

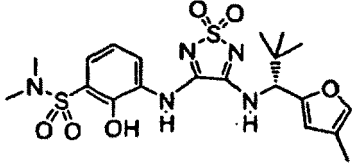
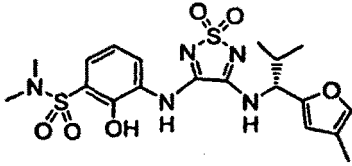
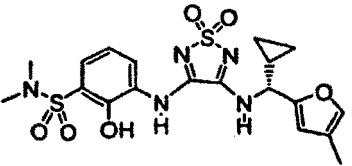
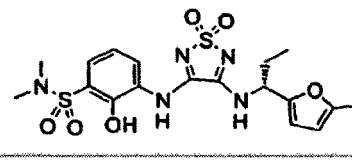
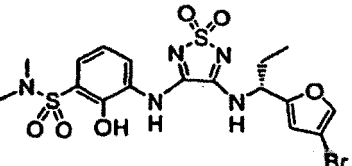
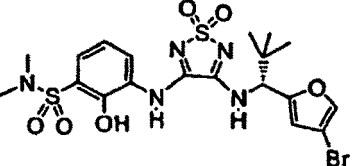
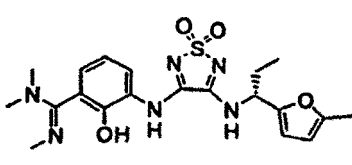
Núm.	Compuesto
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

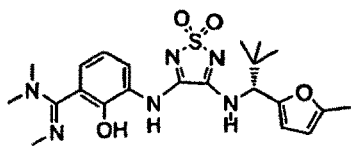
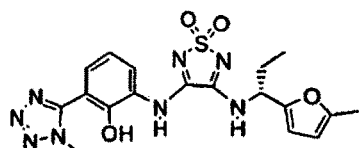
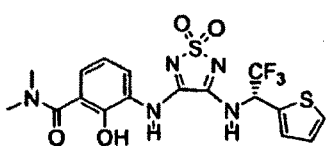
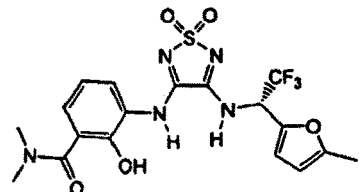
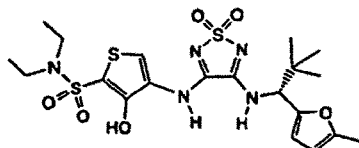
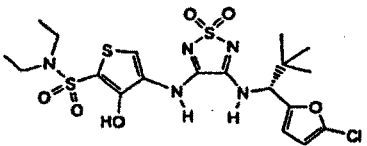
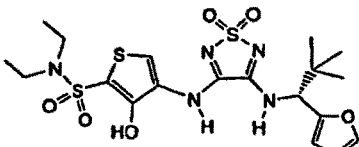
Núm.	Compuesto
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

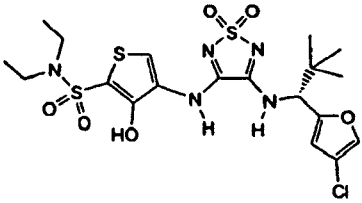
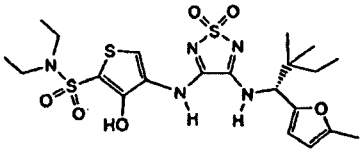
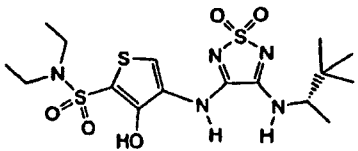
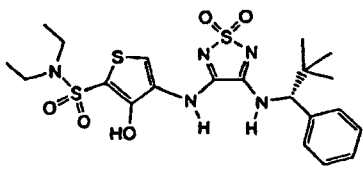
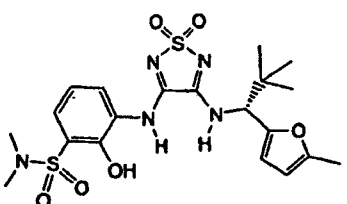
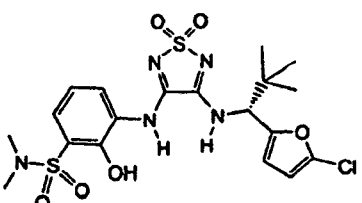
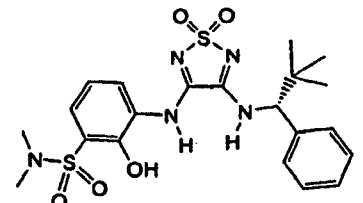
Núm.	Compuesto
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

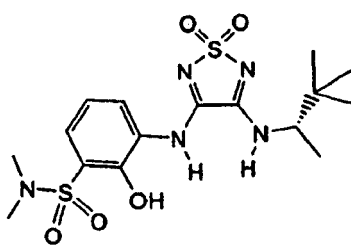
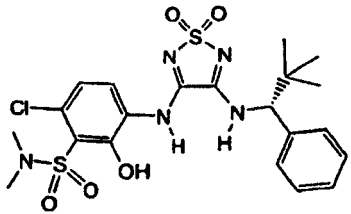
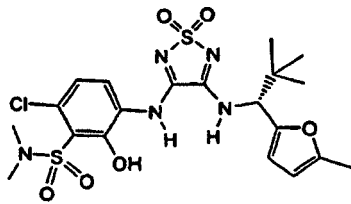
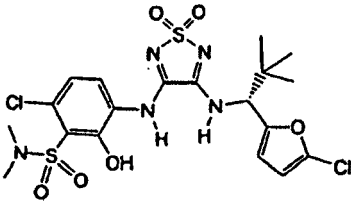
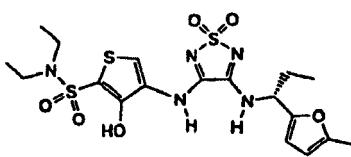
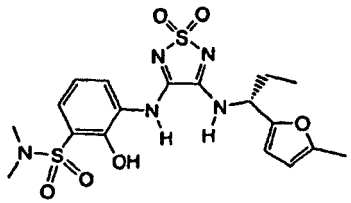
Núm.	Compuesto
127	
128	
129	
130	
131	
132	
134	

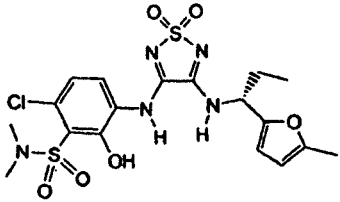
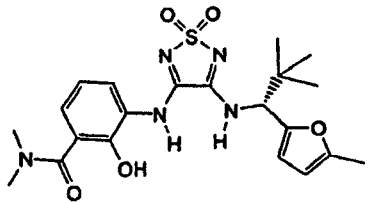
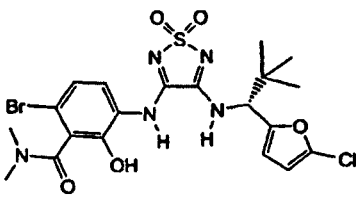
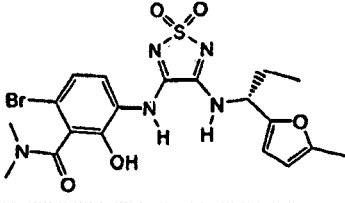
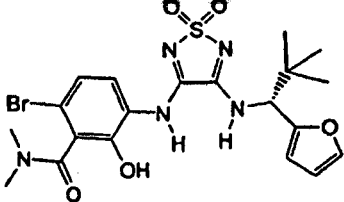
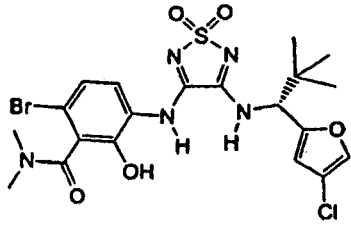
Núm.	Compuesto
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

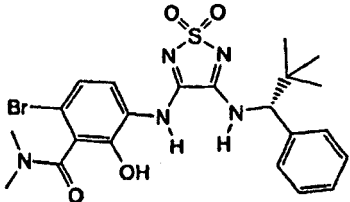
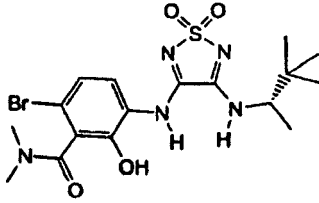
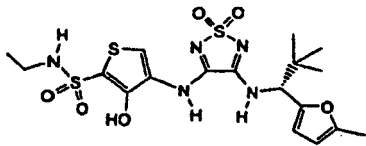
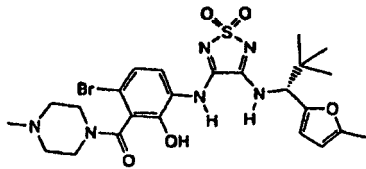
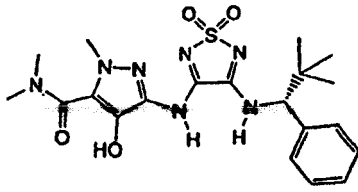
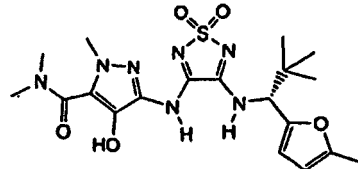
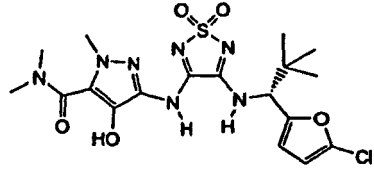
Núm.	Compuesto
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

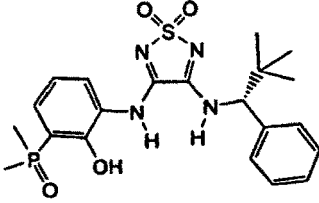
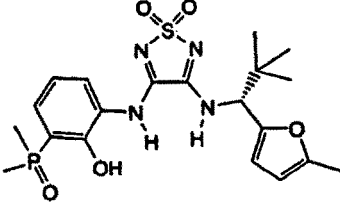
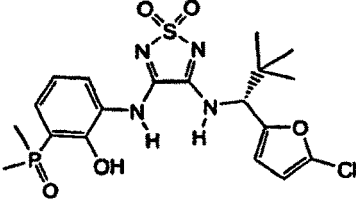
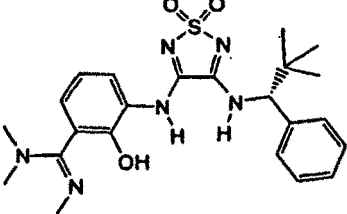
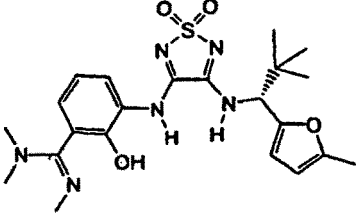
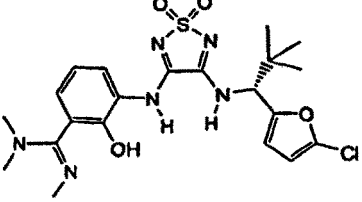
Núm.	Compuesto
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

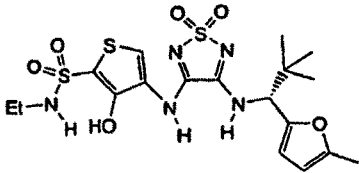
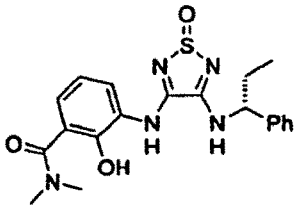
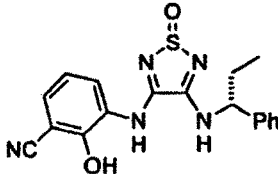
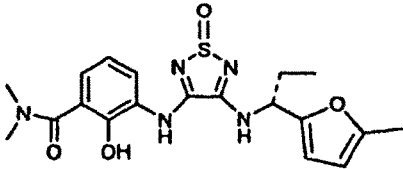
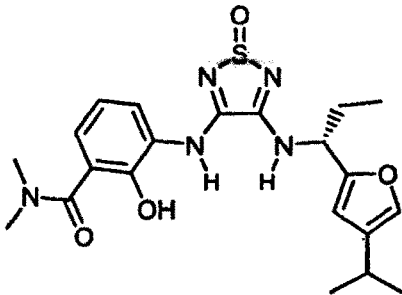
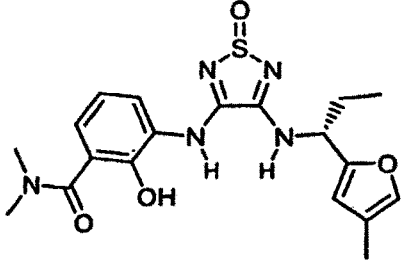
Núm.	Compuesto
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

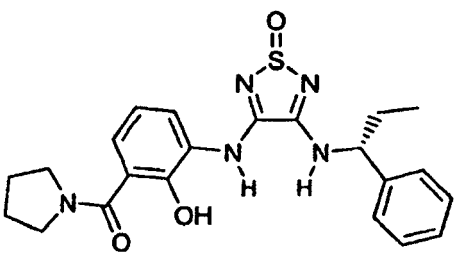
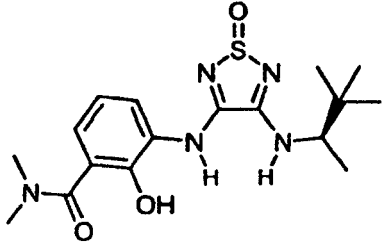
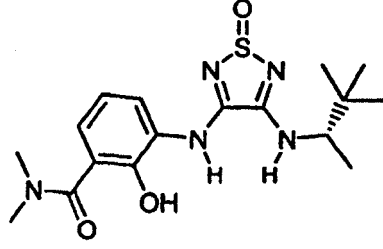
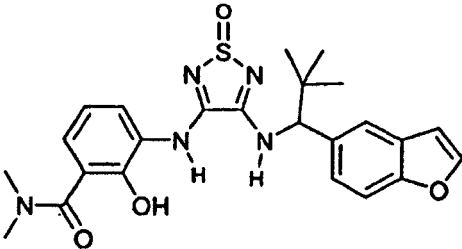
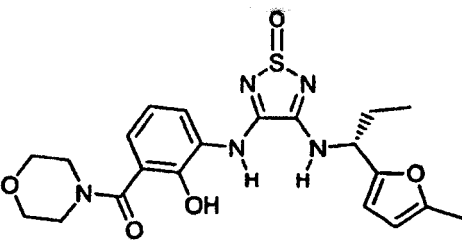
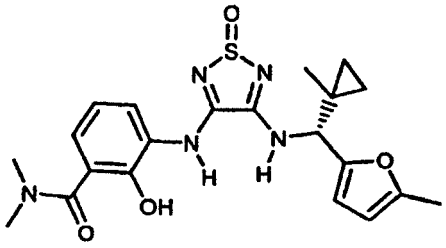
Núm.	Compuesto
163	
164	
165	
166	
167	
168	

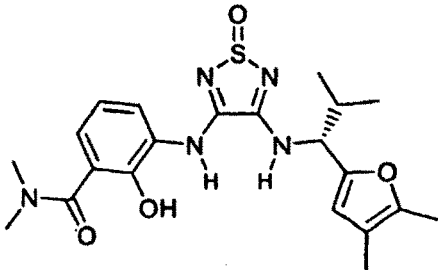
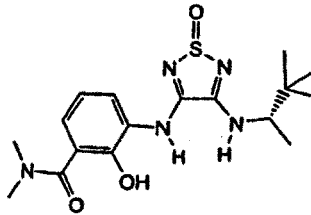
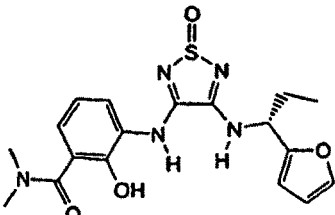
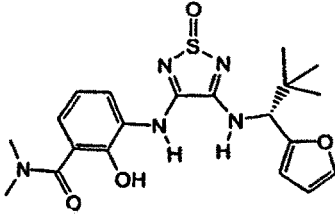
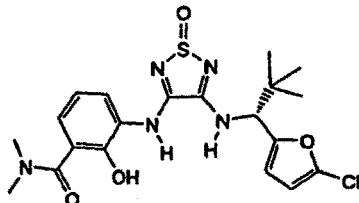
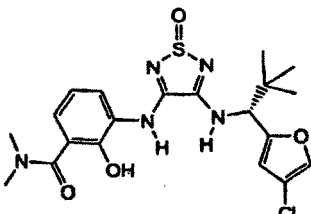
Núm.	Compuesto
169	
170	
171	
172	
173	
174	

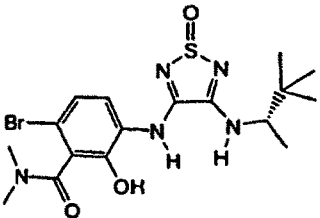
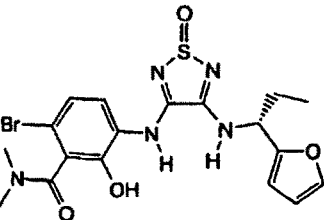
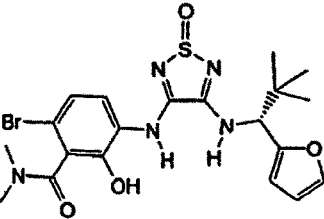
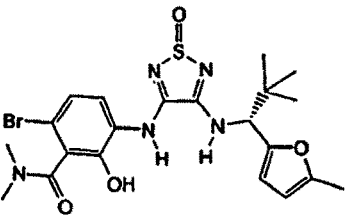
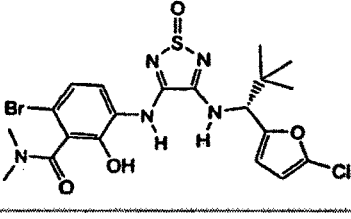
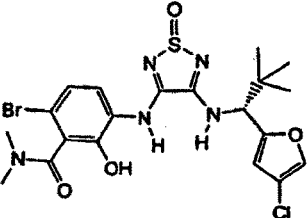
Núm.	Compuesto
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	

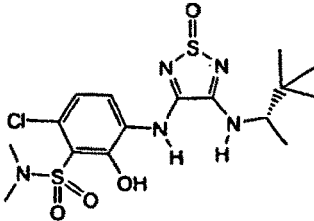
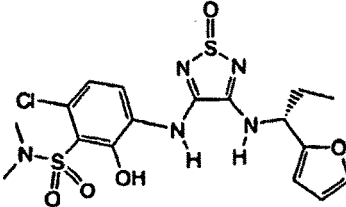
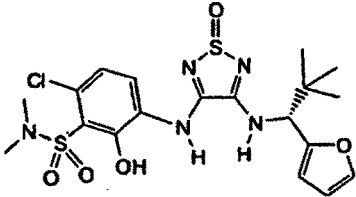
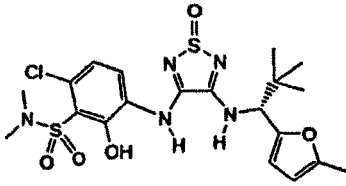
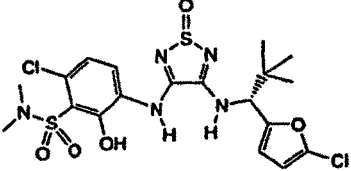
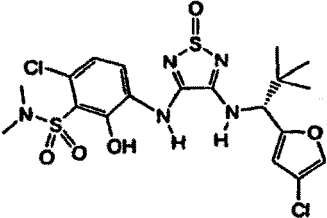
Núm.	Compuesto
182	
183	
184	
185	
186	
187	

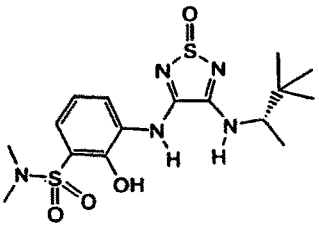
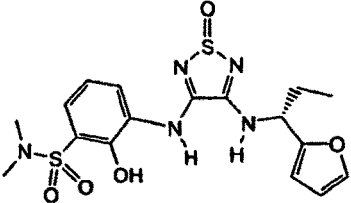
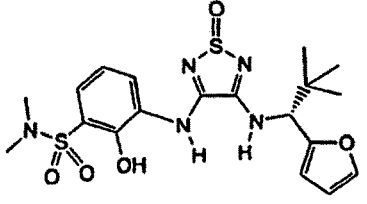
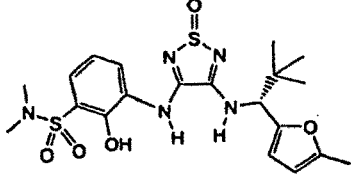
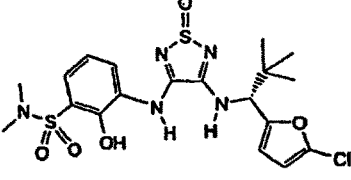
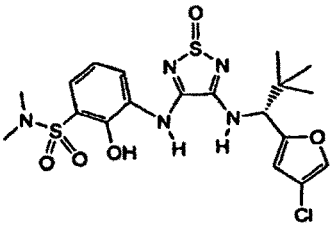
Núm.	Compuesto
188	
200	
201	
201A	
201,1	
201,2	

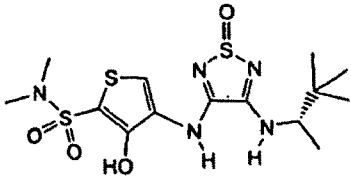
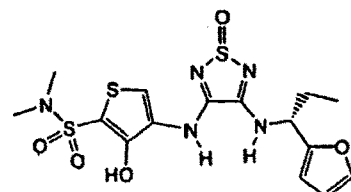
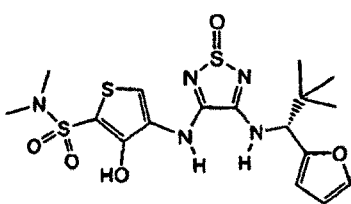
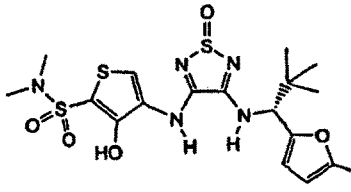
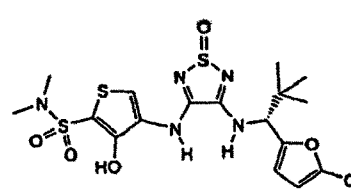
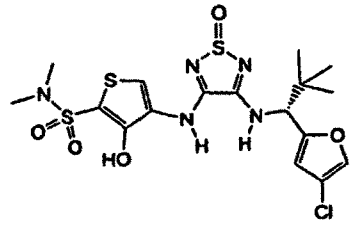
Núm.	Compuesto
201,3	
201,4	
201,5	
201,6	
201,7	
201,8	

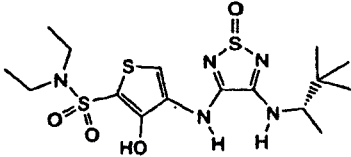
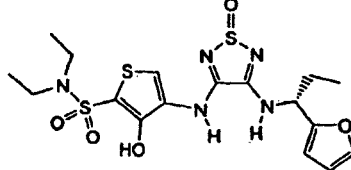
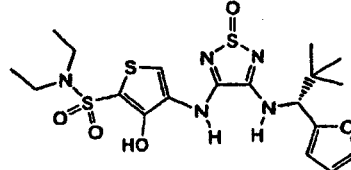
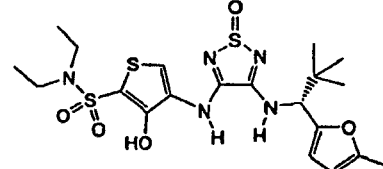
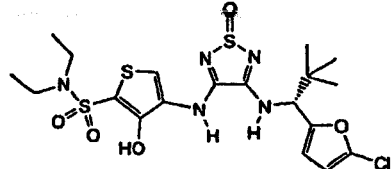
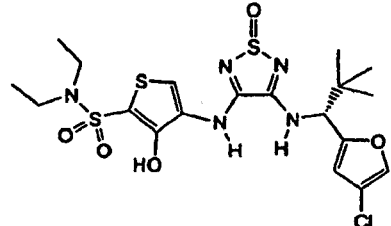
Núm.	Compuesto
201, 9	
202	
203	
204	
206	
207	

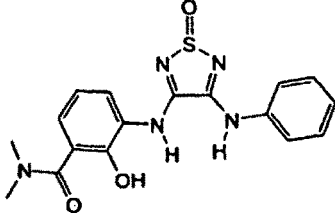
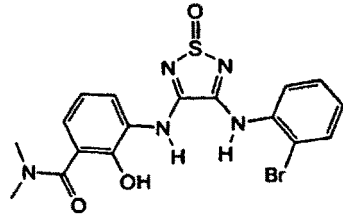
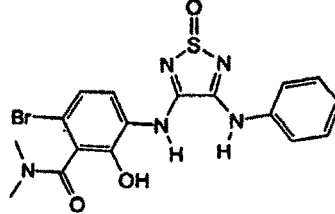
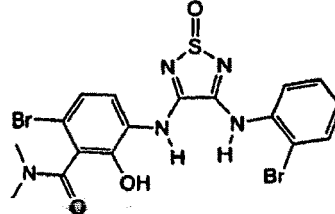
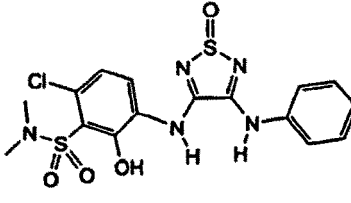
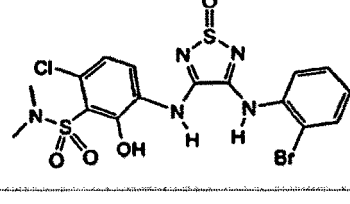
Núm.	Compuesto
208	
209	
210	
211	
212	
213	

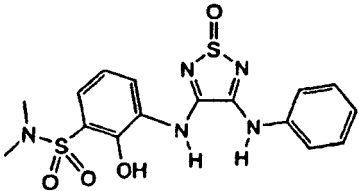
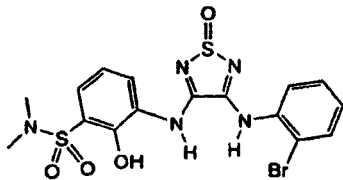
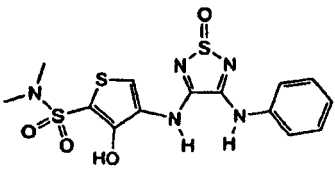
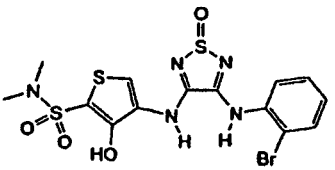
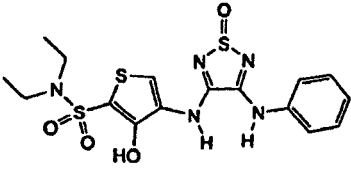
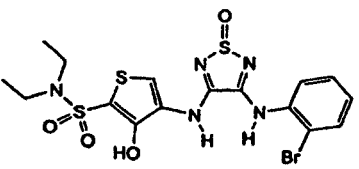
Núm.	Compuesto
214	
215	
216	
217	
218	
219	

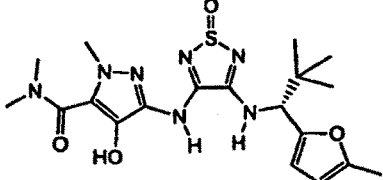
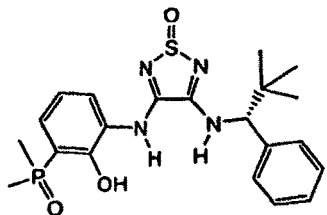
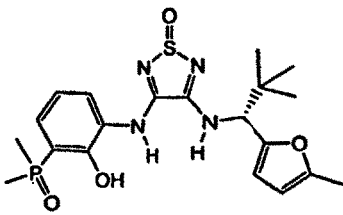
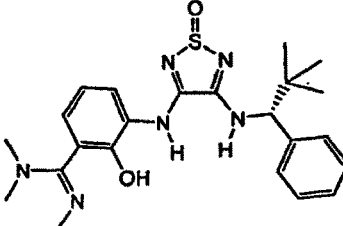
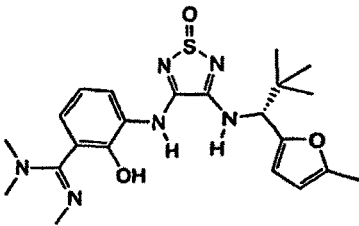
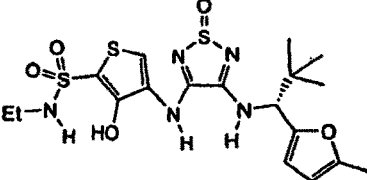
Núm.	Compuesto
220	
221	
222	
223	
224	
225	

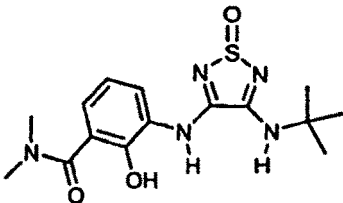
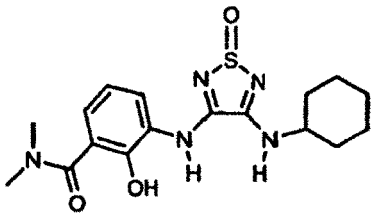
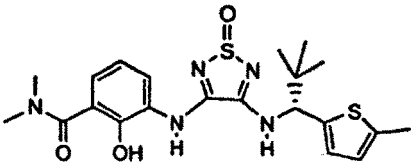
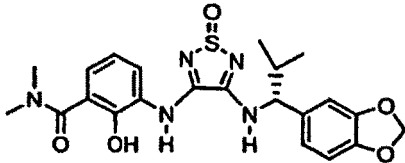
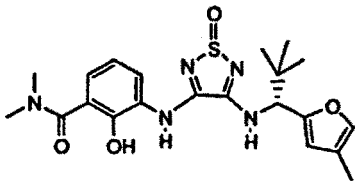
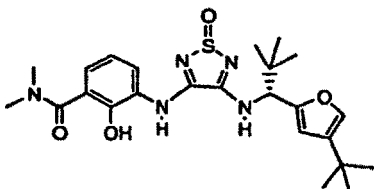
Núm.	Compuesto
226	
227	
228	
229	
230	
231	

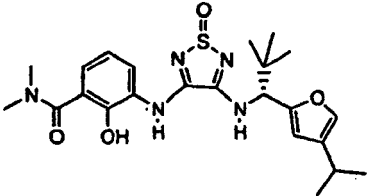
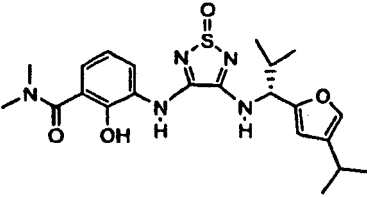
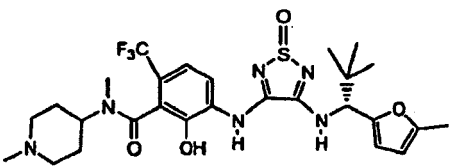
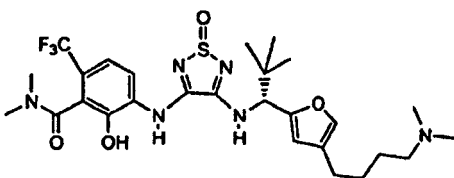
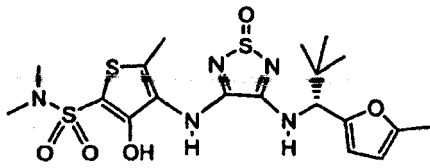
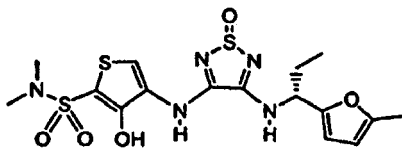
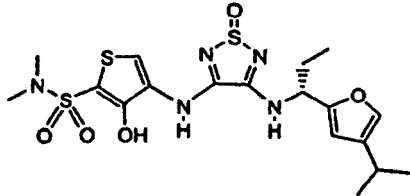
Núm.	Compuesto
232	
233	
234	
235	
236	
237	

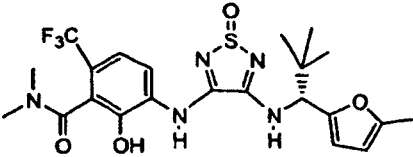
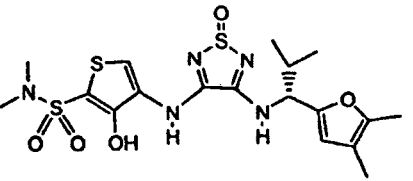
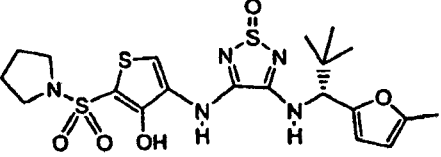
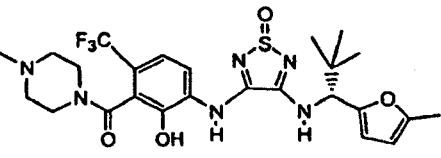
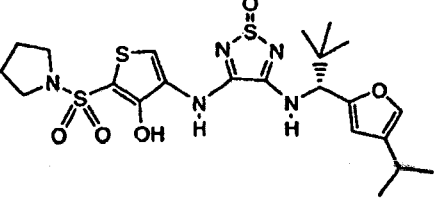
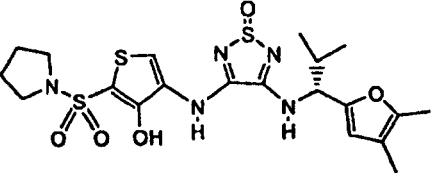
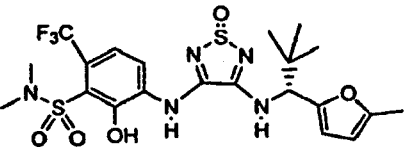
Núm.	Compuesto
238	
239	
240	
241	
241, 1	
241, 2	

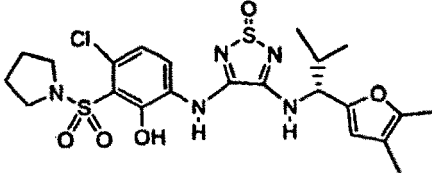
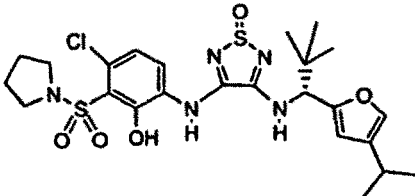
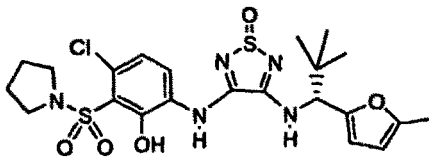
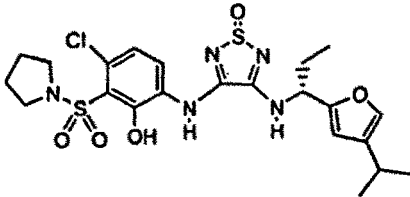
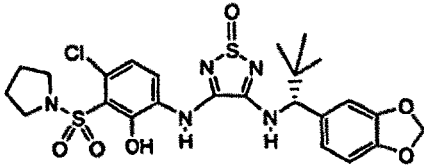
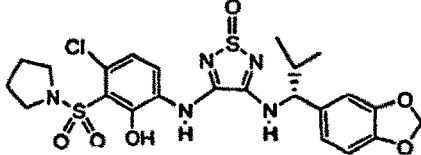
Núm.	Compuesto
241, 3	
241, 4	
242	
243	
244	
245	

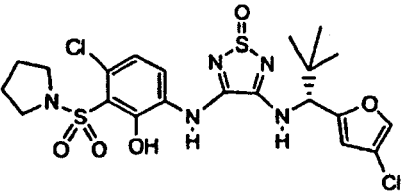
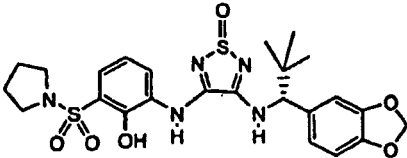
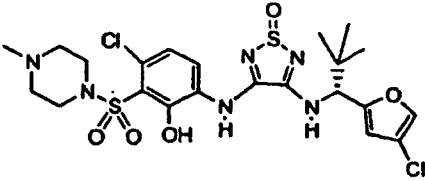
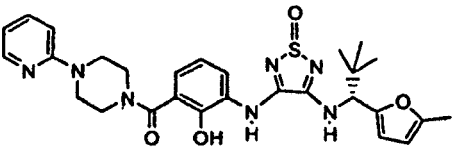
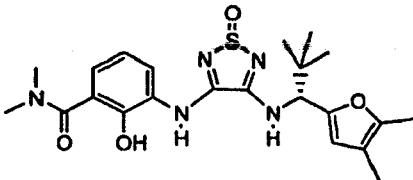
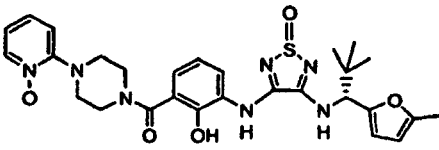
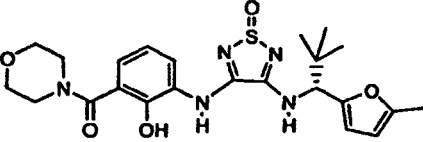
Núm.	Compuesto
246	
248	
249	
251	
252	
254	

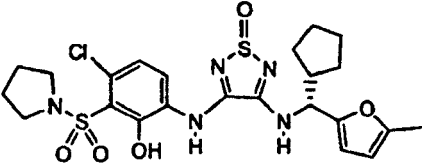
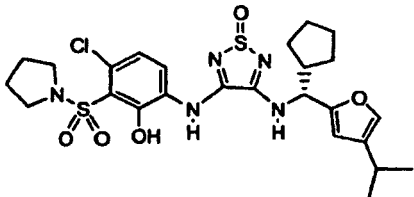
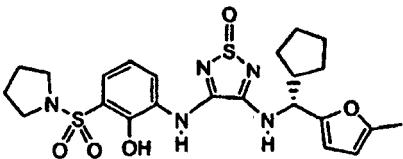
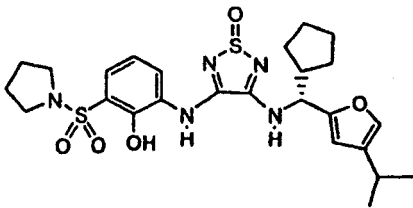
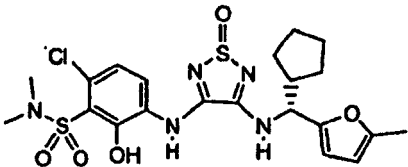
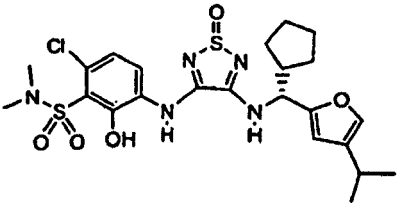
Núm.	Compuesto
255	
256	
257	
258	
259	
260	

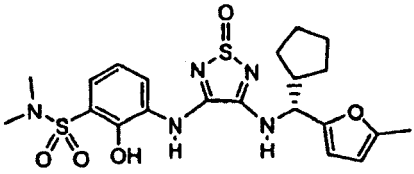
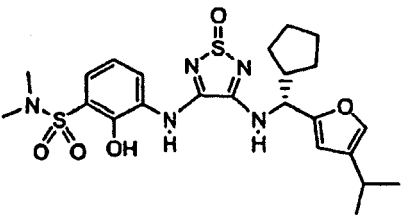
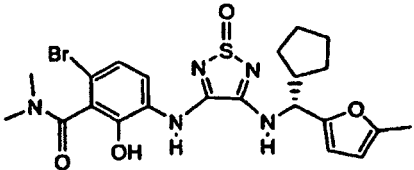
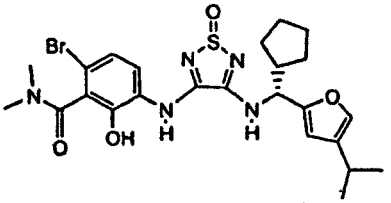
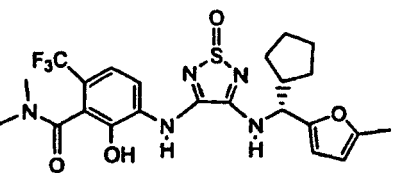
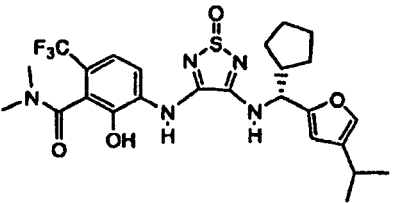
Núm.	Compuesto
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

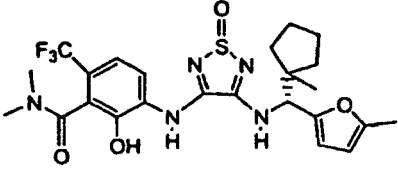
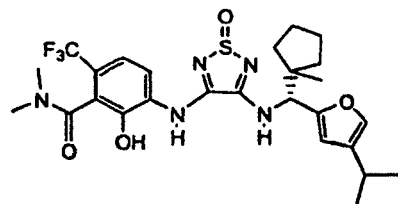
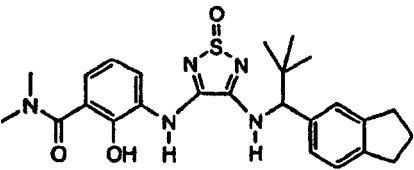
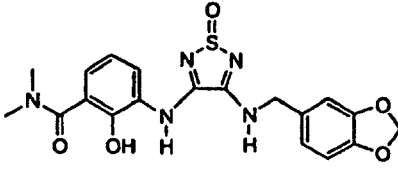
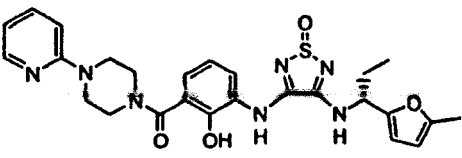
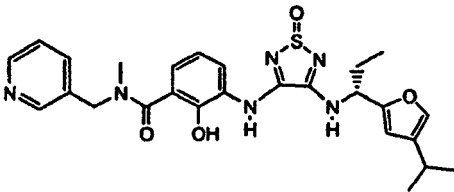
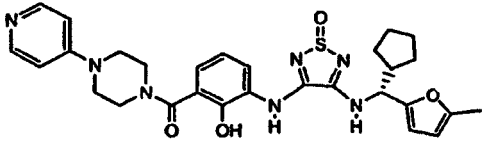
Núm.	Compuesto
269	
270	
271	
272	
273	
274	
275	

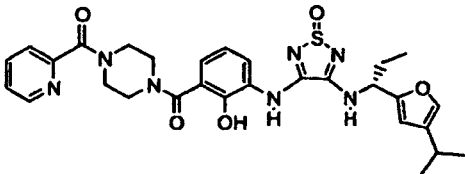
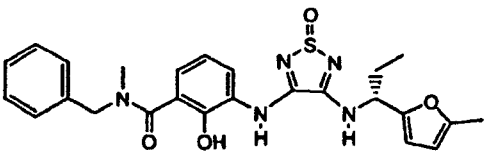
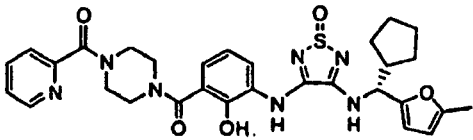
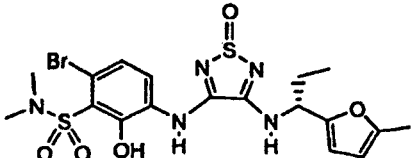
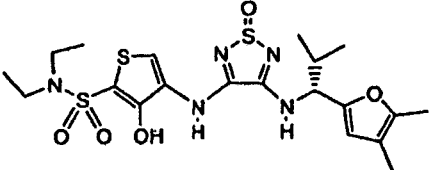
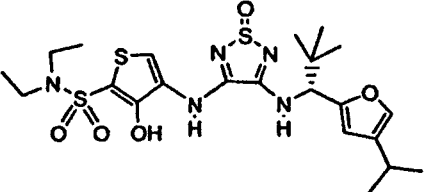
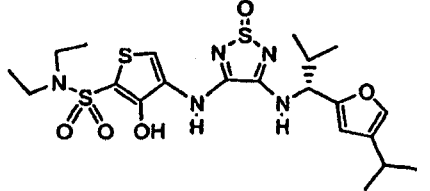
Núm.	Compuesto
276	
277	
278	
279	
280	
281	

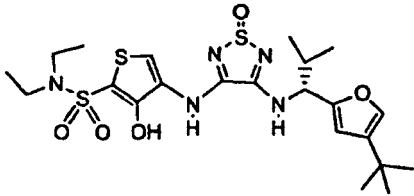
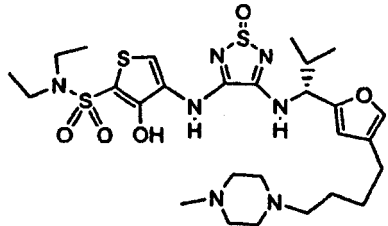
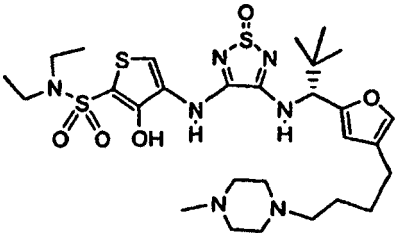
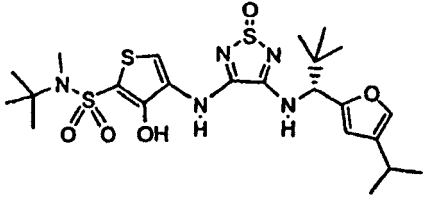
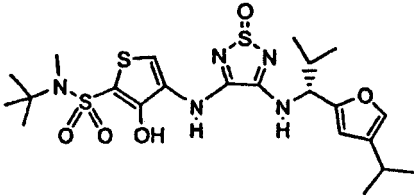
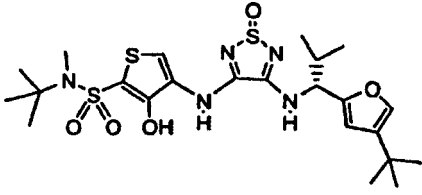
Núm.	Compuesto
282	
283	
284	
285	
286	
287	
289	

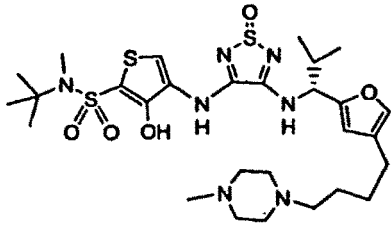
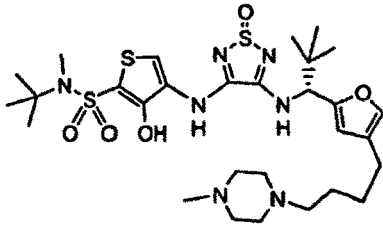
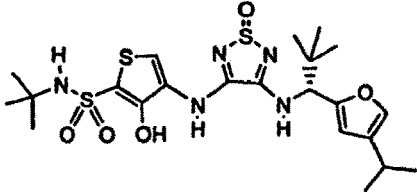
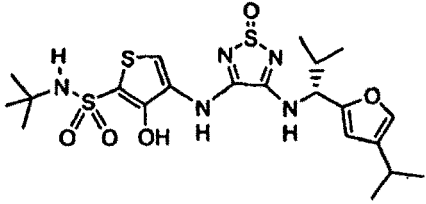
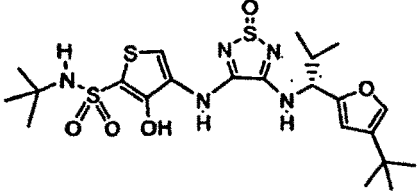
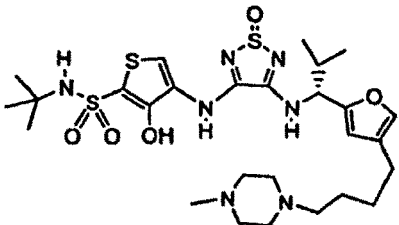
Núm.	Compuesto
291	
292	
293	
294	
295	
296	

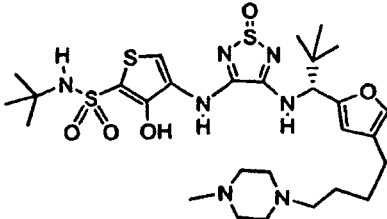
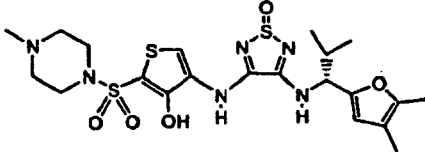
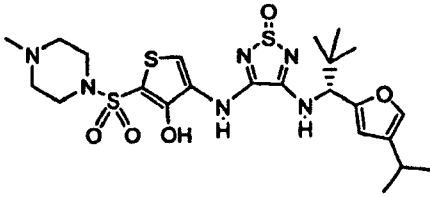
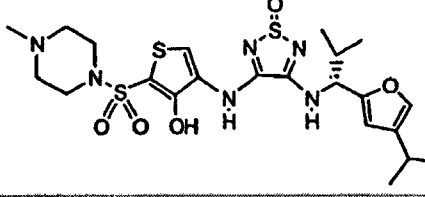
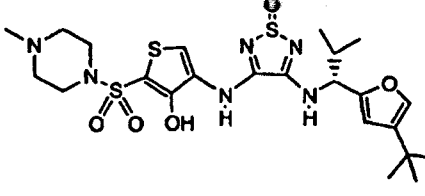
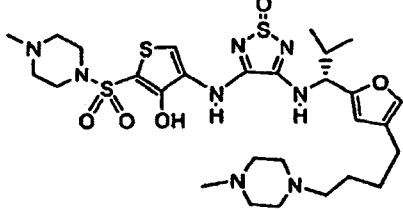
Núm.	Compuesto
297	
298	
299	
300	
301	
302	

Núm.	Compuesto
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

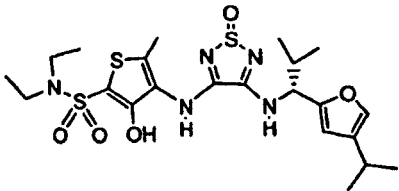
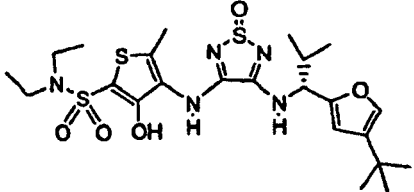
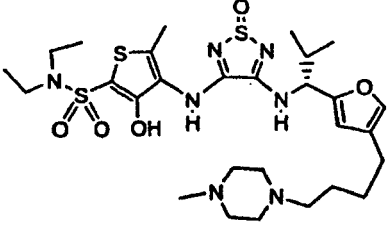
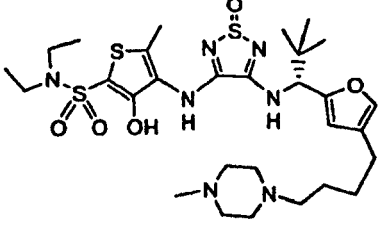
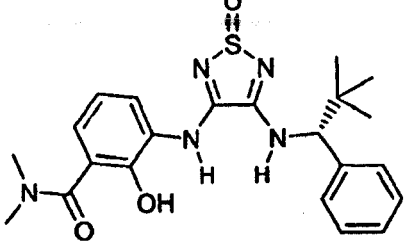
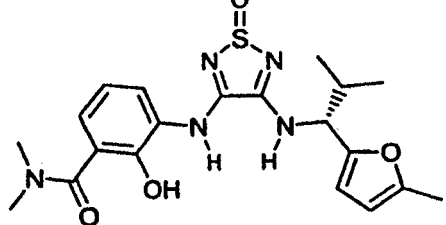
Núm.	Compuesto
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

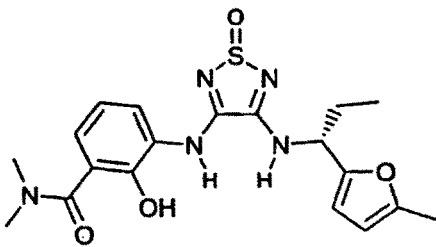
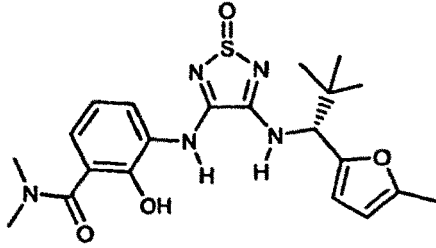
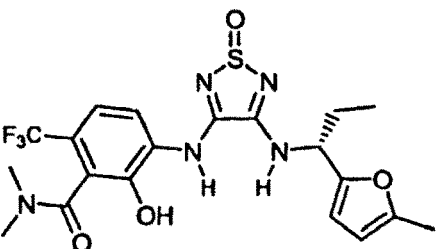
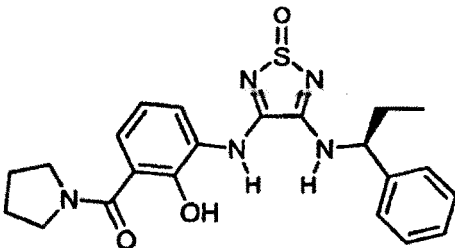
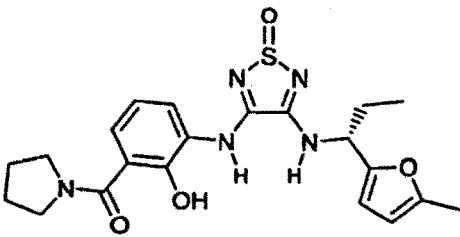
Núm.	Compuesto
317	
318	
319	
320	
321	
322	

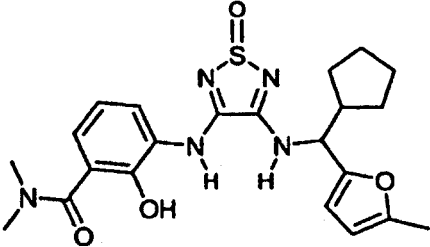
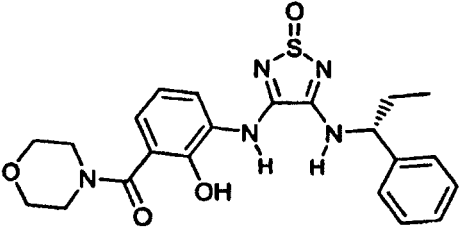
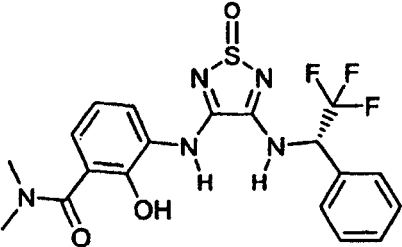
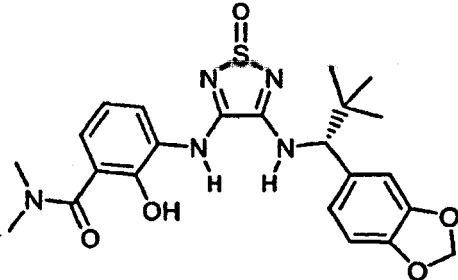
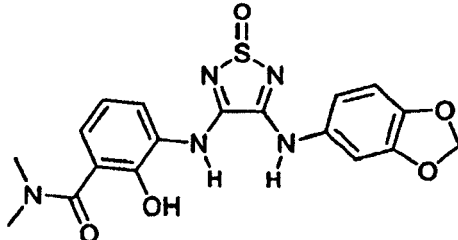
Núm.	Compuesto
323	
324	
325	
326	
327	
328	

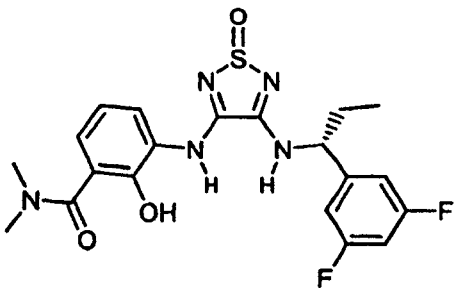
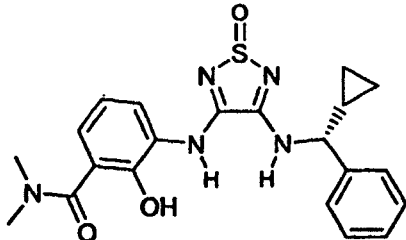
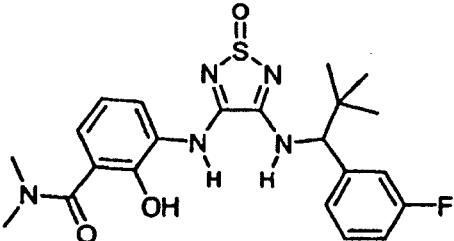
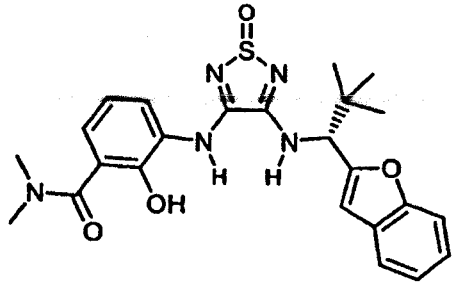
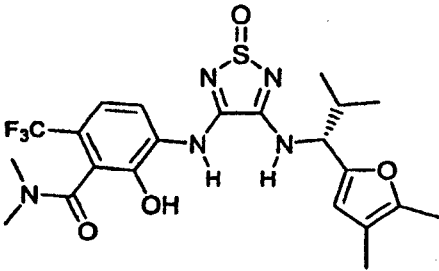
Núm.	Compuesto
329	
330	
331	
332	
333	
334	

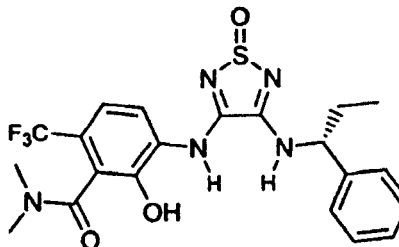
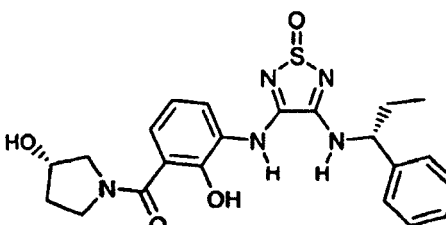
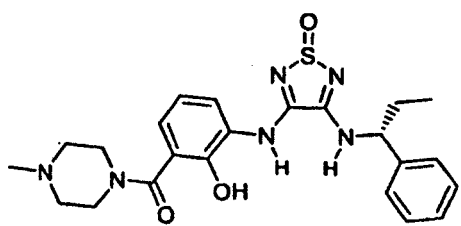
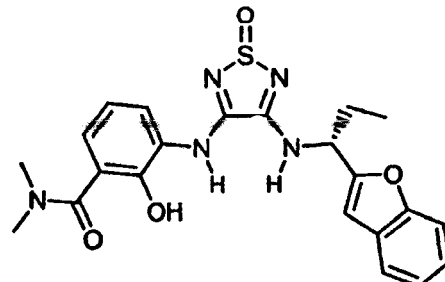
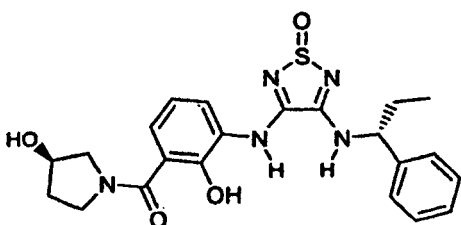
Núm.	Compuesto
335	
336	
337	
338	
339	
340	
341	

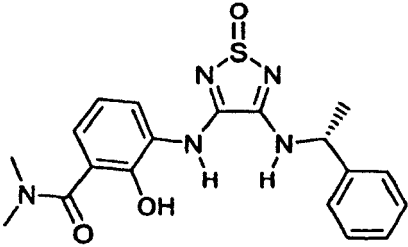
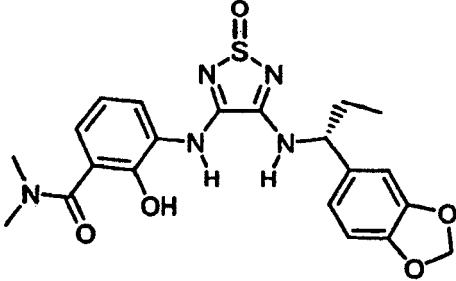
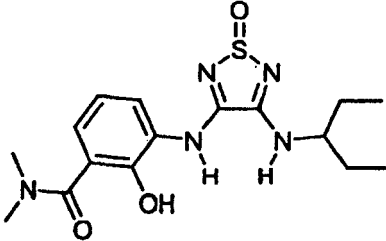
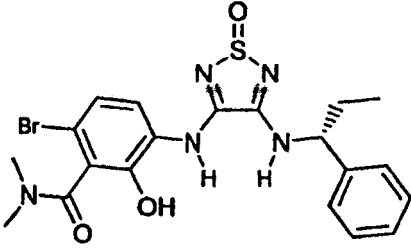
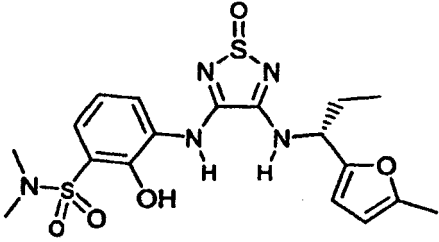
Núm.	Compuesto
	
342	
343	
344	
345	
346	

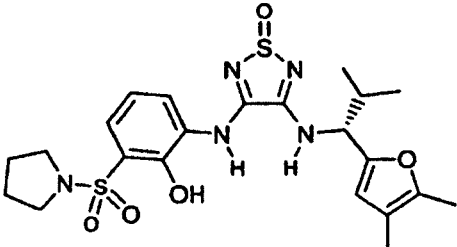
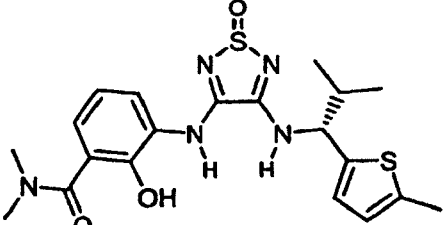
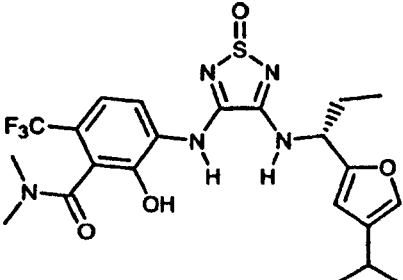
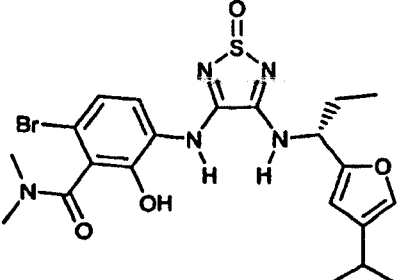
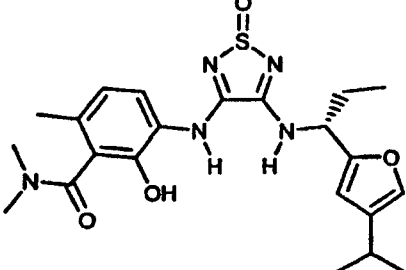
Núm.	Compuesto
347	
348	
349	
350	
351	

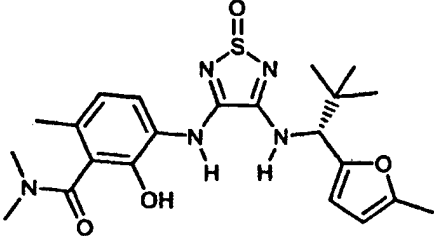
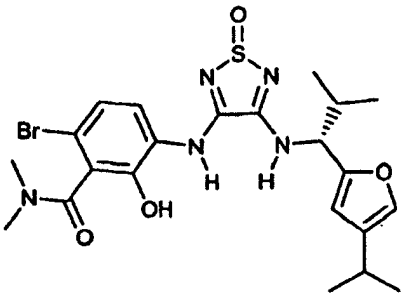
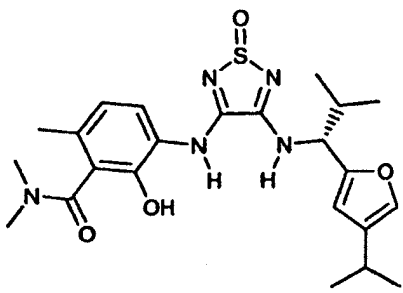
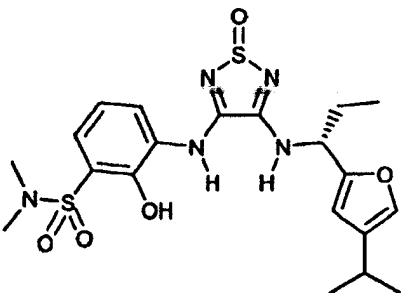
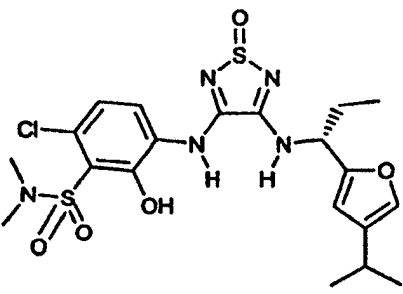
Núm.	Compuesto
352	
353	
354	
355	
356	

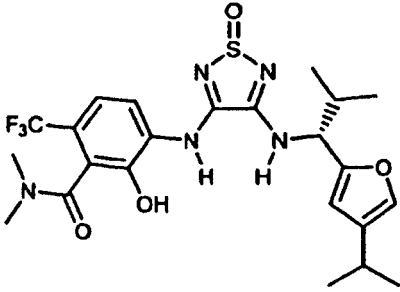
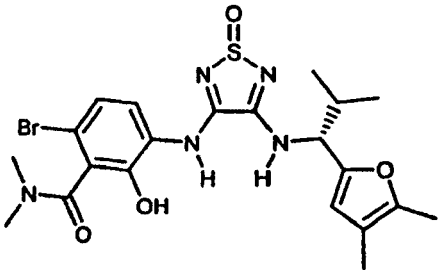
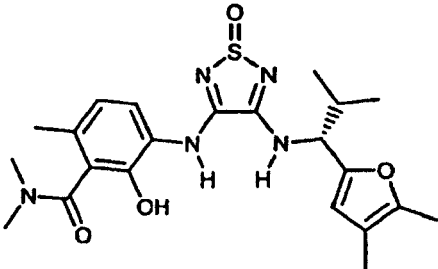
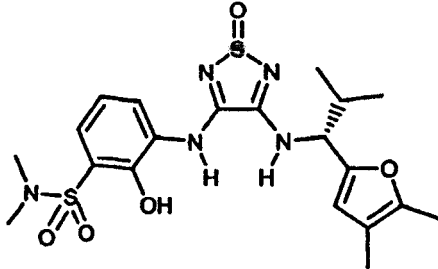
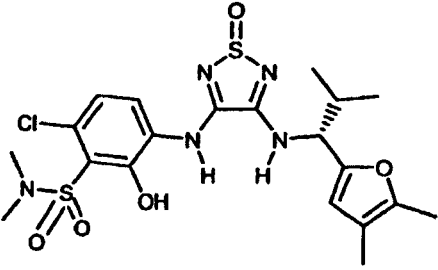
Núm.	Compuesto
357	
358	
359	
360	
361	

Núm.	Compuesto
362	
363	
364	
365	
366	

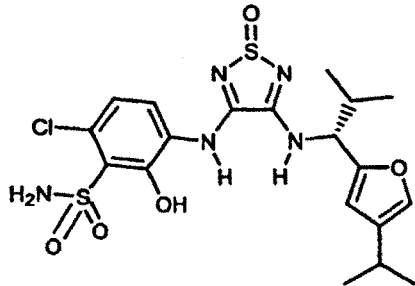
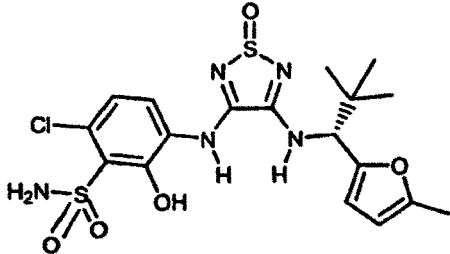
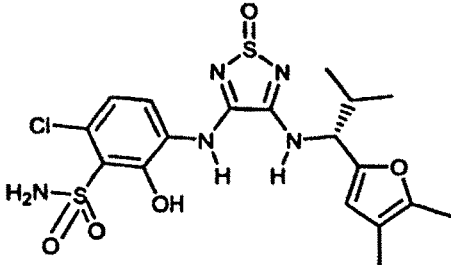
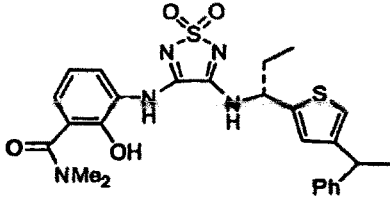
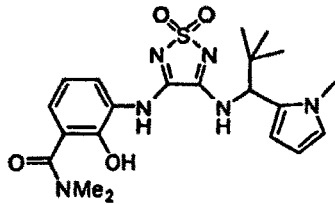
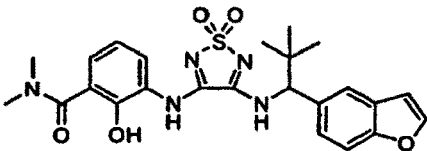
Núm.	Compuesto
367	
368	
369	
370	
371	

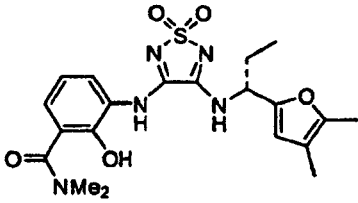
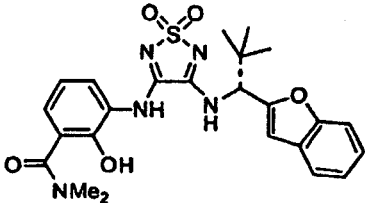
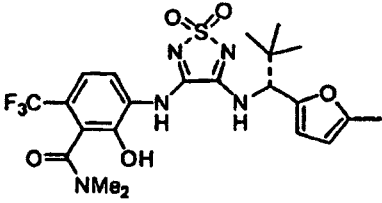
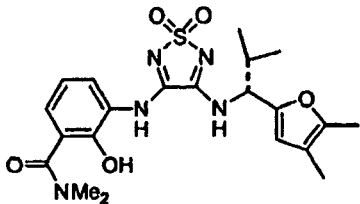
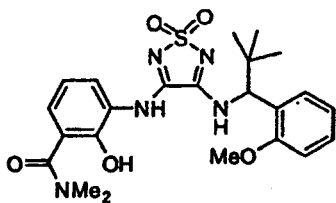
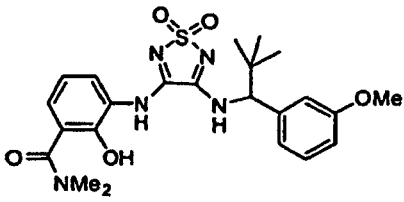
Núm.	Compuesto
372	
373	
374	
375	
376	

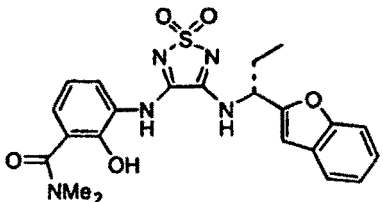
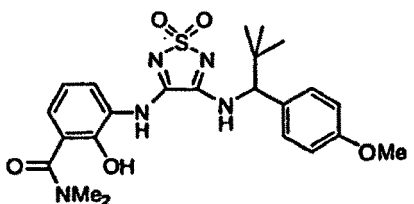
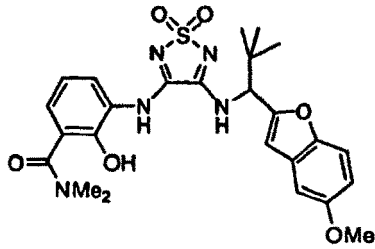
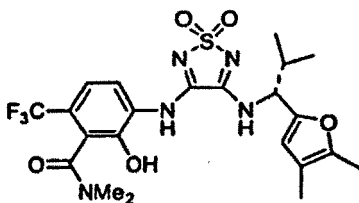
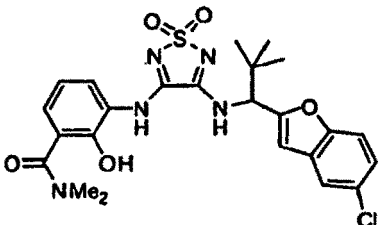
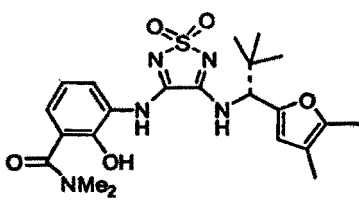
Núm.	Compuesto
377	
378	
379	
380	
381	

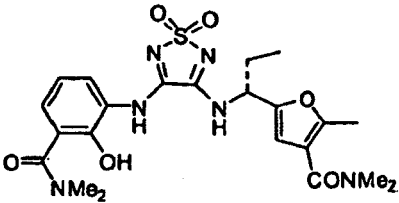
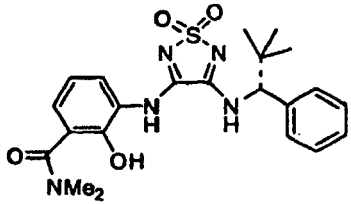
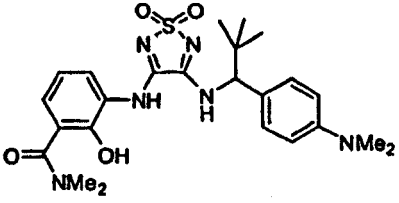
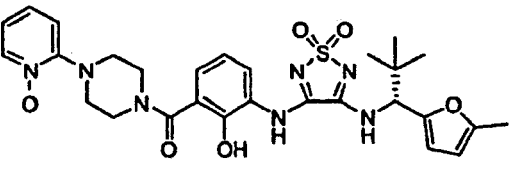
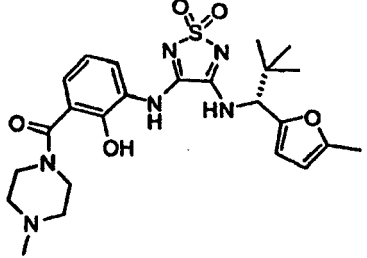
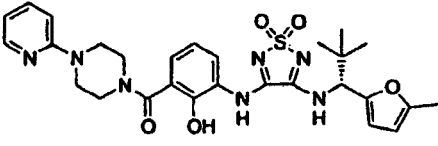
Núm.	Compuesto
382	
383	
384	
385	
386	

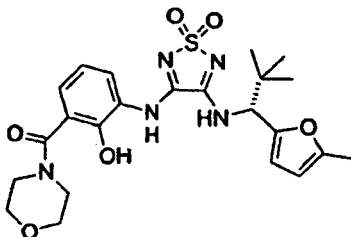
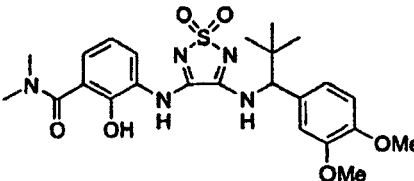
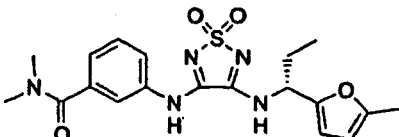
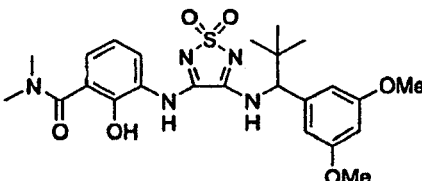
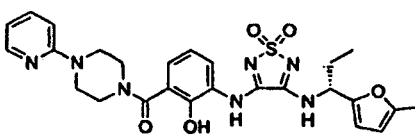
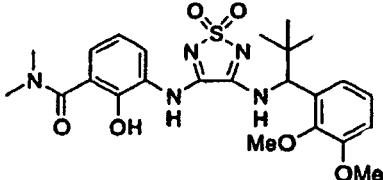
Núm.	Compuesto
387	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(O)sc1N2C(=N1C(=N2)S(=O)(=O)N1)N(C[C@H](C)C)c3cc(OC)cc(C)cc3</chem>
388	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(O)sc1N2C(=N1C(=N2)S(=O)(=O)N1)N(C[C@@H](C)C)c3cc(OC)cc(C)cc3</chem>
389	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(O)sc1N2C(=N1C(=N2)S(=O)(=O)N1)N(C[C@H](C)C)c3cc(OC)cc(C)cc3</chem>
390	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(O)sc1N2C(=N1C(=N2)S(=O)(=O)N1)N(C[C@H](C)C)c3cc(OC)cc(C)cc3</chem>
391	 <chem>CCN(CC)S(=O)(=O)c1cc(O)sc1N2C(=N1C(=N2)S(=O)(=O)N1)N(C[C@H](C)C)c3cc(OC)cc(C)cc3</chem>

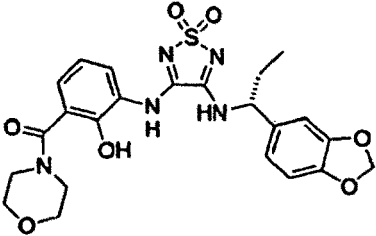
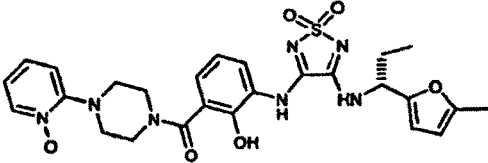
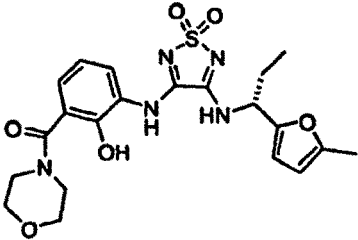
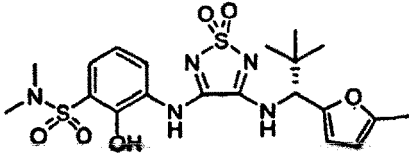
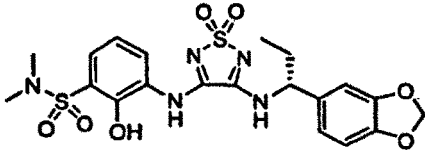
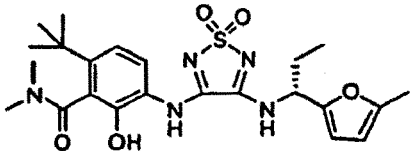
Núm.	Compuesto
392	
393	
394	
2001	
2002	
2003	

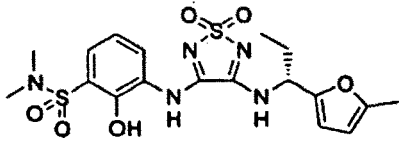
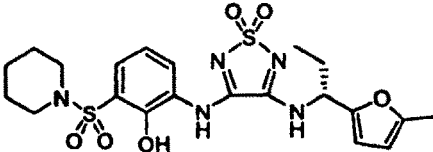
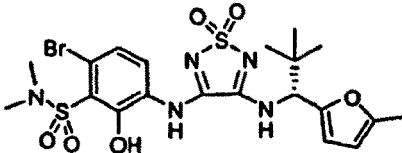
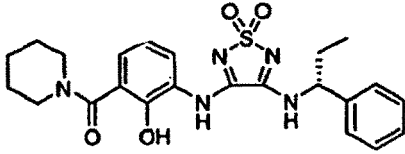
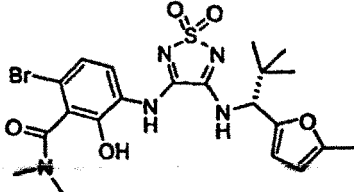
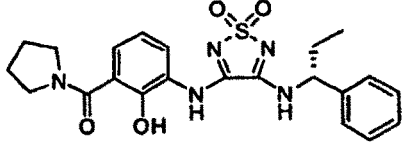
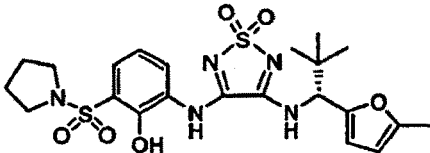
Núm.	Compuesto
2004	
2005	
2006	
2007	
2008	
2009	

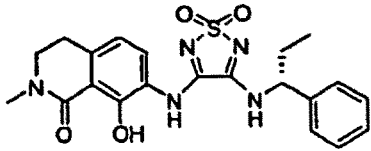
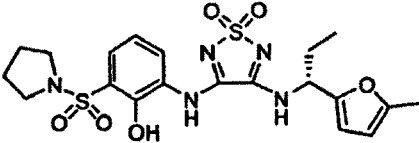
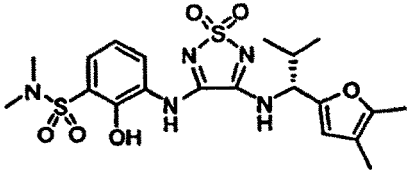
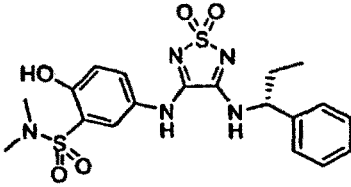
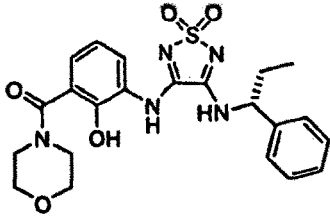
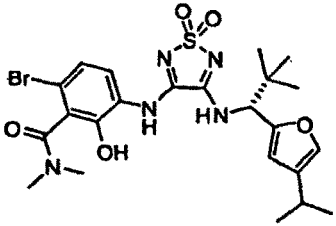
Núm.	Compuesto
2010	
2011	
2012	
2013	
2014	
2015	

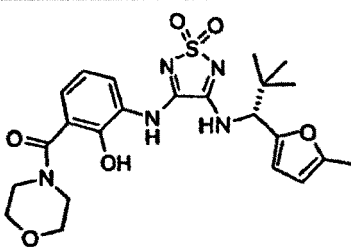
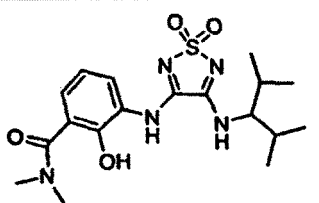
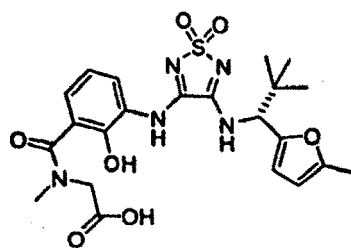
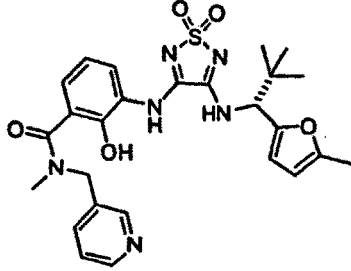
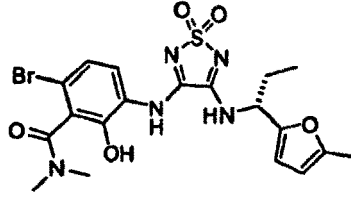
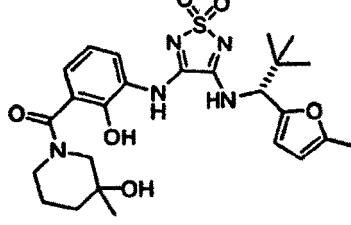
Núm.	Compuesto
2016	
2017	
2018	 CF ₃ CO ₂ H
2019	
2020	
2021	

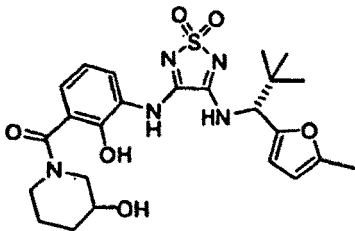
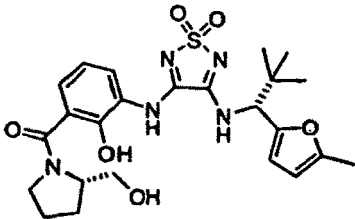
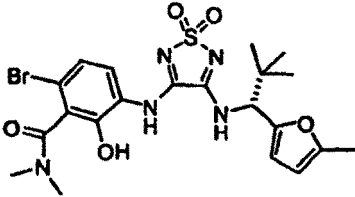
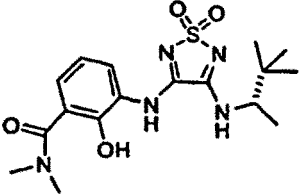
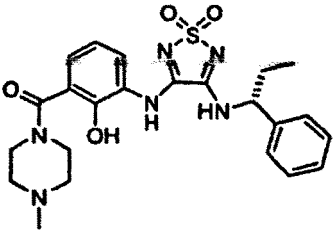
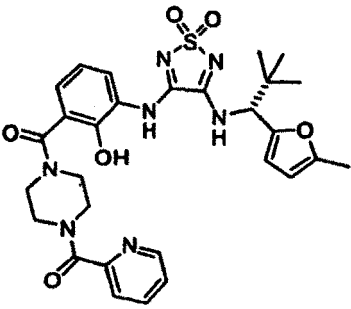
Núm.	Compuesto
2022	
2023	
2024	
2025	
2026	
2027	

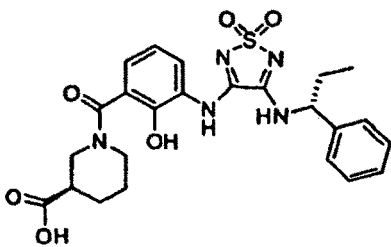
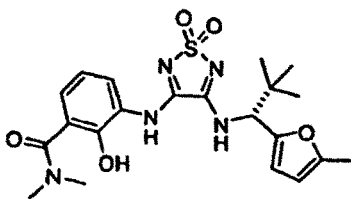
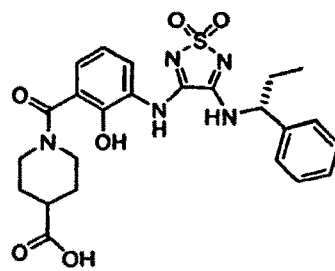
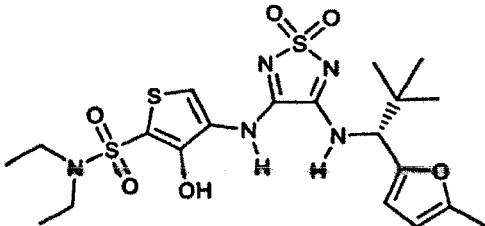
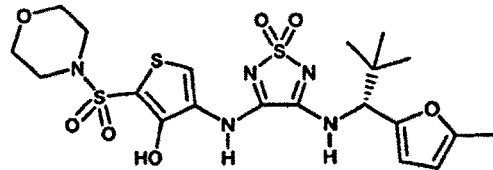
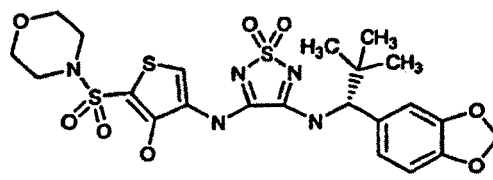
Núm.	Compuesto
2028	
2029	
2031	
2032	
2033	
2034	

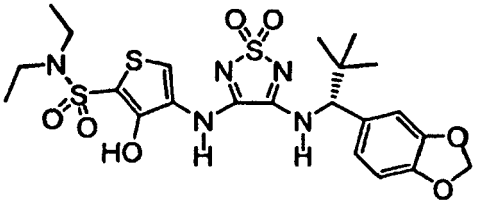
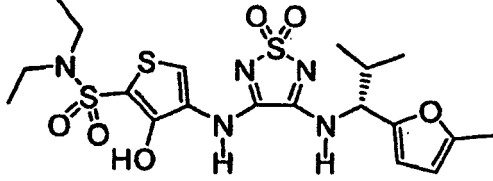
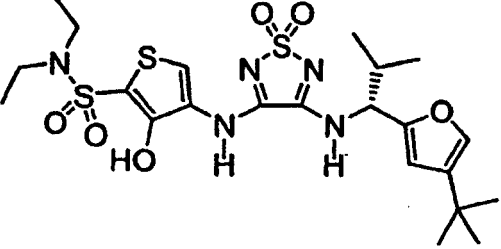
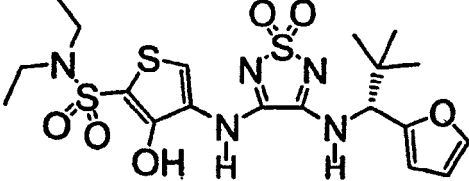
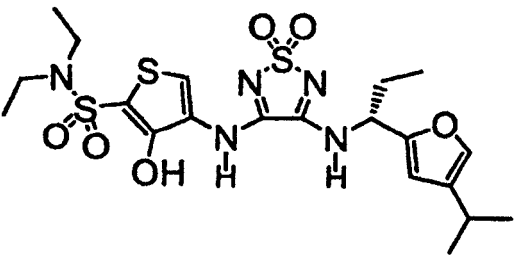
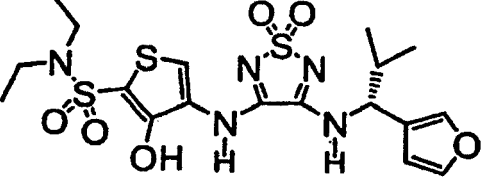
Núm.	Compuesto
2035	
2036	
2037	
2038	
2039	
2040	
2041	

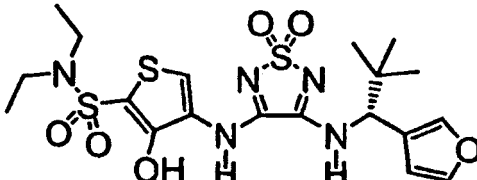
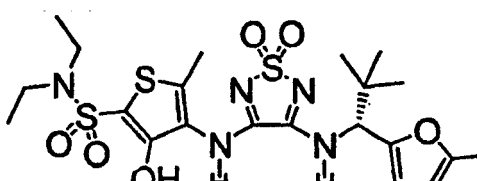
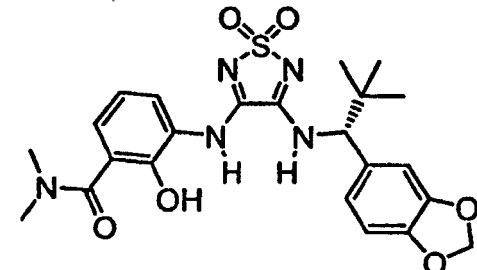
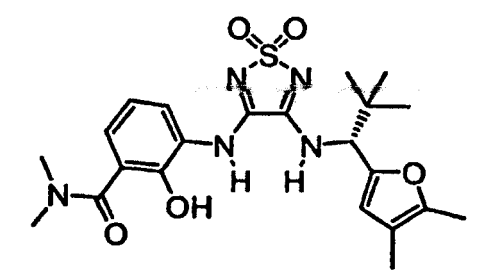
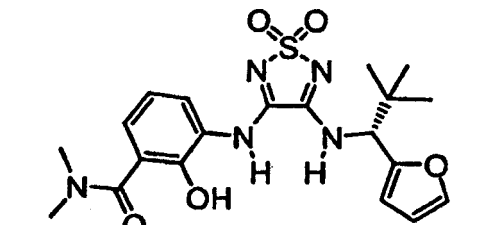
Núm.	Compuesto
2042	
2043	
2044	
2045	
2046	
2047	

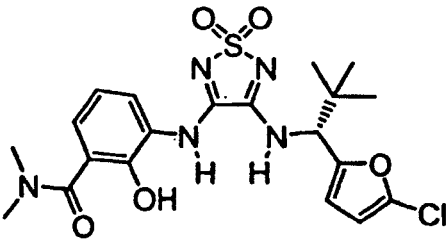
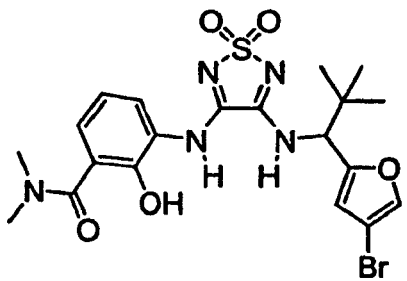
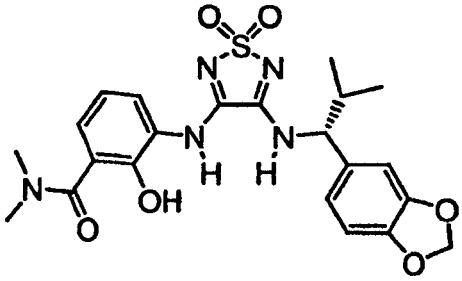
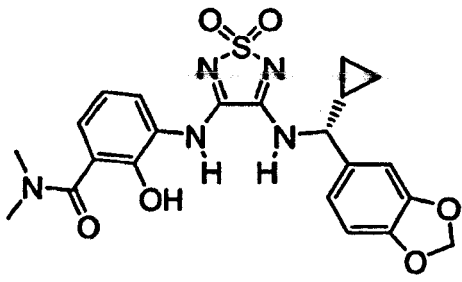
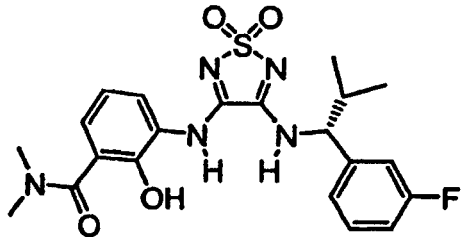
Núm.	Compuesto
2049	
2050	
2051	
2052	
2053	
2054	

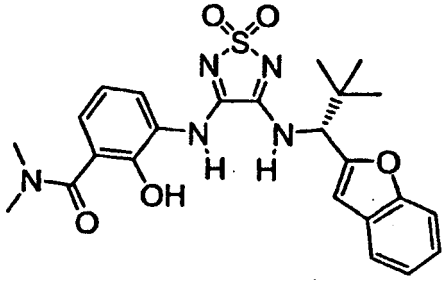
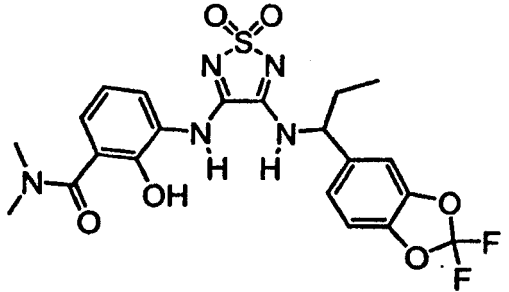
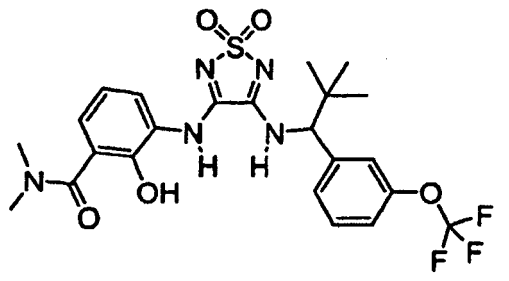
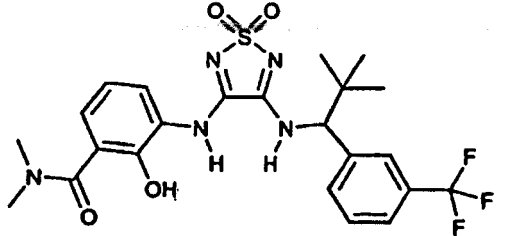
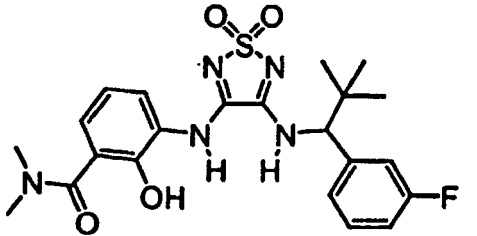
Núm.	Compuesto
2055	
2056	
2057	
2058	
2059	
2060	

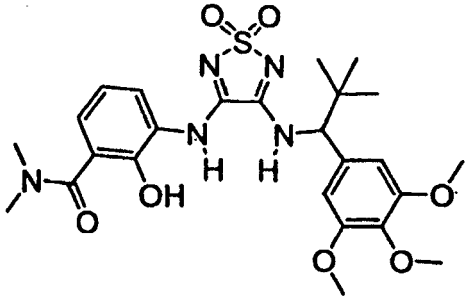
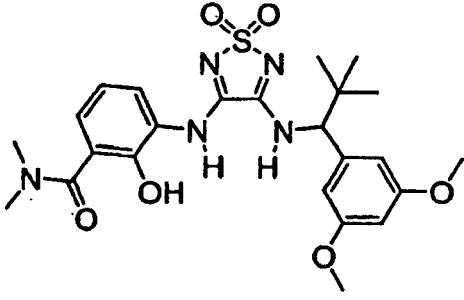
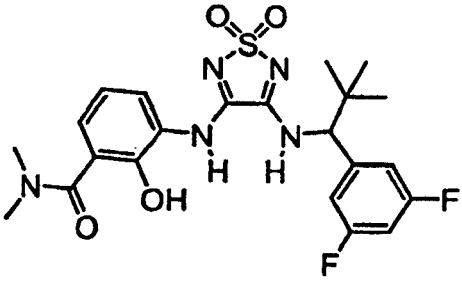
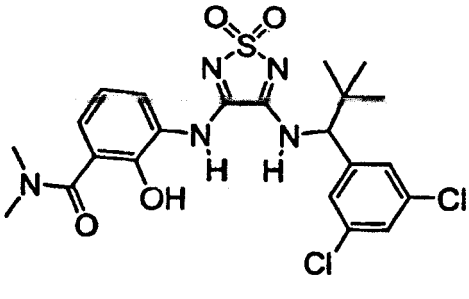
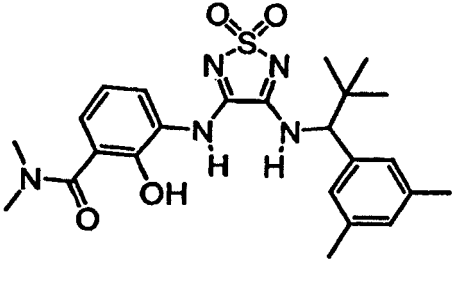
Núm.	Compuesto
2062	
2063	
2064	
2065	
2066	
2067	

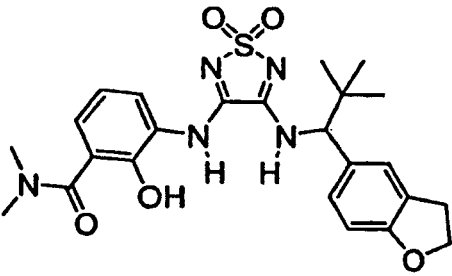
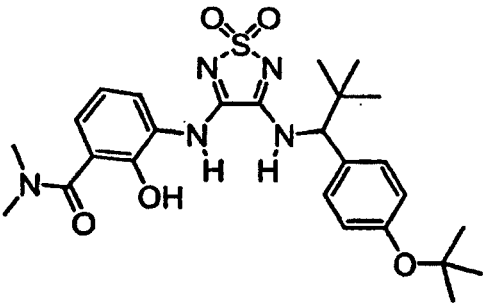
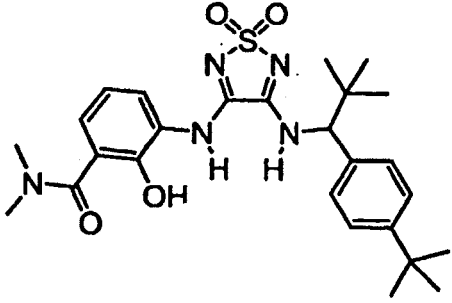
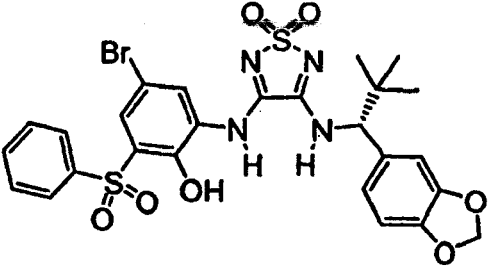
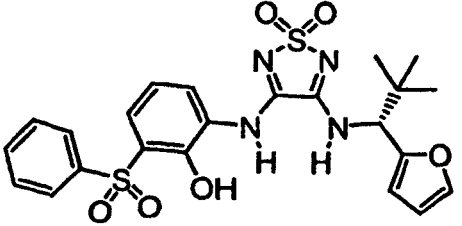
Núm.	Compuesto
2068	
2069	
2070	
2071	
2072	
2073	

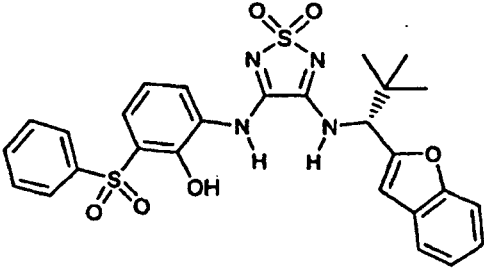
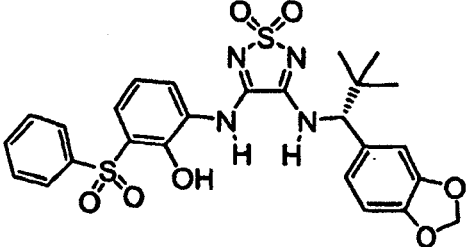
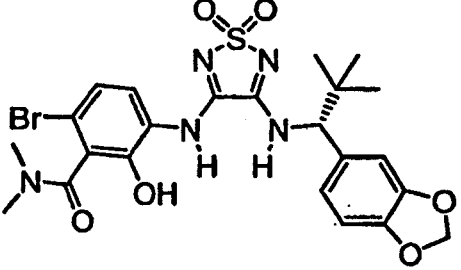
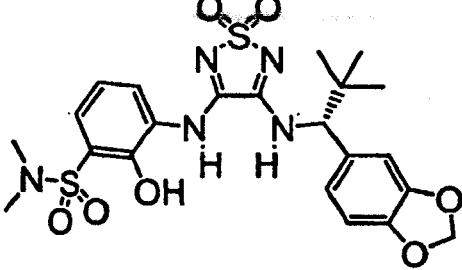
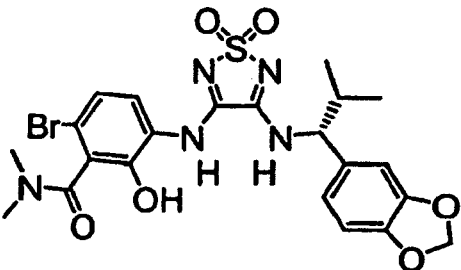
Núm.	Compuesto
2074	
2075	
2076	
2077	
2078	

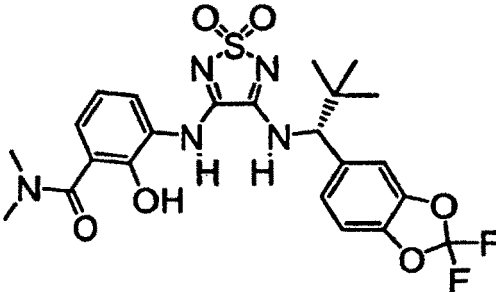
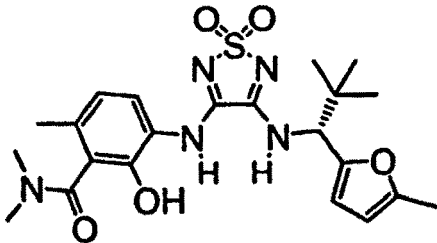
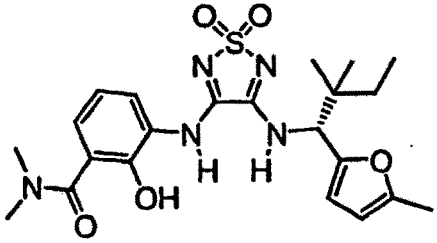
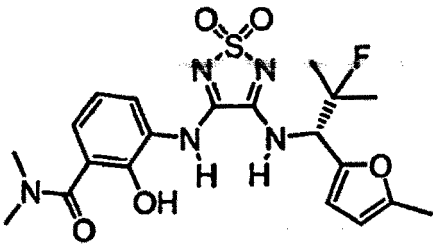
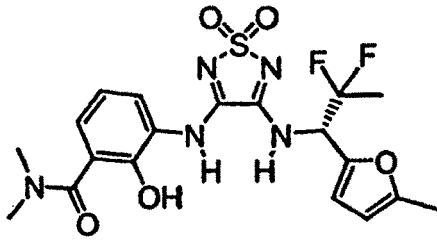
Núm.	Compuesto
2079	
2080	
2081	
2082	
2083	

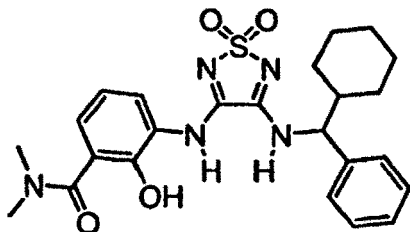
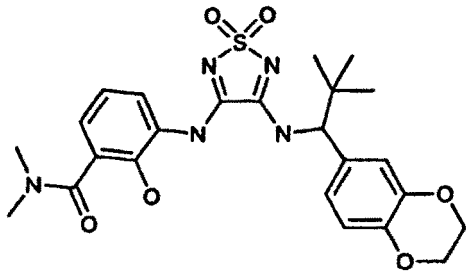
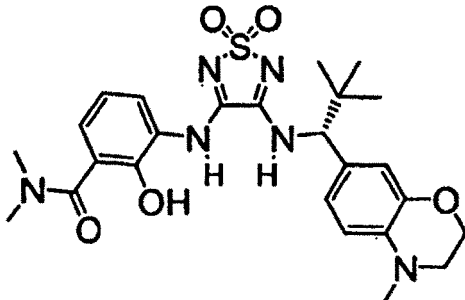
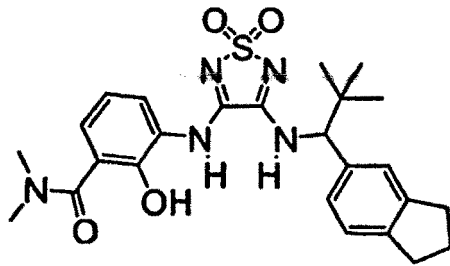
Núm.	Compuesto
2084	
2085	
2086	
2087	
2088	

Núm.	Compuesto
2089	
2090	
2091	
2092	
2093	

Núm.	Compuesto
2094	
2095	
2096	
2097	
2098	

Núm.	Compuesto
2099	
2100	
2101	
2102	
2103	

Núm.	Compuesto
2104	
2105	
2106	
2107	
2108	

Núm.	Compuesto
2109	
2110	
2111	
2112	
2113	

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.

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.

10 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.

15 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.

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.

25 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: gemcitabina, paclitaxel, 5-Fluorouracilo, ciclofosfamida, temozolomida, y Vincristina.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

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 perfusión cardíaca, la lesión por perfusión 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 celíaca, 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

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 antifosfolípidos, 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 desmielinizante 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 Guillain-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 Raynaud, 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 Sjögren, el lupus eritematoso generalizado, la trombocitopenia, la mielitis transversa, la nefritis tubulointersticial, la uveítis, 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;
- b) fármacos antiinflamatorios no esteroideos;
- c) inhibidores selectivos de COX-2;
- d) inhibidores de COX-1;
- e) inmunosupresores;
- f) esteroides;
- g) modificadores de la respuesta biológica; y
- h) otros agentes o sustancias terapéuticas antiinflamatorias útiles 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 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.

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, azotioprina, mitoxantrona, inhibidores de quimioquinas, e inhibidores selectivos de CB2.

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, etonercept, 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

(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 anfitrión, rechazo de aloinjertos, malaria, síndrome de fatiga respiratoria aguda, reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, aterosclerosis, isquemia cerebral, isquemia cardíaca, osteoartritis, escleritis 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, 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, 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 bronquiolitis 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 pulmoniae, 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 anfitrión, enfermedad de Graves, enfermedad de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto, autoinmunidad asociada con la hepatitis, síndromes autoinmunitarios relacionados con el VIH y trastornos hematológicos, inflamación inducida por hiperoxia, hipercapnea, hiperinflación, hipofositis, 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, escleritis múltiple, miastenia grave, síndromes mielodisplásicos, miocarditis incluidos miocarditis 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 Raynaud, 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, mielitis transversa, nefritis tubulointersticial, colitis ulcerativa, uveitis, vasculitis y síndromes asociados a vasculitis, y vitiligo.

60 98. El uso de la Reivindicación 96 donde dichos

(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