



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 996**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/08** (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00988714 .2**

86 Fecha de presentación : **15.11.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1232147**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.08.2002**

54 Título: **Triazoles como inhibidores de farnesil transferasa.**

30 Prioridad: **15.11.1999 US 165434 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

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

72 Inventor/es: **Saha, Ashis, Kumar;**  
**End, David, William;**  
**De Corte, Bart, Lieven, Daniel;**  
**Breslin, Henry, Joseph y**  
**Liu, Li**

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

ES 2 304 996 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Triazoles como inhibidores de farnesil transferasa.

5 La presente invención se refiere a derivados de triazol, su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos nuevos y el uso de estos compuestos como una medicina, así como métodos de tratamiento administrando dichos compuestos.

10 Los oncogenes frecuentemente codifican componentes proteicos de trayectorias de transducción de señales que conducen a la estimulación del crecimiento celular y la mitogénesis. La expresión de oncogenes en células cultivadas conduce a la transformación celular, caracterizada por la capacidad de las células para crecer en agar blando y el crecimiento de las células en forma de focos densos que carecen de la inhibición por contacto exhibida por células no transformadas. La mutación y/o sobreexpresión de ciertos oncogenes está frecuentemente asociada con el cáncer humano. Un grupo particular de oncogenes es conocido como *ras* que ha sido identificado en mamíferos, aves, insectos, moluscos, plantas, hongos y levaduras. La familia de oncogenes *ras* de mamíferos consiste en tres miembros principales ("isoformas"): oncogenes H-*ras* K-*ras* y N-*ras*. Los oncogenes *ras* codifican proteínas altamente relacionadas genéricamente conocidas como p21<sup>ras</sup>. Una vez unidas a las membranas de plasma, las formas mutantes u oncogénicas de p21<sup>ras</sup> proporcionarán una señal para la transformación y el crecimiento incontrolado de células tumorales malignas. Para adquirir este potencial transformador, el precursor de la oncoproteína p21<sup>ras</sup> debe experimentar una farnesilación enzimáticamente catalizada del residuo de cisteína ubicado en un tetrapéptido que termina en hidroxicarbonilo. Por lo tanto, los inhibidores de las enzimas que catalizan esta modificación, es decir, farnesil transferasa, evitarán la unión de membranas de p21<sup>ras</sup> y bloquean el crecimiento aberrante de tumores transformados por *ras*. Por tanto, es generalmente aceptado en la técnica que los inhibidores de farnesil transferasa pueden ser muy útiles como agentes anticancerígenos para tumores en los que los *ras* contribuye a la transformación.

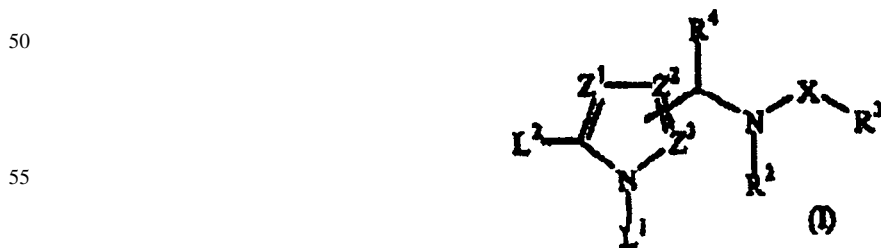
25 La unión de las oncoproteínas p21<sup>ras</sup> a las membranas de plasma puede ser también el resultado de la actividad de geranilgeraniltransferasa I (GGTasa I). La GGTasa une el geranilgeranilo de lípidos a las oncoproteínas de *ras* y como tal proporciona una señal para la transformación y el crecimiento incontrolado de células tumorales malignas. Por tanto, está generalmente aceptado en la técnica que los inhibidores de geranilgeraniltransferasa pueden ser muy útiles como agentes anticancerígenos para tumores en los que los *ras* contribuyen a la transformación.

30 Los documentos US 5.710.171, US 5.780.488, WO 97/27853, WO 98/28980 y WO 97/36881 son todos patentes o solicitudes de patente que describen compuestos que inhiben inhibidores de farnesil-proteína y/o geranilgeraniltransferasa que pueden ser muy útiles contra estos tipos de cáncer.

35 Estudios más recientes han demostrado que los inhibidores de farnesil proteína transferasa tienen una actividad antitumoral que se extiende más allá de los tumores que tienen mutaciones de *ras* (Sepp-Lorenzino y *Cols.*, Cancer Res. Vol 55, 5302-5309, 1995). Esta actividad adicional puede derivar de efectos de rhoB farnesilación (Du y *Cols.*, Molec. Cell. Biol. Vol. 19, 1831-1840, 1999) o de la inhibición de la función de otras proteínas farnesiladas. Independientemente del mecanismo, estos agentes parece que tienen utilidad terapéutica en cáncer y otros trastornos proliferativos.

40 Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar una nueva clase de inhibidores de FTPasa peptidomiméticos que son capaces de inhibir la farnesilación de proteínas, como Ras, a nivel tanto enzimático como celular.

45 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



60 un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera de los mismos, en la cual

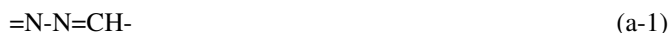
L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son R<sup>1</sup>-Y- en que cada sustituyente (R<sup>1</sup>-Y)- se define independientemente del otro;

65 Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, alquendiilo C<sub>2-4</sub>, alquiniilo C<sub>2-4</sub>, C(=O), o un enlace directo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

## ES 2 304 996 T3

=Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- representa un radical de fórmula



X es SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en donde n es 1 a 4, C(=O), C(=S) o un enlace directo

R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquiltio C<sub>1-6</sub> y aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquiltio C<sub>1-6</sub> y aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es arilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir o alcanodiilo C<sub>2-4</sub> sustituido con un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir o arilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxycarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o arilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, arilo, alquilo C<sub>1-12</sub> y alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>7</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, hidroxycarbonilo, fenilo sustituido o sin sustituir y un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

arilo, como un grupo o parte de un grupo, es naftilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino en los que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido con uno o más fenilos sustituidos o sin sustituir, S(O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilo sustituido o sin sustituir y un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir.

Como se usan en las definiciones que anteceden y en lo que sigue, halo es una denominación genérica para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C<sub>1-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C<sub>1-6</sub> como grupo o parte de un grupo incluye alquilo C<sub>1-4</sub> y sus homólogos superiores que tienen 5 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; alquilo C<sub>1-12</sub> como grupo o parte de un grupo incluye alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> y sus homólogos superiores que tienen 7 a 12 átomos de carbono como, por ejemplo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares; alcanodiilo C<sub>1-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propandiilo, 1,4-butanodiilo y sus isómeros ramificados; alqueno C<sub>2-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo y similares; alcanodiilo C<sub>2-4</sub> como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y de 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, etenodiilo, 2-propenodiilo, 3-butenodiilo y similares; alquino C<sub>2-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo y similares; alcanodiilo C<sub>2-4</sub> como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados bivalentes de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 2 a 4 átomos de carbono como, por ejemplo, etinodiilo, 2-propinodiilo, 3-butinodiilo y similares; cicloalquilo C<sub>3-7</sub> se define como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "C(=O)" se refiere a carbonilo y "SO<sub>2</sub>" a sulfona;

heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido es un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, hidroxycarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, aminocarbonilo, furanilo, mono- o di-(alquil

## ES 2 304 996 T3

C<sub>1-4</sub>)amino, tienilo, piridinilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilsulfonilo sustituido o sin sustituir, fenilcarbonilo sustituido o sin sustituir y alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo, furanilo y tienilo;

5 fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, mono- o di-(fenil)amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino o fenilo.

10 El término “heterociclo C<sub>1-14</sub>” define uno o más anillos (que incluyen anillos heterocíclicos de 3, 4, 5 ó 6 miembros) que pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados, insaturados, que incluyen aromáticos, que contienen 1 a 14 átomos de carbono y uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Ejemplos de estos grupos incluyen 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, bencimidazolilo, benzodioxolanilo, benzo-  
15 dioxolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzopiridinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cinolinilo, dihidrobenzofuranil dihidropirimidinilo, dioxanilo, dioxolanilo, ditianilo, furanilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazolilo, imidazolilo, indanilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolopiridinilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetra-  
20 hidropiridinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolinilo, tiazolopiridinilo, tiazolilo, tienilo, tiolanilo, tiomorfolinilo, triazinilo, triazolilo, triazopiridecanilo o tritianilo.

Adecuadamente, heterociclo C<sub>1-14</sub> incluye triazolilo, tienilo, quinolinilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, furanilo, dihidrobenzofuranilo, benzo-  
25 piranilo, benzotienilo, pirrolidinilo, indanilo, benzodioxolanilo, morfolinilo, pirazinilo y triazinilo.

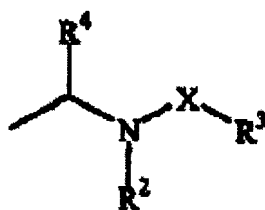
Dicho heterociclo C<sub>1-14</sub> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, aminocarbonilo, furanilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, tienilo, piridinilo, mono-  
30 o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)aminocarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilsulfonilo sustituido o sin sustituir, fenilcarbonilo sustituido o sin sustituir y alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo, furanilo y tienilo.

La expresión “fenilo sustituido” incluye particularmente fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, mono- o di-(fenil)amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino o fenilo.

En una realización preferida de la invención, el grupo

40

45



50

está ubicado en el segundo átomo de carbono del anillo de triazol de fórmula (I).

55 Como se usa en la presente memoria descriptiva con anterioridad, la expresión “uno o más” abarca la posibilidad de que todos los átomos de C disponibles, cuando sea apropiado, estén sustituidos, preferentemente 1, 2 ó 3 veces.

Cuando cualquier variable se produzca más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

60 Debe apreciarse que algunos de los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isómeras.

65 La expresión “formas estereoquímicamente isómeras” como se usa con anterioridad define todas las posibles formas estereoisómeras que puedan poseer los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales por adición o aminas cuaternarias. Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, y dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y

## ES 2 304 996 T3

enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y los más preferentemente menos de 1% de otros isómeros. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) están destinadas obviamente a estar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Las referencias a grupos alquenoilo incluyen grupos que pueden estar en la forma E o Z o una mezcla de las mismas.

Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables pueden ser usadas también, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables mencionadas con anterioridad está previsto que comprendan las formas de sales por adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que sean capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser convenientemente obtenidas tratando la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

Inversamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden ser convertidos también en sus formas de sales por adición de metales o aminas no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales como aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

La expresión “sal por adición” como se usan con anterioridad comprende también los solvatos que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I), así como sus sales. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Estas formas, aunque no están explícitamente indicadas en las formas anteriores, están destinadas a estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se use en lo sucesivo, la expresión “compuestos de fórmula (I)” está destinada a incluir también los N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y todas las formas estereoisómeras.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de fórmula (I) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$ , o un enlace directo; o

b)  $R^1$  es hidrógeno, ciano, arilo o un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir; o

c)  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1) o (a-2), en particular (a-1); o

d)  $R^2$  es arilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir, hidroxicarbonilo, hidroxilo-alquilo  $C_{1-6}$  o arilalquilo  $C_{1-6}$ ; o

e)  $R^3$  es arilo;  $-NR^5R^6$ ; heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir o alcanodiilo  $C_{2-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, y un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir (en una realización preferida, dicho heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir se selecciona entre triazolilo, tienilo, quinolinilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo, imidazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, benzofuranilo, furanilo, dihidrobenzofuranilo, benzopiranoilo, benzotienilo, pirrolidinilo, indanilo, benzodioxolanilo, morfolinilo y triazinilo); o

f)  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; o

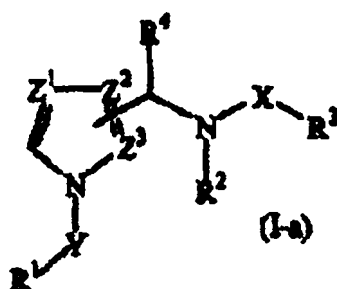
g)  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o X son como se definieron anteriormente.

## ES 2 304 996 T3

Otro aspecto de esta invención consiste en los compuestos de fórmula (1) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- 5 a)  $L^1$  es  $R^1$ -Y- en donde  $R^1$  es hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir (en una realización preferida dicho fenilo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, trifluorometilo, trifluorometiloxi y feniloxi)), benzodioxolilo, piridinilo o piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halo, ciano y alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y en donde Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo; o
- 10 b)  $L^2$  es  $R^1$ -Y- en donde  $R^1$  es hidrógeno, ciano, fenilo sustituido o sin sustituir (en una realización preferida, dicho fenilo sustituido está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, trifluorometilo, trifluorometiloxi y feniloxi) y en donde Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo; o
- 15 c)  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1);
- d) X es  $SO_2$ ,  $C(=O)$  o un enlace directo; o
- 20 e)  $R^2$  es arilo o alquilo  $C_{1-12}$  en el que el alquilo  $C_{1-12}$  puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo y un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir; o
- f)  $R^3$  es arilo, un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir, o un alcanodiilo  $C_{2-4}$  sustituido con uno o más arilos; o
- 25 g)  $R^4$  es hidrógeno; o
- h)  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  o  $R^9$  son como se definieron anteriormente.

Otro grupo de compuestos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula



45 o sus N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras, en los cuales:

X es  $SO_2$ ,  $(CH_2)_n$ ,  $C(=O)$  o un enlace directo;

50 Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$ , alquendiilo  $C_{2-4}$ , alquindiilo  $C_{2-4}$  o  $C(=O)$ ;

$=Z^1-Z^2=Z^3-$  representa un radical de fórmula



65 n es 1 a 4;

$R^1$  es arilo o un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir;

## ES 2 304 996 T3

R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> en el que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y el alquilo C<sub>1-12</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub> o aril-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo o arilo;

arilo es naftilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, fenilo-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxycarbonilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilo sustituido o sin sustituir o un heterociclo C<sub>1-14</sub>.

Un grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I-a) en la que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, alquindiilo C<sub>1-4</sub> o C(=O);

=Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- es un radical de fórmula (a-1) o (a-2), en particular (a-1);

R<sup>1</sup> es fenilo, benzodioxolilo o piridinilo en el que dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo, trifluorometilo; y en el que dicho piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, ciano o alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> en el que el alquilo C<sub>1-12</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, hidroxycarbonilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-6</sub> o aril-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir seleccionado entre triazol, tiofeno, quinolina, benzotiazol, quinoxalina, imidazol, bencimidazol, piridina, pirimidina y triazina;

R<sup>4</sup> es hidrógeno.

Un grupo particular de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es R<sup>1</sup>-Y- en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, fenilo, piridinilo, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-12</sub> y alquilo C<sub>1-12</sub> o piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub> y ciano y en el que Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>; L<sup>2</sup> es R<sup>1</sup>-Y- en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano y en el que Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub> o un enlace directo; =Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- es un radical de fórmula (a-1); R<sup>2</sup> es arilo, alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo y un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir; R<sup>3</sup> es arilo, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir seleccionado entre quinolina, quinoxalina, benzofurano, furano, dihidrobenzofurano, benzopirano, piridina, benzotiofeno, pirrolidina, indeno, benzodioxolano y tiofeno o un alcanodiilo C<sub>2-4</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre naftilo, fenilo y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, fenilo sustituido o sin sustituir, feniloxi, trifluorometilo, metoxi, tienilo, trifluorometiloxi, morfolinilo y alquilo C<sub>1-12</sub>; R<sup>4</sup> es hidrógeno.

Son compuestos particulares los compuestos de fórmula (I) en la que L<sup>1</sup> es bencilo sustituido o sin sustituir, más en particular p-ciano-bencilo y L<sup>2</sup> es hidrógeno.

Otros compuestos particulares son los compuestos de fórmula (I) en la que al menos uno de los sustituyentes R<sup>2</sup> y -X-R<sup>3</sup> es p-fenoxi-fenilo o p-(fenilcarbonil)-fenilo.

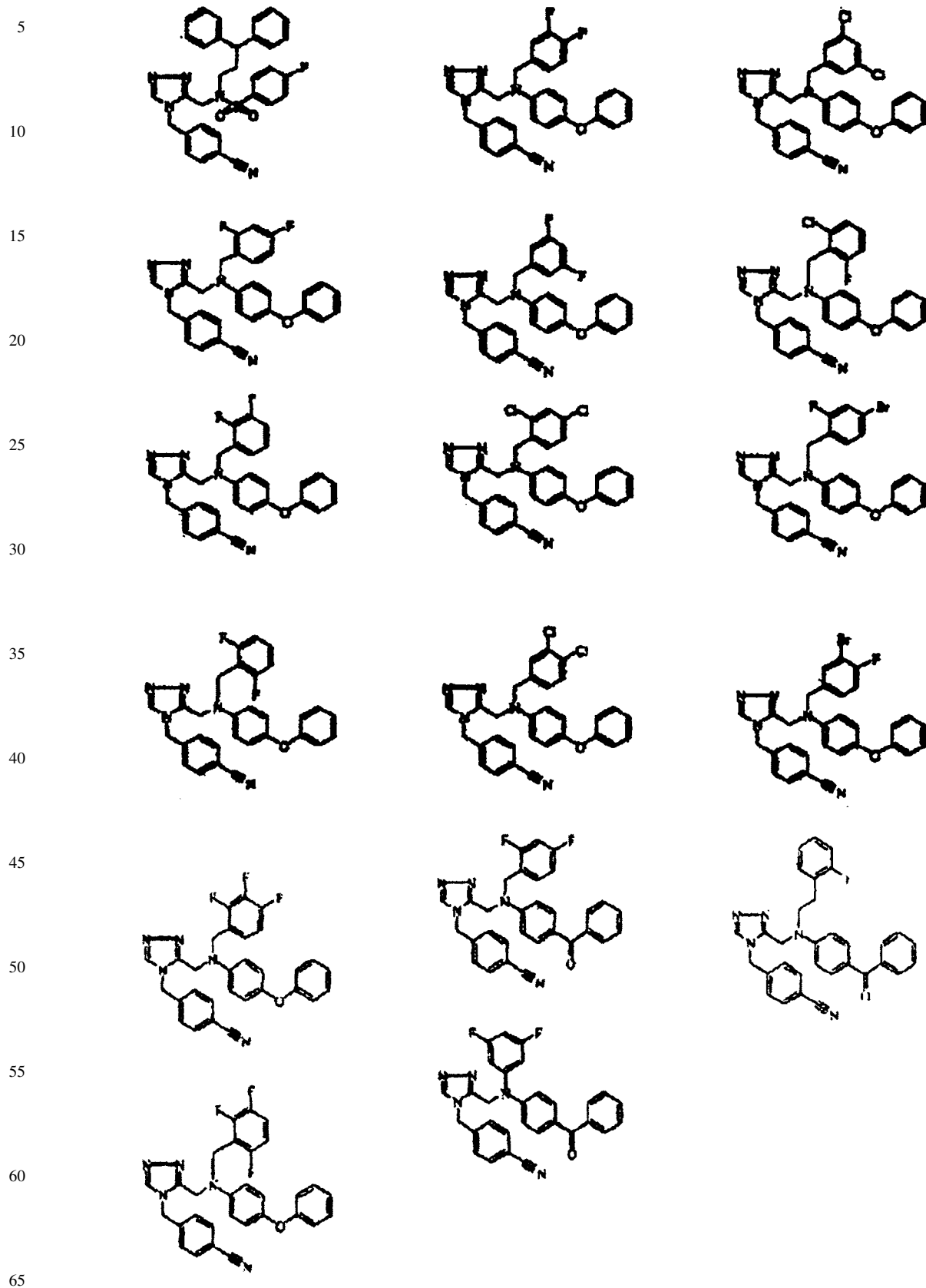
También son compuestos particulares los compuestos de fórmula (I) en la que -X-R<sup>3</sup> es arilsulfonilo.

Son compuestos particulares adicionales los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es alcanodiilo C<sub>2-4</sub> sustituido con un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir o en la que R<sup>3</sup> es piperidinilo sustituido con arilsulfonilo.

También son compuestos particulares los compuestos de fórmula (I) en la que -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> es arilamino.

Todavía, otros grupo particular de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con arilo.

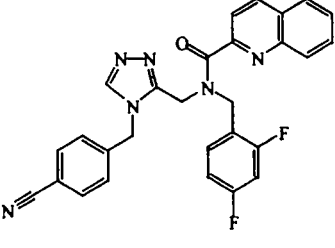
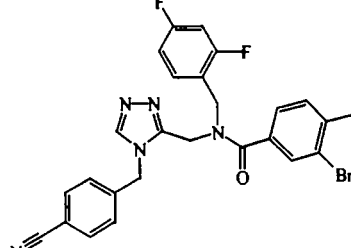
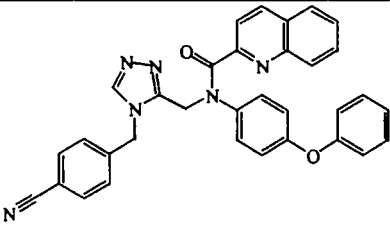
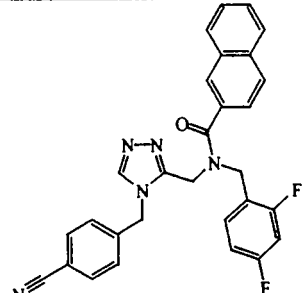
Un grupo particularmente interesante de compuestos de fórmula (I) son



un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o una forma esterequímicamente isómera de los mismos.

ES 2 304 996 T3

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son

5  10		
15	<p><b>2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-</b></p>	<p><b>Benzamida, 3-bromo-N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-</b></p>
20  25  30		
35	<p><b>2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-(4-fenoxifenil)-</b></p>	<p><b>2-Naftalenecarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-</b></p>

40

45

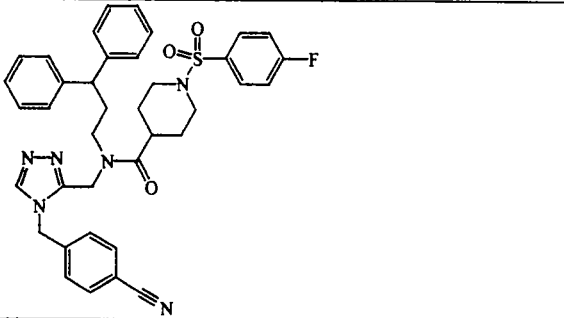
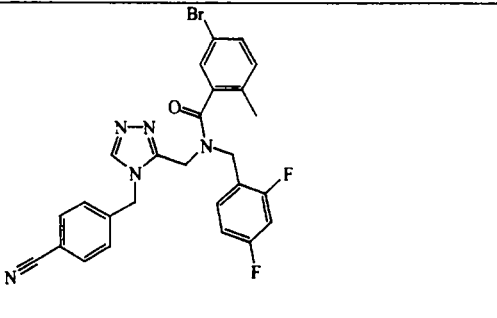
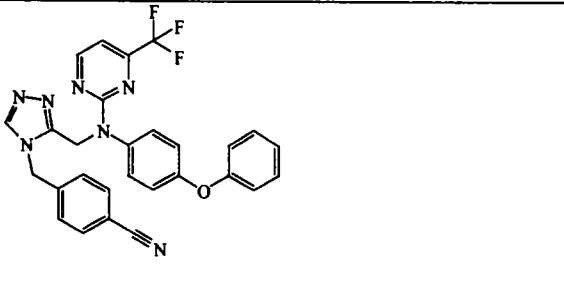
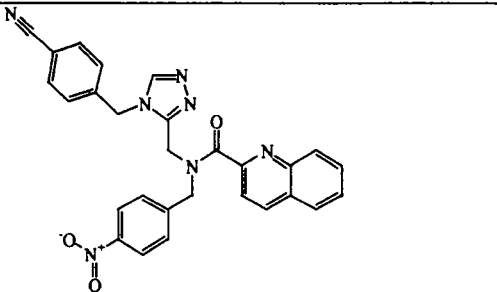
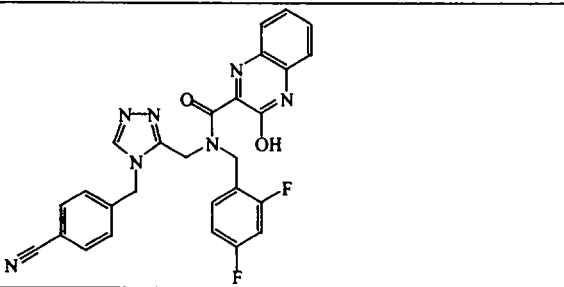
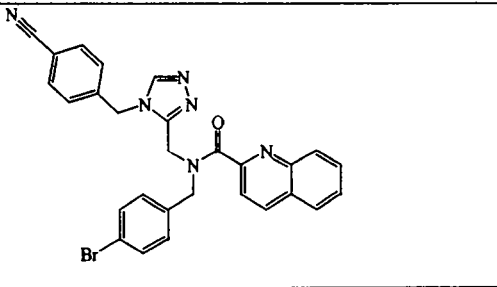
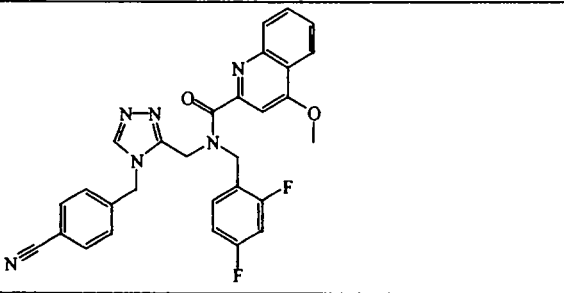
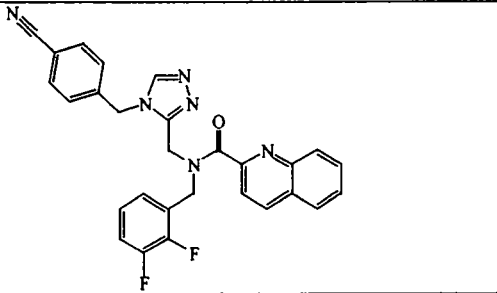
50

55

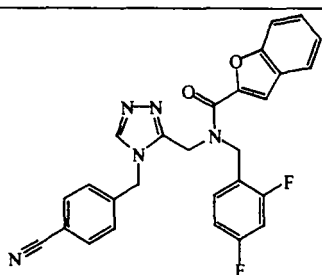
60

65

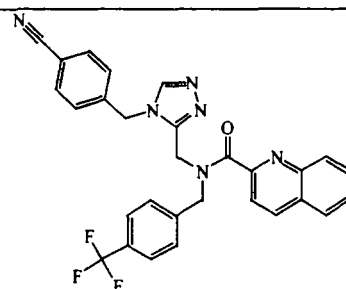
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	
<p>4-Piperidinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-(3,3-difenilpropil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]-</p>	<p>Benzamida, 5-bromo-<i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-[(2,4-difluorofenil)metil]-2-metil-</p>
	
<p>Benzonitrilo, 4-[[3-[[[(4-fenoxifenil)[4-(trifluorometil)-2-pirimidinil]]amino]metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-4-il]metil]-</p>	<p>2-Quinolinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-[(4-nitrofenil)metil]-</p>
	
<p>2-Quinoxalinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-[(2,4-difluorofenil)metil]-3-hidroxi-</p>	<p>2-Quinolinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-bromofenil)metil]-<i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-</p>
	
<p>2-Quinolinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metoksi-</p>	<p>2-Quinolinocarboxamida, <i>N</i>-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4<i>H</i>-1,2,4-triazol-3-il]metil]-<i>N</i>-[(2,3-difluorofenil)metil]-</p>

5



10

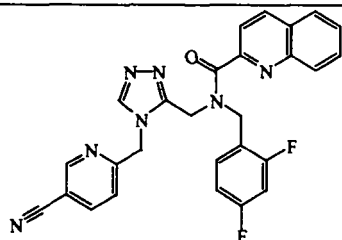


15

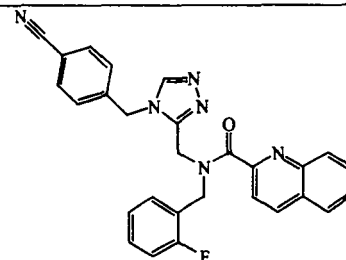
2-Benzofurancarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-

2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-

20



25

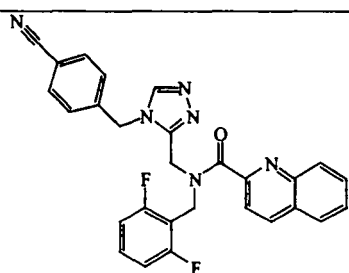


30

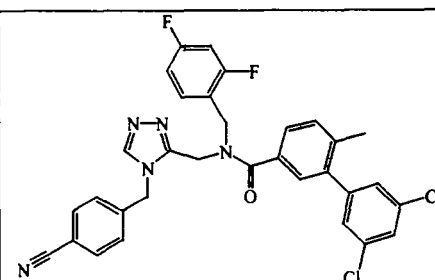
2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(5-ciano-2-piridinil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-

2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2-fluorofenil)metil]-

35



40

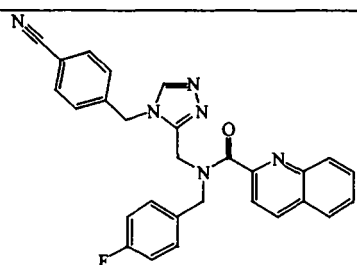


45

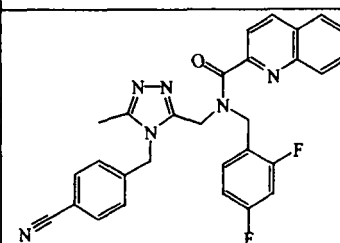
2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,6-difluorofenil)metil]-

Benamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-3-(3,5-diclorofenil)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-4-metil-

50



55

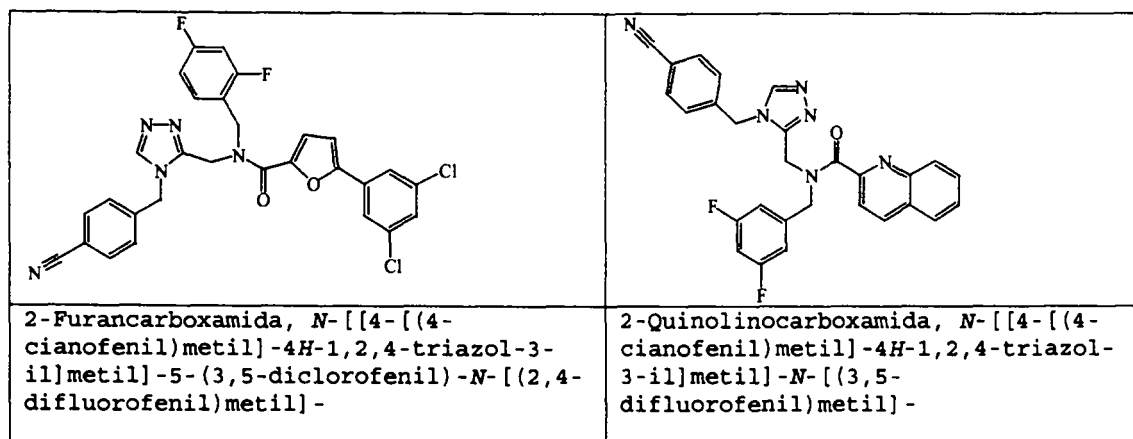


60

2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-


2-Quinolinocarboxamida, N-[[4-[(4-cianofenil)metil]-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-

65



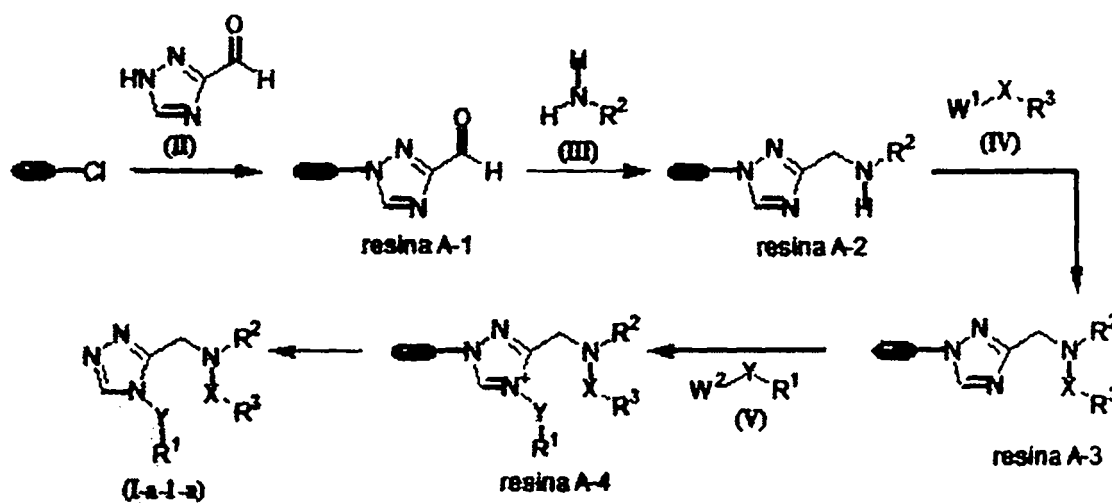
un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o forma estereoquímicamente isómera de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convenientemente preparados usando técnicas de síntesis en fase sólida. En general, la síntesis en fase sólida incluye hacer reaccionar un intermedio en una síntesis con un soporte polímero. Este intermedio en soporte polímero puede ser llevado seguidamente a través de un cierto número de etapas sintéticas. Después de cada etapa, las impurezas son separadas filtrando la resina y lavándola numerosas veces con diversos disolventes. En cada etapa, la resina puede ser dividida para reaccionar con diversos intermedio en la siguiente etapa, permitiendo así la síntesis de un gran número de compuestos. Después de la última etapa en el procedimiento, la resina es tratada con un reactivo o procedimiento para escindir la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las técnicas usadas en la química en fase sólida se describe, por ejemplo, en "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) y en el manual Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (Novabiochem AG, Suiza) incorporados ambos como referencia a la presente memoria descriptiva.

Junto con la identificación del disolvente apropiado, concentración y temperatura, la selección de un soporte sólido puede ejercer influencia sobre el transcurso de la reacción. Los compuestos de la presente invención se prepararon todos usando resina de cloruro de 2-clorotritilo (Novabiochem AG, Suiza). En lo sucesivo, dicha resina será expuesta como .

Los compuestos de la presente invención en los que R<sup>4</sup> es hidrógeno y =Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- es un radical de fórmula (a-1), estando representados dichos compuestos por la fórmula (1-a-1-a), pueden ser preparados según el siguiente esquema general de reacciones A

Esquema A



## ES 2 304 996 T3

### Etapa 1

La resina de cloruro de 2-clorotritilo se hace reaccionar con 1(H)-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído en un disolvente adecuado como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, 1,2-dicloroetano, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, dimetilacetamida, trietilamina, diclorometano o una mezcla de los mismos. Un calentamiento, agitación y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno pueden mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina A-1 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales. Por ejemplo, la resina A-1 puede ser lavada con N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, metanol, tetrahydrofurano o una mezcla de los mismos, aclarada con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y secada a vacío.

### Etapa 2

La resina A-1 se hace reaccionar con una amina de fórmula (III) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o diclorometano, en presencia de un ácido como, por ejemplo, ácido acético o ácido fórmico y en presencia de un agente reductor como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Un calentamiento, agitación y/o sometimiento a ultrasonidos y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno puede mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina A-2 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

### Etapa 3

La resina A-2 se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (IV) en la que  $W^1$  puede ser un grupo lábil y X puede ser un grupo carbonilo, un grupo sulfonilo, un enlace directo o, en el caso de que  $R^3$  esté conectado al átomo de nitrógeno a través de un grupo metileno (es decir, X es un metileno en la resina A-2),  $W^1$  puede ser también un resto formilo. Los grupos lábiles adecuados son, por ejemplo, un halógeno, un grupo hidroxilo, trifluorometanosulfonato, metoxi o metiltio. En el caso de que  $W^1$  sea un grupo formilo, la resina A-2 puede ser N-alquilada de forma reductora según el procedimiento descrito en la etapa 2. En el caso de que  $W^1$  sea un grupo lábil, la reacción se puede realizar en un disolvente adecuado como, por ejemplo, dioxano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida convenientemente en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, trietilamina, carbonato de cesio, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina y también convenientemente en presencia de otros reactivos como agentes de acoplamiento, agentes reductores, ligandos de Pd, catalizadores como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilo-bis[difenil]-fosfina, 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-hexafluorofosfato(1-)-1H-benzotriazolío,  $\beta$ -metil- $\alpha,\alpha$ -difeníl-1-piperidinoetanol, tributilfosfina, acetato de paladio (II), tri-*o*-tolilfosfina, (1-hidroxilo-1H-benzotriazolato-O)tri-1-pirrolidinil-(T-4)hexafluorofosfato(1-)-fósforo(1+), 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-hexafluorofosfato(1-)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 1-hidroxilo-7-azabenzotriazol o diisopropilcarbodiimida. En el caso de que X en la resina A-3 sea un resto amido o tioamido,  $W^1$  puede ser un carbonilo o tiocarbonilo, con lo que X es un átomo de nitrógeno conectado a W con un enlace doble (es decir,  $W^1-X$  es un isocianato o isotiocianato). Un calentamiento, agitación y/o sometimiento a ultrasonidos y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno puede mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina A-3 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

### Etapa 4

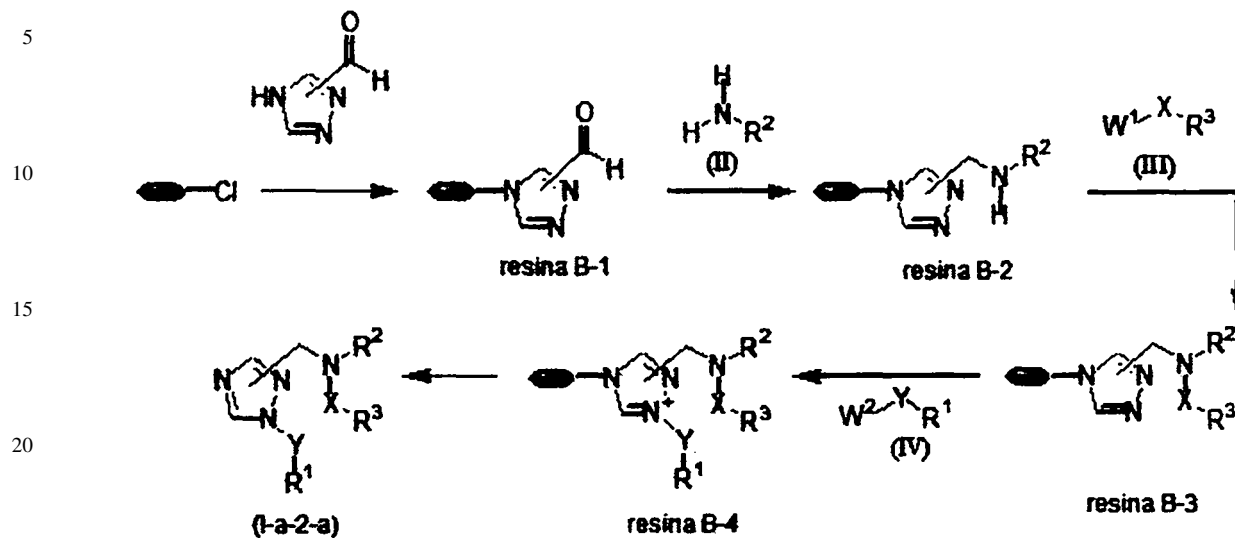
La resina A-3 se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (V) en la que  $W^2$  es un grupo lábil adecuado como, por ejemplo, hidroxilo, halógeno o trifluorometanosulfonato. La reacción se puede realizar en un disolvente adecuado como, por ejemplo,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1,2-dicloroetano, convenientemente en presencia de otros reactivos como una base, un agente de sulfonación, un catalizador como, por ejemplo, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina o anhídrido de ácido trifluoroacético. Puede ser necesario disminuir la temperatura de la reacción hasta, por ejemplo,  $-78^\circ\text{C}$ . Una agitación y/o sometimiento a ultrasonidos y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno puede mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina A-4 puede ser lavada con un disolvente adecuado como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc. y secada usando técnicas convencionales.

### Etapa 5

La resina en la resina A-4 fue escindida usando técnicas de escisión conocidas en el estado de la técnica como, por ejemplo, usando una mezcla de ácido trifluoroacético y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  es hidrógeno y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-2), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-2-a), pueden ser preparados según el siguiente esquema general de reacciones B.

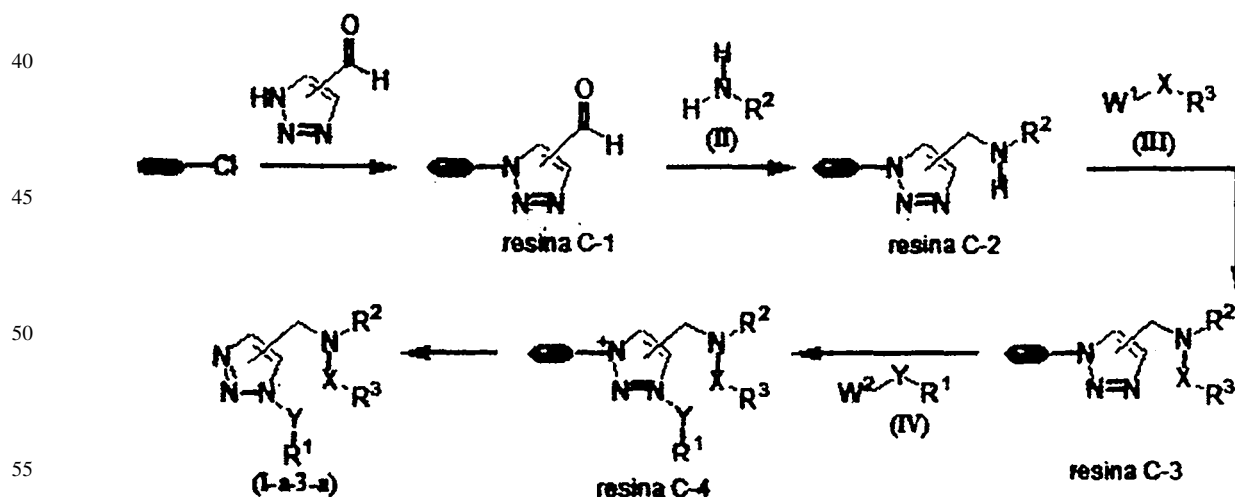
Esquema B



Los procedimientos de reacciones de las diferentes etapas en el esquema B son análogos a las etapas de las reacciones descritas para el esquema A.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  es hidrógeno y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-3), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-3-a), pueden ser preparados siguiendo el esquema general de reacciones C.

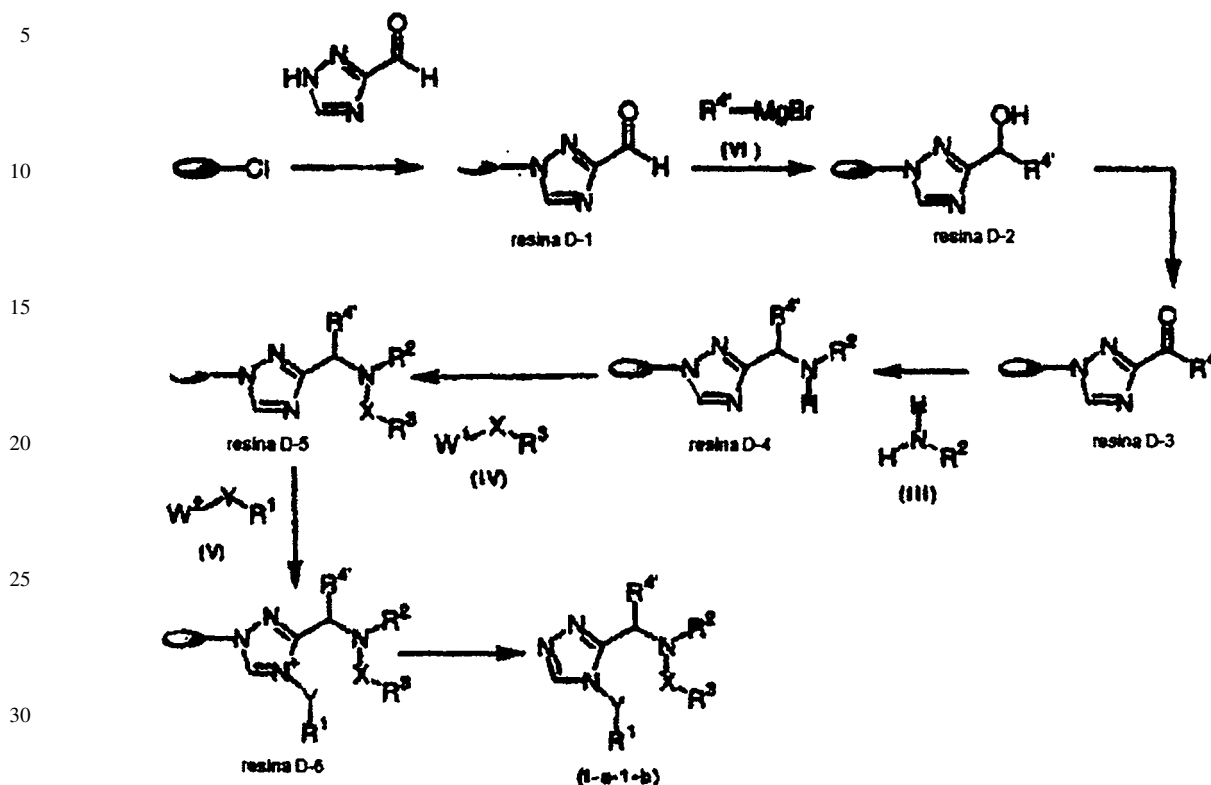
Esquema C



Los procedimientos de reacciones de las diferentes etapas en el esquema C son análogos a las etapas de reacciones descritas par el esquema A.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  es arilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  o alquilo  $C_{1-6}$ , estando representado dicho subgrupo de  $R^4$  por  $R^4'$ , y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-1-b), pueden ser preparados según es esquema general de reacciones D.

Esquema D



Etapa 1

Esta etapa es análoga a la etapa 1 del esquema A.

Etapa 2

La resina D-1 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de fórmula (VI) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano y dietil-éter. Una agitación y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno pueden mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina D-2 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

Etapa 3

La resina D-2 se hace reaccionar con un reactivo oxidante apropiado como, por ejemplo, ácido 2-yodoxibenzoico, reactivo de preiodinano Dess-Martin 12-I-5, 1,1,1-tri(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona, en un disolvente adecuado como, por ejemplo, dimetilsulfóxido y cloruro de metileno. Una agitación y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno pueden mejorar la reacción. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se usan compuestos de yodo hipervalente potencialmente explosivos como los anteriormente mencionados. Después de la reacción, la resina D-3 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

Etapas posteriores

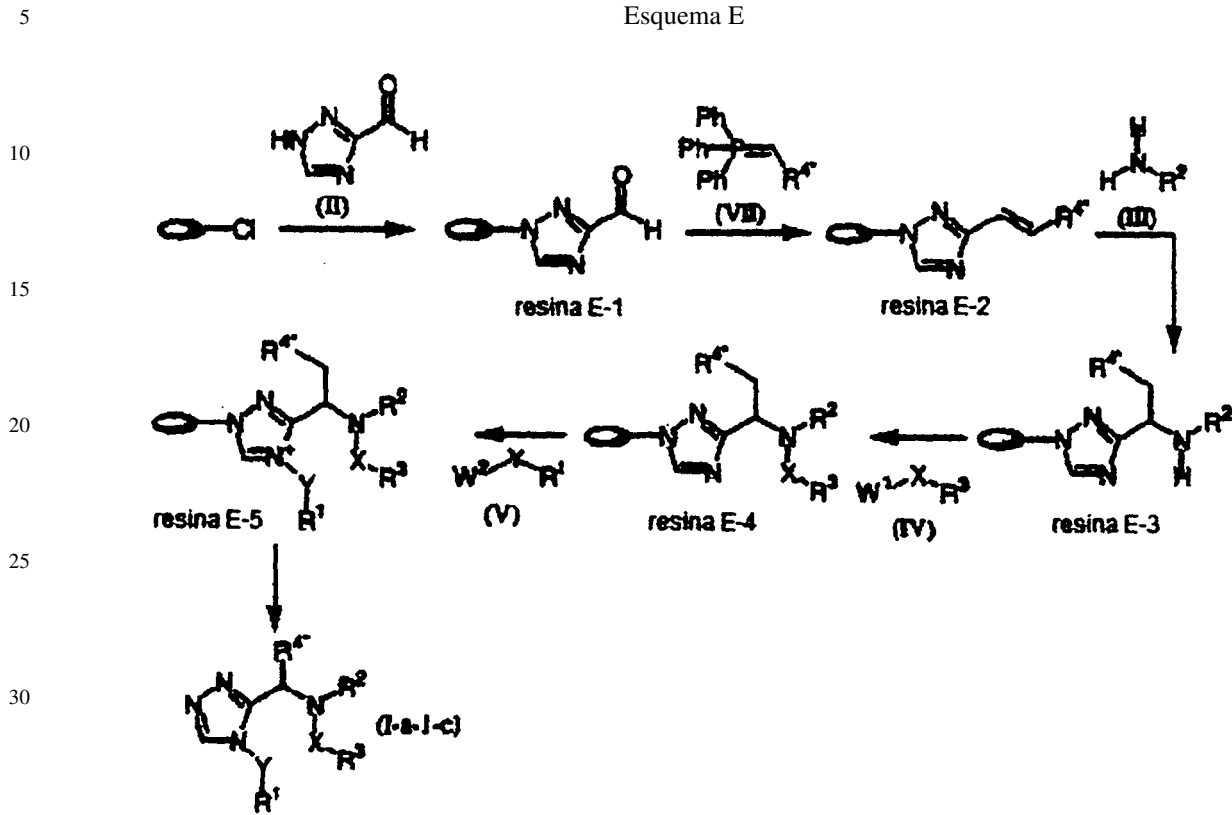
Las etapas posteriores se realizaron de forma análoga a las etapas 2, 3, 4 y 5 del esquema A.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  está limitado al subgrupo  $R^{4'}$  y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-2), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-2-b), pueden ser preparados de forma análoga al esquema general de reacciones E pero sustituyendo 1H-1,2,4-triazol-carboxaldehído por el triazol usado en el esquema B.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  está limitado al subgrupo  $R^{4'}$  y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-3), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-3-b), pueden ser preparados de forma análoga al esquema general de reacción E pero sustituyendo 1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído por el triazol usado en el esquema B.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido, estando representado dicho grupo de  $R^4$  por  $R^{4'}$ , y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-1-c), pueden ser preparados según el siguiente esquema general de reacción E.

Esquema E



Etapa 1

Esta etapa es análoga a la etapa 1 del esquema A.

Etapa 2

La resina E-1 se hace reaccionar con un reactivo de Wittig de fórmula (VII) en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, éter y 1,2-dimetoxi-etano. La agitación y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno pueden mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina E-2 resultante puede ser usada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

Etapa 3

La resina E-2 se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (III) en presencia de una base como, por ejemplo, n-butil-litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio y en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxi-etano. La agitación y el uso de una atmósfera inerte como una atmósfera de nitrógeno pueden mejorar la reacción. Después de la reacción, la resina E-3 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

Etapas posteriores

Las etapas posteriores se realizaron de forma análoga a las etapas 3, 4 y 5 del esquema A.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  está limitado al subgrupo  $R^{4'}$  y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-2), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-2-c), pueden ser preparados de forma análoga al esquema general de reacciones E pero sustituyendo 1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído por el triazol usado en el esquema B.

Los compuestos de la presente invención en los que  $R^4$  está limitado al subgrupo  $R^{4'}$  y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-3), estando representados dichos compuestos por la fórmula (I-a-3-c), pueden ser preparados de forma análoga al esquema general de reacciones E pero sustituyendo 1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído por el triazol usado en el esquema C.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-a-1-f) en la que  $R^{10}$  es un cicloalquilo, metilencicloalquilo, arilo o un heterociclo  $C_{1-14}$  en el que dicho heterociclo  $C_{1-14}$  contiene preferentemente nitrógeno, opcionalmente sustituido con un grupo protector, como un heteroátomo, y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1), pueden ser preparados según el siguiente esquema general de reacciones H.

5

Esquema H

10

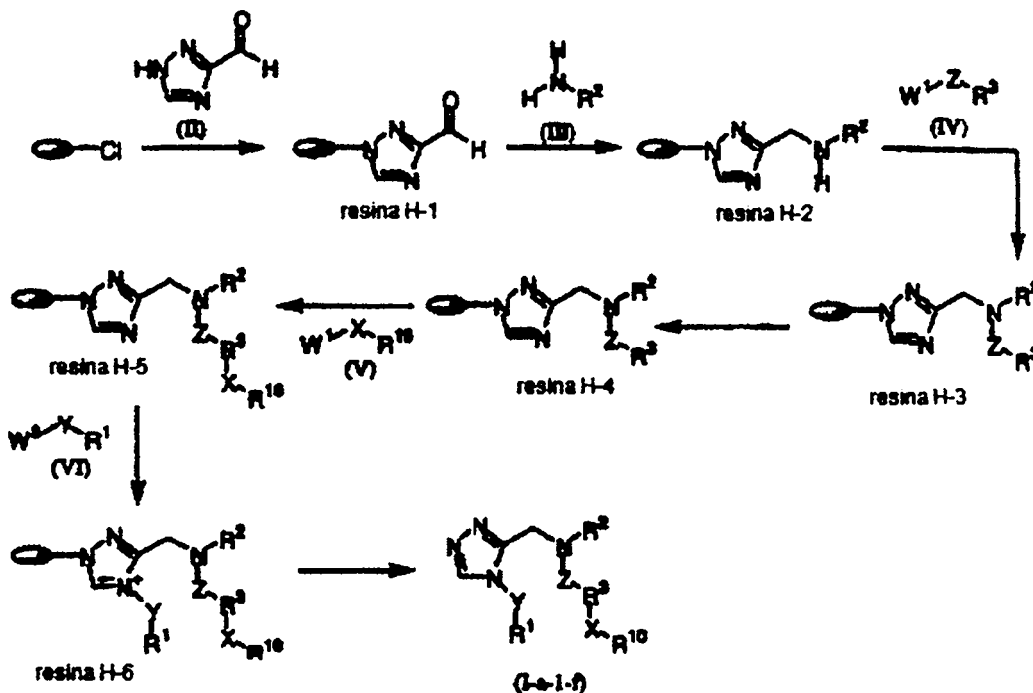
15

20

25

30

35



Excepto para las etapas 4 y 5, todas las etapas en el esquema H anterior se realizan de una manera similar a la descrita para intermediarios equivalentes en el Esquema A.

40

Etapa 4

45

La resina H-3 es tratada con un reactivo desprotector como puede ser bien conocido en la técnica tal como fluoruro de cesio, fluoruro de tetrabutil-amonio, piperidina etc. Después de la reacción, la resina H-4 resultante puede ser lavada, aclarada y secada usando técnicas convencionales.

Etapa 5

50

La resina H-4 es tratada con un reactivo de fórmula V, en la que el reactivo V es definido de la misma forma que el reactivo IV en el esquema A. El procedimiento de reacción es también similar a la etapa 3 del esquema general de reacciones A.

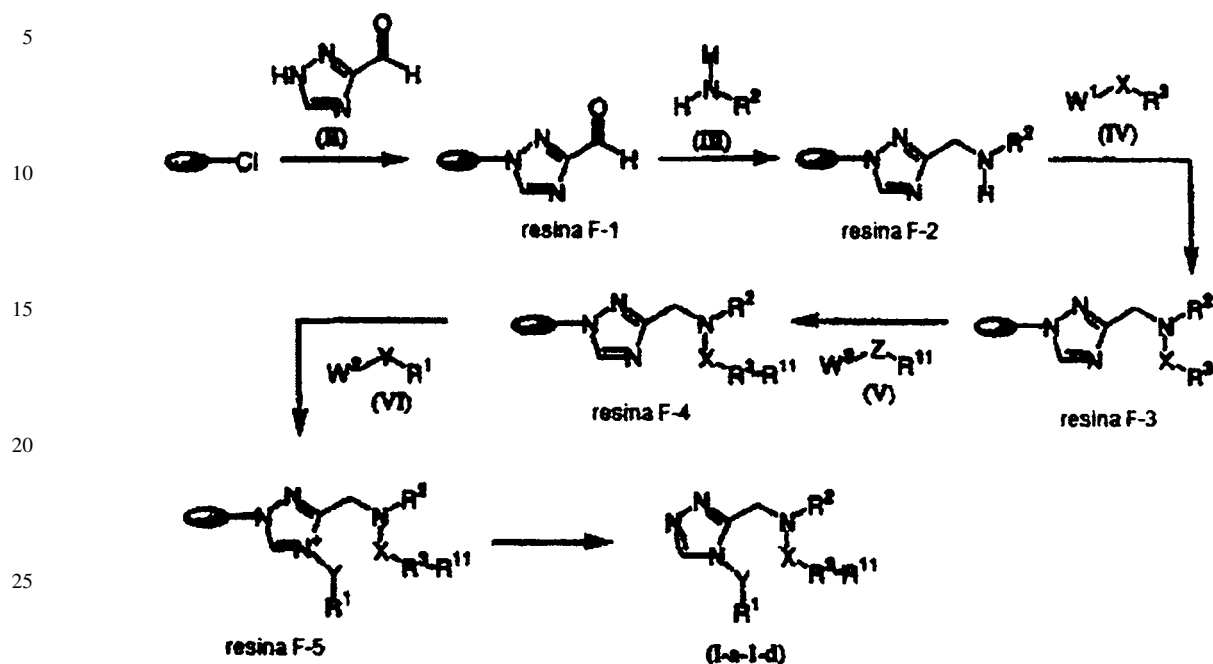
55

Son posibles variaciones en los esquemas anteriormente mencionados A, B, C, D, E y H. Por ejemplo, puede ser conveniente constituir los grupos químicos definidos en  $R^2$  y  $R^3$  en etapas diferentes. Los esquemas de síntesis F y G siguientes ilustran posibles métodos para ello.

60

65

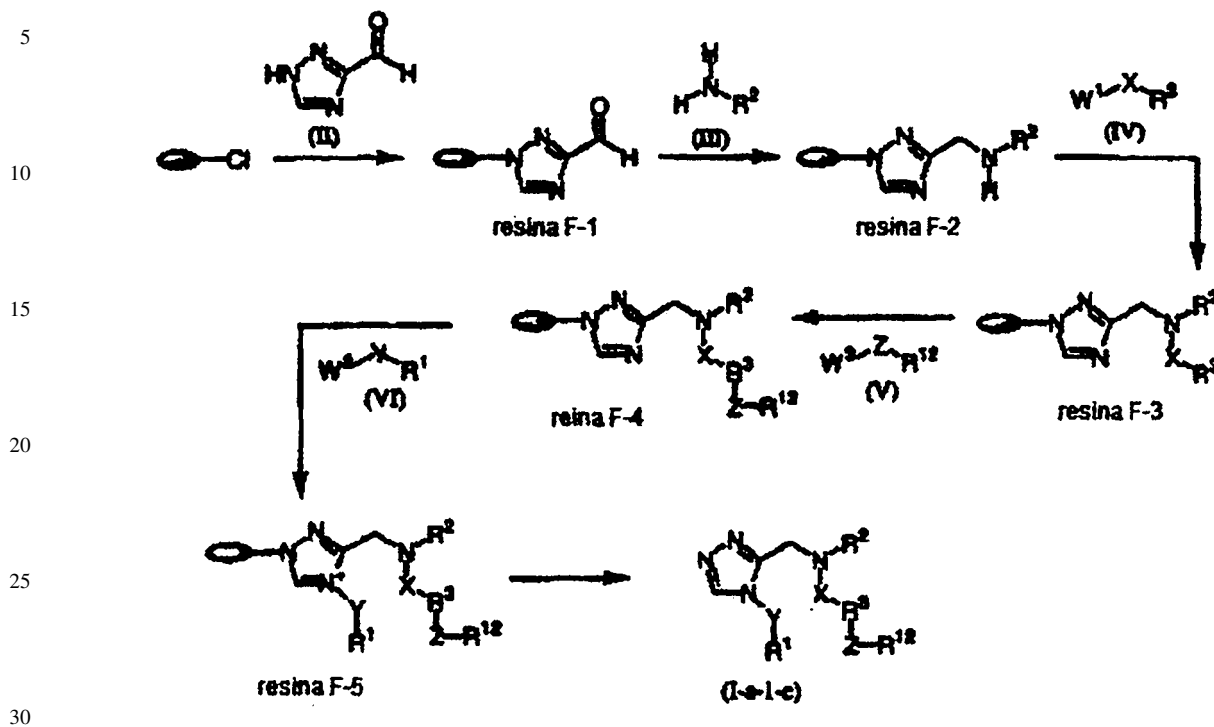
Esquema F



En el esquema anterior, por ejemplo, el reactivo  $W^1-X-R^3$  es el mismo reactivo IV en el esquema A con la condición de que  $R^3$  puede ser un grupo arilo o heteroarilo adicionalmente sustituido con un halógeno. El reactivo V puede ser un ácido aril-borónico  $\{Ar-(B(OH)_2)\}$ , un terminal acetileno, una olefina, una amina secundaria, un fenol u otro compuesto que contenga grupos hidroxilo. Tal reacción se realiza en presencia de un ligando de Pd y/o catalizadores organometálicos como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenil]-fosfina, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, dicloro-biscianofenil-paladio (0), tri-terc-butilfosfina, yoduro de cobre (I), cloruro de cobre (II), acetato de paladio (II), tri-o-tolilfosfina, 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb), diclorobis(trifenilfosfina)paladio, etc. Estas reacciones están bien descritas en la bibliografía y son frecuentemente citadas como reacciones de Suzuki, Sonogashira, Buchwald o Heck. Las explicaciones de estas reacciones están disponibles, por ejemplo, en "Palladium catalysis in the synthesis of medicinal agents" de Larsen, Robert D. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. (1999), 2(6), 651-667; "A comprehensive review of the applications of transition metal-catalyzed reactions to solid phase synthesis". Kingsbury, Celia L.; Mehrman, Steven J.; Takacs, James M. Curr. Org. Chem. (1999), 3(5), 497-555. Estas reacciones se pueden realizar en un disolvente adecuado como tolueno, dioxano, dimetoxietano, etc. Por lo tanto, en la estructura I-a-I-d, el grupo  $R^{11}$  es un grupo arilo, heteroarilo, aminocicloalquilo, alquilo sustituido con amino, aril-acetileno, carbonilarilo, etc. Todas las etapas en el esquema F anterior, excepto la etapa 4, se realizan de una manera similar a la descrita para los intermedios equivalentes en el esquema A. Las etapas 3a y 3b en el ejemplo A5 ilustran adicionalmente esta vía de síntesis.

Otras variaciones para los esquemas generales de reacciones A, B, C, D, E y H pueden ser conseguidas siguiendo en esquema de reacciones G.

## Esquema G



El grupo  $R^3$  en el reactivo IV anterior es similar al descrito para el esquema A con la condición de que debe contener un grupo que pueda ser desplazado por un nucleófilo. Ejemplos de grupos incluyen halometileno ( $\text{CH}_2\text{-Cl}$  o  $\text{CH}_2\text{-Br}$ ) u un resto orto-nitrofluoro-fenilo. Las descripciones para la resina F-3, por lo tanto, pueden ser  $X = \text{CO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $R^3 = \text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)(\text{orto-F})$ , etc. Todas las etapas en el esquema G anterior excepto la etapa 4 se realizan de una manera similar a la descrita para intermedios equivalentes en el esquema A. El procedimiento para la etapa 4 incluye una reacción con un nucleófilo como una amina secundaria o primaria adicionalmente sustituida con un resto alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o un tiol análogamente sustituido o un agente que porte grupos hidroxilo. El nucleófilo puede ser también un heterociclo que contenga un átomo de nitrógeno nucleófilo como imidazol sustituido, triazol, indol, bencimidazol, etc. Las descripciones de los grupos para la resina F-4, F-5 y la estructura I-a-1-e son por lo tanto que  $R^{12}$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, etc. y Z es NH, N, O o S.

35  
40

Son posibles también otras variaciones para las modificaciones de los grupos  $R^2$  y  $R^3$ . Por ejemplo, el grupo  $R^3$  puede ser un grupo bencimidazol o indol sustituido, cuando grupos orto-flúor- u orto-yodo-nitro-benceno estén unidos al átomo de nitrógeno en la resina A-2 (esquema A) empleando procedimientos similares a los descritos para la etapa 3 en el esquema A. Este orto-flúor- u otro-yodo-benceno es seguidamente modificado adicionalmente a grupos indol o bencimidazol sustituido empleando métodos de síntesis en fase sólida bien establecidos en la técnica. También es posible efectuar fácilmente tipos similares de modificaciones para el grupo  $R^2$  como las expuestas para el grupo  $R^3$  con anterioridad. En todas las técnicas de síntesis en fase sólida, se empleó un método para facilitar la síntesis rápida paralela de bibliotecas de compuestos como algunas bien descritas en el estado de la técnica.

45  
50

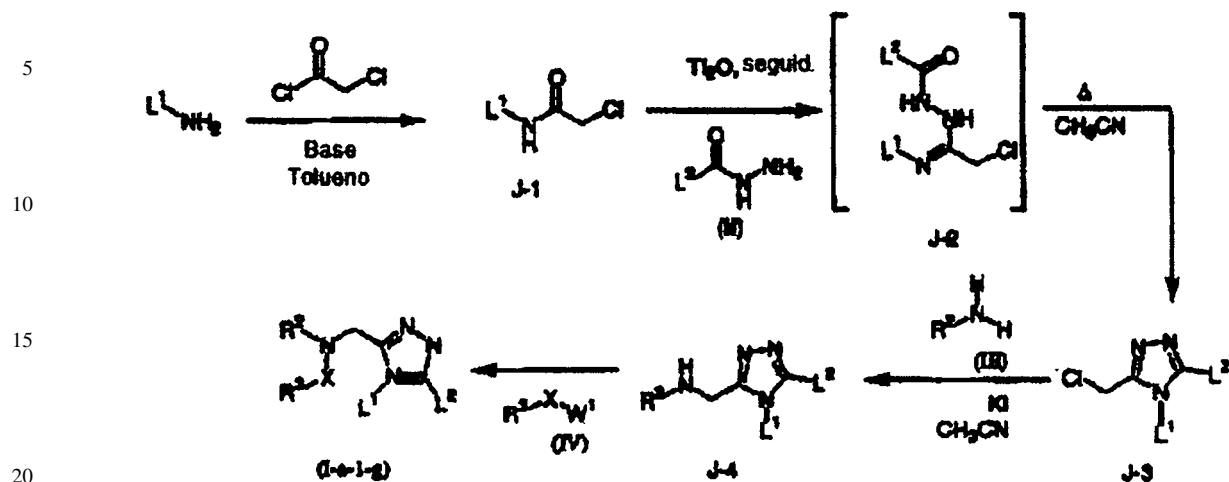
Pueden ser usados también métodos de síntesis en fase de solución que emplean procedimientos y esquema tradicionales bien establecidos en la técnica para la síntesis de todos los compuestos dianas descritos. Estos métodos fueron los más útiles para la constitución de intermedio y en la síntesis de compuestos en los que  $=Z^1\text{-Z}^2\text{-Z}^3$  representa un radical de fórmula (a-1) y  $L^1$  y  $L^2$  en la estructura I-a-1-g (esquema J) son  $R^1\text{-Y}$  en la que Y es alcanodiilo  $\text{C}_{1-4}$  para  $L^1$  y en la que Y es alcanodiilo  $\text{C}_{1-4}$  o un enlace directo por  $L^2$ . Este esquema de síntesis mostrado a continuación no está limitado solamente a estos compuestos, sino que puede ser fácilmente utilizado por un experto en la técnica para una diversidad de estructuras por lo demás inaccesibles mediante síntesis en fase sólida. Ejemplos de procedimientos para las diversas etapas empleadas en el esquema J pueden ser encontrados en la publicación de De Lombaert, S. De y Cols., *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 488; Owens A. P. y Cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 51; Baldwin J.J. y Cols., *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 895, etc.

55  
60

65

# ES 2 304 996 T3

## Esquema general J



### Etapa 1

La amina que está disponible en el comercio o se puede preparar usando técnicas convencionales, se hace reaccionar con un cloruro de  $\alpha$ -haloacilo como, por ejemplo, cloruro de cloroacilo o bromuro de bromoacilo en presencia de una base adecuada como, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina y en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tolueno, para proporcionar el intermedio J-1 después de un breve tratamiento.

### Etapa 2

El intermedio J-1 es activado con un agente activante como, por ejemplo, anhídrido trifluorometano-sulfónico o pentacloruro de fósforo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, acetonitrilo y es posteriormente tratado con una acil-hidrazida de fórmula II, en la que el grupo  $L^2$  puede ser un grupo alquilo, alquilo sustituido, un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir, ciano o un resto arilo.

### Etapa 3

El intermedio J-2 se calentó sin aislamiento dando lugar al intermedio J-3, que se aisló después de un tratamiento y cromatografía como está bien descrito en la técnica.

### Etapa 4

La reacción con una amina de fórmula III (como se describió en el esquema A) en ausencia o presencia de un agente activante adecuado como, por ejemplo, yoduro de potasio en un disolvente adecuado como, por ejemplo, acetonitrilo, produjo el intermedio J-4 después de un tratamiento y aislamiento.

### Etapa 5

Esta etapa se llevó a cabo de la misma manera que se describió en la etapa 3 del esquema A con la excepción de que los procedimientos de tratamiento y aislamiento se adaptaron a los que están bien descritos en la bibliografía para la síntesis en fase de solución, con o sin la ayuda de resinas depuradoras y de forma posterior o simultánea con los mismos, se efectuaron una o más de las siguientes conversiones opcionales:

(i) cuando se forma el compuesto de fórmula (I), se convierte en otro compuesto de fórmula (I) que tiene valores diferentes de  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  mediante tratamiento con un reactivo apropiado y/o bajo condiciones adecuadas;

(ii) se suprimen cualesquiera grupos protectores restantes;

(iii) cuando se forma el compuesto de fórmula (I), se convierte en un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o forma estereoquímicamente isómera del mismo;

(iv) cuando se forma un derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), se convierte dicho derivado en un compuesto de fórmula (I), o un derivado diferente del mismo.

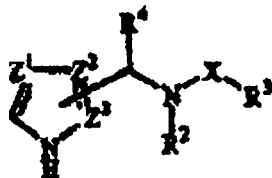
## ES 2 304 996 T3

El ejemplo A7 ilustra adicionalmente esta vía de síntesis.

Son posibles variaciones de los esquemas A, B, C, D, y E anteriormente mencionados. Por ejemplo, puede ser conveniente constituir los grupos químicos definidos en R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en etapas diferentes. Las etapas 3a y 3b en el ejemplo A5 ilustran esta vía sintética.

Otro ejemplo de esta variación es ilustrado en el ejemplo A6. En este caso, la escisión de la resina se realiza antes de hacer reaccionar el derivado de triazol monosustituido así formado con un intermedio de fórmula (IV).

Dichos triazoles monosustituidos, generalmente representados como sigue



son intermedios interesantes y útiles en la preparación de los compuestos de fórmula (I). Algunos de dichos triazoles monosustituidos muestran también una interesante actividad inhibidora de farnesil transferasa.

Los intermedios usados en los esquemas de síntesis anteriores están disponibles comercialmente o pueden ser preparados según procedimientos de síntesis generalmente conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un centro estereogénico preparados como en los procedimientos descritos con anterioridad son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros que pueden ser separados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereómeras mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereómeras son posteriormente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros son liberados de las mismas por medio de un álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) incluye una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden ser derivadas también de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto será sintetizado mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser convertidos en un éster mediante reacción con un agente esterificante apropiado, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido. Cuando se desee aislar un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal por adición de ácidos, por ejemplo, una sal por adición de ácidos fisiológicamente aceptable, la sal puede ser formada haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) en la forma de la base libre con el ácido apropiado. Los dos reactantes se usan preferentemente en cantidades equivalentes y la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como un alcohol, por ejemplo etanol, un éster, por ejemplo acetato de etilo, o un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano. Una sal de un compuesto de fórmula (I) puede ser convertida en otra sal usando métodos estándar, por ejemplo, cuando se desea convertir una sal de un compuesto de fórmula (I) con un ácido que no es fisiológicamente aceptable en una sal con un ácido fisiológicamente aceptable. Un éster o sal pueden ser convertidos en el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis.

Los compuestos de fórmula (I), las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoisómeras tienen propiedades farmacológicas útiles por cuanto tienen efectos valiosos inhibidores de farnesil proteína transferasa (FPTasa) y/o geranilgeraniltransferasa.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles para inhibir el crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogen *ras* activado; (2) células tumorales en las que la proteína *ras* es activada como consecuencia de una mutación oncogénica de otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de *ras*. Además de ello, se ha sugerido en la bibliografía que los oncogenes *ras* no solo contribuyen al crecimiento de tumores *in vivo* mediante un efecto directo sobre el crecimiento celular, sino también indirectamente, es decir, facilitando la angiogénesis inducida por tumores (Rak. J. y Cols., *Cancer Research*, 55, 4575-4580, 1995). Por tanto, la dirección farmacológica a diana de los oncogenes *ras* mutantes supuestamente suprime el crecimiento de tumores sólidos *in vivo* inhibiendo, en parte, la angiogénesis inducida por tumores.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles también para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un

ser humano) que necesita este tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogen *ras* activado mediante la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden ser inhibidos, pero sin limitación, son cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas de colon-rectales como, por ejemplo adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), tumores hematopoyéticos de línea linfocítica (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielogénica aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomiosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de mamas, carcinoma renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de vejiga y carcinoma epidermal.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles para inhibir enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las que las proteínas *ras* son activadas de forma aberrante como consecuencia de una mutación oncogénica en genes. Dicha inhibición es realizada mediante la administración de una cantidad eficaz de los compuestos descritos en la presente mejora descriptiva a un sujeto que necesita este tratamiento. Por ejemplo, el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los que la *ras* es activada debido a una mutación o sobreexpresión de oncogenes de tirosina quinasa, pueden ser inhibidos por los compuestos de esta invención.

Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las que la isoforma B de *K-ras* es activada como consecuencia de una mutación oncogénica.

Por tanto, la presente invención describe los compuestos de fórmula (I) para ser usados como una medicina así el uso de estos compuestos de fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para tratar uno o más de los estados anteriormente mencionados.

Considerando sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos objetos de la invención pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para fines de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal por adición de bases o ácidos, como el ingrediente activo, es combinada en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para una administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede ser empleado cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso son empleados obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Pueden ser preparadas, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También pueden ser preparadas suspensiones inyectables en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no provoquen ningún efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de utilidad para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdermal, como una aplicación de puntos focales o un ungüento. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y para la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones del presente documento se refiere a unidades físicamente discretas en forma de dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos marcados o revestidos), cápsulas, píldoras, bolsitas de polvos, galletas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharillas de café, cucharas de mesa y similares y sus múltiples formas segregadas.

Los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados con posterioridad. En general, esta contemplado que una cantidad eficaz sea de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,05 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar las dosis requeridas en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden ser formuladas como formas de dosificación unitarias conteniendo, por ejemplo, 0,5 a 500 mg, en particular, 1 mg a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

## ES 2 304 996 T3

La presente invención se refiere también a una combinación de un agente antineoplástico y un compuesto de la presente invención, es decir, un inhibidor de farnesil transferasa y, por tanto, se refiere también a un método para tratar cáncer usando dicha combinación, método que comprenden administrar a un mamífero, de forma secuencial en cualquier orden o simultánea, cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un agente antineoplástico y un compuesto de la presente invención. La presente invención se refiere también a una combinación de un agente antineoplástico y un compuesto de la presente invención para ser usada como una medicina.

Ejemplos de un agente antineoplástico incluyen, por ejemplo, agentes estabilizantes de microtúbulos como paclitaxel, docetaxel, epotilona A, epotilona B, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B o sus derivados; agentes interruptores de microtúbulos; agentes de alquilación; anti-metabolitos; un veneno de fusel; epidofilotoxina; una enzima antineoplástica; un inhibidor de topoisomerasa; procarbazona; mitoxantrona; complejos de coordinación de platino; modificadores de respuestas biológicas e inhibidores del crecimiento; agentes terapéuticos hormonales y anti-hormonales y factores de crecimiento hematopoyéticos.

Ejemplos de clases de agentes antineoplásticos incluyen, por ejemplo, la familia de fármacos de antraciclina, fármacos vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleósidos citotóxicos, taxanos, epotilonas, discodermolida, la familia de fármacos de pteridinas, diinenos y las podofiltoxinas.

Ejemplos de agentes antineoplásticos particularmente útiles incluyen doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosina arabinósido, podofiltoxina o derivados de podofiltoxina como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalano, vinblastina, vincristina, leucosidina, vindesina, leurosina, paclitaxel, estramustina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, bleomicina, tamoxifeno, ifosamida, hexametil-melamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, dacarbazina, L-asparaginasa, camptotecina, CPT-11, topotecano, ara-C, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenindol, interferones e interleucinas.

Dicha combinación puede ser usada también conjuntamente con otros métodos para tratar cánceres y/o tumores, incluidas terapia de radiaciones y cirugía. La terapia de radiaciones, incluidos los rayos X o rayos gamma que son suministrados a partir de un haz externamente aplicado o por implantación de fuentes radioactivas, puede ser usada también en combinación con un compuesto de la presente invención solo para tratar el cáncer. El compuesto de fórmula (I) puede ser administrado de forma concurrente con la terapia de radiaciones o puede ser administrado antes de la aplicación de la radiación.

Según un aspecto adicional de esta invención, los compuestos de fórmula (1) o cualquier subgrupo de los mismos muestran propiedades antivirales. Las infecciones virales tratables usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen las infecciones transmitidas por orto- y para-mixovirus y, en particular, por el virus sincitial respiratorio (RSV) humano y bovino.

La actividad antiviral *in vitro* frente a RSV de los presentes compuestos fue ensayada en un ensayo como se describe en la parte experimental de la descripción, y puede ser demostrada también en un ensayo de reducción del rendimiento de virus. La actividad antiviral *in vivo* contra RSV de los presentes compuestos puede ser demostrada en un modelo de ensayo usando ratas del algodón como se describe por Wyde y cols. (Antiviral Research (1998), 38, 31-42).

Debido a sus propiedades antivirales, particularmente sus propiedades anti-RSV, los compuestos de fórmula (1) o cualquier subgrupo de los mismos, sus N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias, complejos metálicos y formas estereoquímicamente isómeras, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección viral, particularmente una infección de RSV y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus sincitial respiratorio.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden ser usados como medicinas. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos con infección viral o sujetos susceptibles a infecciones virales de una cantidad eficaz para combatir los estados asociados con la infección viral, en particular la infección de RSV.

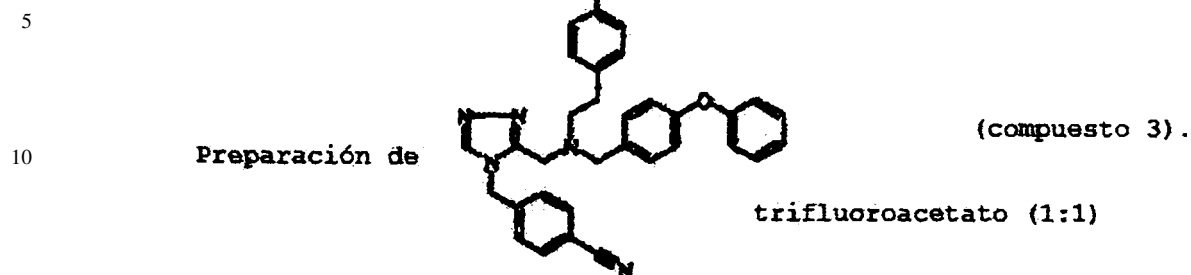
Los siguientes ejemplos se proporcionan para fines de ilustración.

### Parte experimental

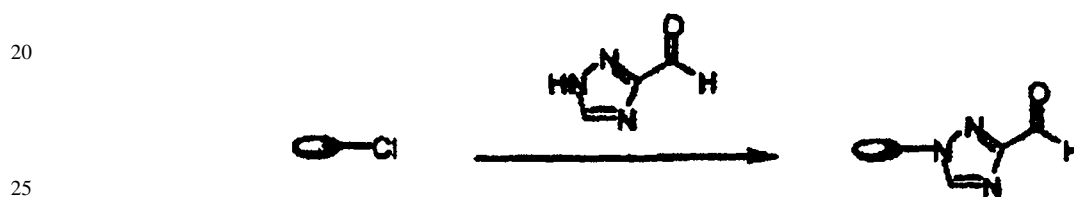
#### A. Preparación de los compuestos de fórmula (I) siguiendo el esquema A

En lo que sigue, se usan los siguientes acrónimos: DMF [N,N-dimetilformamida], DCE [1,2-dicloroetano], DCM [diclorometano], DIEA [N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina].

## Ejemplo A1

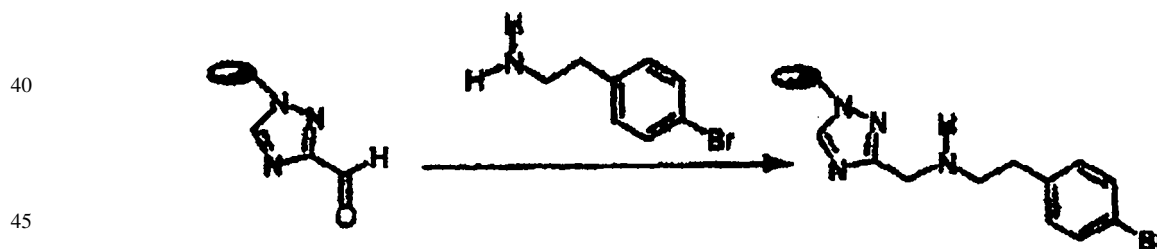


## Etapa 1



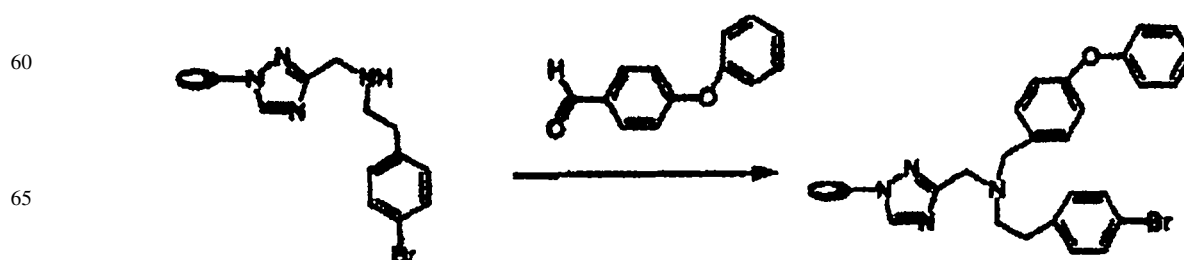
30 Se añadieron DMF (45,0 ml) y DIEA (15,0 ml, 0,0861 moles) a una solución caliente de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxaldehído (2,71 g, 0,0279 moles). La mezcla se calentó mientras se agitaba hasta hacerse homogénea. La solución caliente se diluyó con DCE (15,0 ml) y la solución se añadió a la resina de cloruro de 2-clorotritilo previamente hinchada (10,00 g, 0,010 moles). La solución se calentó a 60°C durante una noche con burbujeo intermitente de N<sub>2</sub>. La resina resultante se escurrió y seguidamente se calentó en DMF (45 ml) a 60°C durante 30 minutos. El lavado con DMF caliente se repitió cuatro veces. La resina se aclaró con DCM (4x) y metanol (4x) y se secó a vacío durante una noche.

## Etapa 2



50 Una solución de la 4-bromo-bencenoetanamina (0,025 moles) en 1,2-dicloroetano (99,0 ml) y ácido acético (1,00 ml) se añadió a la resina previamente hinchada de la etapa 1 (0,005 moles). La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos a 23°C y seguidamente se calentó a 60°C durante 30 minutos con burbujeo intermitente de N<sub>2</sub>. Se añadió Na(AcO)<sub>3</sub>BH (5,299g, 0,025 moles) durante 5 min a 23°C y seguidamente se calentó con burbujeo intermitente de de N<sub>2</sub>. Se retiró la fuente de calor y la reacción se dejó burbujear durante una noche a 23°C. Se inactivó el Na(AcO)<sub>3</sub>BH en exceso con metanol. La resina se aclaró con DMF (4x) y metanol (4x) y seguidamente se secó a vacío durante una noche.

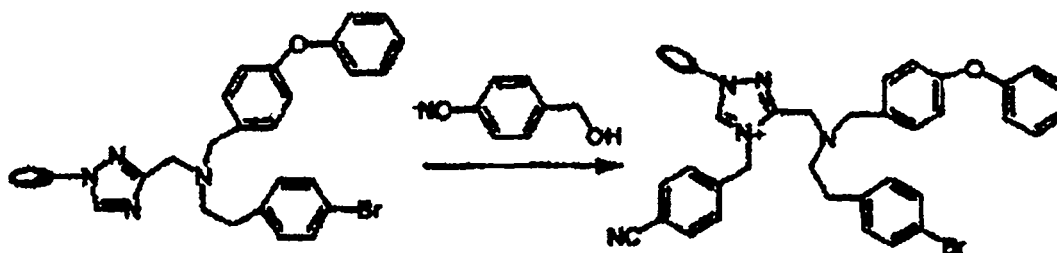
## Etapa 3



## ES 2 304 996 T3

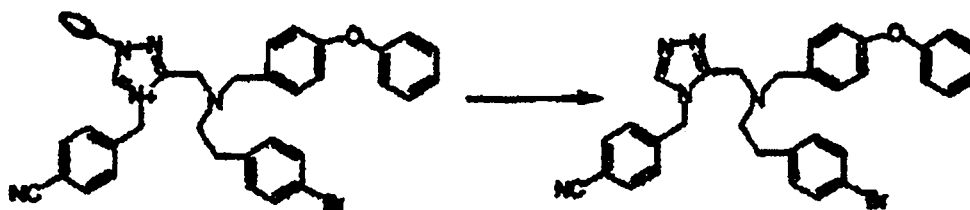
La resina de la etapa 2 (0,00113 moles) se pesó en una botella de síntesis en fase sólida a medida de 200 ml y se añadió el 4-fenoxibenzaldehído (0,00565 moles) en una solución de 1% de ácido acético-DCE (28,6 ml). La mezcla se purgó con N<sub>2</sub> y se sometió a ultrasonidos en un baño ultrasónico caliente (60°C) durante 10 minutos. Seguidamente la mezcla se dejó agitar suavemente bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. Seguidamente se añadió una solución previamente sometida a ultrasonidos de NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,00565 moles) y el recipiente de la reacción se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos a 60°C y seguidamente se dejó agitar suavemente bajo N<sub>2</sub> durante una noche. La resina resultante se lavó seguidamente con metanol (2x), DMF (6x), metanol (4x) y DCM (6x).

### Etapa 4



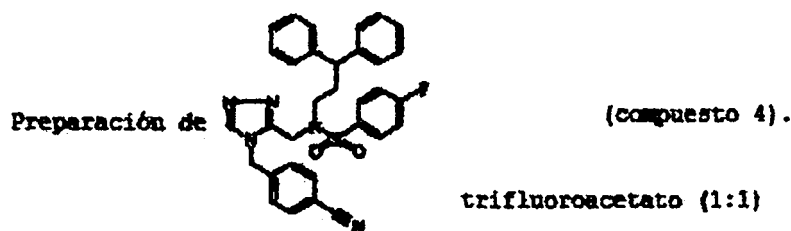
Una solución de 4-(hidroximetil)-benzonitrilo (0,00019 moles) y DIEA (0,00019 moles) en DCM (1 ml) se añadió a la resina de la etapa 3 (0,000093 moles). Se añadió una solución de anhídrido de ácido trifluoroacético en DCM (1 ml) a la mezcla a -78°C. La reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> durante 30 minutos a -78°C y seguidamente a temperatura ambiente durante 4 h. La solución se retiró por medio de filtración. La reacción se repitió sobre la resina. Las soluciones se combinaron, se secaron bajo N<sub>2</sub> y se purificaron por HPLC.

### Etapa 5



Se añadió 95:5 de ácido trifluoroacético:DCM (5 ml) a la resina seca de la etapa 4 (0,0001 mol). La resina se dejó sedimentar en la solución de escisión durante 2 h. La resina se separó por filtración y el disolvente se retiró de la solución resultante usando un concentrador centrífugo speedvac. El residuo resultante se combinó con la solución obtenida en la etapa 4 y se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de acetonitrilo con 0,1% de ácido trifluoroacético a agua con 0,1% de ácido trifluoroacético. Las fracciones puras de la HPLC se combinaron, se congelaron y se liofilizaron durante una noche.

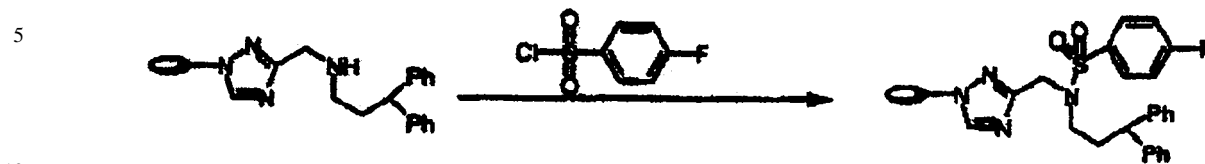
### Ejemplo A2



### Etapa 1 y 2

Análogos a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapa 3

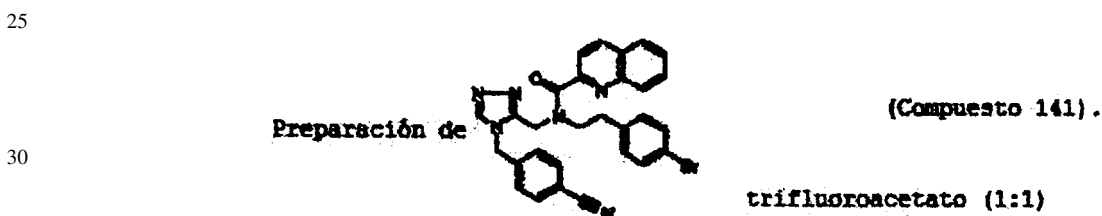


15 La resina de la etapa 2 (0,000075 moles) se hinchó en DCM (10 ml) y seguidamente se escurrió. Se añadió una solución de DIEA (0,87 ml, 0,0025 moles) en DCE 1 M, seguido de una solución de cloruro de sulfonilo (0,0025 moles) en DCE 0,5 M. La suspensión resultante se agitó con movimiento giratorio bajo purga intermitente de N<sub>2</sub> durante 12 horas. Seguidamente el disolvente se separó y la resina se lavó 6 veces con DCM, dos veces con DMF, 4 veces con DCM y finalmente 6 veces con metanol. La resina resultante seguidamente se secó a vacío.

Etapas 4 y 5

20 Análogas a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

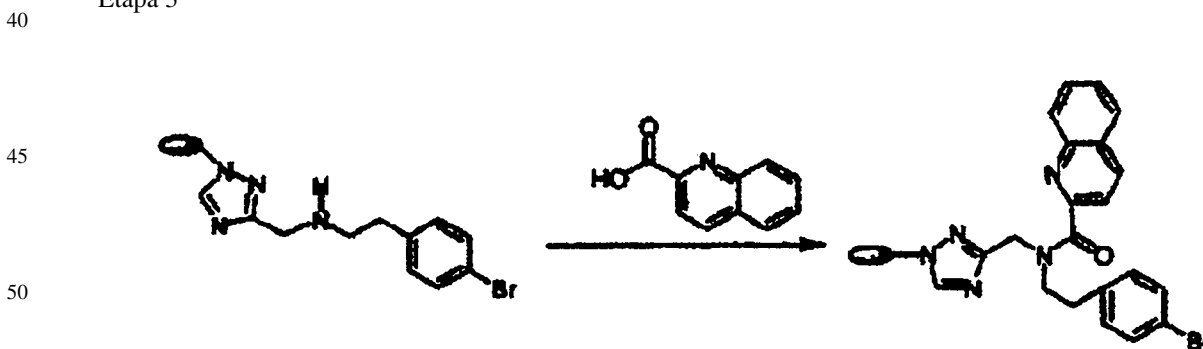
Ejemplo A3



Etapas 1 y 2

35 Análogas a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapa 3



55 Una solución de ácido 2-quinolinocarboxílico (0,00025 moles), 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-hexafluorofosfato(1-)-1H-benzotriazolio (0,00025 moles) y DIEA (0,0005 moles) en DMF (2 ml) se añadió a la resina de la etapa 2 (0,000091 moles). La mezcla de reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se escurrió y la resina resultante se lavó intensivamente con DMF, metanol y DCM. La resina resultante se secó bajo N<sub>2</sub>.

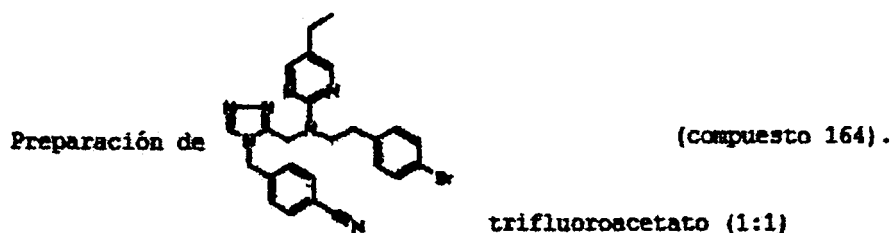
60

Etapas 4 y 5

65 Análogas a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

Ejemplo A4

5

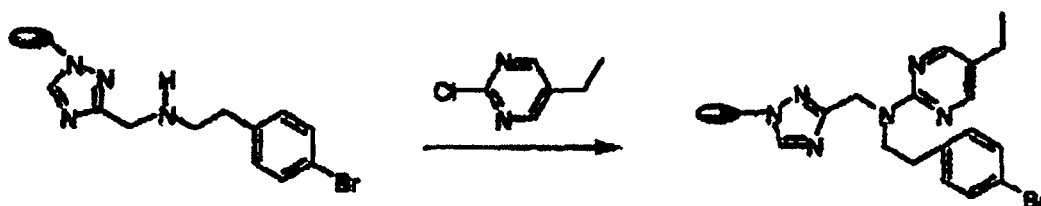


Etapas 1 y 2

15 Análogas a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapas 3

20



25

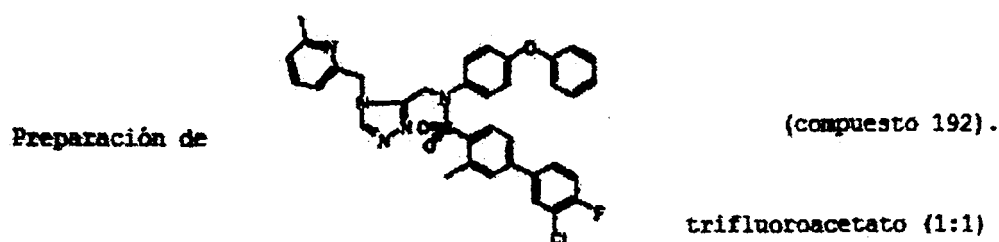
30 Una solución de 2-cloro-5-etil-pirimidina (0,00157 moles) en dioxano y DIEA (0,00189 moles) se añadió a la resina de la etapa 2 (0,00105 moles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 días. La resina resultante se lavó con DMF, metanol y DCM y seguidamente se secó bajo N<sub>2</sub>.

Etapas 4 y 5

35 Análogas a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

Ejemplo A5

40



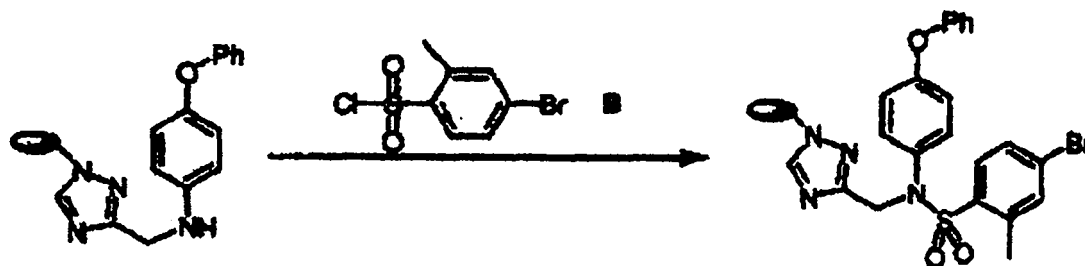
45

Etapas 1 y 2

50 Análogas a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapas 3a

55

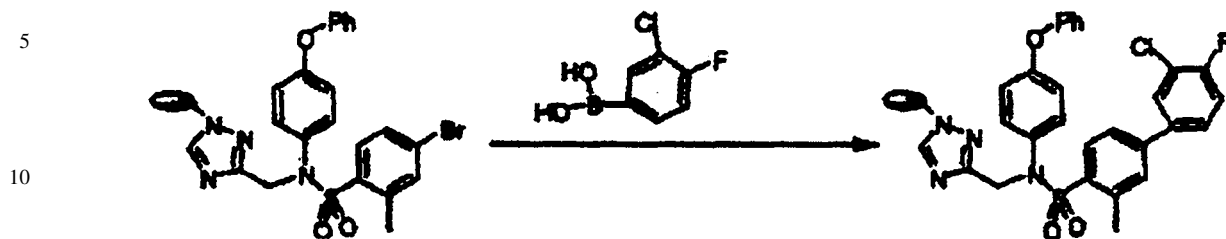


60

65

Esta etapa se realizó de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo A2.

## Etapa 3b



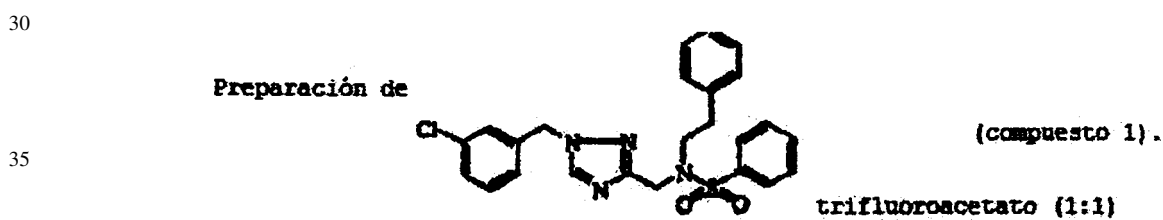
15 Se añadió dimetil-éter (1,6 ml) a la resina de la etapa 3a (0,0001 mol). La suspensión resultante se desgasificó haciendo burbujear Ar durante varios minutos. Se añadió  $\text{Pd}[\text{C}_6\text{H}_5]_3]_4$  (0,0004 moles) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadieron ácido (3-cloro-4-fluorofenil)-borónico (0,0004 moles) y carbonato de potasio (0,0005 moles). La mezcla se llevó seguidamente a reflujo durante 14 horas bajo purga suave con Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de amonio al 25% y se agitó durante 5 minutos y se escurrió. La resina resultante se lavó sucesivamente con 2 ml de cada uno de 1:1 dimetil-éter: $\text{H}_2\text{O}$ , HCl 0,2 N,  $\text{H}_2\text{O}$ , dimetil-éter, DCM y metanol. La resina se secó a alto vacío.

20

## Etapas 4 y 5

25 Análogas a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

## Ejemplo A6



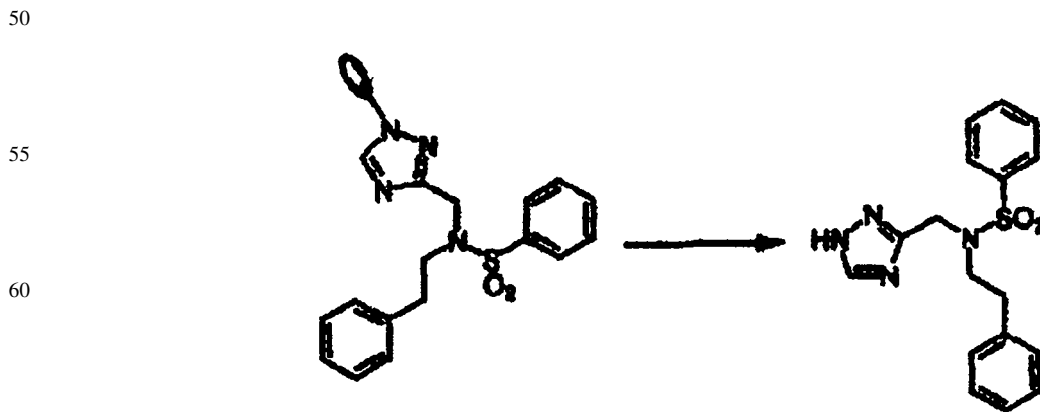
40 Etapas 1 y 2

Análogas a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

45 Etapa 3

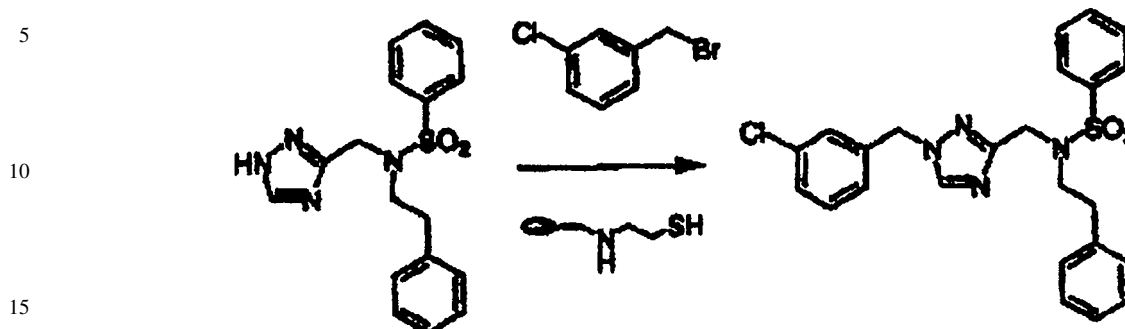
Análoga a la etapa 3 del ejemplo A2.

50 Etapa 4



La escisión se realizó de forma análoga a la etapa 5 en el ejemplo A1.

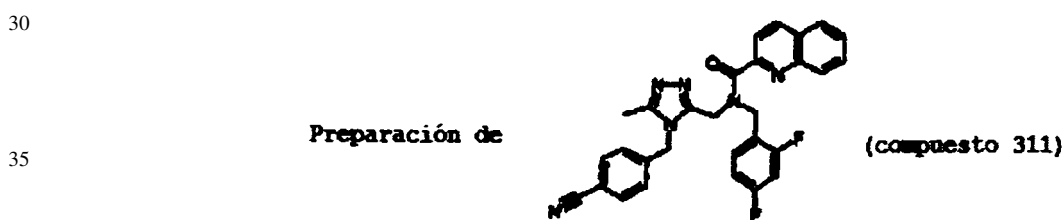
## Etapa 5



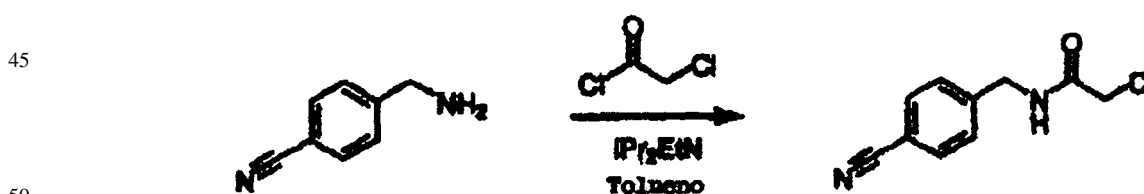
20 Se añadió hidruro de sodio (0,00069 moles) a una solución del triazol resultante de la etapa 4 en dimetilsulfóxido (2 ml). Después de 10 minutos a 25°C, se añadió 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,00104 moles), y la solución resultante se dejó durante una noche a 25°C. Se añadió la resina depuradora previamente hinchada para separar el exceso, 1-(bromometil)-4-clorobenceno. La resina se separó por filtración y los aclarados resultantes se combinaron con la solución de la reacción. La solución de dimetilsulfóxido se diluyó diez veces con agua y se hizo pasar a través de una columna de extracción en fase sólida y seguidamente se aclaró con agua. El compuesto 1 se eluyó con acetonitrilo, se purificó mediante HPLC preparatoria, se congeló y se liofilizó.

25

## Ejemplo A7



## Etapa 1

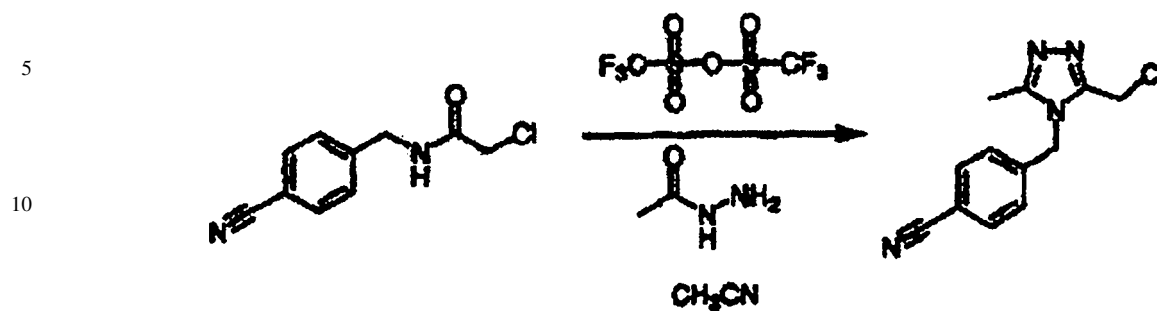


55 A una solución de 4-cianobencilamina (13,21 g, 0,1 mol) y N,N-diisopropiletamina (12,93 g, 0,11 moles) en tolueno (75 ml) bajo argón a 0°C se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (11,30 g, 0,1 mol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (250 ml) seguido de una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturado (250 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se trataron con carbón. El agente desecante se separó por filtración y el filtrado se concentró hasta un volumen de ~50 ml. Precipitó un sólido que se separó por filtración. el sólido se secó bajo vacío para producir 14,25 g (68,3%) de 4-cianobencil-5-metil-1,2,4-triazol.

60

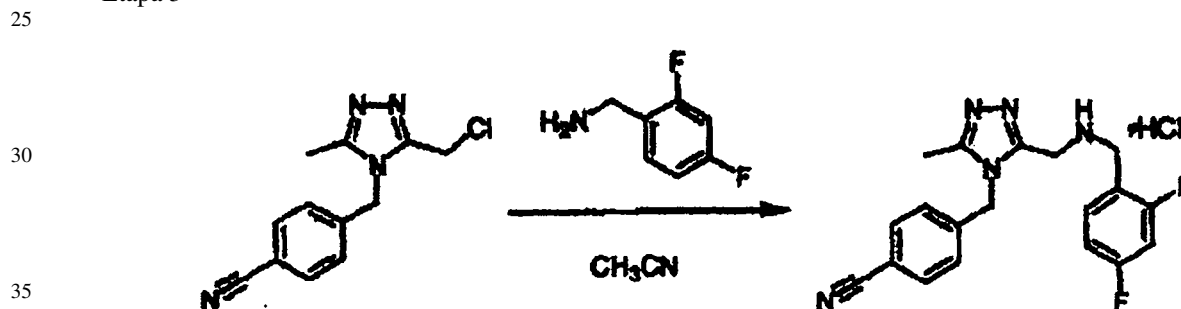
65

## Etapa 2



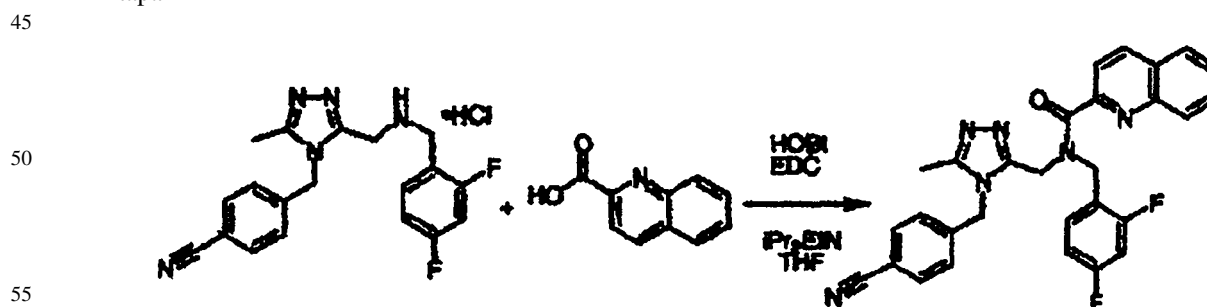
Se añadió gota a gota anhídrido tríflico (1,66 g; 5,9 mmol) a una solución de 4-cianobencil-5-metil-1,2,4-triazol (1,04 g; 5 mmol) en acetonitrilo (25 ml) a 0°C bajo Ar. El baño de enfriamiento se retiró y se añadió hidrazida acética (0,96 g; 13 mmol). La reacción se agitó a TA durante 20 h. La reacción se calentó a 100°C durante 3 h y seguidamente se dejó enfriar a TA. SE añadió agua (5 ml) y la reacción se evaporó. El residuo se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir 0,080 g (6,5%) del 3-clorometil-4-cianobencil-5-metil-triazol deseado.

## Etapa 3



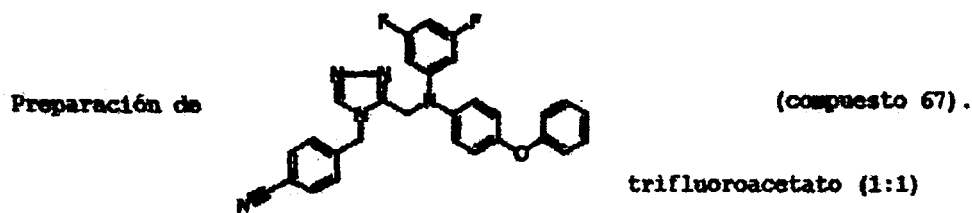
Se combinaron 3-clorometil-4-cianobencil-5-metil-triazol (0,080 g; 0,32 mmol) y 2,4-difluorobencilamina (0,254 g; 1,77 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó bajo argón durante 7 días a temperatura ambiente. El sólido formado se separó por filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad a 35°C bajo un flujo de nitrógeno. Después de una purificación por HPLC de fase inversa, el compuesto se volvió a adsorber en la columna y se eluyó con solución diluida de HCl y se liofilizó para producir 0,033 g (26,2%) de la amina secundaria deseada.

## Etapa 4



Se combinaron amina secundaria (33 mg, 0,085 mmol), ácido quináldico (19 m g; 0,11 mmol), 1-hidroxibenzo-triazol (HOBT; 18 mg; 0,13 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC; 25 mg; 0,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (32 mg; 0,25 m mol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El disolvente se separó bajo un flujo de nitrógeno y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 20 mg (46,5%) del triazol deseado.

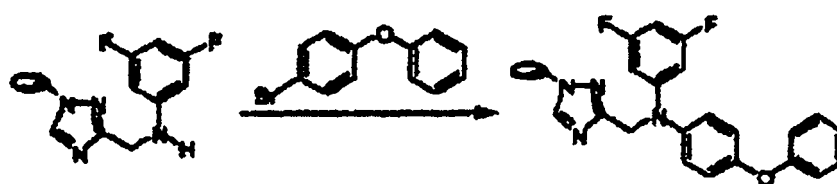
Ejemplo A8



Etapas 1 y 2

Análogos a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapas 3

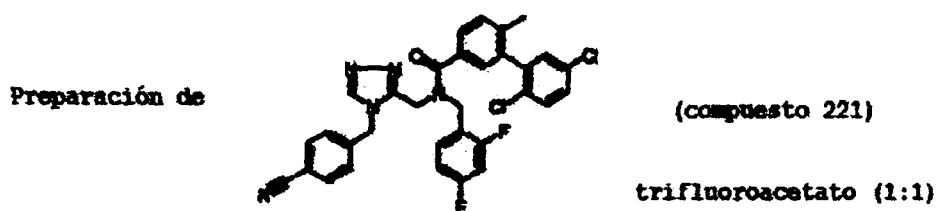


Una solución de 4-bromodifenil-éter (0,0015 moles) en dioxano (1 ml) se añadió a la resina de la etapa 2 (0,001 mol) bajo nitrógeno. Se añadió a la resina en suspensión una solución de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,00002 moles), BINAP (0,00004 moles) y terc-butóxido de sodio (0,0018 moles) en dioxano (2 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> durante una noche a 80°C. El disolvente se escurrió y la resina resultante se lavó con H<sub>2</sub>O, DMF, DCM, metanol y DCM. La resina resultante se secó bajo N<sub>2</sub>.

Etapas 4 y 5

Análogos a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

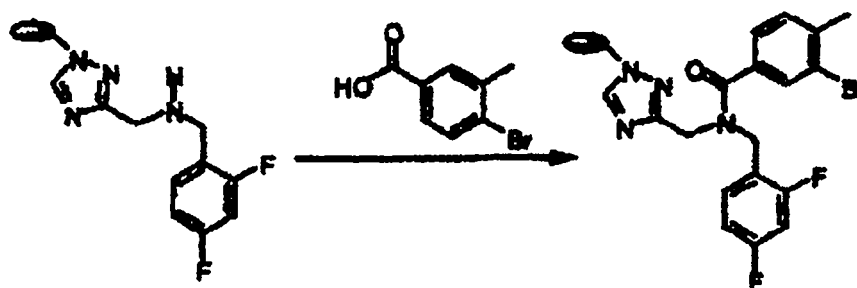
Ejemplo A9



Etapas 1 y 2

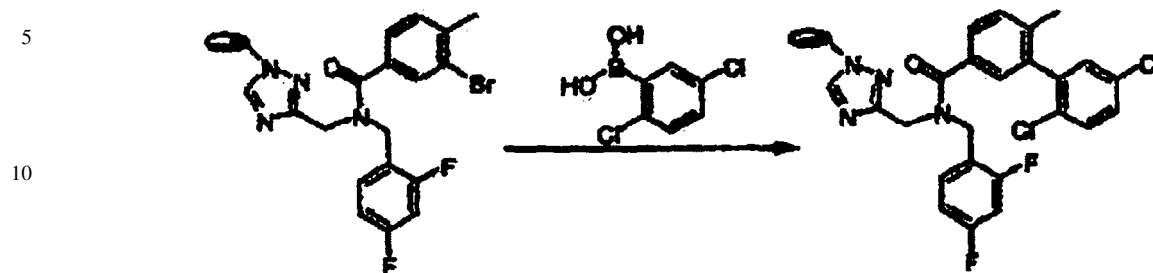
Análogos a las etapas 1 y 2 del ejemplo A1.

Etapas 3a



Esta etapa se realizó de forma análoga a la etapa 3 del ejemplo A3.

Etapa 3b



Esta etapa se realizó de forma análoga a la etapa 3b del ejemplo A5.

Etapas 4 y 5

Análogos a las etapas 4 y 5 del ejemplo A1.

25 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A1; 3, 7 a 13, 23 a 64, 88 a 140, 150 a 158, 168 a 177, 179 a 185 y 217.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A2: 4 a 6 y 14 a 22.

30 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A3: 141 a 149, 218 a 220, 222, 223, 225, 226, 229, 231 a 233, 236, 237, 240, 241, 243 a 254, 256, 258, 262 a 271, 273, 275 a 277, 280, 282, 284 a 286, 289 a 291, 293 a 295, 297 a 307, 310, 314 y 315.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A4: 159 a 167 y 178.

35 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A5: 186 a 216.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A6: 1 y 2.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A7: 311 a 313.

40 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A8: 65 a 87.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga al ejemplo A9: 221, 224, 227, 230, 235, 239, 242, 259, 260, 272, 274, 278, 281, 238, 287, 288, 292, 296 y 308.

45 La totalidad de lo anteriormente ilustrado se representa seguidamente en la presente memoria descriptiva.

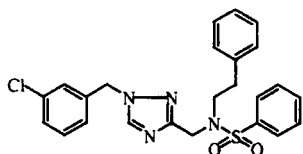
50 (Tabla pasa a página siguiente)

55

60

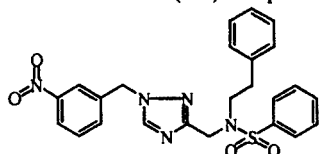
65

5



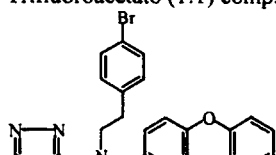
Trifluoroacetato (1:1) comp. 1.

10



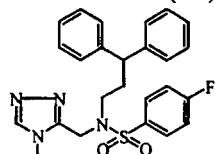
Trifluoroacetato (1:1) comp. 2.

15



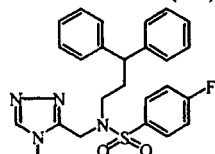
Trifluoroacetato (1:1) comp. 3.

20



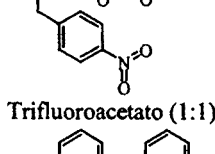
Trifluoroacetato (1:1) comp. 4.

25



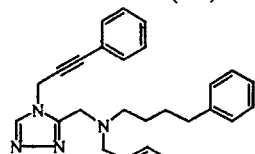
Trifluoroacetato (1:1) comp. 5.

30



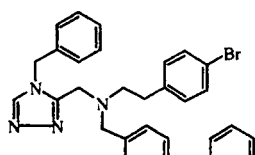
Trifluoroacetato (1:1) comp. 6.

35

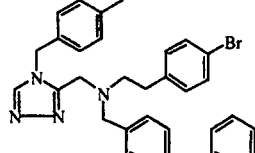


Trifluoroacetato (1:1) comp. 7.

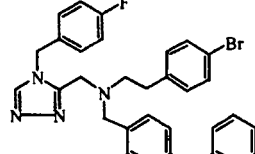
40



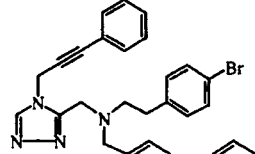
Trifluoroacetato (1:1) comp. 8.



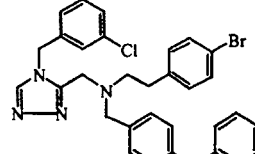
Trifluoroacetato (1:1) comp. 9.



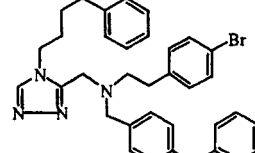
Trifluoroacetato (1:1) comp. 10.



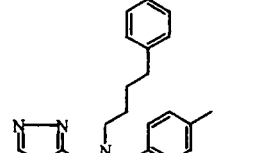
Trifluoroacetato (1:1) comp. 11.



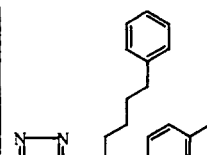
Trifluoroacetato (1:1) comp. 12.



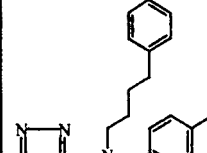
Trifluoroacetato (1:1) comp. 13.



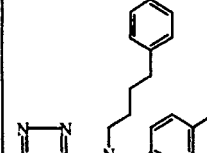
Trifluoroacetato (1:1) comp. 14.



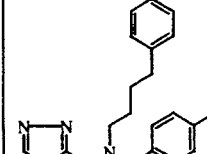
Trifluoroacetato (1:1) comp. 15.



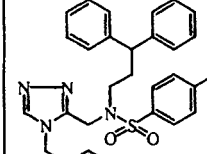
Trifluoroacetato (1:1) comp. 16.



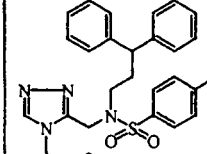
Trifluoroacetato (1:1) comp. 17.



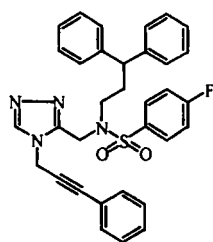
Trifluoroacetato (1:1) comp. 18.



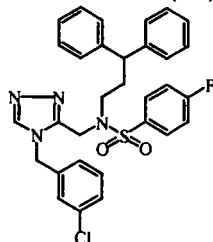
Trifluoroacetato (1:1) comp. 19.



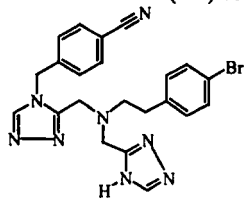
Trifluoroacetato (1:1) comp. 20.



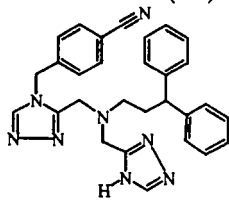
Trifluoroacetato (1:1) comp. 21.



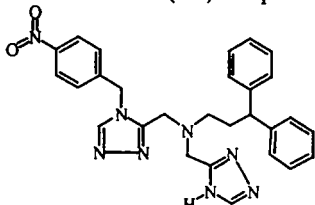
Trifluoroacetato (1:1) comp. 22.



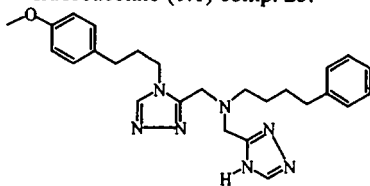
Trifluoroacetato (1:1) comp. 23.



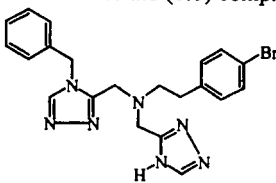
Trifluoroacetato (1:1) comp. 24.



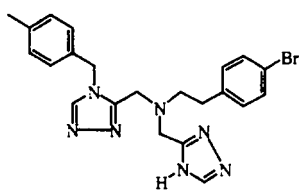
Trifluoroacetato (1:1) comp. 25.



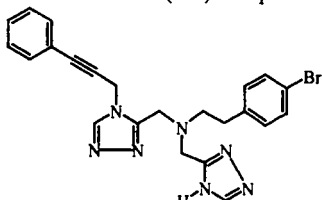
Trifluoroacetato (1:1) comp. 26.



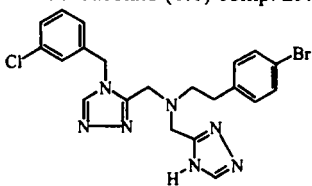
Trifluoroacetato (1:1) comp. 27.



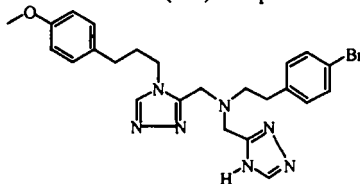
Trifluoroacetato (1:1) comp. 28.



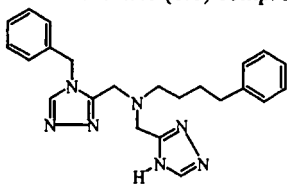
Trifluoroacetato (1:1) comp. 29.



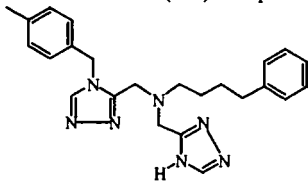
Trifluoroacetato (1:1) comp. 30.



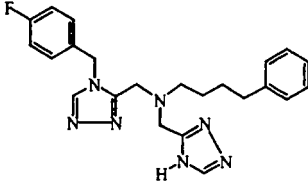
Trifluoroacetato (1:1) comp. 31.



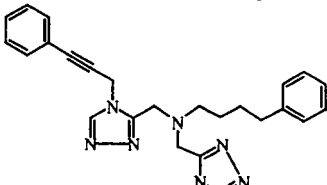
Trifluoroacetato (1:1) comp. 32.



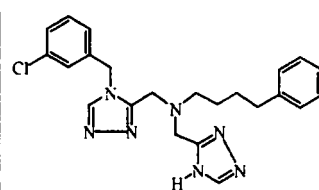
Trifluoroacetato (1:1) comp. 33.



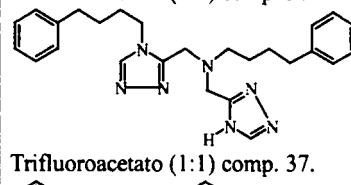
Trifluoroacetato (1:1) comp. 34.



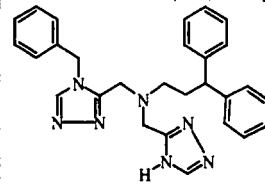
Trifluoroacetato (1:1) comp. 35.



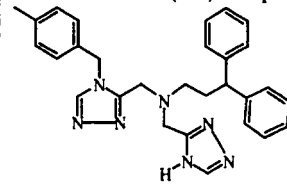
Trifluoroacetato (1:1) comp. 36.



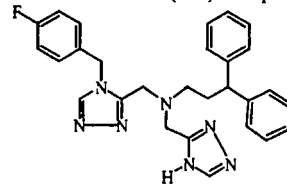
Trifluoroacetato (1:1) comp. 37.



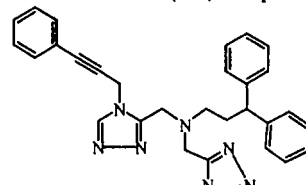
Trifluoroacetato (1:1) comp. 38.



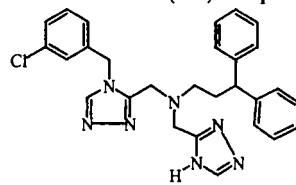
Trifluoroacetato (1:1) comp. 39.



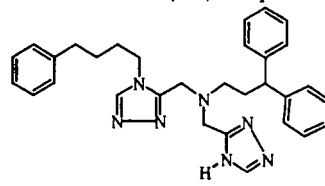
Trifluoroacetato (1:1) comp. 40.



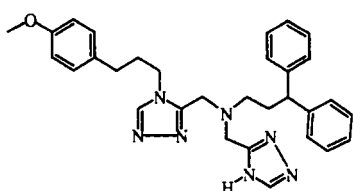
Trifluoroacetato (1:1) comp. 41.



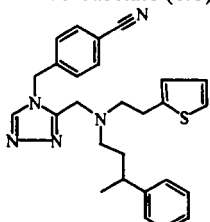
Trifluoroacetato (1:1) comp. 42.



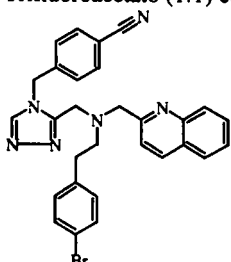
Trifluoroacetato (1:1) comp. 43.



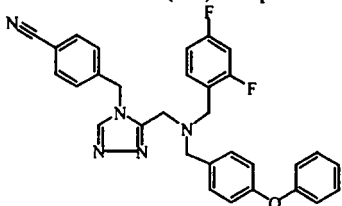
Trifluoroacetato (1:1) comp. 44.



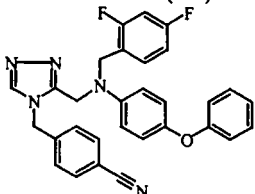
Trifluoroacetato (1:1) comp. 45.



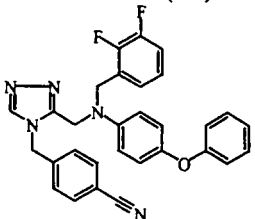
Trifluoroacetato (1:1) comp. 46.



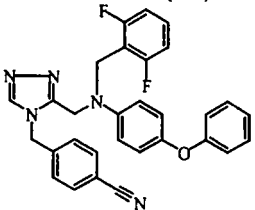
Trifluoroacetato (1:1) comp. 47.



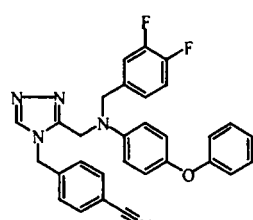
Trifluoroacetato (1:1) comp. 48.



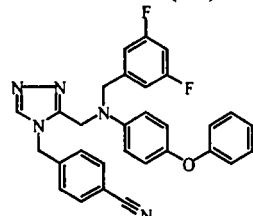
Trifluoroacetato (1:1) comp. 49.



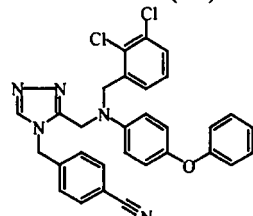
Trifluoroacetato (1:1) comp. 50.



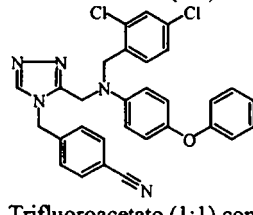
Trifluoroacetato (1:1) comp. 51.



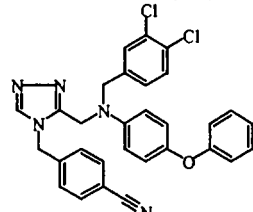
Trifluoroacetato (1:1) comp. 52.



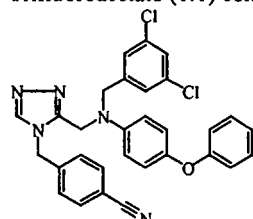
Trifluoroacetato (1:1) comp. 53.



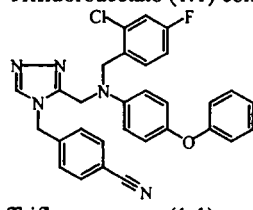
Trifluoroacetato (1:1) comp. 54.



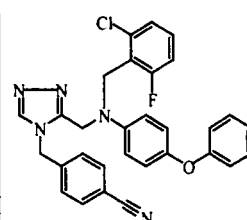
Trifluoroacetato (1:1) comp. 55.



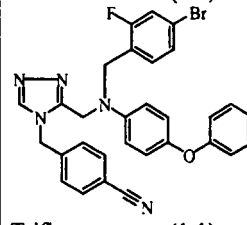
Trifluoroacetato (1:1) comp. 56.



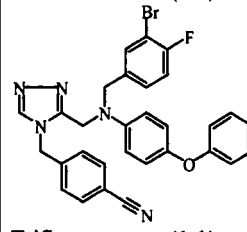
Trifluoroacetato (1:1) comp. 57.



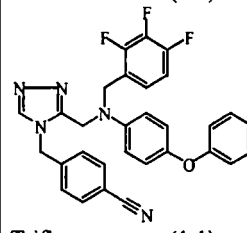
Trifluoroacetato (1:1) comp. 58.



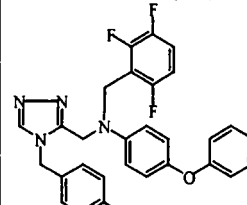
Trifluoroacetato (1:1) comp. 59.



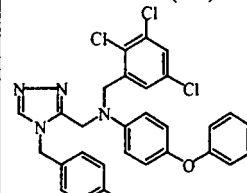
Trifluoroacetato (1:1) comp. 60.



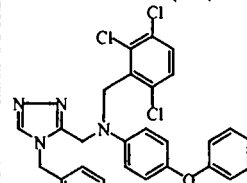
Trifluoroacetato (1:1) comp. 61.



Trifluoroacetato (1:1) comp. 62.

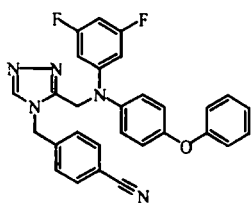


Trifluoroacetato (1:1) comp. 63.

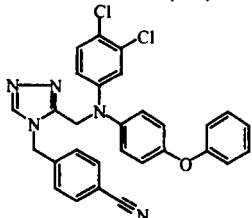


Trifluoroacetato (1:1) comp. 64.

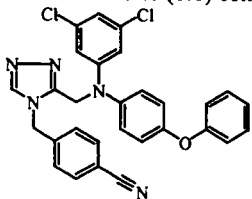
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



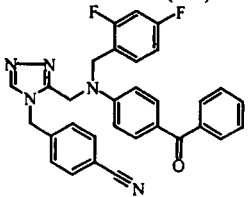
Trifluoroacetato (1:1) comp. 65.



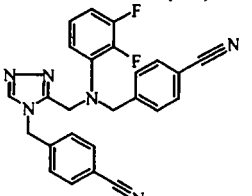
Trifluoroacetato (1:1) comp. 66.



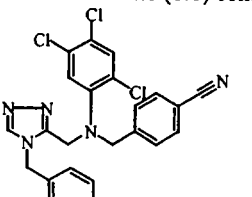
Trifluoroacetato (1:1) comp. 67.



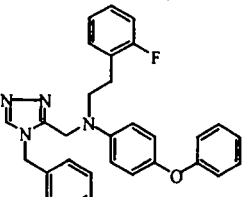
Trifluoroacetato (1:1) comp. 68.



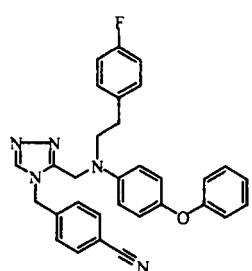
Trifluoroacetato (1:1) comp. 69.



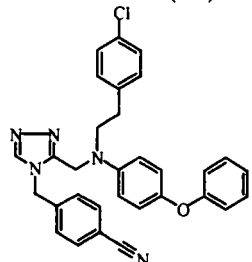
Trifluoroacetato (1:1) comp. 70.



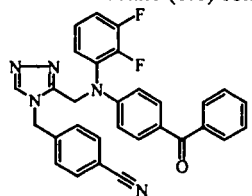
Trifluoroacetato (1:1) comp. 71.



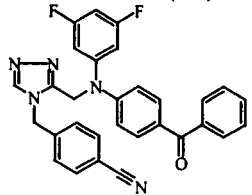
Trifluoroacetato (1:1) comp. 72.



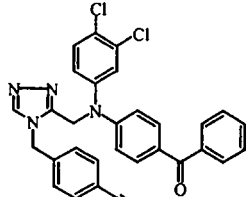
Trifluoroacetato (1:1) comp. 73.



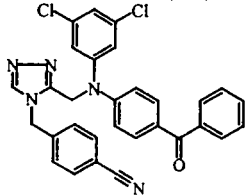
Trifluoroacetato (1:1) comp. 74.



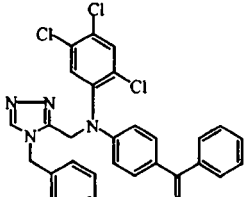
Trifluoroacetato (1:1) comp. 75.



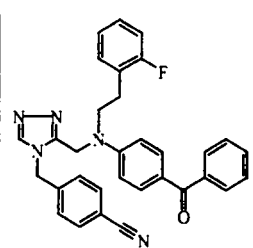
Trifluoroacetato (1:1) comp. 76.



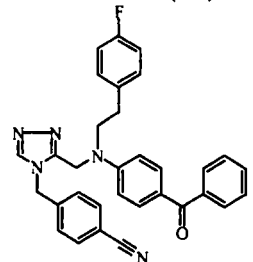
Trifluoroacetato (1:1) comp. 77.



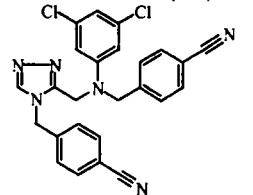
Trifluoroacetato (1:1) comp. 78.



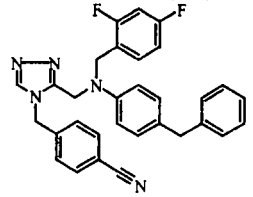
Trifluoroacetato (1:1) comp. 79.



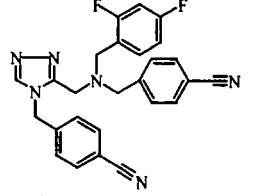
Trifluoroacetato (1:1) comp. 80.



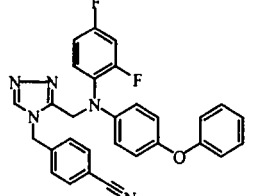
Trifluoroacetato (1:1) comp. 81.



Trifluoroacetato (1:1) comp. 82.



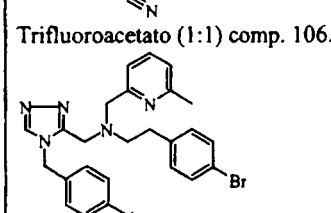
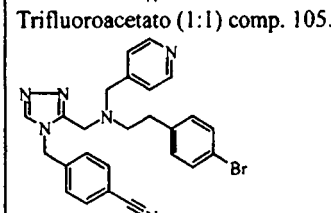
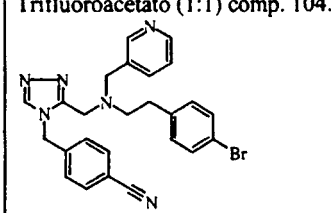
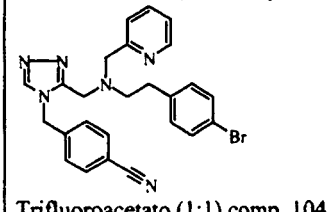
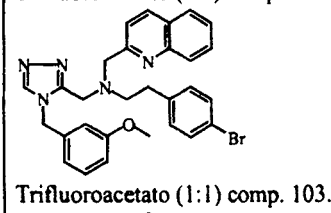
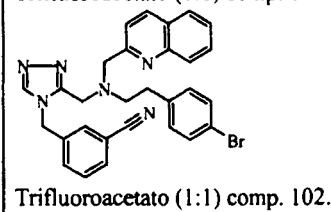
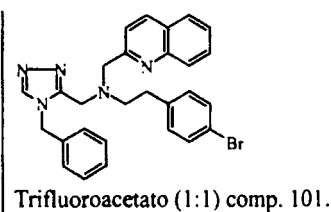
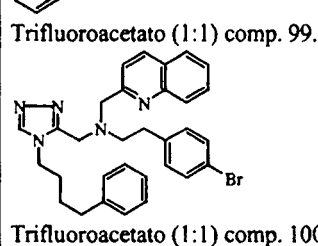
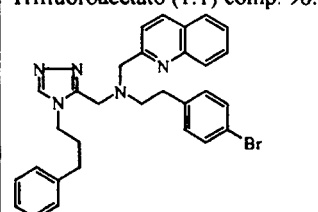
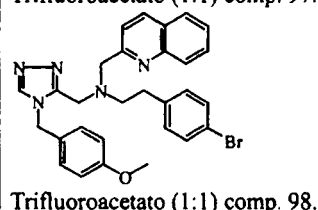
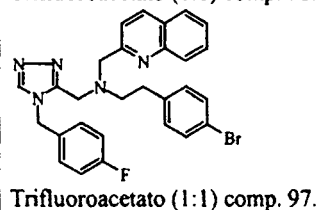
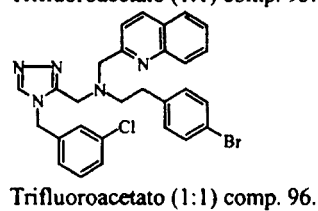
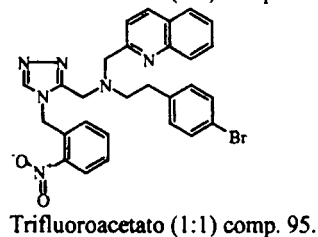
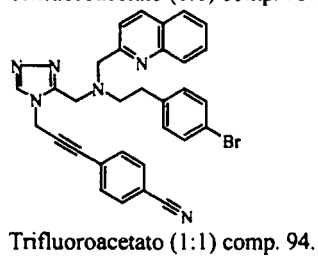
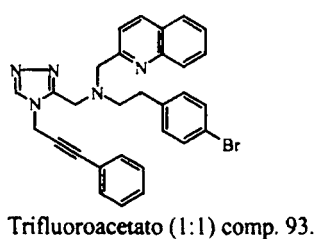
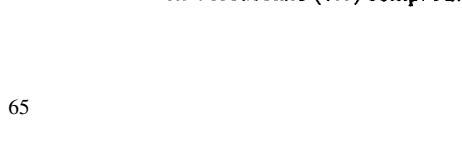
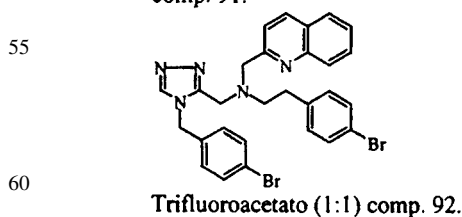
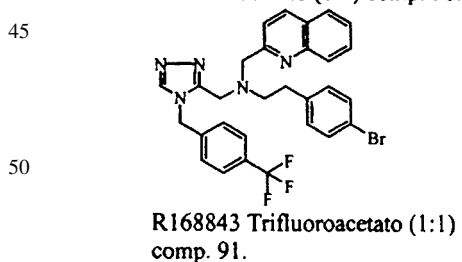
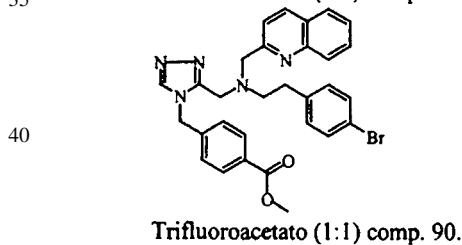
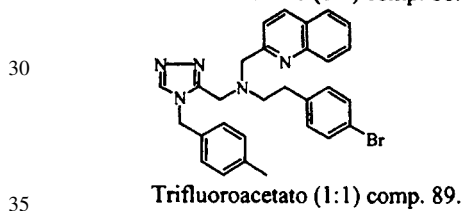
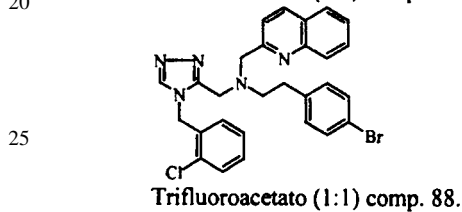
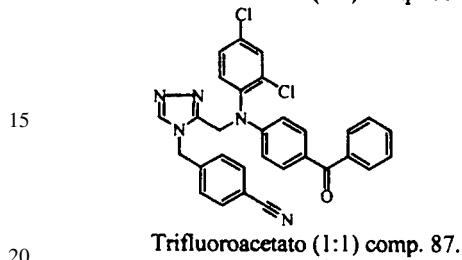
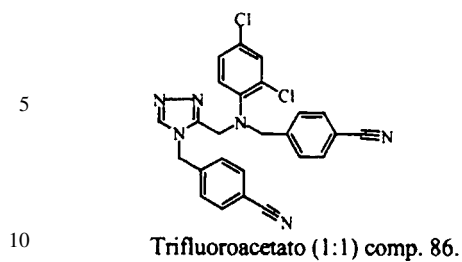
Trifluoroacetato (1:1) comp. 83.

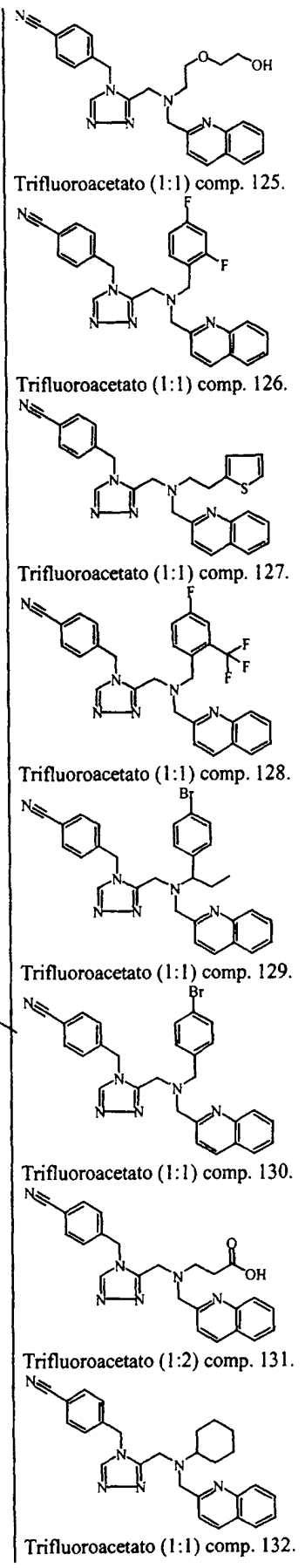
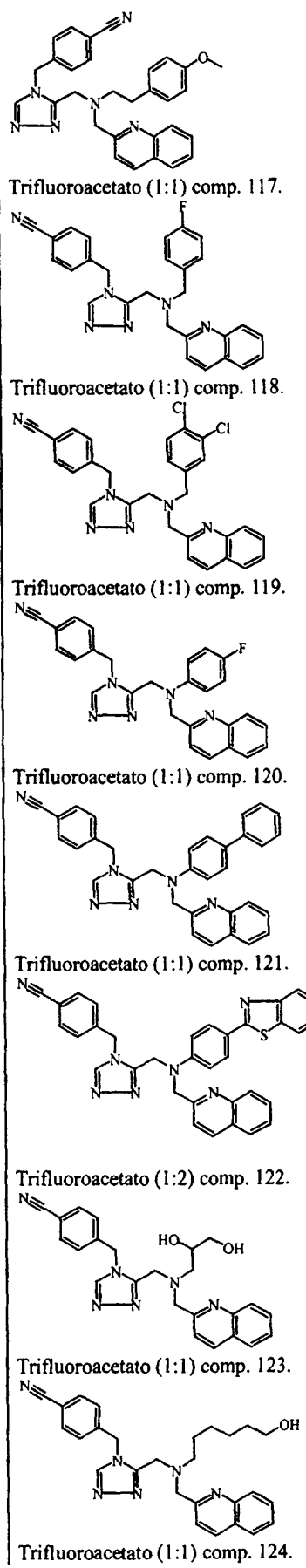
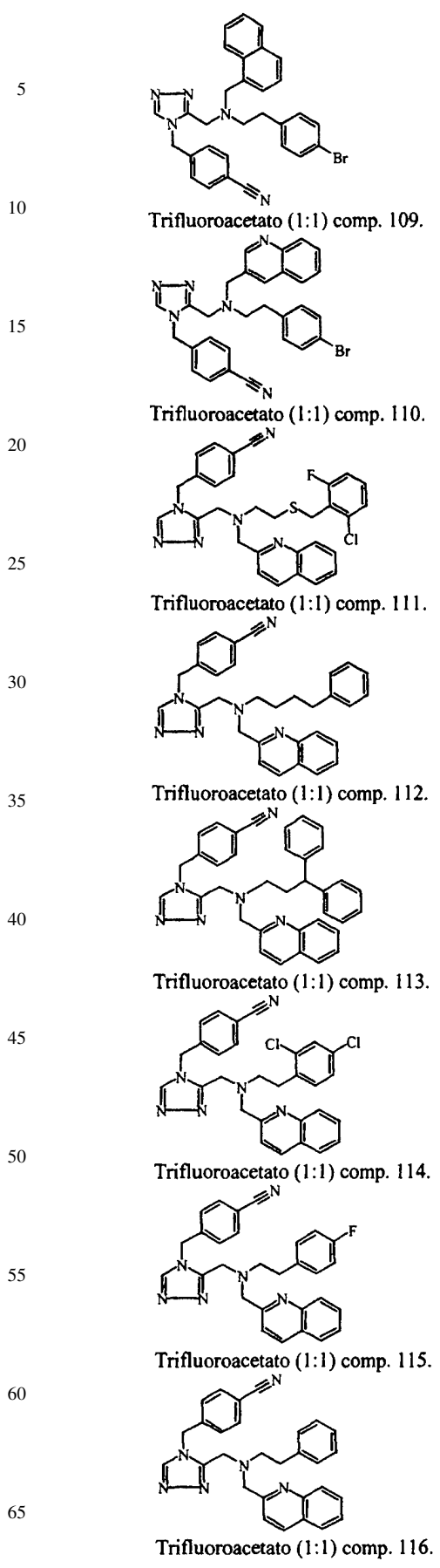


Trifluoroacetato (1:1) comp. 84.

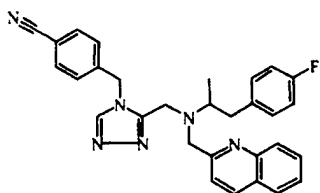


Trifluoroacetato (1:1) comp. 85.



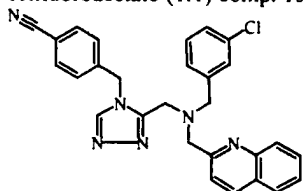


5



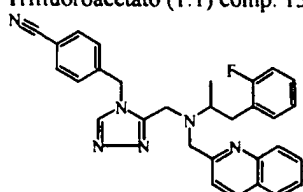
Trifluoroacetato (1:1) comp. 133.

10



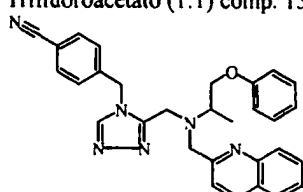
Trifluoroacetato (1:1) comp. 134.

15



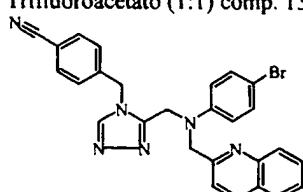
Trifluoroacetato (1:1) comp. 135.

20



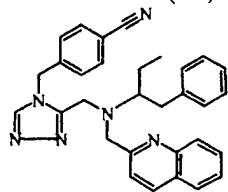
Trifluoroacetato (1:1) comp. 136.

25



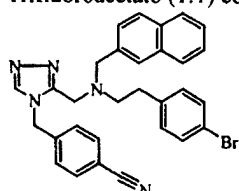
Trifluoroacetato (1:1) comp. 137.

30



Trifluoroacetato (1:1) comp. 138.

45



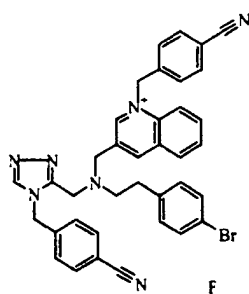
Trifluoroacetato (1:1) comp. 139.

50

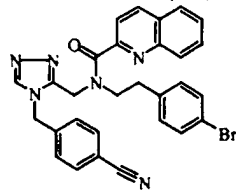
55

60

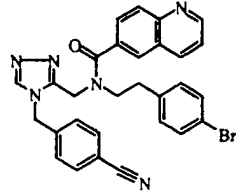
65



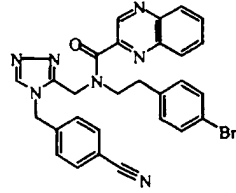
Trifluoroacetato (1:1) comp. 140.



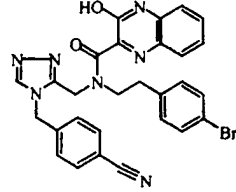
Trifluoroacetato (1:1) comp. 141.



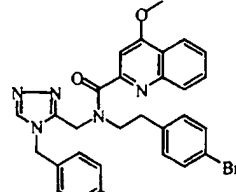
Trifluoroacetato (1:1) comp. 142.



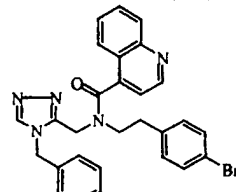
Trifluoroacetato (1:1) comp. 143.



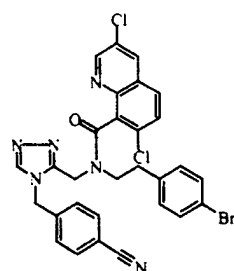
Trifluoroacetato (1:1) comp. 144.



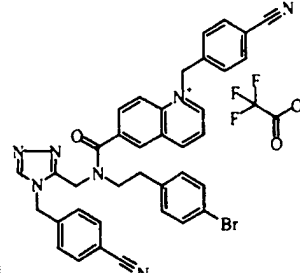
Trifluoroacetato (1:1) comp. 145.



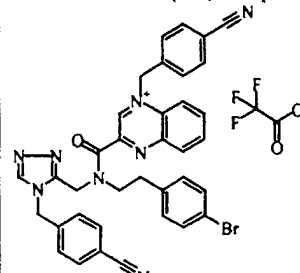
Trifluoroacetato (1:1) comp. 146.



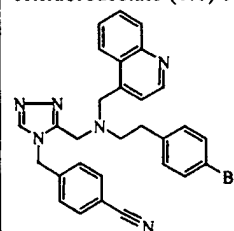
Trifluoroacetato (1:1) comp. 147.



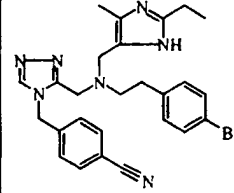
Trifluoroacetato (1:1) comp. 148.



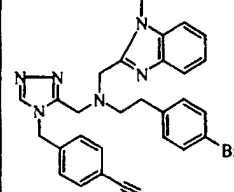
Trifluoroacetato (1:1) comp. 149.



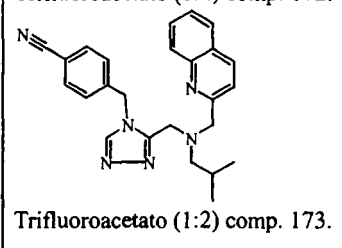
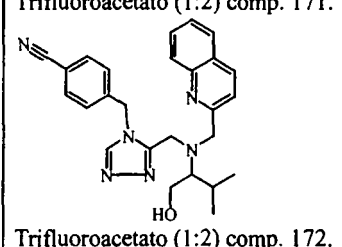
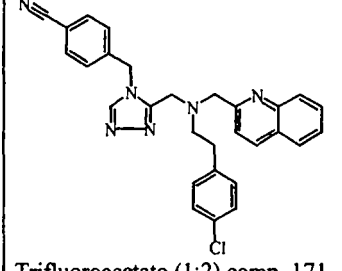
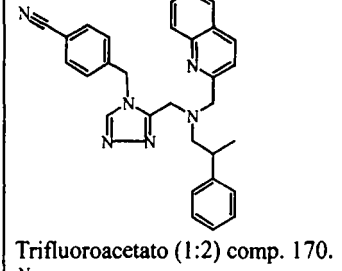
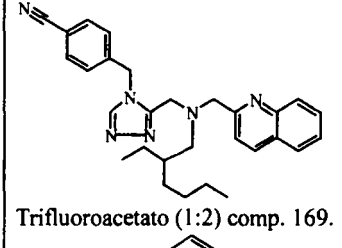
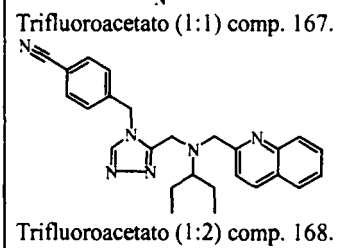
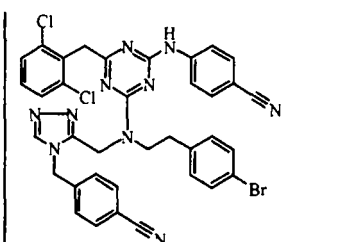
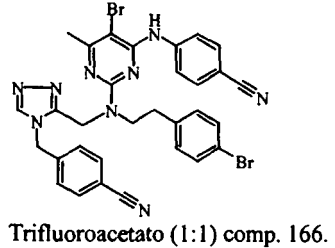
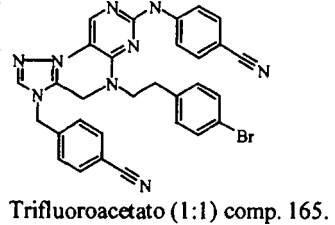
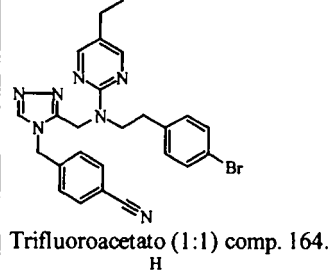
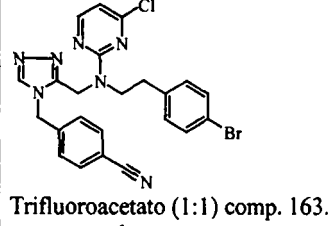
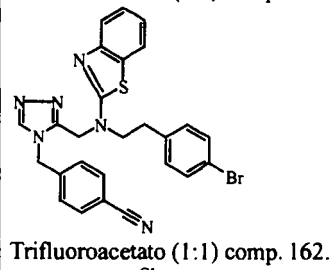
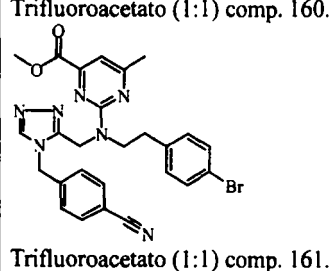
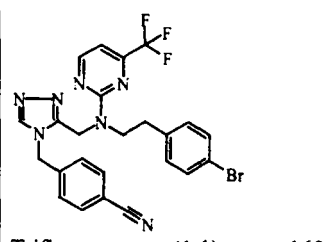
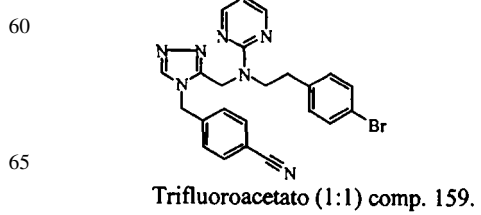
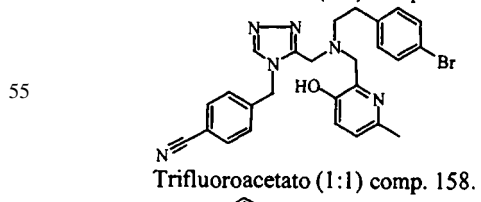
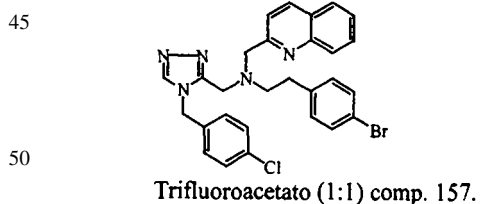
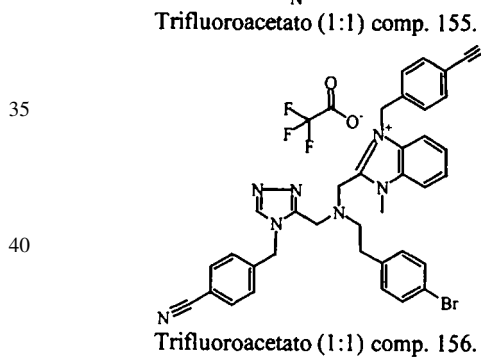
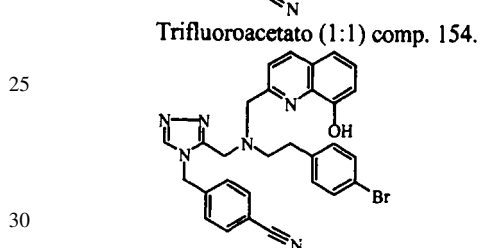
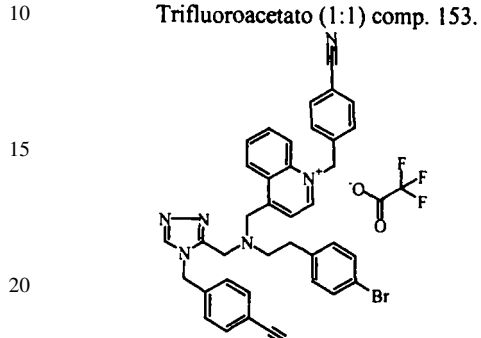
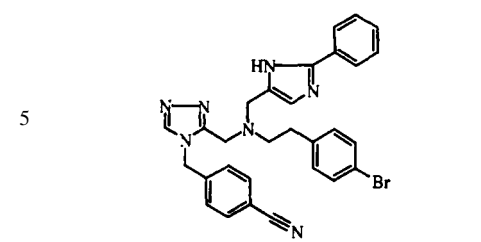
Trifluoroacetato (1:1) comp. 150.



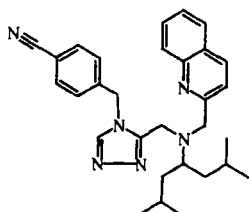
Trifluoroacetato (1:1) comp. 151.



Trifluoroacetato (1:1) comp. 152.

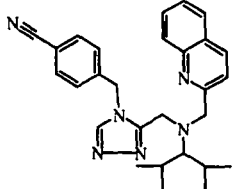


5



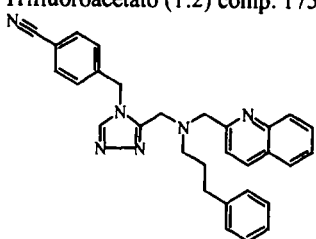
Trifluoroacetato (1:2) comp. 174.

10



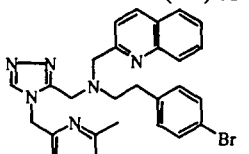
Trifluoroacetato (1:2) comp. 175.

15



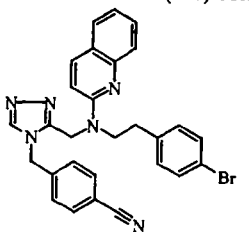
Trifluoroacetato (1:2) comp. 176.

20



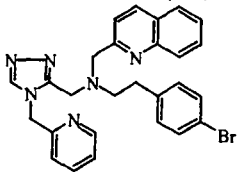
Trifluoroacetato (1:1) comp. 177.

25



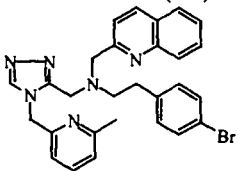
Trifluoroacetato (1:1) comp. 178.

30



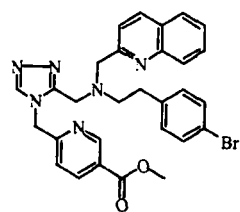
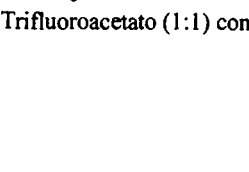
Trifluoroacetato (1:1) comp. 179.

35

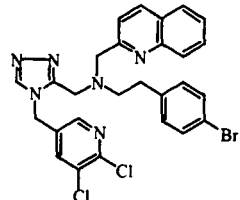


Trifluoroacetato (1:1) comp. 180.

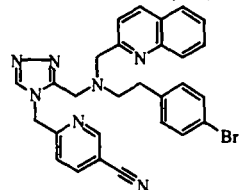
40



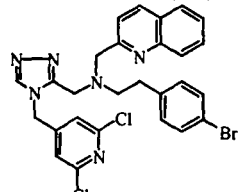
Trifluoroacetato (1:1) comp. 181.



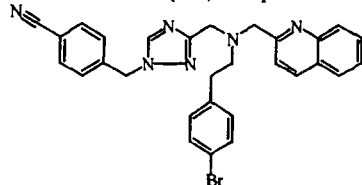
Trifluoroacetato (1:1) comp. 182.



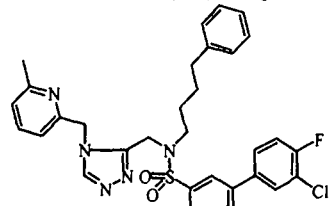
Trifluoroacetato (1:1) comp. 183.



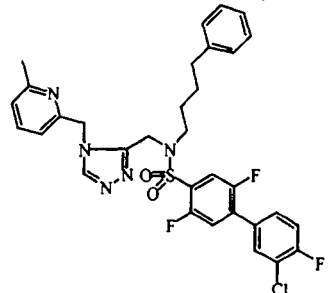
Trifluoroacetato (1:1) comp. 184.



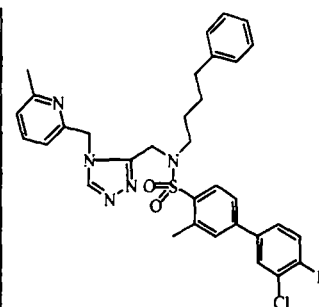
Trifluoroacetato (1:1) comp. 185.



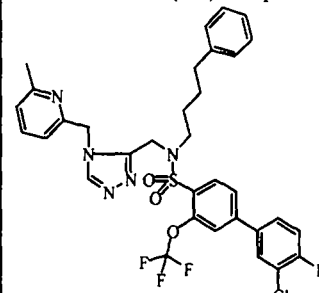
Trifluoroacetato (1:1) comp. 186.



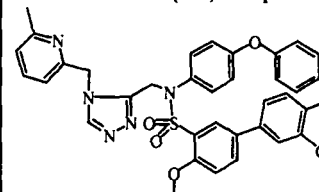
Trifluoroacetato (1:1) comp. 187.



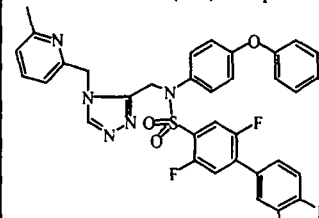
Trifluoroacetato (1:1) comp. 188.



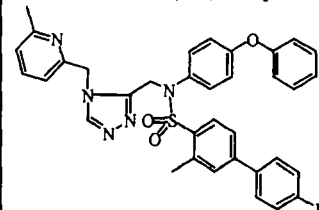
Trifluoroacetato (1:1) comp. 189.



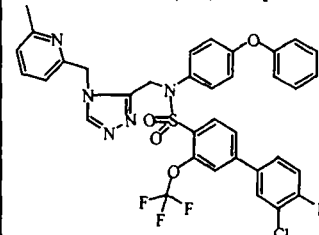
Trifluoroacetato (1:1) comp. 190.



Trifluoroacetato (1:1) comp. 191.

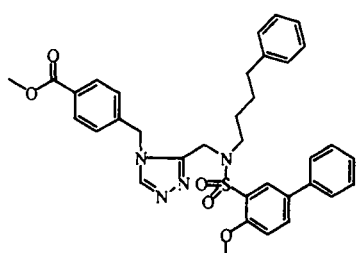


Trifluoroacetato (1:1) comp. 192.

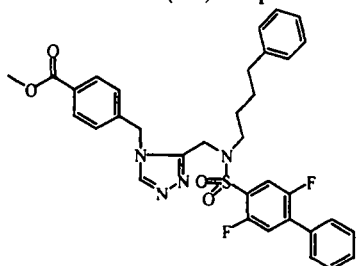


Trifluoroacetato (1:1) comp. 193.

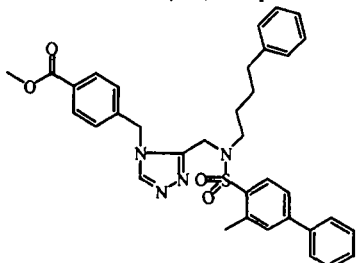
65



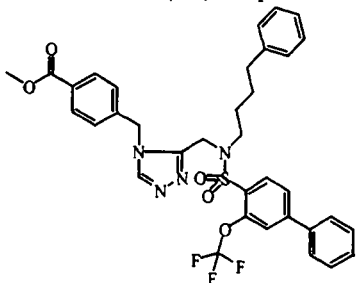
Trifluoroacetato (1:1) comp. 194.



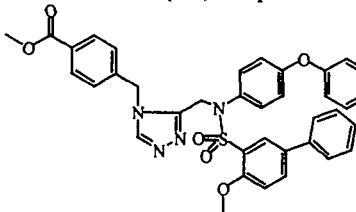
Trifluoroacetato (1:1) comp. 195.



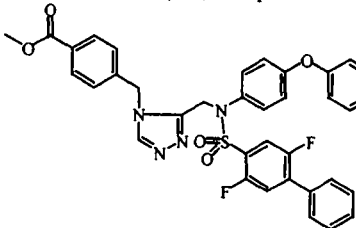
Trifluoroacetato (1:1) comp. 196.



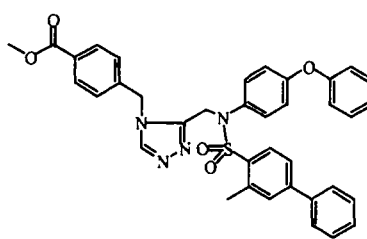
Trifluoroacetato (1:1) comp. 197.



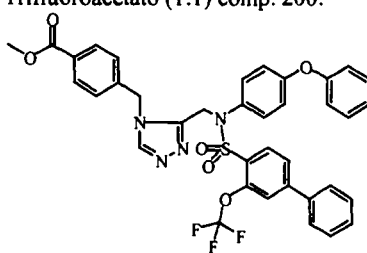
Trifluoroacetato (1:1) comp. 198.



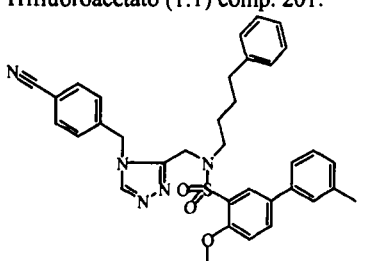
Trifluoroacetato (1:1) comp. 199.



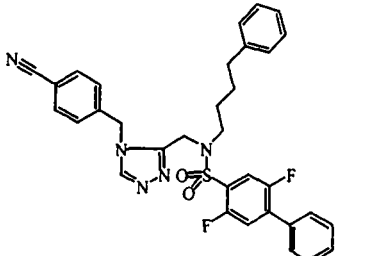
Trifluoroacetato (1:1) comp. 200.



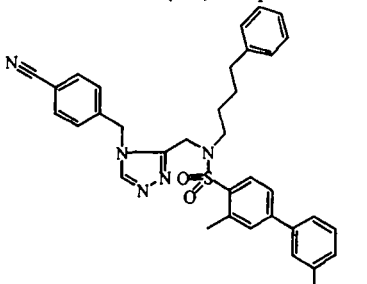
Trifluoroacetato (1:1) comp. 201.



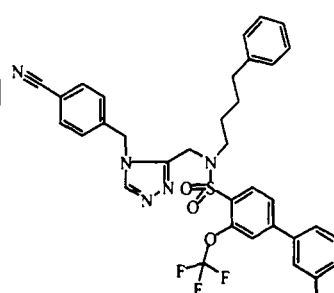
Trifluoroacetato (1:1) comp. 202.



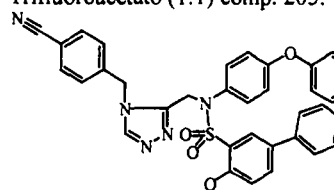
Trifluoroacetato (1:1) comp. 203.



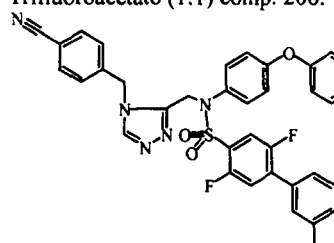
Trifluoroacetato (1:1) comp. 204.



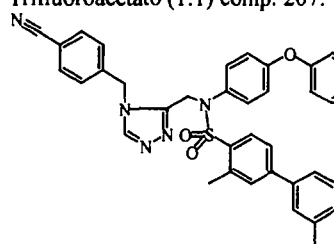
Trifluoroacetato (1:1) comp. 205.



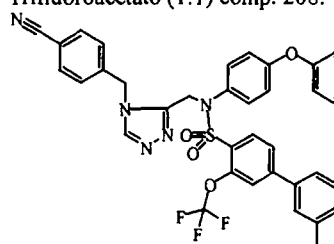
Trifluoroacetato (1:1) comp. 206.



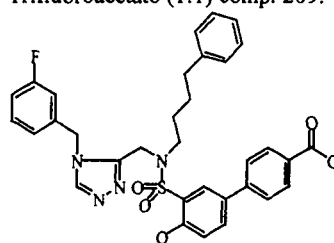
Trifluoroacetato (1:1) comp. 207.



Trifluoroacetato (1:1) comp. 208.

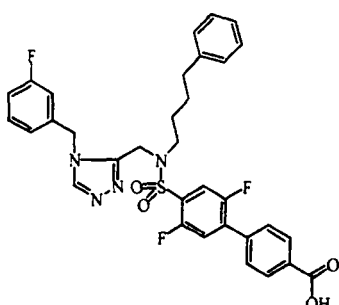


Trifluoroacetato (1:1) comp. 209.



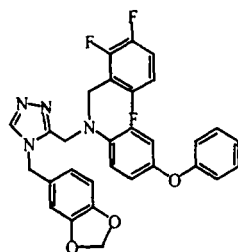
Trifluoroacetato (1:1) comp. 210.

5



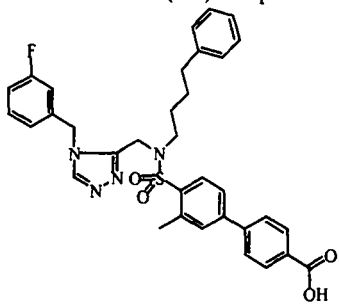
Trifluoroacetato (1:1) comp. 211.

10



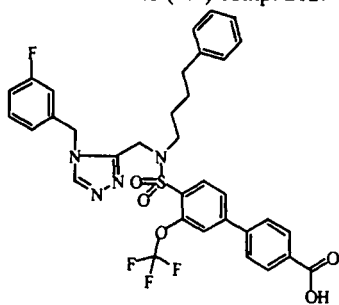
Trifluoroacetato (1:1) comp. 217.

15



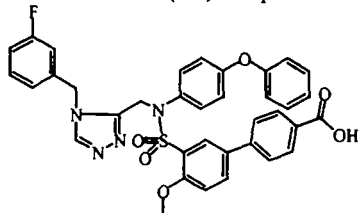
Trifluoroacetato (1:1) comp. 212.

20



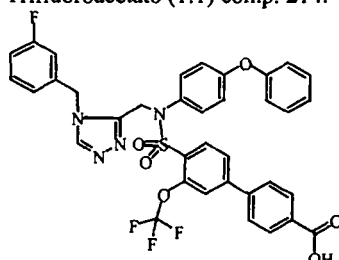
Trifluoroacetato (1:1) comp. 213.

25



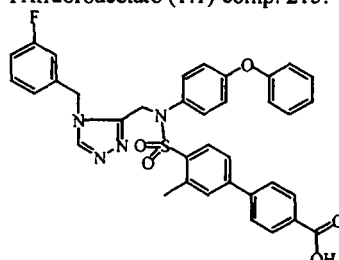
Trifluoroacetato (1:1) comp. 214.

30



Trifluoroacetato (1:1) comp. 215.

35



Trifluoroacetato (1:1) comp. 216.

40

45

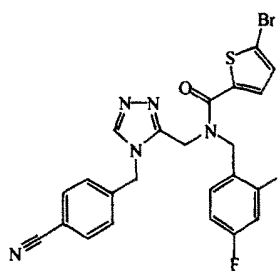
50

55

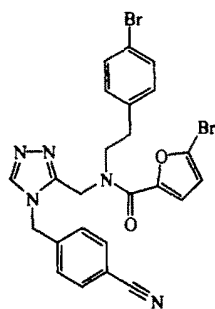
60

65

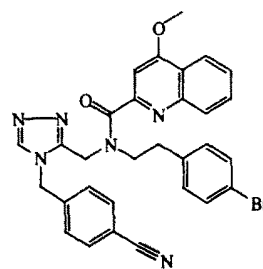
5



Trifluoroacetato (1:1) comp. 218



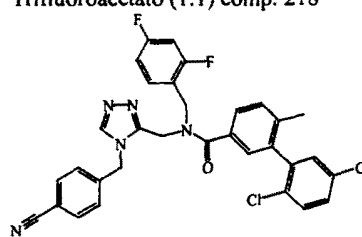
Trifluoroacetato (1:1) comp. 219



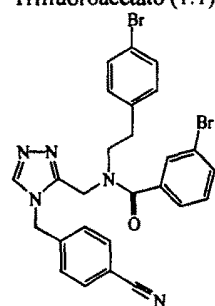
Trifluoroacetato (1:1) comp. 220

10

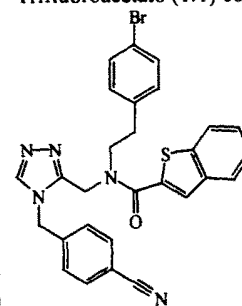
15



Trifluoroacetato (1:1) comp. 221



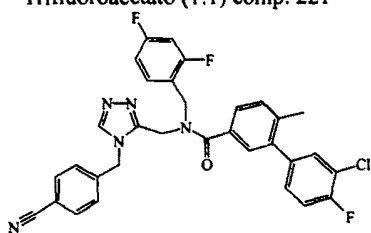
Trifluoroacetato (1:1) comp. 222



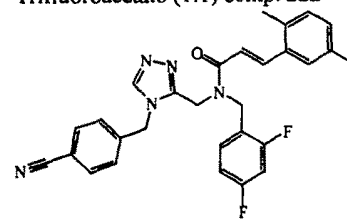
Trifluoroacetato (1:1) comp. 223

20

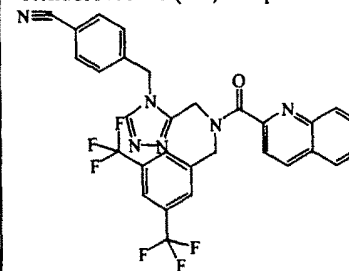
25



Trifluoroacetato (1:1) comp. 224



Trifluoroacetato (1:1) comp. 225

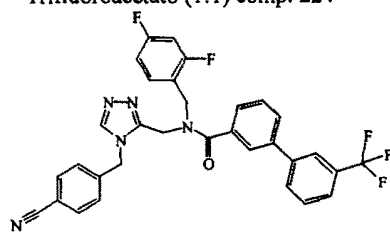


Trifluoroacetato (1:1) comp. 226

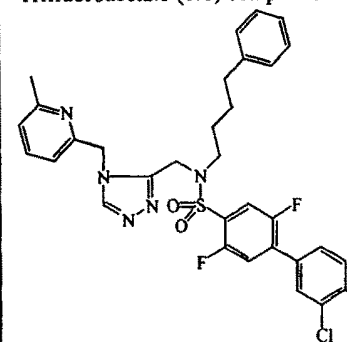
30

35

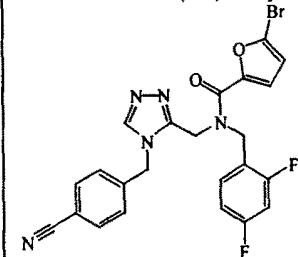
40



Trifluoroacetato (1:1) comp. 227



Trifluoroacetato (1:1) comp. 228



Trifluoroacetato (1:1) comp. 229

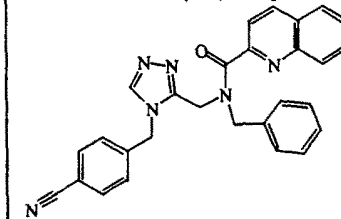
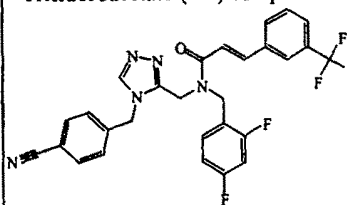
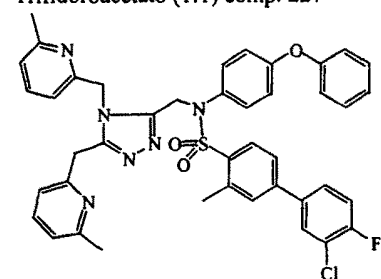
45

50

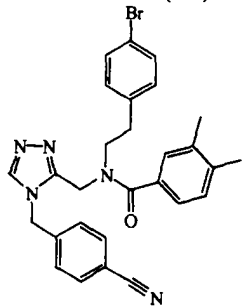
55

60

65



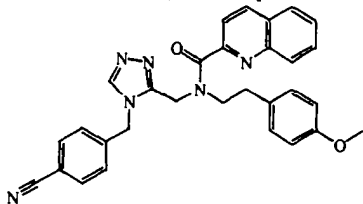
Trifluoroacetato (1:1) comp. 230



5

10

Trifluoroacetato (1:1) comp. 233

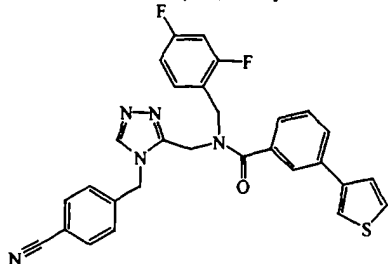


15

20

25

Trifluoroacetato (1:1) comp. 236

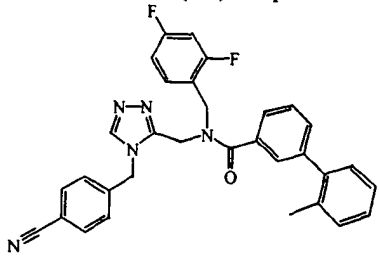


30

35

40

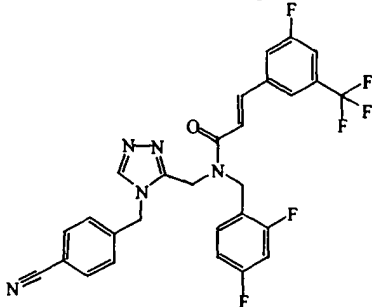
Trifluoroacetato (1:1) comp. 239



45

50

Trifluoroacetato (1:1) comp. 242

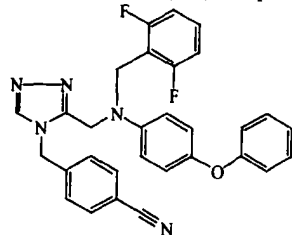


55

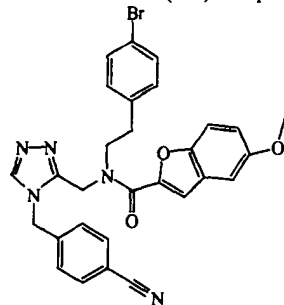
60

65

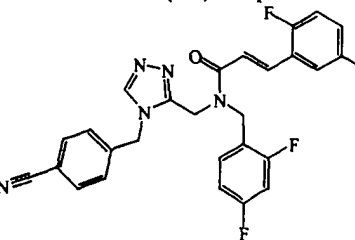
Trifluoroacetato (1:1) comp. 231



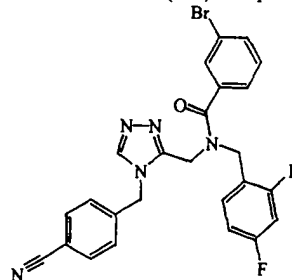
Trifluoroacetato (1:1) comp. 234



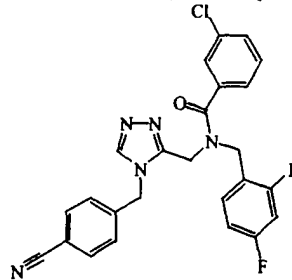
Trifluoroacetato (1:1) comp. 237



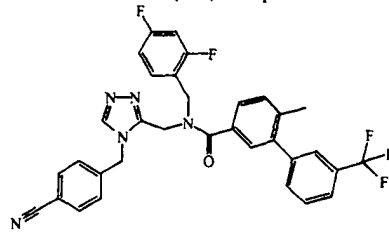
Trifluoroacetato (1:1) comp. 240



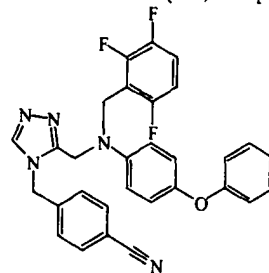
Trifluoroacetato (1:1) comp. 243



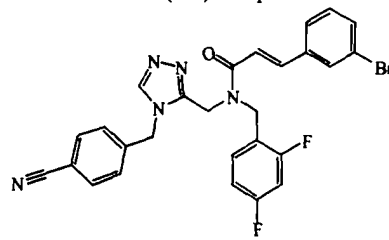
Trifluoroacetato (1:1) comp. 232



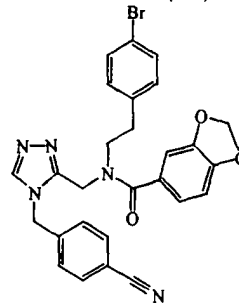
Trifluoroacetato (1:1) comp. 235



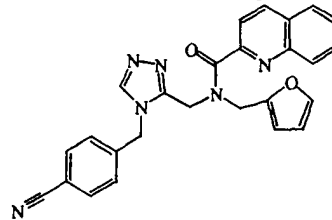
Trifluoroacetato (1:1) comp. 238



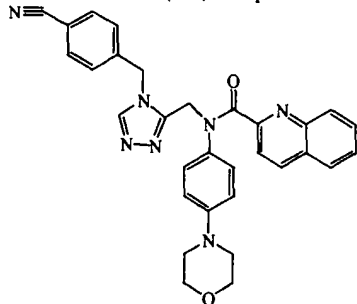
Trifluoroacetato (1:1) comp. 241



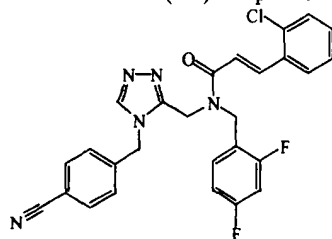
Trifluoroacetato (1:1) comp. 244



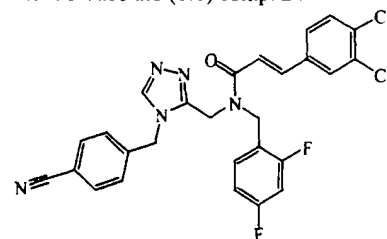
Trifluoroacetato (1:1) comp. 245



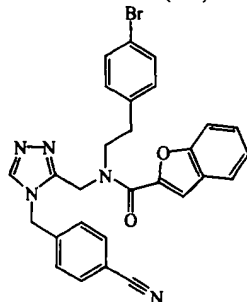
Trifluoroacetato (1:1) comp. 246



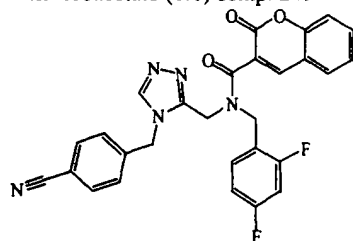
Trifluoroacetato (1:1) comp. 247



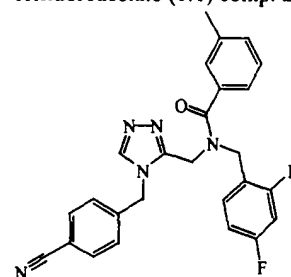
Trifluoroacetato (1:1) comp. 248



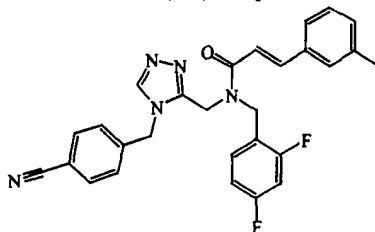
Trifluoroacetato (1:1) comp. 249



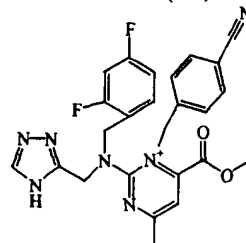
Trifluoroacetato (1:1) comp. 250



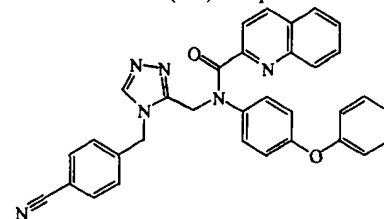
Trifluoroacetato (1:1) comp. 251



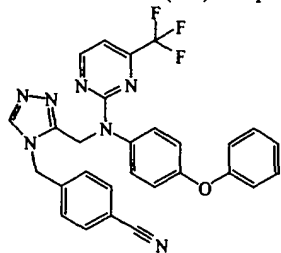
Trifluoroacetato (1:1) comp. 252



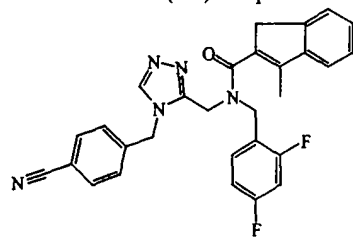
Trifluoroacetato (1:1) comp. 253



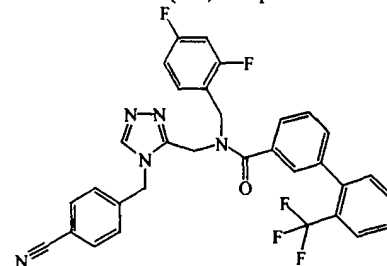
Trifluoroacetato (1:1) comp. 254



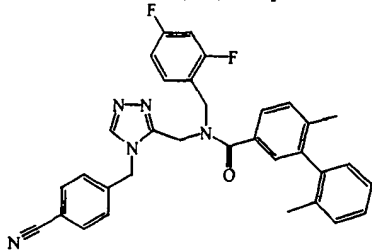
Trifluoroacetato (1:1) comp. 255



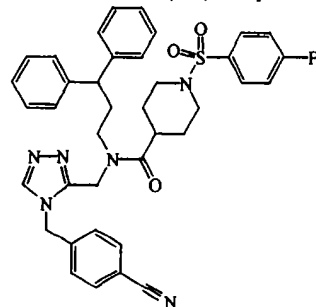
Trifluoroacetato (1:1) comp. 256



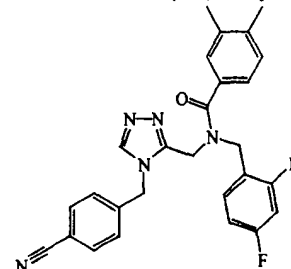
Trifluoroacetato (1:1) comp. 257



Trifluoroacetato (1:1) comp. 258



Trifluoroacetato (1:1) comp. 259



Trifluoroacetato (1:1) comp. 260



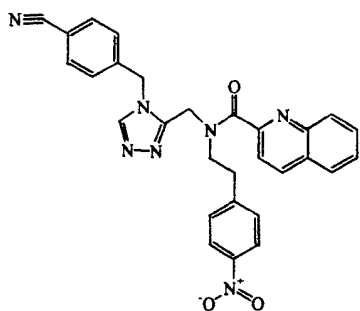
Trifluoroacetato (1:1) comp. 261



Trifluoroacetato (1:1) comp. 262

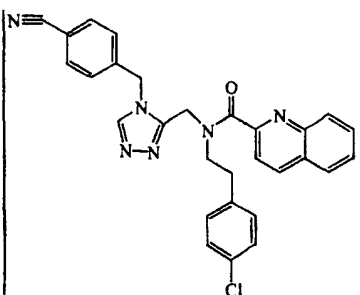


5

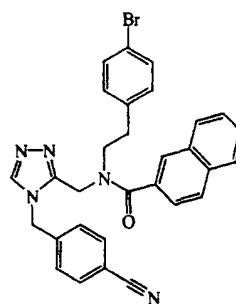


Trifluoroacetato (1:1) comp. 263

10

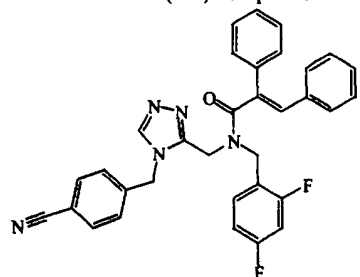


Trifluoroacetato (1:1) comp. 264



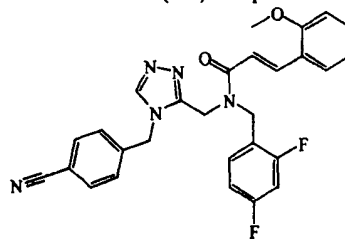
Trifluoroacetato (1:1) comp. 265

15

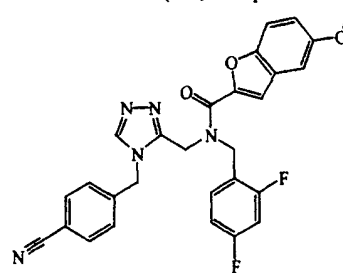


Trifluoroacetato (1:1) comp. 266

25

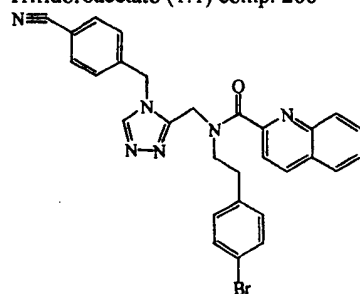


Trifluoroacetato (1:1) comp. 267



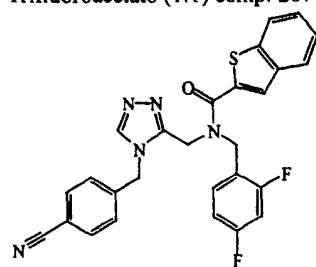
Trifluoroacetato (1:1) comp. 268

30

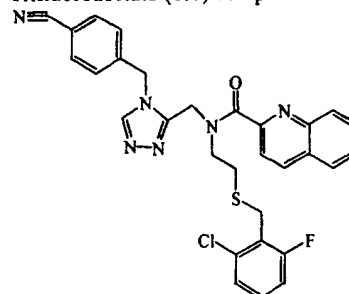


Trifluoroacetato (1:1) comp. 269

40

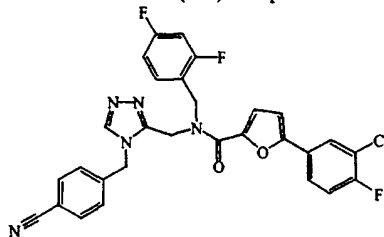


Trifluoroacetato (1:1) comp. 270



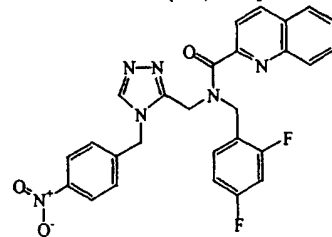
Trifluoroacetato (1:1) comp. 271

45

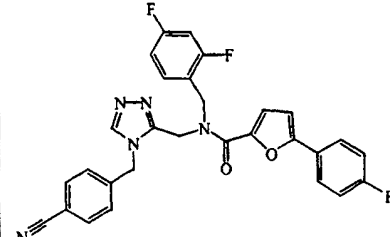


Trifluoroacetato (1:1) comp. 272

55

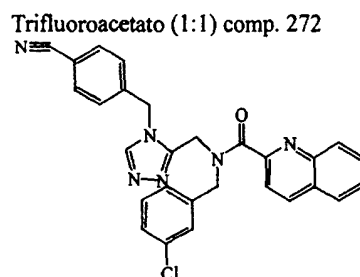


Trifluoroacetato (1:1) comp. 273



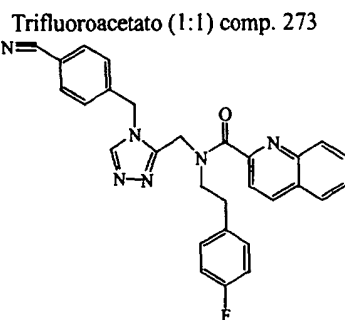
Trifluoroacetato (1:1) comp. 274

60

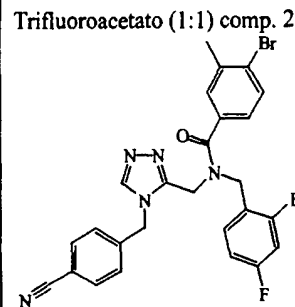


Trifluoroacetato (1:1) comp. 275

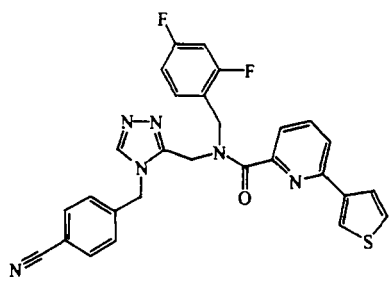
65



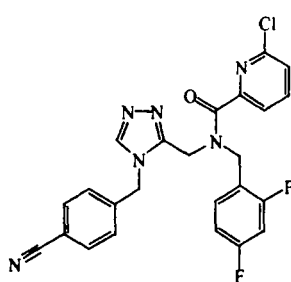
Trifluoroacetato (1:1) comp. 276



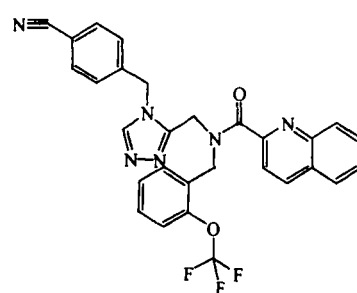
Trifluoroacetato (1:1) comp. 277



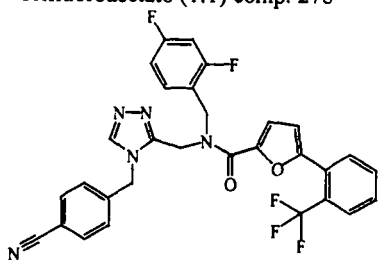
Trifluoroacetato (1:1) comp. 278



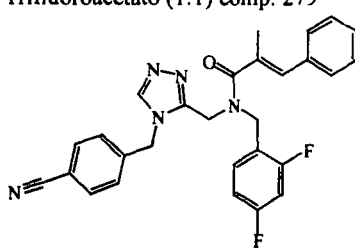
Trifluoroacetato (1:1) comp. 279



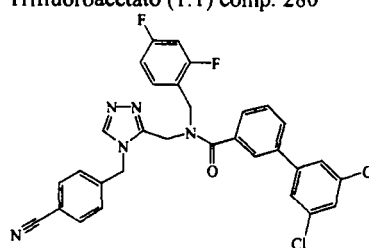
Trifluoroacetato (1:1) comp. 280



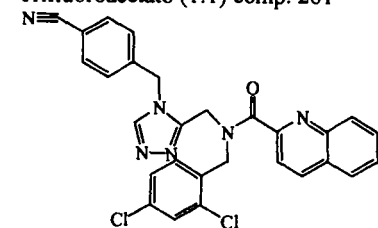
Trifluoroacetato (1:1) comp. 281



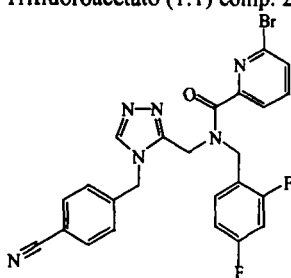
Trifluoroacetato (1:1) comp. 282



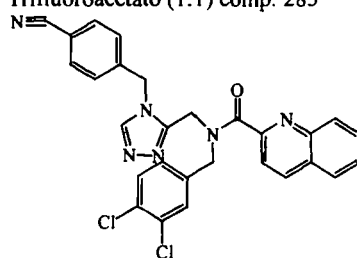
Trifluoroacetato (1:1) comp. 283



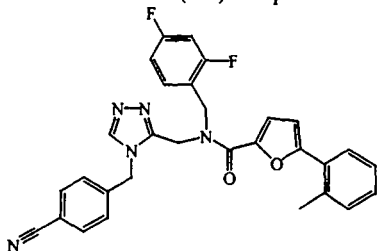
Trifluoroacetato (1:1) comp. 284



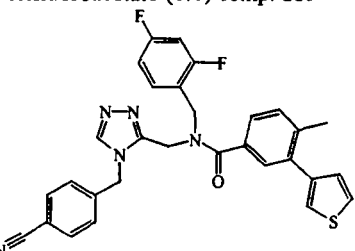
Trifluoroacetato (1:1) comp. 285



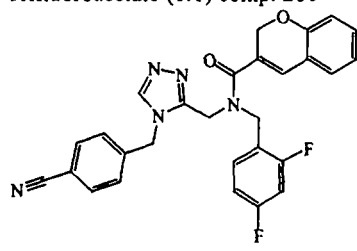
Trifluoroacetato (1:1) comp. 286



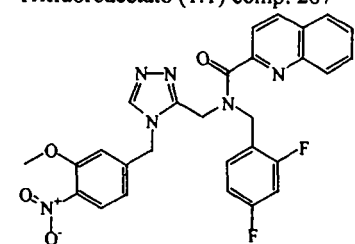
Trifluoroacetato (1:1) comp. 287



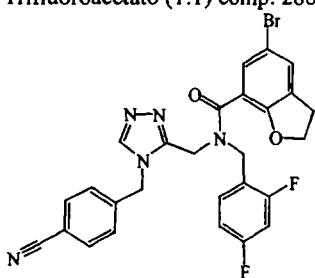
Trifluoroacetato (1:1) comp. 288



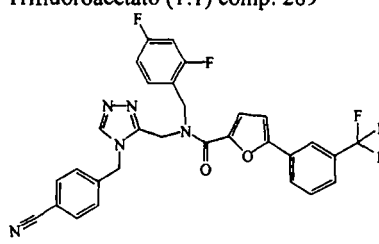
Trifluoroacetato (1:1) comp. 289



Trifluoroacetato (1:1) comp. 290

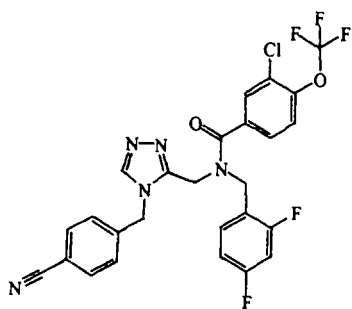


Trifluoroacetato (1:1) comp. 291



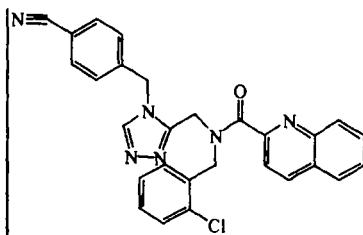
Trifluoroacetato (1:1) comp. 292

5

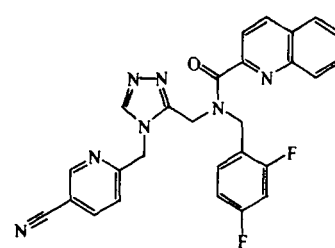


Trifluoroacetato (1:1) comp. 293

10

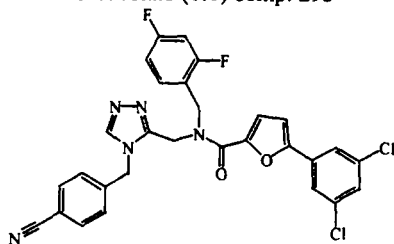


Trifluoroacetato (1:1) comp. 294

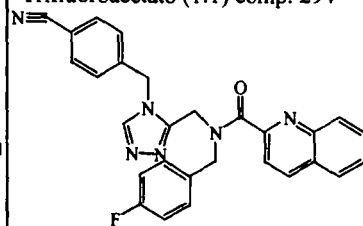


Trifluoroacetato (1:1) comp. 295

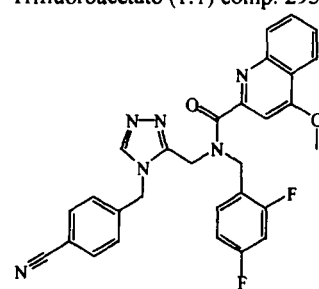
15



Trifluoroacetato (1:1) comp. 296

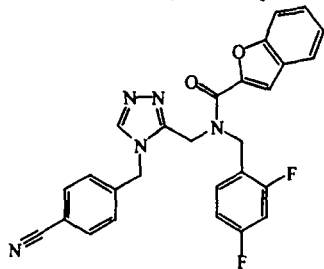


Trifluoroacetato (1:1) comp. 297

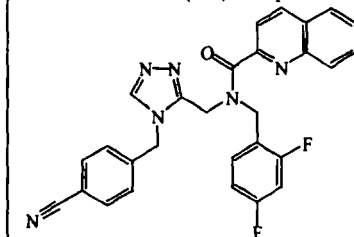


Trifluoroacetato (1:1) comp. 298

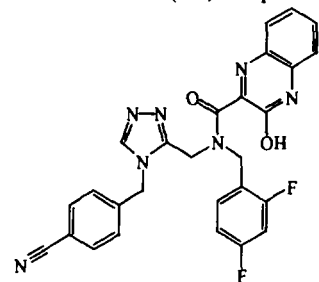
25



Trifluoroacetato (1:1) comp. 299



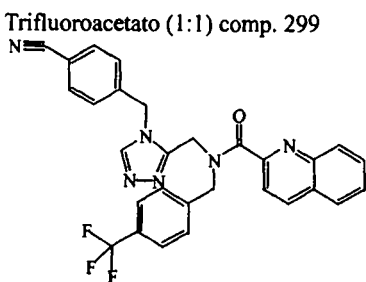
Trifluoroacetato (1:1) comp. 300



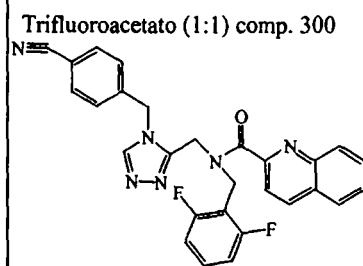
Trifluoroacetato (1:1) comp. 301

30

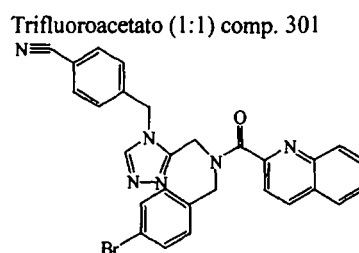
35



Trifluoroacetato (1:1) comp. 302



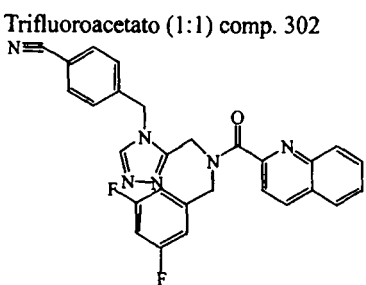
Trifluoroacetato (1:1) comp. 303



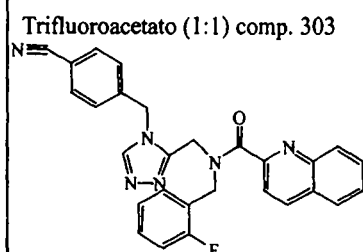
Trifluoroacetato (1:1) comp. 304

50

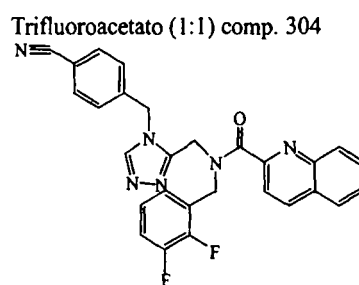
55



Trifluoroacetato (1:1) comp. 305



Trifluoroacetato (1:1) comp. 306

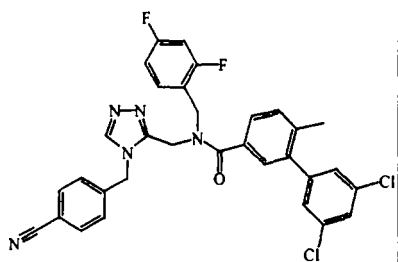


Trifluoroacetato (1:1) comp. 307

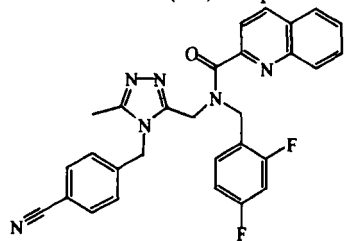
60

65

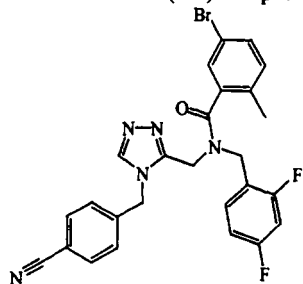
ES 2 304 996 T3



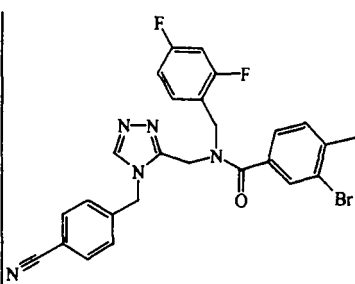
Trifluoroacetato (1:1) comp. 308



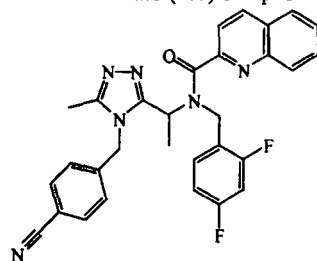
Trifluoroacetato (1:1) comp. 311



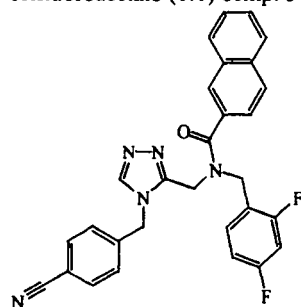
Trifluoroacetato (1:1) comp. 314



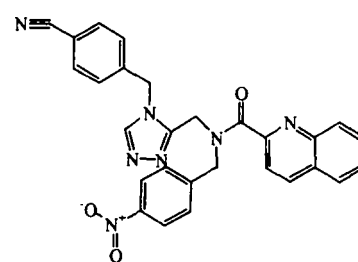
Trifluoroacetato (1:1) comp. 309



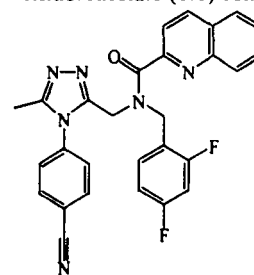
Trifluoroacetato (1:1) comp. 312



Trifluoroacetato (1:1) comp. 315



Trifluoroacetato (1:1) comp. 310



Trifluoroacetato (1:1) comp. 313

A modo de ilustración, la siguiente tabla cita algunos datos físicos de los compuestos anteriormente ilustrados. La columna "Rt LC" muestra el tiempo de retención en minutos del compuestos después de una cromatografía líquida en una columna Supelco AZB Plus de 4,6 mm, 33 mm y 3 micrómetros usando el método: 0,1% de ácido trifluoroacético en CH<sub>3</sub>CN a 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, 10 minutos.

Comp. n°	Rt LC (min)	Pureza	MH <sup>+</sup>	Esquema de síntesis
1	6,23	98,3	467	
3	5,27	100	578/580	
4	6,02	96,8	566	
62	10,03	100	526	
85	5,32	97,82	506	

## ES 2 304 996 T3

Comp. n°	Rt LC (min)	Pureza	MH <sup>+</sup>	Esquema de síntesis
141	9,56	100	551/553	
164	5,33	100	502/504	
192	10,66	99,3	654	
218	5,11	100,0	529,38	A
219	5,22	100,0	570,27	A
220	5,00	100,0	582,48	A
221	10,72	98,3	603,47	F
222	5,50	100,0	580,31	A
223	5,61	100,0	557,49	A
224	10,40	99,2	587,02	F
225	9,84	94,3	498,55	A
226	10,27	100,0	595,52	A
227	10,24	98,5	588,55	F
228	10,67	94,9	641,13	F
229	4,67	100,0	513,32	A
230	10,48	100,0	760,30	F
231	9,78	93,7	538,49	A
232	8,77	100,0	459,52	A
233	5,49	92,1	529,46	A
234	9,97	98,0	508,54	A
235	10,43	93,5	602,58	F
236	4,72	96,3	503,58	A
237	5,45	100,0	571,45	A
238	10,03	100,0	526,53	A
239	9,57	100,0	526,58	F
240	9,83	100,0	567,39	A
241	9,76	100,0	549,40	A
242	10,05	100,0	534,58	F
243	9,30	95,3	523,36	A
244	4,96	100,0	545,41	A
245	9,95	89,5	556,48	A
246	9,18	97,8	478,90	A
247	4,23	96,5	449,49	A
248	8,08	100,0	530,60	A
249	9,52	98,8	504,94	A
250	10,12	91,7	539,38	A
251	5,45	100,0	541,43	A
252	8758,00	98,9	512,49	A
253	9,07	100,0	458,48	A

## ES 2 304 996 T3

Comp. n°	Rt LC (min)	Pureza	MH <sup>+</sup>	Esquema de síntesis
254	9,54	100,0	484,52	A
255	4,96	100,0	604,51	A
256	9,33	100,0	537,59	A
257	9,72	93,2	528,51	A
258	9,48	100,0	496,53	A
259	10,12	100,0	588,55	F
260	10,29	100,0	548,61	F
261	9,84	92,4	677,81	H
262	9,29	97,4	472,51	A
263	9,13	100,0	518,55	A
264	9,59	96,1	508,00	A
265	5,56	97,5	551,46	A
266	9,98	93,1	546,59	A
267	9,31	100,0	500,52	A
268	4,97	97,6	514,50	A
269	9,56	100,0	552,45	A
270	5,17	98,7	500,54	A
271	9,71	97,1	572,08	A
272	9,90	92,4	562,95	F
273	5,08	100,0	515,49	A
274	9,54	100,0	528,51	F
275	9,41	100,0	493,97	A
276	9,21	98,6	491,54	A
277	9,61	100,0	537,38	A
278	9,28	100,0	527,57	F
279	4,62	100,0	479,89	A
280	9,53	100,0	543,52	A
281	9,85	100,0	578,51	F
282	9,39	100,0	484,52	A
283	10,66	98,4	589,44	F
284	9,77	100,0	528,41	A
285	4,70	100,0	524,35	A
286	5,45	100,0	528,41	A
287	9,74	100,0	524,54	F
288	9,88	99,1	540,61	F
289	9,33	100,0	498,50	A
290	5,10	100,0	545,52	A
291	9,35	100,0	565,39	A
292	9,96	100,0	578,51	F

ES 2 304 996 T3

Comp. n°	Rt LC (min)	Pureza	MH <sup>+</sup>	Esquema de síntesis
293	9,92	88,6	562,90	A
294	9,18	89,2	493,97	A
295	4,54	100,0	496,49	A
296	10,39	97,0	579,41	F
297	9,06	100,0	477,51	A
298	4,55	97,7	525,53	A
299	4,96	100,0	484,48	A
300	8,97	100,0	495,50	A
301	4,14	91,0	512,49	A
302	9,68	96,0	527,52	A
303	8,81	98,0	495,50	A
304	9,58	93,1	538,43	A
305	9,30	100,0	495,50	A
306	8,94	93,4	477,51	A
307	9,05	100,0	495,50	A
308	10,84	98,7	603,47	F
309	9,57	100,0	537,38	A
310	9,04	100,0	504,52	A
311	8,86	97,0	509,53	A
312	9,10	100,0	523,00	J
313	9,11	100,0	495,00	J

**B. Ejemplo farmacológico**

45 Ejemplo B1

*Ensayo in vitro para la inhibición de farnesil proteína transferasa*

Se realizó un ensayo *in vitro* para la inhibición de farnesil transferasa como se describe en el documento WO 98/40383, páginas 33-34.

Los compuestos n° 4, 10, 11, 12, 13, 16, 23, 24, 25, 26, 29, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 75, 79, 80, 83, 85, 108, 126, 129, 140, 141, 145, 146, 149, 153, 154, 156, 159, 160, 161, 162, 163, 170, 176, 180 y 182 tenían una inhibición de la actividad de FPTasa de al menos 5% a una dosis de ensayo de 10<sup>-5</sup> o inferior.

Los compuestos n° 218 a 315 tenían una inhibición de la actividad de FPTasa de al menos 10% a una dosis de ensayo de 10<sup>-7</sup> M.

60 Ejemplo B2

*Selección in vitro para la actividad contra virus sincitiales respiratorios*

65 El porcentaje de protección contra una citopatología provocada por virus (actividad antiviral o IC<sub>50</sub>) conseguida por los compuestos ensayados y su citotoxicidad (CC<sub>50</sub>) fueron ambas calculadas a partir de curvas de respuestas a la dosis. La selectividad del efecto antiviral está representada por el índice de selectividad (SI), calculado dividiendo la CC<sub>50</sub> (dosis citotóxica para un 50% de las células) por la IC<sub>50</sub> (actividad antiviral para un 50% de las células).

## ES 2 304 996 T3

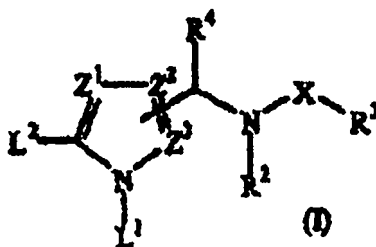
Se usaron ensayos calorimétricos automatizados basados en tetrazolio para la determinación de la IC<sub>50</sub> y la CC<sub>50</sub> de los compuestos de ensayo. Se rellenaron bandejas de microtitulación de plástico de 96 pocillos, de fondo liso, con 180  $\mu$ l de medio basal de Eagle, complementado con 5% de FCS (0% para FLU) y tampón Hepes 20 mM. Posteriormente, se añadieron soluciones madres (7,8 x concentración del ensayo final) de compuestos en volúmenes de 45  $\mu$ l a una serie de pocillos por triplicado con el fin de permitir una evaluación simultánea de sus efectos sobre células infectadas con virus y simuladas. Se prepararon diluciones de cinco veces directamente en las bandejas de microtitulación usando un sistema robotizado. Se incluyeron en cada ensayo testigos de virus sin tratar y testigos de células HeLa. Se añadieron aproximadamente 100 TCID<sub>50</sub> de virus sincitiales respiratorios a dos de las tres hileras en un volumen de 50  $\mu$ l. Se añadió el mismo volumen de medio a la tercera hilera para medir la citotoxicidad de los compuestos a las mismas concentraciones que las usadas para medir la actividad antiviral. Después de dos horas de incubación, se añadió una suspensión (4 x 10<sup>5</sup> células/ml) de células HeLa a todos los pocillos en un volumen de 50  $\mu$ l. Los cultivos se incubaron a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub>. Siete días después de la infección, se examinaron espectrofotométricamente la citotoxicidad y la actividad antiviral. A cada pocillo de la bandeja de microtitulación se añadieron 25  $\mu$ l de una solución de MTT (bromuro de 3-(4-5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). Las bandejas se incubaron adicionalmente a 37°C durante 2 horas, después de lo cual se separó el medio de cada taza. La solubilización de los cristales de formazano se consiguió añadiendo 100  $\mu$ l de 2-propanol. La disolución completa de los cristales de formazano se obtuvo después de que las bandejas fuesen colocadas en un agitador de placas durante 10 minutos. Finalmente, se leyeron las absorbancias en un fotómetro de ocho canales controlado por ordenador (Multiskan MCC, Flow Laboratories) a dos longitudes de onda (540 y 690 nm). La absorbancia medida a 690 nm fue automáticamente sustraída de la absorbancia a 540 nm, con el fin de eliminar los efectos de la absorción no específica.

Los valores particulares de IC<sub>50</sub>, CC<sub>50</sub> y SI se recogen en la Tabla siguiente.

Comp. n°	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	SI
90	0,0259	7,59	1988
97	0,0800	7,10	322
102	0,0824	7,08	793
46	0,0881	7,06	758
157	0,0931	7,03	272
114	0,1183	6,93	337
101	0,1279	6,89	196
92	0,1503	6,82	147
155	0,1600	6,80	99

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la cual

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son R<sup>1</sup>-Y- en que cada sustituyente (R<sup>1</sup>-Y)- es definido independientemente uno del otro;

Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, alquenodiilo C<sub>2-4</sub>, alquinodiilo C<sub>2-4</sub>, C(=O) o un enlace directo;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, ciano, arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

=Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- representa un radical de fórmula



X es SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en donde n es 1 a 4, C(=O), C(=S) o un enlace directo

R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxil-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxil-alquiltio C<sub>1-6</sub> y aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-12</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxil-alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxil-alquiltio C<sub>1-6</sub> y aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es arilo, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir o alcanodiilo C<sub>2-4</sub> sustituido con un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir o arilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o arilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, arilo, alquilo C<sub>1-12</sub> y alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>7</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, hidroxicarbonilo, fenilo sustituido o sin sustituir y un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

arilo, como un grupo o parte de un grupo, es naftilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino en los que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido con uno o más fenilo sustituido o sin sustituir, S(O)<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilo sustituido o sin sustituir y un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

## ES 2 304 996 T3

el heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido es un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-12}$ , hidroxicarbonilo, alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, amino, aminocarbonilo, furanilo, mono- o di-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, tienilo, piridinilo, mono- o di-(alquilo  $C_{1-4}$ )aminocarbonilo, alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilamino, fenilsulfonilo sustituido o sin sustituir, fenilcarbonilo sustituido o sin sustituir y alquilo  $C_{1-12}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fenilo sustituido o sin sustituir, pirazinilo, furanilo y tienilo;

fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-12}$ , alquiloxi  $C_{1-12}$ , fenil-alquilo  $C_{1-6}$ , fenil-alquiloxi  $C_{1-6}$ , feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, amino, mono- o di-(alquilo  $C_{1-4}$ )amino, mono- o di-(fenil) amino, alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilamino o fenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el cual

a) Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$ , o un enlace directo; o

b)  $R^1$  es hidrógeno, ciano, arilo o un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir; o

c)  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1) o (a-2), en particular (a-1); o

d)  $R^2$  es arilo, cicloalquilo  $C_{3-7}$  o alquilo  $C_{1-12}$  en el que el alquilo  $C_{1-12}$  puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir, hidroxicarbonilo, hidroxilo-alquiloxi  $C_{1-6}$  o aril-alquilo  $C_{1-6}$ ; o

e)  $R^3$  es arilo;  $-NR^5R^6$ ; un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir o alcanodiilo  $C_{2-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre aril, y un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir; o

f)  $R^4$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ; o

g)  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  o X son como se definieron anteriormente.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el cual:

a)  $L^1$  es  $R^1-Y-$  en donde  $R^1$  es hidrógeno, fenilo sustituido o sin sustituir, benzodioxolilo, piridinilo o piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, halo, ciano y alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y en el que Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo; o

b)  $L^2$  es  $R^1-Y-$  en donde  $R^1$  es hidrógeno, ciano, fenilo sustituido o sin sustituir y en el que Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo; o

c)  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1);

d) X es  $SO_2$ ,  $C(=O)$  o un enlace directo; o

e)  $R^2$  es arilo, alquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo y un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir; o

f)  $R^3$  es arilo, un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir, o un alcanodiilo  $C_{2-4}$  sustituido con uno o más arilos; o

g)  $R^4$  es hidrógeno; o

h)  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  o  $R^9$  son como se definieron anteriormente.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $L^1$  es  $R^1-Y-$  en que  $R^1$  es hidrógeno, fenilo, piridinilo, fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo  $C_{1-12}$  y alquiloxi  $C_{1-12}$  o piridinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_{1-6}$  y ciano y en el que Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$ ;  $L^2$  es  $R^1-Y-$  en el que  $R^1$  es hidrógeno o ciano y en el que Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo;  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  es un radical de fórmula (a-1);  $R^2$  es arilo, alquilo  $C_{1-12}$  o alquilo  $C_{1-12}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo y un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir;  $R^3$  es arilo, un heterociclo  $C_{1-14}$  sustituido o sin sustituir seleccionado entre quinolina, quinoxalina, benzofurano, furano, dihidrobenzofurano, benzopirano, piridina, benzotiofeno, pirrolidina, indeno, benzodioxolano y tiofeno o un alcanodiilo  $C_{2-4}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre naftilo, fenilo y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, fenilo sustituido o sin sustituir, feniloxi, trifluorometilo, metoxi, tienilo, trifluorometiloxi, morfolinilo y alquilo  $C_{1-12}$ ;  $R^4$  es hidrógeno.

## ES 2 304 996 T3

5. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (I-a)

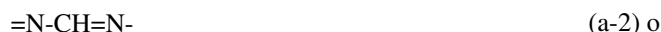


15 o sus N-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras, en la cual:

X es SO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, C(=O) o un enlace directo;

Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, alquendiilo C<sub>2-4</sub>, alquindiilo C<sub>2-4</sub> o C(=O);

20 =Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- representa un radical de fórmula



30 n es 1 a 4;

R<sup>1</sup> es arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

35 R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> en el que el cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y el alquilo C<sub>1-12</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiltio C<sub>1-6</sub> o aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>;

40 R<sup>3</sup> es arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-carbonilo o arilo;

45 arilo es naftilo o fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre trifluorometilo, trifluorometiloxi, halo, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, fenil-alquilo C<sub>1-6</sub>, fenil-alquiloxi C<sub>1-6</sub>, feniloxi, fenilcarbonilo, hidroxicarbonilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, amino, mono- o di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino, fenilo sustituido o sin sustituir o un heterociclo C<sub>1-14</sub>.

50 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el cual:

Y es alcanodiilo C<sub>1-4</sub>, alquindiilo C<sub>1-4</sub> o C(=O);

55 =Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>=Z<sup>3</sup>- es un radical de fórmula (a-1) o (a-2), en particular (a-1);

60 R<sup>1</sup> es fenilo, benzodioxolilo o piridinilo en el que dicho fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-12</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, trifluorometilo; y en el que dicho piridinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, halo, ciano o alquiloxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;

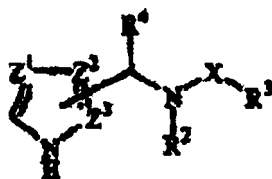
R<sup>2</sup> es arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> o alquilo C<sub>1-12</sub> en el que el alquilo C<sub>1-12</sub> puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, arilo, ariloxi, un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir, hidroxicarbonilo, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub> o aril-alquiltio C<sub>1-6</sub>;

65 R<sup>3</sup> es arilo o un heterociclo C<sub>1-14</sub> sustituido o sin sustituir seleccionado entre triazol, tiofeno, quinolina, benzotiazol, quinoxalina, imidazol, bencimidazol, piridina, pirimidina y triazina;

R<sup>4</sup> es hidrógeno.

7. Un triazol monosustituido, de fórmula

5



10

en la que  $R^2, R^3, R^4, Z$  y  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  son como se definieron en la reivindicación 1.

15

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

20

9. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 8, en el que una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 es íntimamente mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usado como una medicina.

25

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (1) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $=Z^1-Z^2=Z^3-$  representa un radical de fórmula (a-1),  $L^1$  y  $L^2$  son  $R^1-Y-$ , en donde Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  para  $L^1$  y en el que Y es alcanodiilo  $C_{1-4}$  o un enlace directo para  $L^2$ , haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en la que  $W^1$  es un grupo lábil adecuado con un derivado de amino de fórmula J-4 opcionalmente en un disolvente adecuado bajo una atmósfera de reacción inerte, y opcionalmente en presencia de una base u otros reactivos como agentes de acoplamiento o agentes reductores

30



35

y de forma posterior o simultánea, efectuando una o más de las siguientes conversiones opcionales:

40

(i) cuando se forma el compuesto de fórmula (I), es convertido en otro compuesto de fórmula (I) que tiene valores diferentes de  $L^1, L^2, R^2, R^3$  y  $R^4$  mediante tratamiento con un reactivo apropiado y/o bajo condiciones adecuadas;

45

(ii) se suprimen cualesquiera grupos protectores restantes;

(iii) cuando se forma el compuesto de fórmula (I), es convertido en un N-óxido, sal por adición, amina cuaternaria o forma estereoquímicamente isómera del mismo;

50

(iv) cuando se forma un derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) es convertido dicho derivado en un compuesto de fórmula (I) o un derivado diferente del mismo.

55

60

65