



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 288 302**

(51) Int. Cl.:

C07D 221/16 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **96912469 .2**

(86) Fecha de presentación : **03.04.1996**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0819121**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.1998**

(54)

Título: **Compuestos tricíclicos útiles para la inhibición de la función de la proteína G y para el tratamiento de enfermedades proliferativas.**

(30)

Prioridad: **07.04.1995 US 418323**

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2008

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2008

(73)

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033, US
PHARMACOEPIA, Inc.

(72)

Inventor/es: **Afonso, Adriano;**
Baldwin, John, J.;
Doll, Ronald, J.;
Li, Ge;
Mallams, Alan, K.;
Njoroge, F., George;
Rane, Dinanath, F.;
Reader, John, C. y
Rossman, Randall, R.

(74)

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

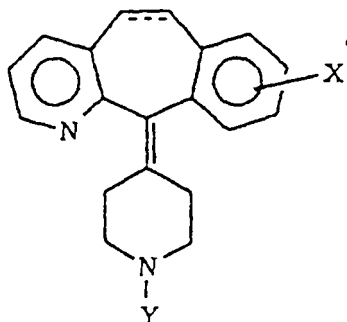
Compuestos tricíclicos útiles para la inhibición de la función de la proteína G y para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

Fundamento

Diversos documentos describen compuestos tricíclicos que poseen propiedades útiles para aplicaciones médicas. Por ejemplo, los documentos US 4.282.233; EP0270818; EP0495484; EP0396083; WO 92/06970; WO 92/00293 y EP 0556813 describen derivados de benzo[5,6]-cicloheptapiridina que poseen actividad anti-alérgica y anti-inflamatoria. Igualmente, el documento EP0341860 describe compuestos de benzopiridopiperidina, piperidilideno y piperazina útiles para el tratamiento de asma, alergia e inflamación.

También se ha demostrado que los compuestos tricíclicos poseen otras actividades, tales como los compuestos descritos en el documento WO 95/15949, que inhiben el factor- α de necrosis tumoral y pueden usarse para tratar choque septicémico, inflamación o enfermedades alérgicas. En los documentos WO 95/10516 y WO 95/10514 se han descrito compuestos tricíclicos que son capaces de inhibir la función Ras y por consiguiente, inhiben el crecimiento anormal de células.

La Publicación de patente Internacional Número WO 92/11034, publicada el 9 de julio de 1992, describe un método para aumentar la sensibilidad de un tumor a un agente antineoplástico cuyo tumor es resistente al agente antineoplástico, por la administración concurrente del agente antineoplástico y un agente potenciador que tiene la Fórmula:



en donde Y' es hidrógeno, carboxilato sustituido o sulfonilo sustituido. Ejemplos de dichos agentes potenciadores incluyen 11-(4-piperidiliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinas tales como Loratadina.

Para adquirir potencial de transformación, el precursor de la oncoproteína Ras debe haber sido sometido a farnesilación del residuo de cisteína situado en el tetrapéptido carboxilo-terminal. Por tanto se han sugerido inhibidores de la enzima que cataliza esta modificación, la farnesil-proteína-transferasa, como agentes anticancerosos para tumores, en los cuales Ras contribuye a la transformación. Las formas oncogénicas, mutadas de Ras se encuentran frecuentemente en muchos cánceres humanos, más notablemente en más del 50% de los carcinomas de colon y pancreáticos (Kohl *et al.*, Vol. 260, 1834 a 1837, 1993).

Una contribución bienvenida a la técnica serían compuestos útiles para la inhibición de la farnesil-proteína-transferasa. Dicha contribución se proporciona por esta invención.

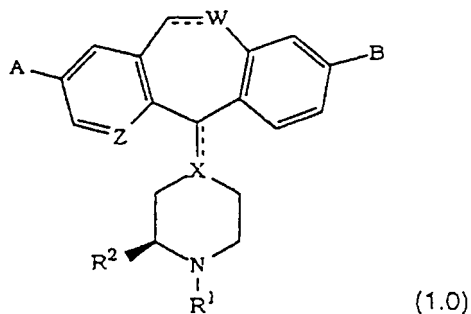
Sumario de la invención

La inhibición de la farnesil-proteína-transferasa por compuestos tricíclicos de esta invención no ha sido descrita previamente. Por lo tanto, esta invención proporciona compuestos tricíclicos para inhibir la farnesil-proteína-transferasa, los cuales: (i) inhiben potentemente la farnesil-proteína-transferasa pero no la geranilgeranil-proteína-transferasa 1, *in vitro*; (ii) bloquean el cambio fenotípico, inducido por una forma de Ras transformante que es un aceptor de farnesilo, pero no por una forma de Ras transformante manipulada por ingeniería genética para que sea un aceptor de geranilgeranilo; (iii) bloquean el procesamiento intracelular de Ras que es un aceptor de farnesilo pero no de Ras manipulado por ingeniería genética para ser un aceptor de geranilgeranilo; y (iv) bloquean el crecimiento (desarrollo) anormal de células en cultivos inducido por Ras transformante.

Esta invención proporciona compuestos para inhibir el crecimiento (desarrollo) normal de células, incluyendo las células transformadas, por la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento de células independientemente 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 está activada como resultado de la mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferantes en las cuales se produce la activación aberrante de Ras.

ES 2 288 302 T3

Por tanto la presente invención proporciona compuestos representados por la Fórmula (1.0)



en donde:

A y B se seleccionan independientemente de H, halo o alquilo C₁-C₆;

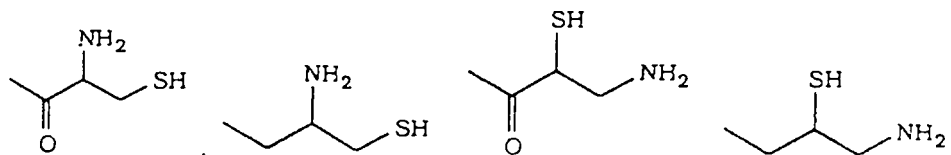
Z es N ó CH;

W es CH, CH₂, O ó S, en donde la línea de puntos para W representa un doble enlace que está presente cuando W es CH;

X es C, CH ó N, en donde la línea de puntos que conecta X con el sistema de anillo tricíclico representa un doble enlace que está presente cuando X es C;

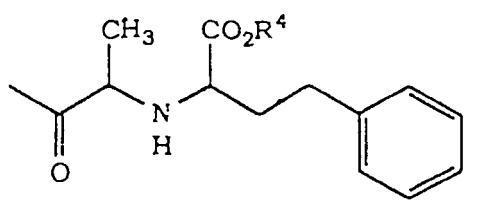
R¹ se selecciona de:

1) un grupo de la fórmula:

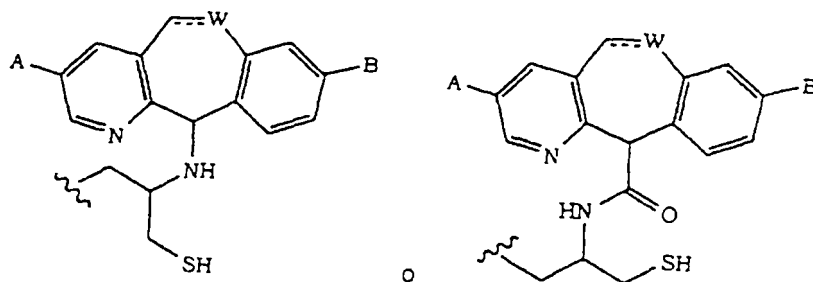


o sus dímeros de disulfuro;

2) un grupo de la fórmula:

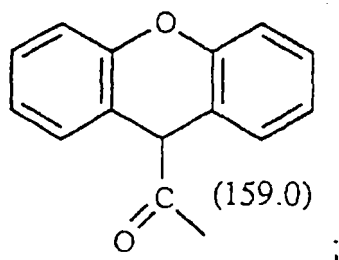


3) un grupo de la fórmula:

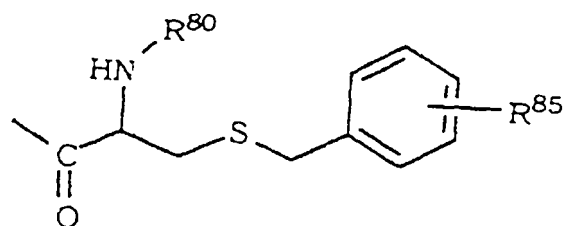


en donde W, A y B son tal como se han definido previamente;

4) un grupo de la fórmula:

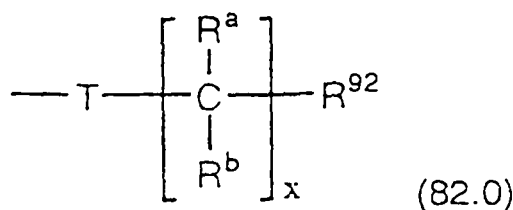


5) un grupo de fórmula:



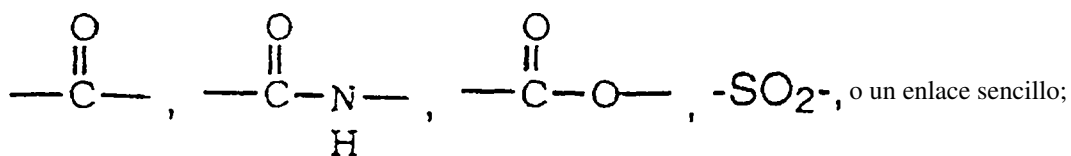
en donde R^{80} se selecciona de H o $-C(O)OR^{90}$, en donde R^{90} es un grupo alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-C(CH_3)_3$), y R^{85} es un grupo alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, $p-OCH_3$); y

6) un grupo de la fórmula:



en donde:

(a) T se selecciona de:



(b) x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

(c) cada R^a y cada R^b se selecciona independientemente de H, arilo, alquilo, alcoxi, aralquilo, amino, alquilamino, heterocicloalquilo, $-COOR^{60}$, $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ (en donde z es 0 ó 1), o $-(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (en donde w es 0, 1, 2 ó 3, y m es 0, 1 ó 2); o R^a y R^b tomados conjuntamente pueden representar cicloalquilo, $=N-O$ -alquilo, $=O$ o heterocicloalquilo; con la condición de que para el mismo carbono, R^a no se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-NH\{C(O)\}_2R^{60}$ cuando R^b se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-NH\{C(O)\}_2R^{60}$; y con la condición de que cuando T es un enlace sencillo para el primer carbono que contiene R^a y R^b , R^a y R^b no se seleccionan de alcoxi, alquilamino, amino o $-NHR^{60}$; y

(d) R^{92} puede representar H, alquilo, arilo, ariloxi, ariltio, aralcoxi, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{60} representa H, alquilo, arilo o aralquilo;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ;

ES 2 288 302 T3

R^2 se selecciona de: $-C(O)NR^6R^7$, alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de:

$-C(O)NR^6R^7$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, alquilo (C_1-C_4) sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_4 , aralquilo, heteroarilalquilo, $-NO_2$, alcoxialcoxi C_3-C_{10} , arilo, $-CN$, nitrofenilo, metilendioxfenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halo, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $N(R^6)C(O)R^{14}$, $-S(O)_tR^{14}$ o $-NR^{95}R^{15}$; con la condición de que R^6 y R^7 no sean $-CH_2OH$ o $-CH_2NR^{95}R^5$ cuando dichos R^6 o R^7 está unido directamente a un heteroátomo;

opcionalmente, cuando R^6 y R^7 están unidos al mismo nitrógeno, R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente O, NR^6 , o $S(O)_t$ en donde t es 0, 1 ó 2;

R^{95} y R^{15} son independientemente H, alquilo C_1-C_4 o arilalquilo;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 , arilo o arilalquilo;

$n = 0, 1, 2, 3$ ó 4; y

$t = 0, 1$ ó 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde "alquilo" (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi, alquilamino y dialquilamino) representa cadenas carbonadas lineales y ramificadas que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, N-acilalquilamino, N-alquil-N-acilamino, ó $S(O)_m$ -alquilo (en donde m es 0, 1 ó 2), y en donde la porción alquilo de dichos grupos opcionales es tal como se ha definido anteriormente;

"aralquilo" representa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en donde uno o más de los átomos de hidrógeno de resto alquilo han sido reemplazados por uno o más grupos arilo, tal como se definen más adelante;

"arilo" (incluyendo la porción arilo de ariloxi y aralquilo) representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que comprende al menos un anillo aromático, estando todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carbocíclico destinados como posibles puntos de unión, estando dicho grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de: (1) halo, (2) alquilo (por ejemplo, alquilo C_1 a C_6), (3) hidroxilo, (4) alcoxi (5) $-CN$, (6) fenilo, (7) fenoxi, (8) $-CF_3$, (9) amino, (10) alquilamino, (11) dialquilamino, (12) arilo, (13) aralcoxi, (14) ariloxi, (15) $-S(O)_m$ -arilo (en donde m es 0, 1 ó 2), (16) $-COOR^{60}$ (R^{60} es tal como se definió anteriormente), (17) $-NO_2$, ó (18) alquilo (C_1-C_6) sustituido en donde dicho grupo alquilo está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que se seleccionan independientemente de: (a) amino, (b) alquilamino, (c) dialquilamino, (d) arilo, (e) N-acilalquil-amino, (f) N-alquil-N-acilamino, (g) N-aralquil-N-acilamino, (h) hidroxilo, (i) alcoxi, (j) halo o (k) heterocicloalquilo, con la condición de que cuando hay dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino en el grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido, los sustituyentes están en diferentes átomos de carbono; o alternativamente dicho grupo arilo puede estar fusionado a través de átomos adyacentes para formar un anillo fusionado que contiene hasta 4 átomos de carbono y/o heteroátomos;

"cicloalquilo" representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de carbono preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono;

"heterocicloalquilo" representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S, $-SO_2$ -, o NR^{95} en donde cualquiera de los átomos de carbono y nitrógeno sustituibles disponibles en el anillo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6), arilo, aralquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, $-S(O)_m$ -arilo (en donde m es 0, 1 ó 2 y arilo es tal como se ha definido anteriormente), $-C(O)R^9$ (en donde R^9 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NH(R^{10})$ en donde R^{10} es H o alquilo) o un radical acilo de un aminoácido natural;

"heteroarilo" (incluyendo la porción heteroarilo del heteroarilalquilo) representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 2 a 14 átomos de carbono y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, S ó N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, estando destinados todos los carbonos y heteroátomos sustituibles disponibles del grupo cíclico destinados a ser posibles puntos de unión, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó más grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, $-NO_2$, $-CF_3$, amino, alquilamino, dialquilamino y $-COOR^{60}$, en donde R^{60} es como se ha definido antes.

Esta invención proporciona también compuestos para inhibir el crecimiento de tumores por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos tricíclicos descritos en la presente memoria a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano) que necesite dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona compuestos para inhibir el crecimiento de tumores que expresan un oncogén Ras activado por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos previamente descritos. Ejemplos de tumores que pueden inhibirse incluyen, pero sin limitación: cánceres de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma de pulmón), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático, tal como por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (carcinomas colorrectales, tales como por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

Se cree que esta invención proporciona también un método para inhibir enfermedades proliferantes, tanto benignas como malignas, en donde las proteínas Ras se activan aberrantemente como resultado de mutación oncogénica en otros genes, es decir, el gen Ras por sí mismo no es activado por mutación a una forma oncogénica, llevándose a cabo dicha inhibición por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos tricíclicos descritos en la presente memoria a un mamífero (por ejemplo, a un ser humano) que necesita dicho tratamiento. Por ejemplo, el desorden proliferante benigno neurofibromatosis o tumores en los cuales Ras está activado debido a mutación o sobreexpresión de los oncogenes de tirosina-quinasa (por ejemplo, *neu*, *src*, *abl*, *lck*, y *fyn*), pueden ser inhibido por los compuestos tricíclicos descritos en la presente memoria.

Los compuestos de esta invención inhiben la farnesil-proteína-transferasa y la farnesilación de la proteína oncogénica Ras. Esta invención proporciona además compuestos para inhibir la farnesil-proteína-transferasa de Ras en mamíferos especialmente en seres humanos, por la administración de una cantidad eficaz de los compuestos tricíclicos descritos anteriormente. La administración de los compuestos de esta invención a pacientes para inhibir la farnesil-proteína-transferasa es útil en el tratamiento de los cánceres descritos anteriormente.

Los compuestos tricíclicos útiles en esta invención inhiben el crecimiento anormal de células. Sin vincularse a ninguna teoría, se cree que estos compuestos pueden funcionar por inhibición de la función de la proteína G, tal como Ras p21, bloqueando la isoprenilación de la proteína G, lo cual los convierte en útiles para el tratamiento de enfermedades proliferantes, tales como crecimiento de tumores y cáncer. Sin vincularse a ninguna teoría, se cree que estos compuestos inhiben la farnesil-proteína-transferasa Ras y que, por lo tanto, muestran actividad antiproliferante contra las células transformadas con Ras.

Descripción detallada de la invención

Todas las publicaciones citadas en la presente memoria se incorporan expresamente en su totalidad como referencia.

Tal como se emplean aquí, los siguientes términos y expresiones se usan tal como se definirán a continuación a menos que se indique lo contrario:

“MS” representa Espectrografía de masas;

“MH⁺” representa el ion molecular más hidrógeno de la molécula en el espectro de masas;

“Bu” representa butilo;

“Et” representa etilo,

“Tr” representa tritilo, (es decir, trifenilmetilo);

“Me” representa metilo

“Ph” representa fenilo;

“BOC” representa t-butoxicarbonilo;

“Fmoc” representa 9-fluorenilmetoxicarbonilo,

“alquilo” (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi, alquilamino y dialquilamino) representa cadenas de carbonos lineales y ramificadas que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono; estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, halo (por ejemplo, -CF₃), amino, alquilamino, dialquilamino, N-acilalquilamino, N-alquil-N-acilamino, o S(O)_m-alquilo (en donde m es 0, 1 ó 2), y en donde la porción alquilo de dichos grupos opcionales es tal como se ha definido anteriormente;

“alquenilo” representa cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen por lo menos un doble enlace carbono a carbono y que contienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y aún más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono;

ES 2 288 302 T3

“alquinilo” representa cadenas de carbonos lineales y ramificadas que tienen por lo menos un triple enlace carbono a carbono y que contienen de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono;

5 “aralquilo” representa un grupo alquilo tal como se definió anteriormente en donde uno o más de los átomos de hidrógeno de resto alquilo han sido reemplazados por uno o más grupos arilo, tal como se definen más adelante (por ejemplo, bencilo y difenilmetilo);

10 “arilo” (incluyendo la porción arilo de ariloxi y aralquilo) representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que comprende al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, fenantrilo, tetrahidronaftilo o indanilo, estando todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carbocíclico destinados como posibles puntos de unión, estando dicho grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de: (1) halo, (2) alquilo (por ejemplo, alquilo C₁ a C₆, (3) hidroxilo, (4) alcoxi (por ejemplo, alcoxi C₁ a C₆, (5) -CN, (6) fenilo, (7) fenoxi, (8) -CF₃, (9) amino, (10) alquilamino, (11) dialquilamino, (12) arilo, (13) aralcoxi, (14) ariloxi, (15) -S(O)_m-arilo (en donde m es 0, 1 ó 2), (16) -COOR⁶⁰ (R⁶⁰ es tal como se definió anteriormente), (17) NO₂, ó (18) alquilo (C₁-C₆) sustituido en donde dicho grupo alquilo está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que se seleccionan independientemente de: (a) amino, (b) alquilamino, (c) dialquilamino, (d) arilo, (e) N-acilalquil-amino, (f) N-alquil-N-acilamino, (g) N-aralquil-N-acilamino, (h) hidroxilo, (i) alcoxi, (j) halo (por ejemplo, CF₃), o (k) heterocicloalquilo, con la condición de que cuando hay dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino en el grupo alquilo (C₁-C₆) sustituido, los sustituyentes están en diferentes átomos de carbono; o alternativamente dicho grupo arilo puede estar fusionado a través de átomos adyacentes para formar un anillo fusionado que contiene hasta 4 átomos de carbono y/o heteroátomos (por ejemplo, metileno, dioxifenilo, indanilo, tetralinilo, dihidrobenzofuranilo);

25 “aralcoxi” - representa un grupo aralquilo, tal como se definió anteriormente en el que el resto alquilo está unido covalentemente a un elemento estructural adyacente por un átomo de oxígeno, por ejemplo, benciloxi;

“ariloxi” - representa un grupo arilo tal como se definió anteriormente que está unido covalentemente a un elemento estructural adyacente por un átomo de oxígeno, por ejemplo, fenoxi;

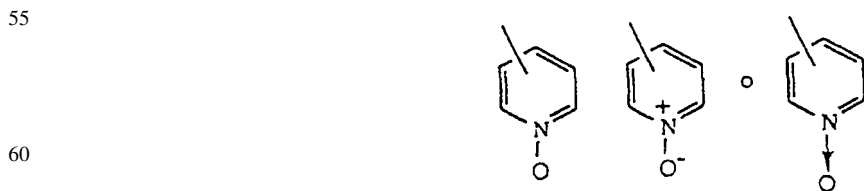
30 “ariltio” - representa un grupo arilo, tal como se definió anteriormente unido covalentemente a un elemento estructural adyacente por un átomos de azufre por ejemplo, feniltio;

35 “cicloalquilo” representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de carbono preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono;

“halo” representa flúor, cloro, bromo y yodo;

40 “heterocicloalquilo” representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S, -SO₂-, o NR⁹⁵ (los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, morfolino, diaza-2,2,2-biciclooctano etc.) en donde cualquiera de los átomos de carbono y nitrógeno sustituibles disponibles en el anillo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆), arilo, aralquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -S(O)_m-arilo (en donde m es 0, 1 ó 2 y arilo es tal como se ha definido anteriormente), -C(O)R⁹ (en donde R⁹ es tal como se ha definido anteriormente) o un radical acilo de un aminoácido natural;

50 “heteroarilo” (incluyendo el resto heteroarilo del heteroarilalquilo) representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 2 a 14 átomos de carbono y que comprende uno o más (preferiblemente 1 a 3) heteroátomos seleccionados de O, S ó N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, tales como triazolilo, piridilo, imidazolilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotienilo, triazolilo, indolilo, naftiridinilo, o N-óxido de piridilo, en donde N-óxido de piridilo puede representarse como:



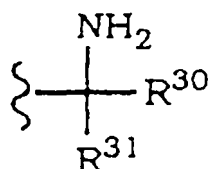
65 con todos los átomos y heteroátomos sustituibles disponibles del grupo cíclico destinados a posibles puntos de unión, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o más grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, -NO₂, -CF₃, amino, alquilamino, dialquilamino, y -COOR⁶⁰, en donde R⁶⁰ es tal como se definió anteriormente (por ejemplo, bencilo).

ES 2 288 302 T3

Tal como se emplea en la presente memoria el término “base amínica terciaria” se refiere a DMAP, piridina o una trialkilamina, tal como Et₃N o una base de Hünigs; y

“agente reductor hidruro” se refiere a un reactivo constituido por un hidruro metálico, tal como NaBH₄, Red-Al, DIBAL-H, L-Selectride, Vitride, LiBH₄, LiAlH₄, LiAl(OtBu)₃H, NaCNBH₃, DMAB, borohidruro de zinc, borohidruro de calcio, una combinación de LiBH₄ y ZnBr₂, o una combinación de NaBH₄ y LiCl.

La expresión “radical acilo de un aminoácido natural” se refiere a un grupo de la fórmula -C(O)-R²⁹, en donde R²⁹ es un grupo que tiene la fórmula:



en donde R³⁰ y R³¹ son las porciones residuales de dicho aminoácido. Por ejemplo, R³⁰ y R³¹ pueden seleccionarse independientemente de H, alquilo o alquilo M-sustituido, en donde M es HO-, HS-, CH₃S-, -NH₂, fenilo, p-hidroxifenilo, imidazolilo o indolilo, de modo que HO-C(O)-R²⁹ es un aminoácido seleccionado de alanina, glicina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptofano, metionina, serina, treonina, histidina, cisteína o tirosina.

Los siguientes disolventes y reactivos se mencionan en la presente memoria con las abreviaturas indicadas: tetrahidrofurano (THF); etanol (EtOH); metano (MeOH); ácido acético (HOAc o AcOH); acetato de etilo (EtOAc); N,N-dimetilformamida (DMF); ácido trifluoracético (TFA); anhídrido trifluoracético (TFAA); 1-hidroxibenzotriazol (HOBT); ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA); trietilamina (Et₃N); éter dietílico (Et₂O); cloroformiato de etilo (ClCO₂Et); hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (DEC); N,N'-carbonyldiimidazol (CDI); 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1.1,3,3-tetrametiluronio (HATU)]; fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF); diciohexilcarbodiimida (DCC); N,N-dimetilamino-piridina (DMAP); diisopropiletilamina (base de Hünigs); [2-t-butoxi-carboniloxiimino]-2-fenilacetónitrilo (BOC-ON); cloroformiato de 9-fluorenilmetilo (FMOC-C1), hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al); hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H); tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectride); diclorometano (DCM); diisopropilcarbodiimida (DIC); y N,N-dimetilacetamida (DMA).

Las líneas trazadas en los sistemas de anillo indican que el enlace indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isómeras (por ejemplo, enantiómeros y diastereoisómeros o isómeros geométricos). Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (1.0) en donde X es CH o N pueden tener un centro quiral en C11 de la porción tricíclica de la molécula, cuyo carbono C11 puede tener la configuración absoluta S o R, y varios grupos sustituyentes por ejemplo, R¹, R² también pueden comprender centros quirales. La invención contempla todos dichos isómeros, tanto en forma pura como en mezclas, incluyendo mezclas racémicas. En los compuestos de fórmula (1.0), el átomo de carbono al cual está unido dicho grupo R² puede existir en configuración R ó S. Aunque generalmente se muestra una única configuración para dichos compuestos de fórmula (1.0), la invención contempla todos los isómeros, tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo las mezclas racémicas. Las formas enólicas también se incluyen, tal como los dos isómeros E y Z de los compuestos que contienen un doble enlace (por ejemplo, los compuestos en lo que R² es un grupo alqueno sustituido).

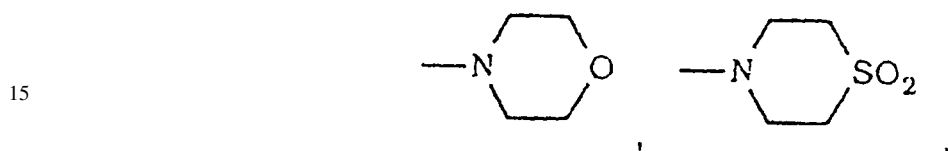
Ciertos compuestos tricíclicos serán de naturaleza ácida, por ejemplo, los compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También se contemplan las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables, tales como amoníaco, alquilamina, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Ciertos compuestos tricíclicos básicos forman también sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales cuaternarias. Por ejemplo, los átomos de pirido-nitrógeno pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tienen sustituyentes básicos, tales como grupos amino forman también sales con ácidos más débiles. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos que son bien conocidos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre pueden regenerarse por tratamiento de la sal con una solución de la base acuosa diluida apropiada, tal como NaOH acuoso, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las fórmulas de base libre difieren de sus respectivas formas de sales en cuanto a ciertas propiedades físicas tales como solubilidad de los agentes polares, pero las sales ácidas y básicas son por otra parte equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los fines de la invención.

Todas dichas sales de ácidos y bases son sales farmacéuticamente aceptables que están dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y bases se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los fines de la invención.

- 5 Los expertos en la técnica podrán apreciar que cuando x en la fórmula (82.0) es mayor que 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6) cada R^a y R^b se seleccionan independientemente para cada carbono al cual están unidos. Por lo tanto, cada R^a y R^b en los carbonos adyacentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de R^1 en donde R^1 es un grupo que tiene la fórmula (82.0) incluye los compuestos del grupo D, en donde D es $-C(O)-CH_2-R^5$, $-C(O)-O-R^5$ o $-C(O)-NH-R^5$, en donde R^5 es piridilo, N-óxido de piridilo,



20 o un grupo piperidinilo que tiene la fórmula



30 en donde R^{11} representa H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo o $-C(O)-R^9$ en donde R^9 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o NH (R^{10}) en donde R^{10} es H o alquilo o el grupo $-C(O)-R^9$ representa un radical alquilo de un aminoácido natural.

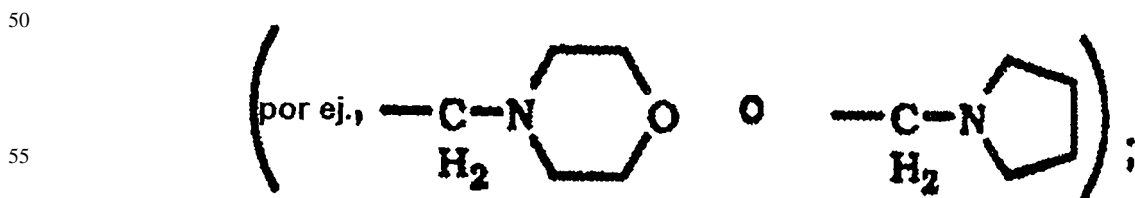
Los sustituyentes R^1 incluyen los sustituyentes para la fórmula (82.0) en donde:

35 (a) T se selecciona de $-C(O)-$, $-SO_2-$, o $-C(O)-C(O)-$;

(b) x es 0, 1 ó 2 (por ejemplo, 0 ó 1);

40 (c) R^a y R^b se seleccionan independientemente de: (1) H; (2) $NH\{C(O)\}_z R^{60}$ en donde z es 0 ó 1 (por ejemplo, z es 1), y R^{60} es alquilo (por ejemplo, metilo); (3) $-(CH)_w S(O)_m R^{60}$, en donde w es 0, 1, 2 ó 3 (por ejemplo, w es 0, 1 ó 2, por ejemplo, w es 2), m es 0, 1 ó 2 (por ejemplo, 0 ó 2), y R^{60} es alquilo (por ejemplo, metilo); (4) alquilo (por ejemplo, metilo); o (5) alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, $-OCH_3$); o R^a y R^b tomados juntos representan cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo o ciclopropilo), o $=O$; y

45 (d) R^{92} se selecciona de (1) H; (2) arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo); (3) arilo sustituido por ejemplo, arilo, que tiene sustituyentes seleccionados independientemente de (i) alcoxi (por ejemplo, $-OCH_3$), (ii) metilendioxi, (iii) aralcoxi (por ejemplo, benciloxi, (iv) ariloxi (por ejemplo, fenoxi es decir C_6H_5O-), (v) alquilo (por ejemplo, $-CH(CH_3)_2$), (vi) halo (por ejemplo, Cl), (vii) arilo (por ejemplo, fenilo) u (viii) alquilo sustituido con un anillo heterocicloalquilo.



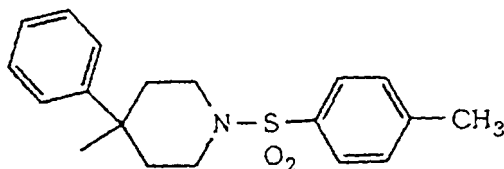
60 (4) aralquilo (por ejemplo, bencilo y difenilmetilo); (5) ariloxi (por ejemplo, fenoxi); (6) ariltio (por ejemplo, C_6H_5S-); (7) alquilo (por ejemplo, metilo); (8) heteroarilo (por ejemplo, N-óxido de piridilo, indolilo, tienilo, quinolinilo, benzotienilo y piridilo); (9) heteroarilo sustituido, por ejemplo, heteroarilo que tiene sustituyentes seleccionados independientemente de: (i) arilo (por ejemplo, fenilo), (ii) alquilo (por ejemplo, metilo), (iii) alcoxi (por ejemplo, metoxi), (iv) amino (por ejemplo, $-NH_2$) o (v) aralquilo (por ejemplo, bencilo); (10) heterociclo alquilo sustituido, por ejemplo, heterocicloalquilo que tiene sustituyentes seleccionados independientemente de: (i) arilo (por ejemplo, fenilo) o (ii) $-S(O)_m$ -arilo en donde (por ejemplo, m es 2 y arilo representa fenilo sustituido con metilo); u (11) alquilo sustituido por ejemplo, alquilo que tiene sustituyentes seleccionados independientemente de $-S(O)_m$, -alquilo en donde m es 0, 1 ó 2 (por ejemplo, etilo sustituido con $-SO_2CH_3$ o $-SCH_3$).

ES 2 288 302 T3

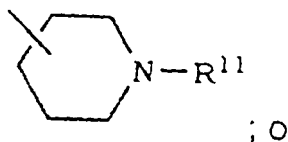
Ejemplos de grupos arilo sustituido para R^{92} incluyen metoxifenilo, dimetoxifenilo, (es decir $(CH_3O)_2C_6H_4$), metilendioxifenilo, benciloxifenilo, fenoxifenilo (es decir $C_6H_5OC_6H_4$), $C_6H_4CH(CH_3)_2$, clorofenilo, diclorofenilo, y fenilfenilo (es decir difenilo, $C_6H_5C_6H_4$).

Ejemplos de heteroarilo sustituidos para R^{92} incluyen tiazol sustituido con un grupo fenilo y un grupo metilo, tiazol sustituido con $-NH_2$ e indol sustituido en el nitrógeno con bencilo.

Ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituidos para R^{92} incluyen el sustituyente:

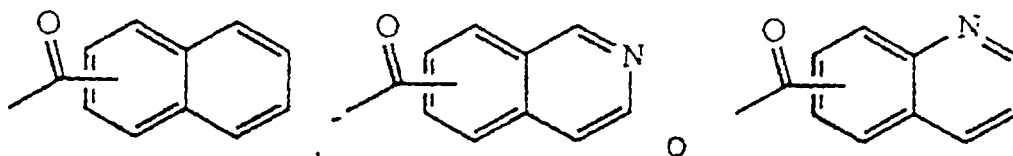


Preferiblemente R^1 se selecciona de: (1) un grupo que tiene la fórmula $-C(O)-CH_2-R^5$, en donde R^5 es

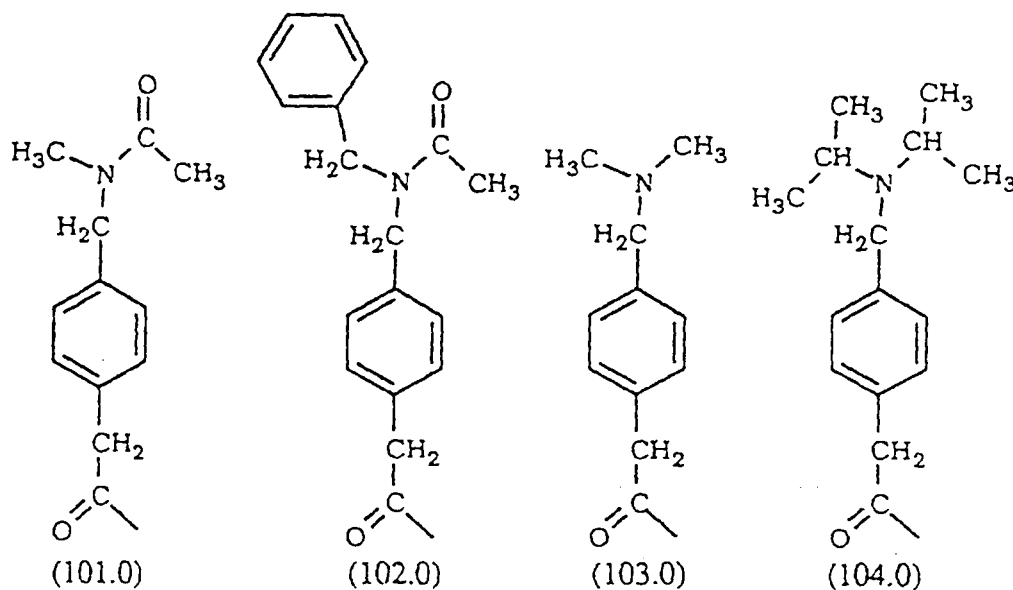


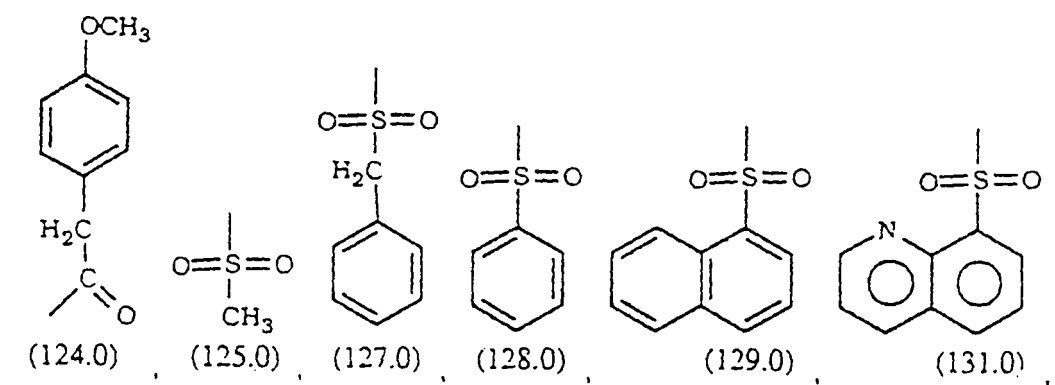
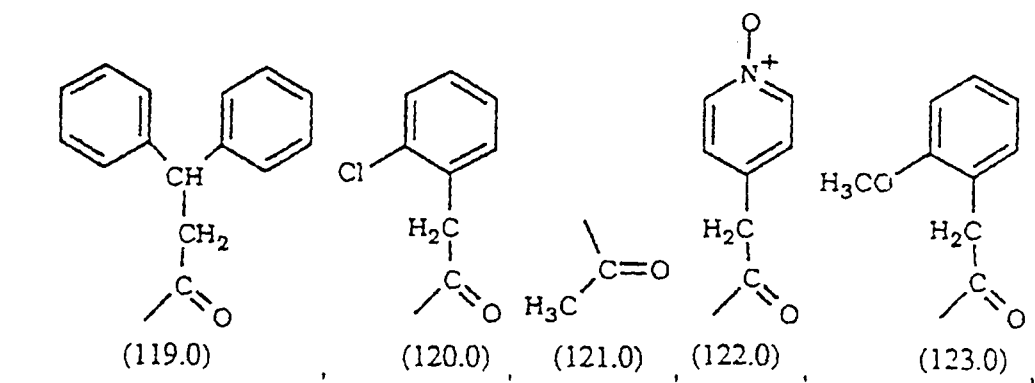
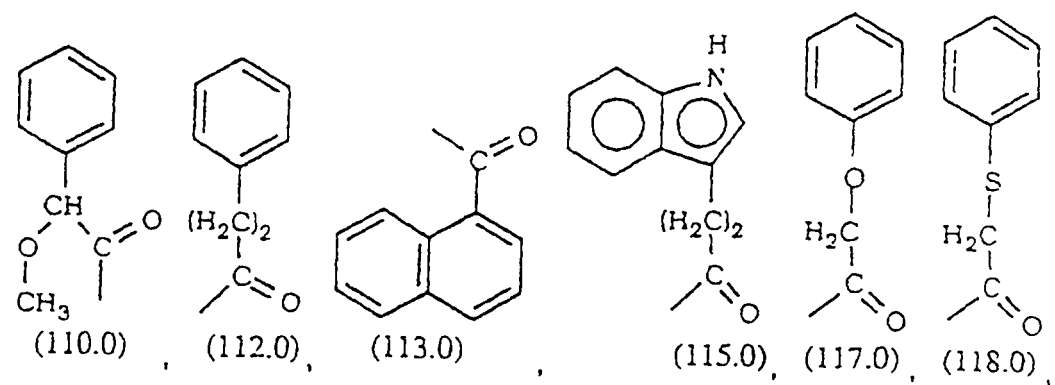
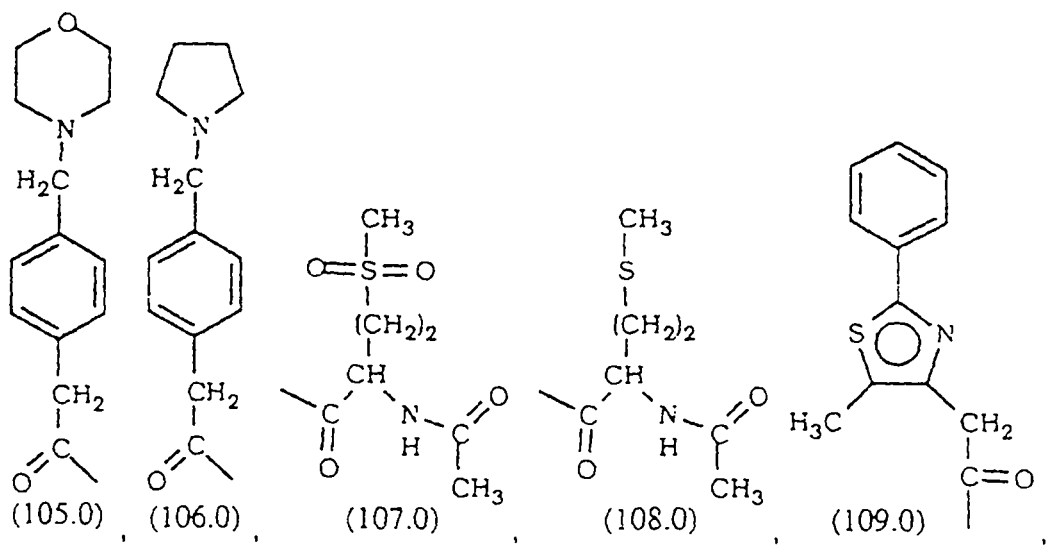
(2) un grupo que tiene la fórmula (82.0) en donde T es $-C(O)-$, x es 1 o 2 y R^{92} es arilo o heteroarilo.

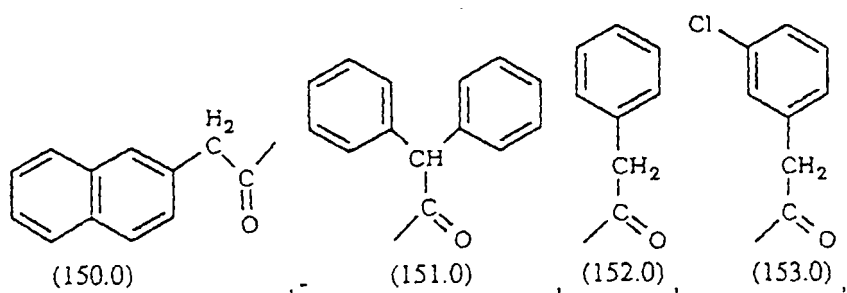
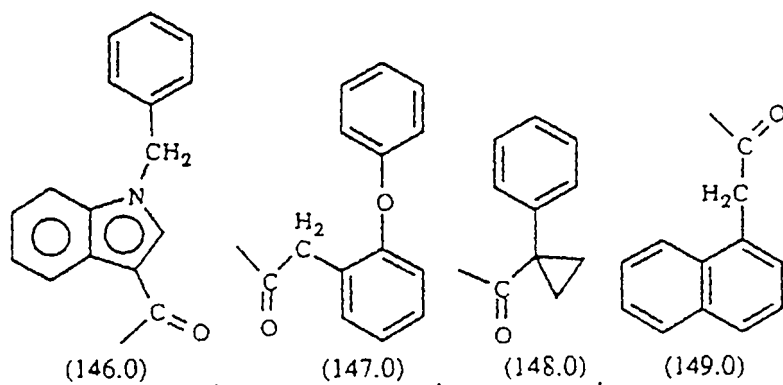
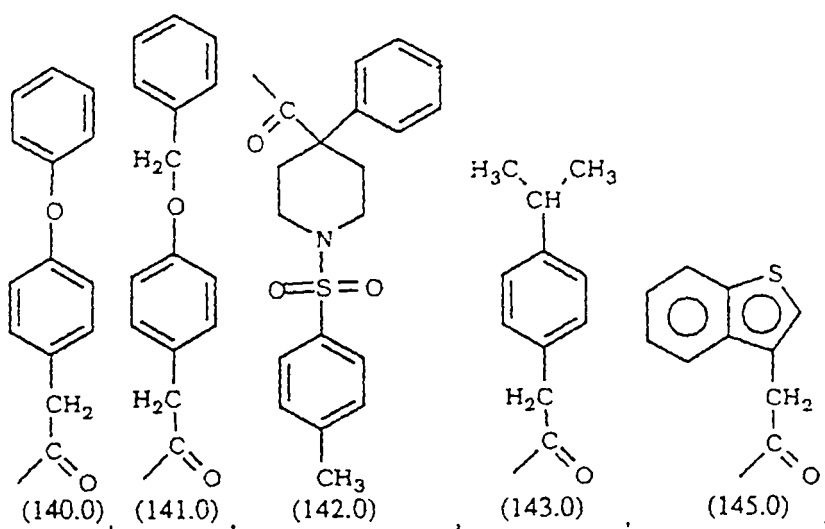
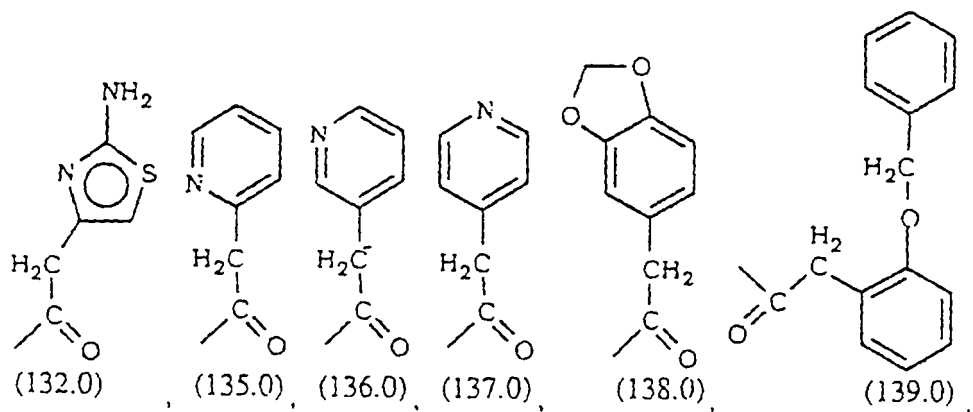
Ejemplos de R^1 , en donde R^1 es un grupo que tiene la fórmula (82.0), incluyen también grupos de la fórmula:

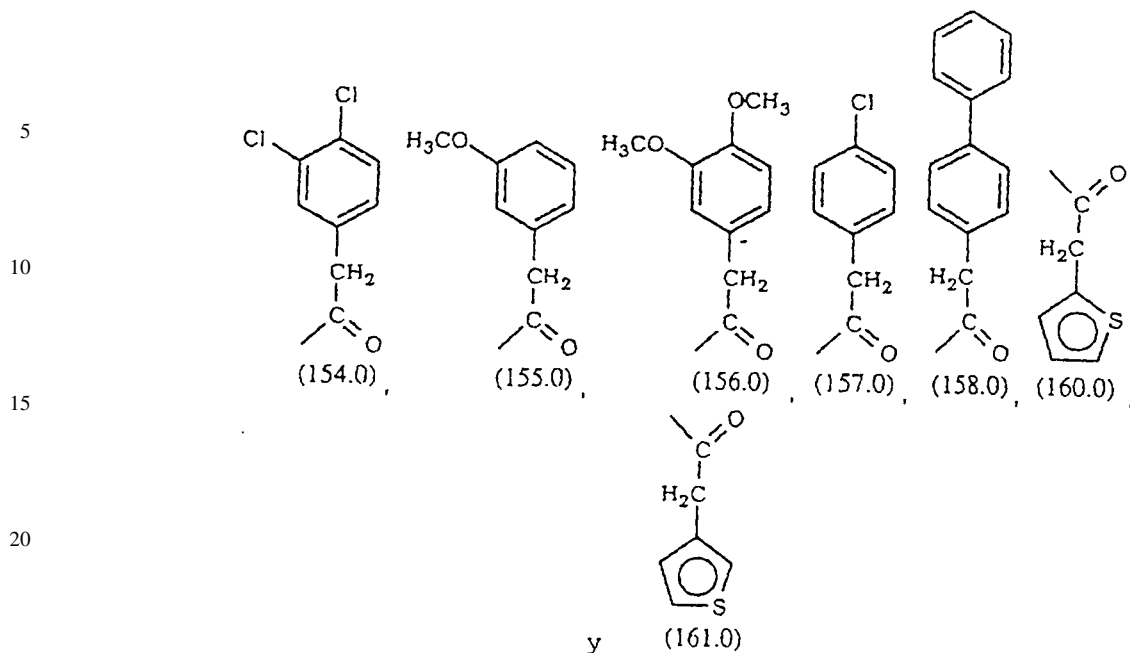


Ejemplos de R^1 en donde R^1 es un grupo que tiene la fórmula (82.0), incluyen también grupos de la fórmula:

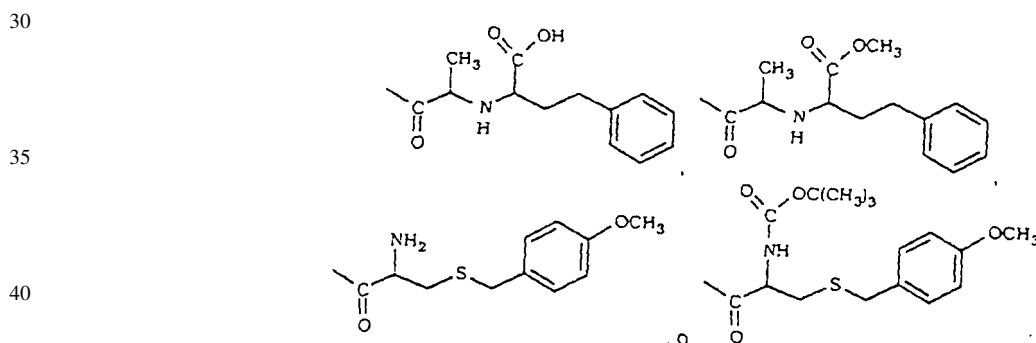






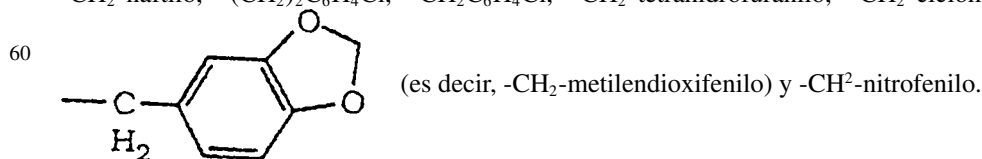


Ejemplos de R^1 también incluyen grupos seleccionados de:



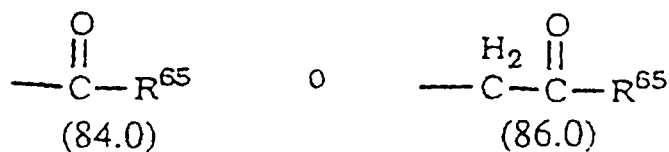
45 Ejemplos de grupos R^2 incluyen: (1) $-C(O)NR^6R^7$ (por ejemplo, véase la fórmula 84.0 que se da más adelante) y (2) alquilo sustituido cuyo sustituyente es $-C(O)NR^6R^7$ (por ejemplo, $-\text{CH}_2C(O)NR^6R^7$, por ejemplo, véase la fórmula 86.0 que se da más adelante). Ejemplos R^6 y R^7 para estos grupos incluyen: (1) H; (2) alquilo sustituido por ejemplo, alquilo que tiene sustituyentes que se seleccionan independientemente de (i) $-\text{CN}$, (ii) cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo y ciclohexilo); (iii) alcoxi (por ejemplo, metoxi); (iv) $-\text{S}$ -alquilo, por ejemplo $-\text{SCH}_3$, (v) arilo (por ejemplo, fenilo y naftilo), (vi) arilo sustituido (por ejemplo, clorofenilo, nitrofenilo y metoxifenilo), (vii) heterocicloalquilo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, (viii) metilendioxfenilo, (ix) $-\text{O}$ -alquilo- $-\text{O}$ -alquilo (por ejemplo, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; (3) alquilo (por ejemplo, metilo, isopropilo- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y n-butilo), (4) cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), (5) heteroarilalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2$ -piridilo, $(\text{CH}_2)_3$ -imidazolilo, $-\text{CH}_2$ -tienilo y $-\text{CH}_2$ -furanilo), y (6) aralquilo en donde dicho grupo arilo esta sustituido (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$.

55 Ejemplos de grupos alquilo sustituido para los precedentes grupos R^6 y R^7 incluyen: $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2$ -ciclopropilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{CH}_2)_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2$ -naftilo, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$, $-\text{CH}_2$ -tetrahidrofuranilo, $-\text{CH}_2$ -ciclohexilo, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$,

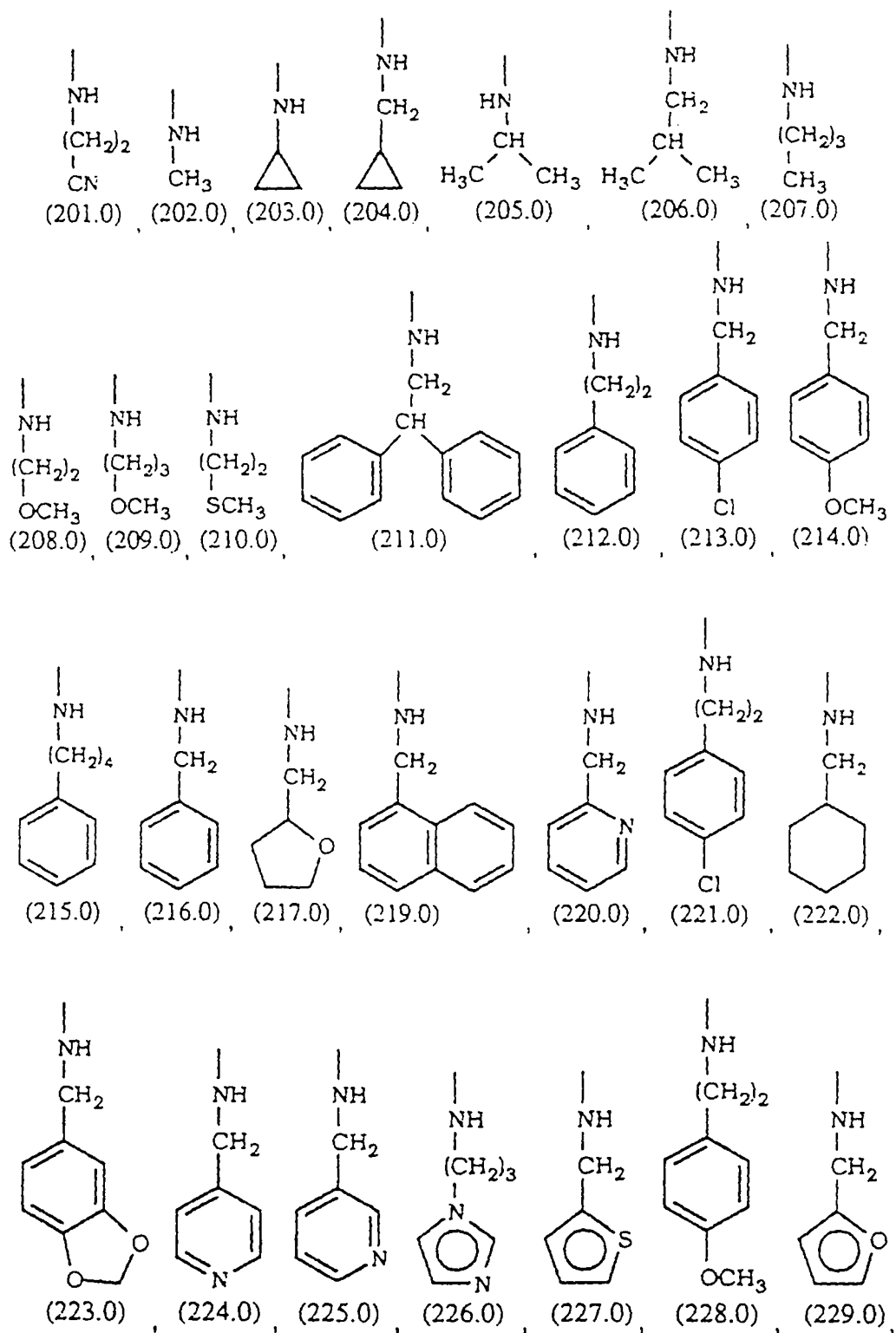


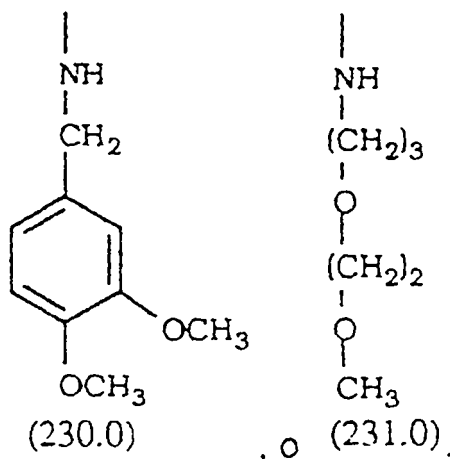
65 Preferiblemente, R^2 se selecciona de $-C(O)NR^6R^7$ ó $-\text{CH}_2C(O)NR^6R^7$ en donde, preferiblemente, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heteroarilalquilo o heteroarilo, y más preferiblemente R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo o heteroarilalquilo.

Ejemplos de R² incluyen grupos que tienen la fórmula:

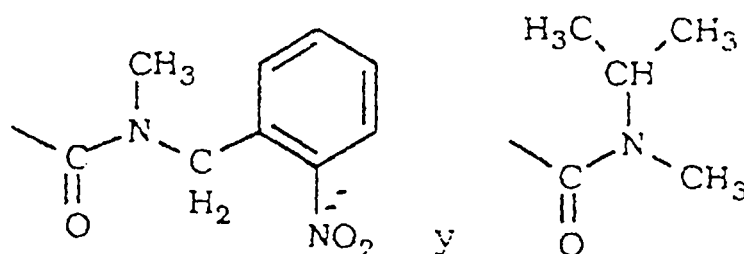


en donde R⁶⁵ en fórmulas (84.0) y (86.0) se seleccionan de:

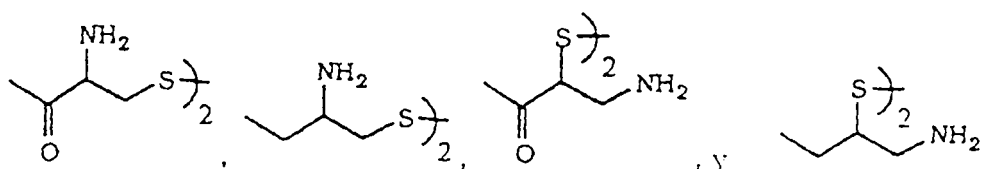




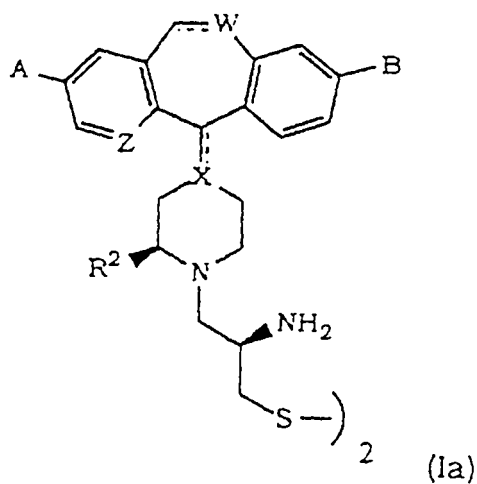
Ejemplos de grupos R^2 incluyen también



Los expertos en la técnica reconocerán que los dímeros de disulfuro para R^1 pueden representarse por las fórmulas:

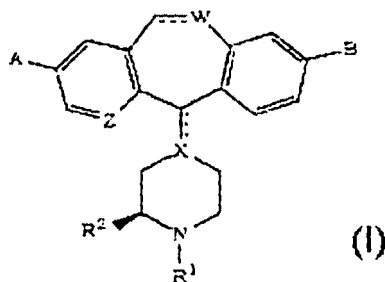


Ciertos compuestos de la fórmula (1.0) comprenden grupos sulfhidrilo (es decir, $-\text{CH}_2\text{SH}$), cuyos grupos sulfhidrilos son capaces de reaccionar para formar enlaces de disulfuro que dan como resultado compuestos dímeros. Un ejemplo de dichos dímeros son los disulfuros que tienen la fórmula (1a). Dichos grupos sulfhidrilo pueden formar también disulfuros con otros tioles, tales como glutatión. Los disulfuros incluyendo pero sin limitación los disulfuros de la fórmula (1a) que están dentro del alcance de la invención y están abarcados por la estructura de fórmula (1.0).



ES 2 288 302 T3

Los compuestos de Fórmula (1.0) de la presente invención están comprendidos dentro del grupo más amplio de compuestos representados por la Fórmula (I):



en donde:

A y B se seleccionan independientemente de H, halo o alquilo C₁-C₆;

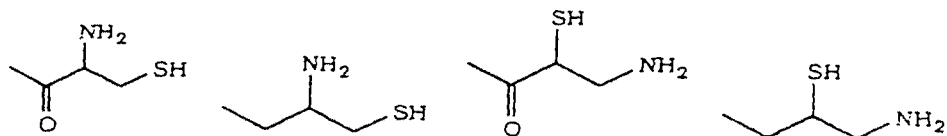
Z es N ó CH;

W es CH, CH₂, O ó S, en donde la línea de puntos para W representa un doble enlace que está presente cuando W es CH;

X es C, CH ó N, en donde la línea de puntos que conecta X con el sistema de anillo tricíclico representa un doble enlace que está presente cuando X es C;

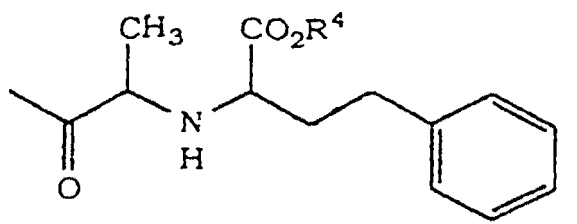
R¹ se selecciona de:

1) un grupo de la fórmula:

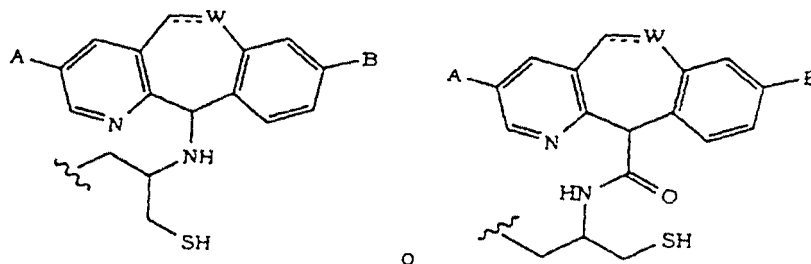


o sus dímeros de disulfuro;

2) un grupo de la fórmula:

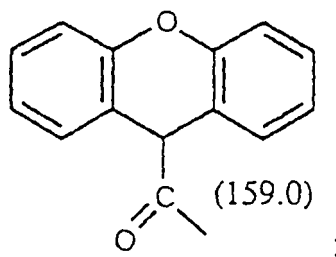


3) un grupo de la fórmula:

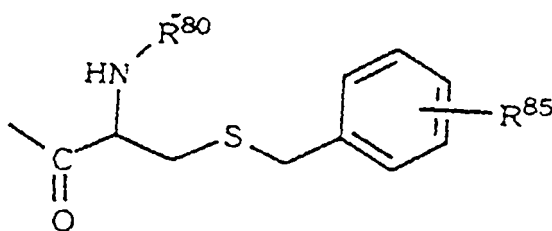


en donde W, A y B son tal como se han definido previamente;

4) un grupo de la fórmula:

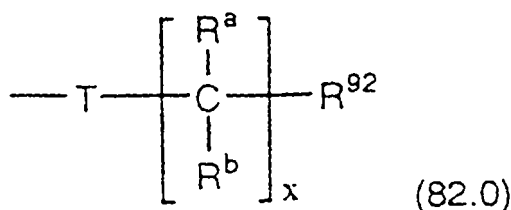


5) un grupo de fórmula:



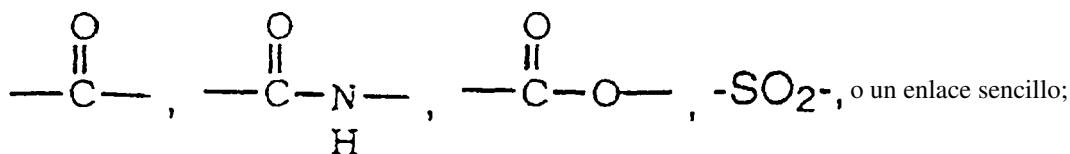
en donde R^{80} se selecciona de H o $-C(O)OR^{90}$, en donde R^{90} es un grupo alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-C(CH_3)_3$), y R^{85} es un grupo alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, $p-OCH_3$); y

6) un grupo de la fórmula:



en donde:

(a) T se selecciona de:



(b) x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

(c) cada R^a y cada R^b se selecciona independientemente de H, arilo, alquilo, alcoxi, aralquilo, amino, alquilamino, heterocicloalquilo, $-COOR^{60}$, $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ (en donde z es 0 ó 1), o $-(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (en donde w es 0, 1, 2 ó 3, y m es 0, 1 ó 2); o R^a y R^b tomados conjuntamente pueden representar cicloalquilo, $=N-O$ -alquilo, $=O$ o heterocicloalquilo; con la condición de que para el mismo carbono, R^a no se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$ cuando R^b se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-NH\{C(O)\}_zR^{60}$; y con la condición de que cuando T es un enlace sencillo para el primer carbono que contiene R^a y R^b , R^a y R^b no se seleccionan de alcoxi, alquilamino, amino o $-NHR^{60}$; y

(d) R^{92} puede representar H, alquilo, arilo, ariloxi, ariltio, aralcoxi, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{60} representa H, alquilo, arilo o aralquilo;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ;

ES 2 288 302 T3

R^2 se selecciona de: H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , alquino C_2-C_8 , alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de:

1) arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilo B-sustituido, arilalquilo B-sustituido, heteroarilalquilo B-sustituido, heteroarilo B-sustituido o heterocicloalquilo B-sustituido, donde B esta seleccionado de alquilo C_1-C_4 , $-(CH_2)_nOR^6$, $-(CH_2)_nNR^6R^7$ y halo;

2) cicloalquilo C_3-C_6 ,

3) $-OR^6$;

4) $-SH$ ó $-S(O)_iR^6$;

5) $-NR^6R^7$;

6) $-N(R^6)-C(O)R^7$;

7) $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$;

8) $-O-C(O)NR^6R^7$;

9) $-O-C(O)OR^6$;

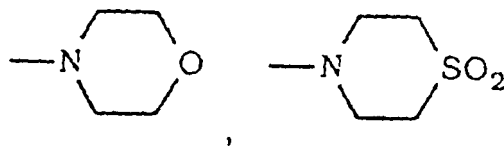
10) $-SO_2NR^6R^7$;

11) $-N(R^6)-SO_2-R^7$;

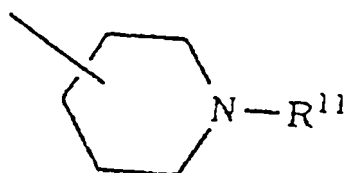
12) $-C(O)NR^6R^7$;

13) $-C(O)OR^6$; y

con la condición de que cuando R^1 es D, R^2 no es H, y que cuando R^1 es D y R^2 es alquilo C_1-C_8 , los sustituyentes en dicho grupo alquilo no sean los sustituyentes 3), 4), 5), 9), ó 13); D es $-C(O)-CH_2-R^5$, $-C(O)-O-R^5$ ó $-C(O)-NH-R^5$, donde R^5 es piridilo, N-óxido de piridilo,



o un grupo piperidinilo que tiene la fórmula:



donde R^{11} representa H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo o $-C(O)-R^9$ en donde R^9 es alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o $-NH(R^{10})$ donde R^{10} es H o alquilo, o el grupo $-C(O)-R^9$ representa un radical acilo de un amino ácido natural;

R^6 , R^7 y R^{12} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, arilalquilo (es decir, aralquilo), heteroarilo, heteroarilalquilo; heterocicloalquilo, alquilo (C_1-C_4) sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1-3) seleccionados de: alcoxi C_1-C_4 , aralquilo, heteroarilalquilo, $-NO_2$, alcoxialcoxi C_3-C_{10} (por ejemplo, $-O$ -alquilo (C_1-C_4)- O -alquilo (C_1-C_4)), cicloalquilo (C_3-C_6) (por ejemplo, $-O$ -alquilo (C_1-C_4)- O -alquilo (C_1-C_4)), cicloalquilo (C_3-C_6) (por ejemplo, ciclopropilo o ciclohexilo), arilo, $-CN$, nitrofenilo, metilendioxfenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halo, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $N(R^6)C(O)R^{14}$, $-S(O)_iR^{14}$ (por ejemplo, $-S$ -alquilo (C_1-C_4) y $-SO_2R^{14}$) o $-NR^{95}R^{15}$; con la con-

ES 2 288 302 T3

dición de que R^6 , R^7 y R^{12} no son $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{NR}^{95}\text{R}^{15}$ cuando dichos R^6 , R^7 o R^{12} están directamente unidos a un heteroátomo, y con la condición adicional de que R^6 no es H para los grupos 4) y 9), y R^7 no es H para el grupo 6);

5 opcionalmente, cuando R^6 y R^7 están unidos al mismo nitrógeno, R^6 y R^7 conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente O, NR^6 , o $\text{S}(\text{O})_t$ donde t es 0, 1 o 2;

10 opcionalmente cuando R^7 y R^{12} están unidos al mismo nitrógeno, R^7 y R^{12} conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente O, NR^6 , o $\text{S}(\text{O})_t$ donde t es 0, 1 ó 2;

R^{95} y R^{15} son independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o arilalquilo;

15 R^{14} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo o arilalquilo;

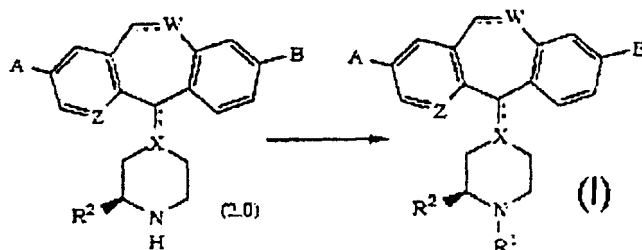
$n=0, 1, 2, 3$ ó 4; y

$t=0, 1$ ó 2;

20 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención (y los de la Fórmula (I) generalmente) pueden prepararse en general a partir de una amina que tiene la fórmula (2.0) tal como se muestra en el Esquema de Reacción 1.

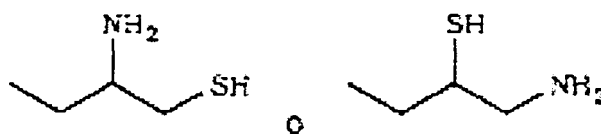
Esquema de Reacción 1



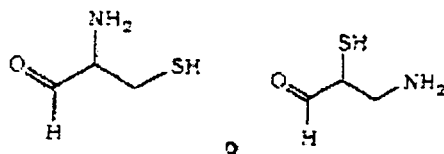
Para los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 y el átomo de nitrógeno al que están unidos juntos comprenden una amida, por ejemplo, en donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_2\text{-R}^5$, la amina (2.0) se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene la fórmula $\text{R}^{20}\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$, en donde R^{20} , $\text{C}(\text{O})\text{-}$ es R^1 , en presencia de un agente de acoplamiento, tal como DEC, CDI ó DCC. La reacción se lleva cabo típicamente en un disolvente orgánico adecuado, tal como DMF, THF o CH_2Cl_2 a una temperatura de -10° a 100°C preferiblemente a 0° hasta 50°C , y más preferiblemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Cuando el agente de acoplamiento es DCC ó DEC, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de HOBT y N-metilmorfolina.

50 Alternativamente, la amina (2.0) puede hacerse reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula $\text{R}^1\text{-L}$, en donde R^1 es tal como se definió anteriormente y L es un grupo lábil, tal como Cl, Br, I, $-\text{O-C}(\text{O})\text{-R}^{40}$ en donde R^{40} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o fenilo, o un grupo sulfonato que tiene la fórmula $-\text{OSO}_2\text{-R}^{20}$, en donde R^{20} se selecciona de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, CF_3 , toliilo y p-bromofenilo para formar un compuesto que tiene la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, preferiblemente una base amínica terciaria, tal como Et_3N , DMAP, piridina o base de Hünigs.

Para preparar los compuestos que tienen la fórmula (I) en donde R^1 y el átomo de nitrógeno al que están unidos juntos comprenden juntos una amina, por ejemplo, en donde R^1 es un grupo que tiene la fórmula

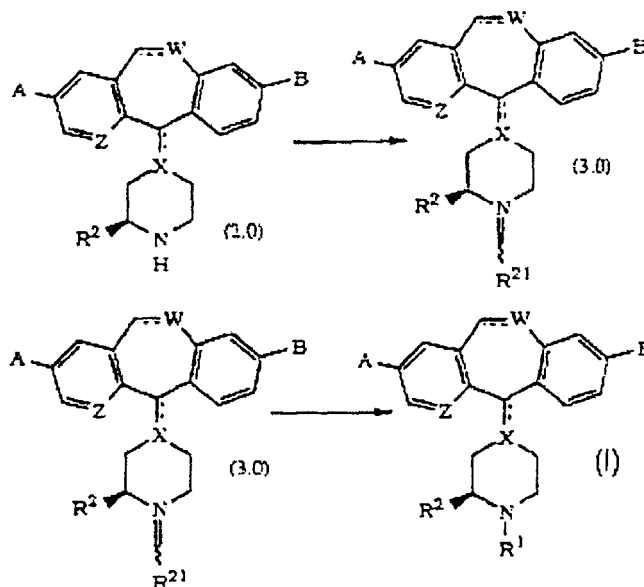


la amina (2.0) se hace reaccionar con un aldehído que tiene la fórmula $R^{21}\text{-CHO}$, en donde R^{21} se selecciona de modo que R^1 corresponda a $R^{21}\text{-CH}_2\text{-}$, por ejemplo, un aldehído que tiene la fórmula



para formar una imina de la fórmula (3.0), en donde R^{21} es tal como se definió anteriormente, según se muestra en el Esquema de Reacción 2. Los grupos -NH_2 y -SH de dichos aldehídos están típicamente protegidos, por ejemplo, como grupos N-BOC y grupos S-Tr respectivamente. La imina (3.0) se reduce bajo condiciones de reacción apropiadas para formar un compuesto que tiene la fórmula (I). Preferiblemente la reducción se lleva a cabo usando un agente reductor hidruro, tal como triacetoxiborohidruro de sodio o NaCNBH_3 , preferiblemente en presencia de tamices moleculares.

Esquema de Reacción 2

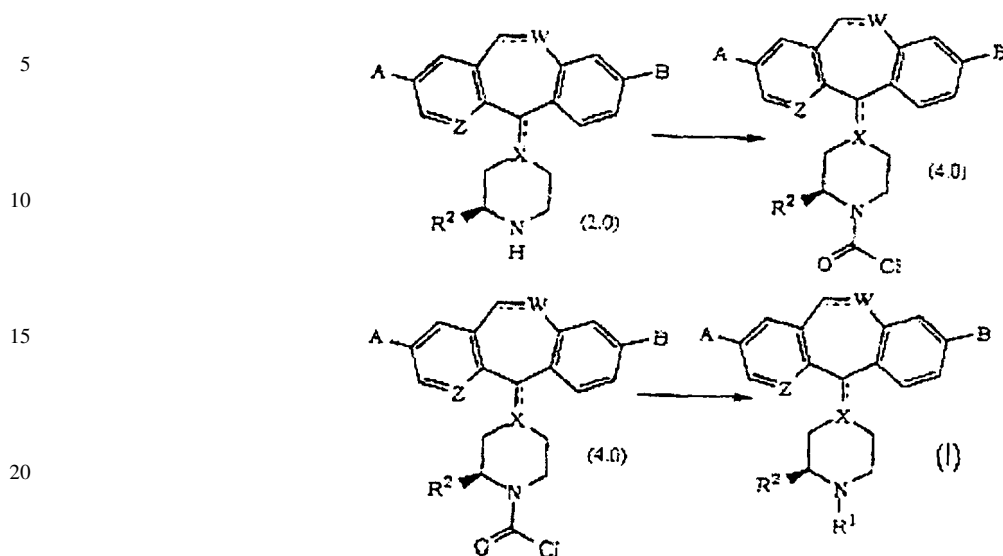


Cuando se llevan a cabo las reacciones descritas anteriormente en donde R^1 comprende un grupo químicamente reactivo, tal como un grupo lamina-tiol, dichos grupos deben estar generalmente protegidos con un grupo protector adecuado, que posteriormente pueden ser eliminado para completar la síntesis de un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, las aminas pueden protegerse preferiblemente con el grupo protector BOC, mientras que los tioles pueden protegerse con el grupo protector tritilo (es decir, trifenilmetilo). La desprotección es decir, la eliminación de estos grupos protectores generalmente es luego la etapa final en la síntesis de dichos compuestos de fórmula (I).

Para preparar los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es -C(O)-NH-R^5 , se hace reaccionar un compuesto de fórmula (2.0) con un isocianato que tiene la fórmula $R^5\text{-N=C=O}$, en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF ó CH_2Cl_2 usando métodos que son bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, se hace reaccionar una amina (2.0) con fosgeno para formar un cloroformiato intermedio de la fórmula (4.0) tal como se muestra en el Esquema de Reacción 3. El cloroformiato (4.0) generalmente no se aísla y se hace reaccionar con una amina de la fórmula $R^5\text{-NH}_2$, en donde R^5 es tal como se definió anteriormente, para formar un compuesto que tiene la fórmula (i) en donde R^1 es -C(O)-NH-R^5 .

Esquema de Reacción 3



Los compuestos de la fórmula (I) en donde R¹ es -C(O)-O-R⁵ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene fórmula (2.0) con un cloroformiato de fórmula R⁵-O-C(O)Cl, en donde R⁵ es tal como se definió anteriormente en presencia de una base, tal como una base amínica terciaria, para formar un compuesto de fórmula (I). Alternativamente, puede prepararse un compuesto (I) en donde R¹ es -C(O)-O-R⁵ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4.0) con un alcohol de fórmula R⁵-OH.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) usando condiciones de reacción estándares. Por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula (I) en donde R² es -CO₂H (es decir, -C(O)OR⁶ y R⁶ es H), pueden prepararse por ozonólisis de un compuesto de fórmula (I) en donde R² es CH₂=CH-, seguido por oxidación del aldehído resultante.

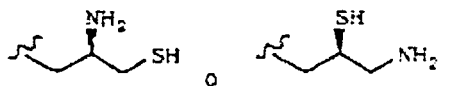
Los compuestos de la fórmula (I) en donde R² es -C(O)OR⁶, en donde R⁶ es distinto de H, pueden prepararse a partir de un compuesto que tiene la fórmula (I) en donde R² es -CO₂H tratando con SOCl₂ o con cloruro de oxalilo, y luego con un alcohol que tiene la fórmula R⁶OH, en donde R⁶ es tal como se definió anteriormente.

De manera similar los compuestos de la fórmula (I) en donde R² es -C(O)NR⁶R⁷ pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (I) en donde R² es -CO₂H esencialmente por el mismo método pero sustituyendo el alcohol R⁶OH por una amina que tiene la fórmula R⁶R⁷NH. Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) en donde R² es -C(O)NR⁶R⁷ pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (I) en donde R² es -CO₂H con una amina R⁶R⁷NH en presencia de un agente de acoplamiento, tal como DCC o DEC.

De manera análoga, los compuestos de fórmula (I) en donde R² es alquilo sustituido con un grupo que tiene la fórmula -C(O)OR⁶ o -C(O)NR⁶R⁷ pueden prepararse sustancialmente por los mismos procedimientos descritos anteriormente para formar compuestos en los cuales R² es -CO₂H, -C(O)OR⁶ o -C(O)NR⁶R⁷, reemplazando el compuesto de fórmula (I) en donde R² es CH₂=CH-, con un grupo alquenilo adecuado, (es decir, un grupo que tiene la fórmula -(CH₂)_p-CH=CH₂, en donde p es 1, 2, 3, 4, etc.).

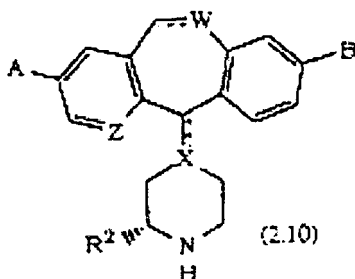
Los compuestos de la fórmula (I) en donde R² contiene un sustituyente de fórmula -S(O)_tR⁶, en donde t = 1 ó 2, pueden prepararse por oxidación de un compuesto análogo de fórmula (I) en donde R² contiene un sustituyente de fórmula -S(O)_tR⁶, en donde t = 0 usando un agente oxidante adecuado, tal como un perácido, preferiblemente MCPBA.

Los expertos en la técnica reconocerán que las transformaciones precedentes, en algunos casos, tal como cuando R¹ es un grupo que tiene la fórmula

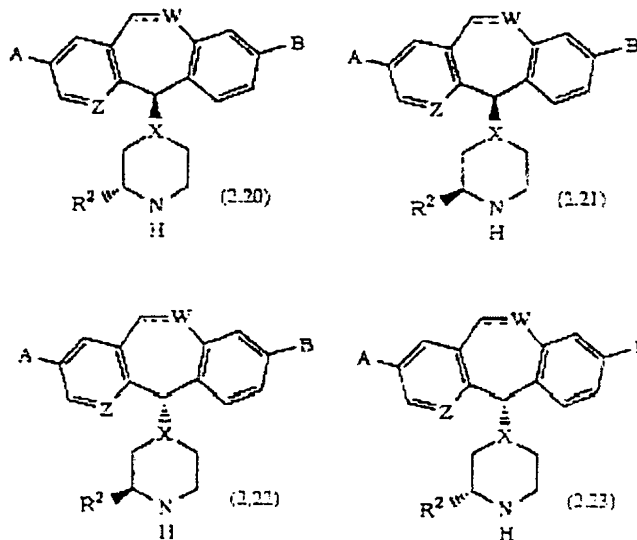


Pueden requerir que la oxidación se lleve a cabo antes de la introducción del grupo R¹ en la fórmula (I).

Las aminas de la fórmula (2.0) pueden prepararse en forma ópticamente activa usando materiales de partida quirales adecuados o alternativamente pueden prepararse usando compuestos de partida racémicos para obtener una mezcla de compuestos estereoisómeros que luego pueden separarse por resolución o HPLC quiral para dar el compuesto deseado (2.0). Por ejemplo, los compuestos (2.0) y (2.10) son aminas estereoisómeras que pueden separarse por técnicas de resolución clásicas usando un agente de resolución adecuado, tal como un ácido quiral. Los agentes de resolución que son ácidos quirales son bien conocidos en la técnica e incluyen compuestos tales como ácido D- o L-málico, ácido D- o L-tartárico, ácido di-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-p-toluoil-L-tartárico, ácido di-benzoil-D-tartárico, y ácido di-benzoil-L-tartárico. Alternativamente, las aminas estereoisómeras (2.0) y (2.10) podrían separarse usando una columna HPLC quiral por métodos estándares.



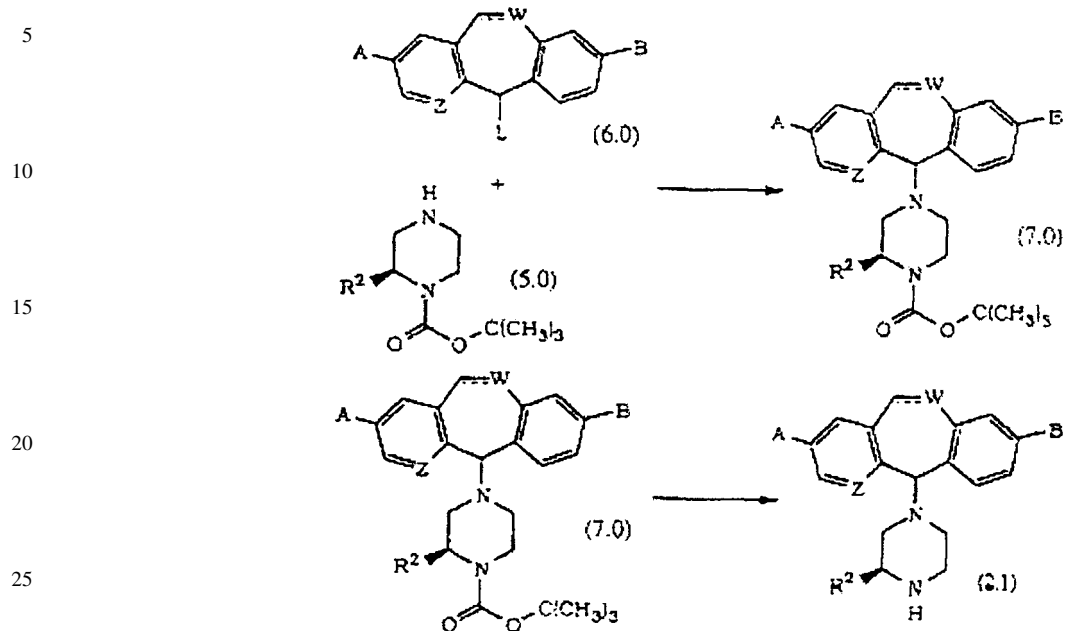
Por ejemplo, en el caso de los compuestos de la fórmula (2.0 y (2.10) en donde X es N ó CH, pueden existir por lo menos cuatro estereoisómeros de dichos compuestos, es decir, los compuestos de las fórmulas (2.20), (2.21), (2.22) y (2.23).



Los diaestereoisómeros, tales como los compuestos (2.20) y (2.22) o (2.21) y (2.23) pueden separarse típicamente usando métodos estándares tales como cromatografía. Los métodos de resolución son necesarios para la separación de los enantiómeros, tal como los compuestos (2.20) y (2.21), o (2.22) y (2.23).

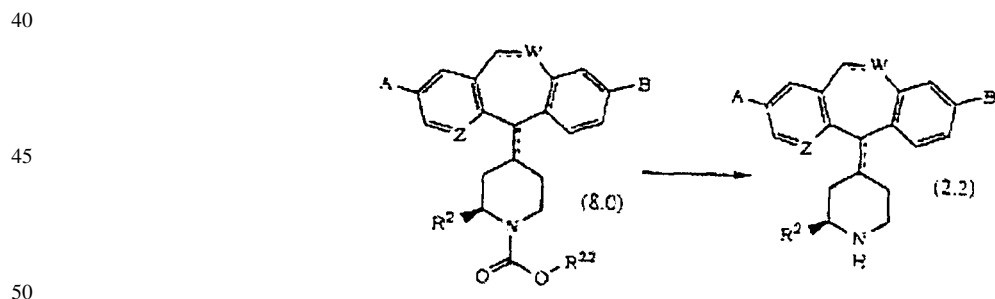
Las aminas de la fórmula (2.1) es decir una amina de la fórmula (2.0) en donde X es N pueden prepararse a partir de un derivado de piperazina de la fórmula (5.0), en donde R² es tal como se definió anteriormente y un compuesto de la fórmula (6.0), en donde L es un grupo lábil, tal como se definió anteriormente y A, B, W y Z son tales como se definieron anteriormente por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 4.

Esquema de Reacción 4

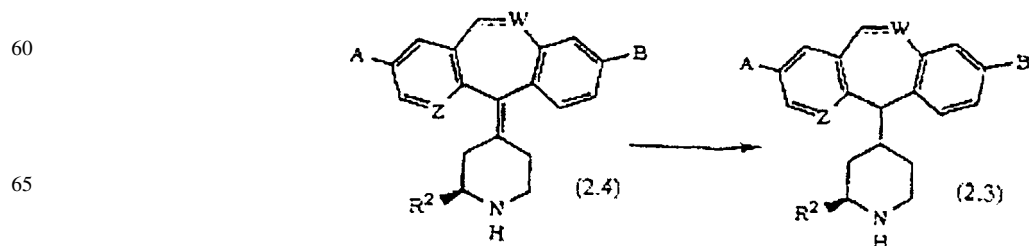


30 En el procedimiento del Esquema de Reacción 4, se hace reaccionar la piperazina (5.0) con el compuesto (6.0) en presencia de una base, tal como una base amílica terciaria, para formar un compuesto que tiene la fórmula (7.0). El compuesto (7.0) se hidroliza luego usando un ácido adecuado, tal como TFA, HCl o H₂SO₄ en un disolvente, tal como dioxano o CH₂Cl₂ para formar la amina (2.1).

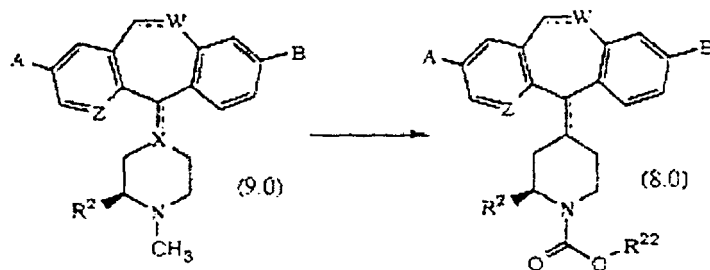
35 Las aminas de la fórmula (2.2) es decir, una amina de la fórmula (2.0) en donde X es C ó CH, pueden prepararse por hidrólisis de un compuesto de carbamato que tiene la fórmula (8.0) en donde R²² es alquilo C₁-C₆ preferiblemente etilo o t-butilo y R², A, B, W y Z son tal como se definieron anteriormente. La hidrólisis se lleva a cabo usando un ácido adecuado, tal como HCl, en un disolvente tal como dioxano.



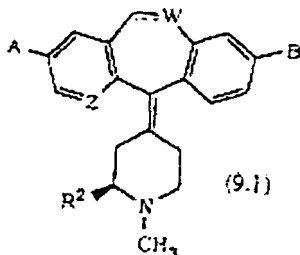
55 Las aminas de la fórmula (2.3) es decir, una amina que tiene la fórmula (2.0) en donde X es CH, pueden prepararse por reducción de una amina de la fórmula (2.4), es decir, una amina que tiene la fórmula (2.0) en donde X es C. La reducción se lleva a cabo típicamente usando un agente reductor adecuado, tal como DIBAL-H o LiAlH₄, en un disolvente tal como THF o tolueno, preferiblemente a una temperatura de 30° a 100°C.



Los carbamatos de la fórmula (8.0) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de N-metilo que tiene la fórmula (9.0) en donde X es C ó CH, y A, B, W y Z son tal como se definieron anteriormente, con un cloroforniato de alquilo que tiene la fórmula $R^{22} \text{OC(O)Cl}$, en donde R^{22} es alquilo C_1 - C_6 preferiblemente etilo, siguiendo sustancialmente los mismos procedimientos descritos en las patentes de EE.UU. N° 4.282.233 y 4.335.036.

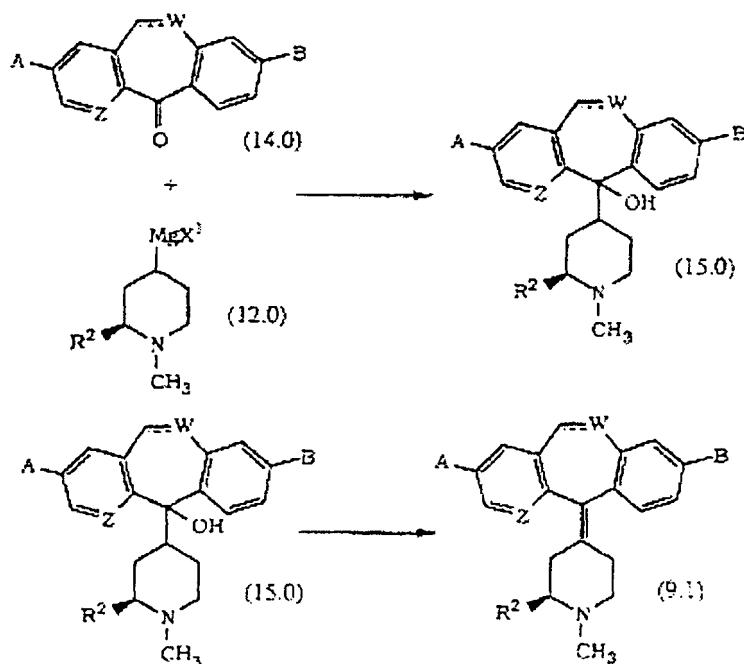


Los compuestos de la fórmula (9.1) es decir, un compuesto que tiene la fórmula (9.0) en donde X es C, pueden prepararse en general por métodos tales como los descritos en la patente de EE.UU. N° 3.326.924 y en las Publicaciones Internacionales PCT WO/92/20681 y WO93/02081.



Los compuestos de la fórmula (9.1) pueden prepararse a partir de un reactivo de Grignard que tiene la fórmula (12.0) y una cetona que tiene la fórmula (14.0) en donde A, B, W y Z son tal como se definieron anteriormente a por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 5.

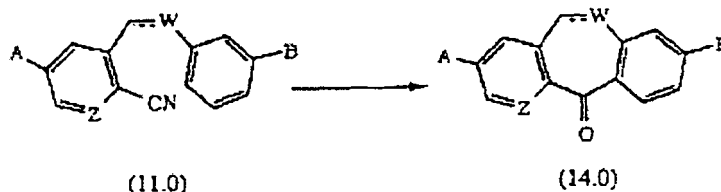
Esquema de Reacción 5



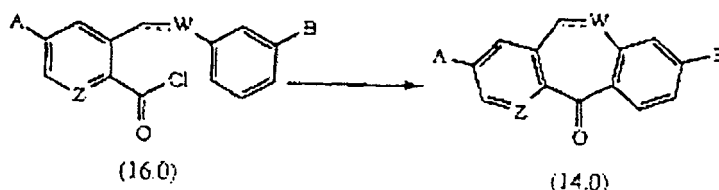
En el procedimiento del Esquema de Reacción 5, el reactivo de Grignard (12.0), se hace reaccionar con la cetona (14.0) para formar un compuesto de la fórmula (15.0). La reacción se lleva a cabo en general bajo condiciones anhidras en un disolvente inerte, tal como THF, Et₂O o tolueno, a una temperatura de 0° a 75°C con hidrólisis del compuesto intermedio resultante, usando típicamente un ácido acuoso, tal como HCl acuoso para formar el alcohol (15.0). Alternativamente, puede usarse otro reactivo órgano-metálico en lugar del reactivo de Grignard, tal como un reactivo de organolitio, (es decir, un compuesto que tiene la fórmula (12.0) en donde MgX¹ es reemplazado por Li).

El compuesto (15.0) se deshidrata por ejemplo, por tratamiento con un ácido tal como H₂SO₄, para formar un compuesto de fórmula (9.1).

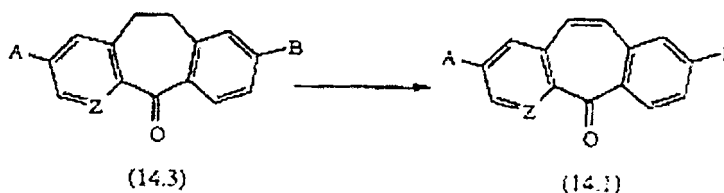
Las cetonas de la fórmula (14.0) son conocidas o pueden prepararse por los procedimientos descritos en *J. Med. Chem.* 4238 (1992), patente de EE.UU. N° 5.089.496, y en las Publicaciones PCT Internacionales WO92/20681 y WO93/02081. Por ejemplo, la ciclización intramolecular de un nitrilo de fórmula (11.0) tal como se define más adelante usando un ácido fuerte, tal como, CF₃SO₃H, a una temperatura de -15° a 100°C, para formar el compuesto intermedio de imina que se hidroliza con agua o con un ácido acuoso para formar la cetona (14.0).



Alternativamente, la acilación intramolecular de tipo Friedel-Crafts de un cloruro de ácido de fórmula (16.0) puede proporcionar también la cetona deseada de fórmula (14.0). La reacción puede llevarse a cabo bajo las condiciones de Friedel-Crafts usuales en un disolvente inerte y en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de aluminio.



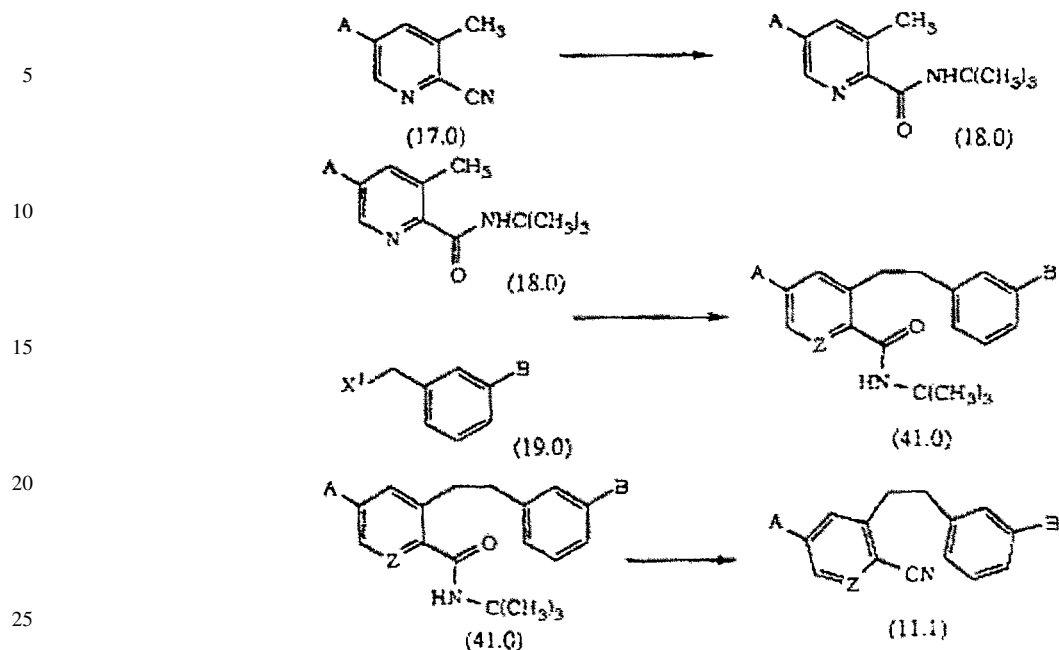
Las cetonas de la fórmula (14.1), es decir el compuesto de la fórmula (14.0) en donde W es CH, pueden prepararse por calentamiento de un compuesto que tiene la fórmula (14.3), es decir, un compuesto de fórmula (14.0) en donde W es CH₂ con SeO₂ en ácido acético.



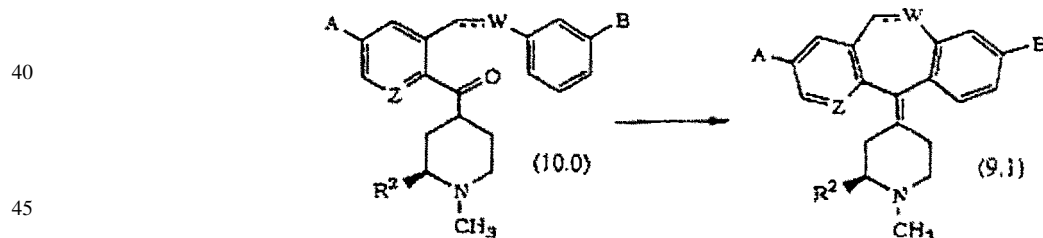
Los cloruros de ácidos de fórmula (16.0) pueden obtenerse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (11.0) al correspondiente ácido carboxílico típicamente por calentamiento con un ácido acuoso (por ejemplo, HCl acuoso), seguido por conversión del ácido al cloruro de ácido de (16.0) bajo condiciones estándares que son bien conocidas por los expertos en la técnica (por ejemplo, tratamientos con SOCl₂ o cloruro de oxalilo).

Los compuestos de la fórmula (11.1), es decir, los compuestos de la fórmula (11.0) en donde W es CH₂, son conocidos o pueden prepararse en general por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 6. De acuerdo con el procedimiento del Esquema de Reacción 6, una solución de un compuesto que tiene la fórmula (17.0), en donde A es tal como se definió anteriormente, en t-butanol se calienta en presencia de H₂SO₄ concentrado para formar la t-butilamida de fórmula (18.0). La t-butilamida (18.0) se hace reaccionar con un reactivo de alquil-litio, tal como n-butil-litio, a -100° hasta 0°C, preferiblemente a -60° a -20°C y luego se trata con NaBr con un haluro de bencilo que tiene la fórmula (19.0), en donde X¹ es Cl, Br o I, y B tal como se definió anteriormente, para formar un compuesto que tiene la fórmula (41.0). El compuesto (41.0) se trata con POCl₃, en un disolvente adecuado, tal como tolueno a 30° hasta 120°C, preferiblemente a reflujo para formar el compuesto (11.1).

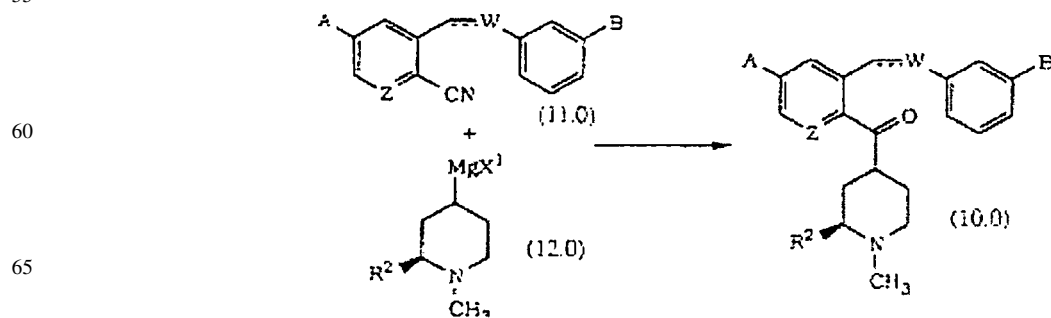
Esquema de Reacción 6



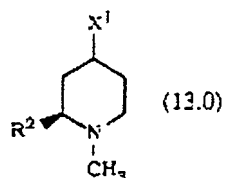
Los compuestos de la fórmula (9.1) pueden prepararse también por ciclización de una cetona que tiene la fórmula (10.0) en donde R², A, B, Z y W son tal como se han definido anteriormente. La ciclización se lleva a cabo por tratamiento del compuesto (10.0) con un superácido, tal como HF/BF₃, CF₃SO₃H o CH₃SO₃H/BF₃. La acción puede llevarse a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como CH₂Cl₂. Cuando se usa HF/BF₃ para la ciclización, la reacción se lleva generalmente a cabo a -60° hasta 10°C preferiblemente a -50° a 5°C, y el tiempo de reacción se controla para minimizar las reacciones secundarias causadas por la reacción de HF con el producto (9.1). Cuando el superácido es CF₃SO₃H, la reacción se lleva a cabo típicamente a 25° hasta 150°C, preferiblemente a 40° a 120°C. Generalmente se usa un exceso de superácido, típicamente 1,5 equivalentes a 30 equivalentes.



Los compuestos de la fórmula (10.0) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (11.0), en donde A, B, Z, y W son tal como se han definido anteriormente con un reactivo de Grignard que tiene la fórmula (12.0), en donde X^I es Cl, Br y R² es tal como se han definido anteriormente. La reacción se lleva a cabo generalmente bajo condiciones anhidras en un disolvente inerte, tal como THF, Et₂O o tolueno, a una temperatura de 0° a 75°C, con hidrólisis del compuesto intermedio resultante, usando típicamente un ácido acuoso, tal como HCl acuoso para formar la cetona (10.0). Alternativamente, puede usarse otro reactivo órgano-metálico en lugar del reactivo de Grignard, tal como un reactivo de organolitio.



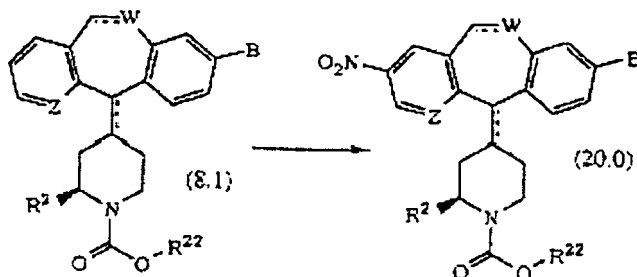
El reactivo de Grignard (12.0) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto halo (13.0), en donde X^1 es Cl, Br ó I, y R^2 es tal como se ha definido anteriormente, usando Mg metálico por procedimientos estándares que son conocidos en la técnica. De manera similar los compuestos de organolitio análogos pueden prepararse a partir de los haluros (13.0) por métodos estándares, por ejemplo, por transmetalación usando un compuesto de alquil-litio tal como t-butil-litio.



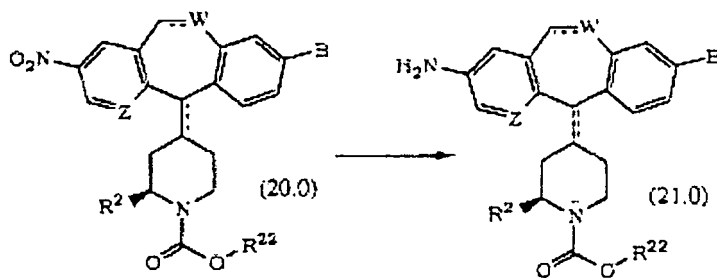
Las aminas de las fórmulas (2.5), en donde X^2 es Br o I, (es decir, las aminas de la fórmula (2.0) en donde A es Br ó I, y X es CH o C), pueden prepararse por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 7.

Esquema de Reacción 7

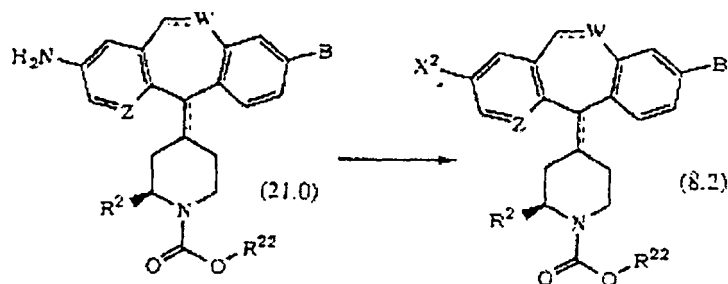
Etapas A:



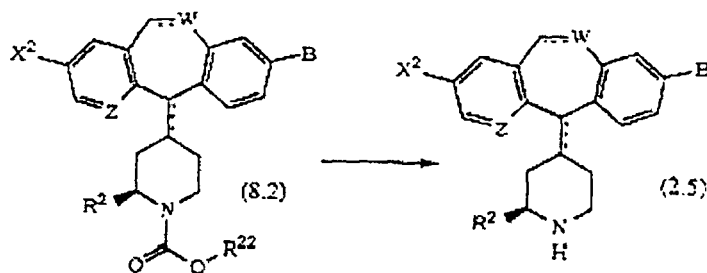
Etapas B:



Etapas C:



Etapa D:



En la etapa A del Esquema de Reacción 7, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (8.1), es decir, un compuesto de fórmula (8.0) en donde A es H, con un nitrato de tetraalquilamonio, tal como nitrato de tetrabutilamonio, y TFAA en un disolvente adecuado, tal como CH_2Cl_2 a -30° a 20°C preferiblemente a aproximadamente 0°C , para formar un compuesto de fórmula (20.0), en donde R^{22} , B, W, Z y R^2 son tal como se han definido anteriormente.

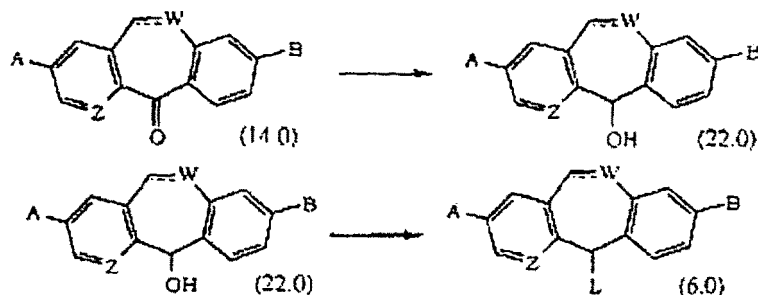
En la etapa B, el compuesto (20.0) se calienta con un agente reductor adecuado, tal como una combinación de Fe y CaCl_2 , en un disolvente polar, tal como un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente, EtOH, a una temperatura de 40° a 100° , preferiblemente de 50° a 80°C , para formar un compuesto de fórmula (21.0) en donde R^{22} , B, W, Z y R^2 son tal como se han definido anteriormente.

En la etapa C, el compuesto (21.0) se convierte en el haluro (8.2), en donde X^2 es Br ó I, y R^{22} , B, W, Z y R^2 son tales como se han definido anteriormente. Para formar un compuesto de fórmula (8.2) en donde X^2 es Br, el compuesto (21.0) se trata con Br_2 y HBr a una temperatura de -30° a 15°C , preferiblemente a -10° hasta 10°C , para formar el bromuro, (es decir, un compuesto (8.2) en donde X^2 es Br). Para preparar un compuesto de fórmula (8.2) en donde X^2 es I, el compuesto (21.0) se trata con I_2 en un disolvente adecuado, tal como benceno a una temperatura de 30° a 100°C , preferiblemente 50° a 70°C , para formar el yoduro, (es decir, un compuesto (8.2) en donde X^2 es I).

En la etapa D, la amina (8.2) se hidroliza sustancialmente por el mismo procedimiento descrito anteriormente para los compuestos (8.0) y (7.0), a fin de obtener una amina (2.5).

Los compuestos de la fórmula (6.0) pueden prepararse a partir de las cetonas de la fórmula (14.0) por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 8.

Esquema de Reacción 8



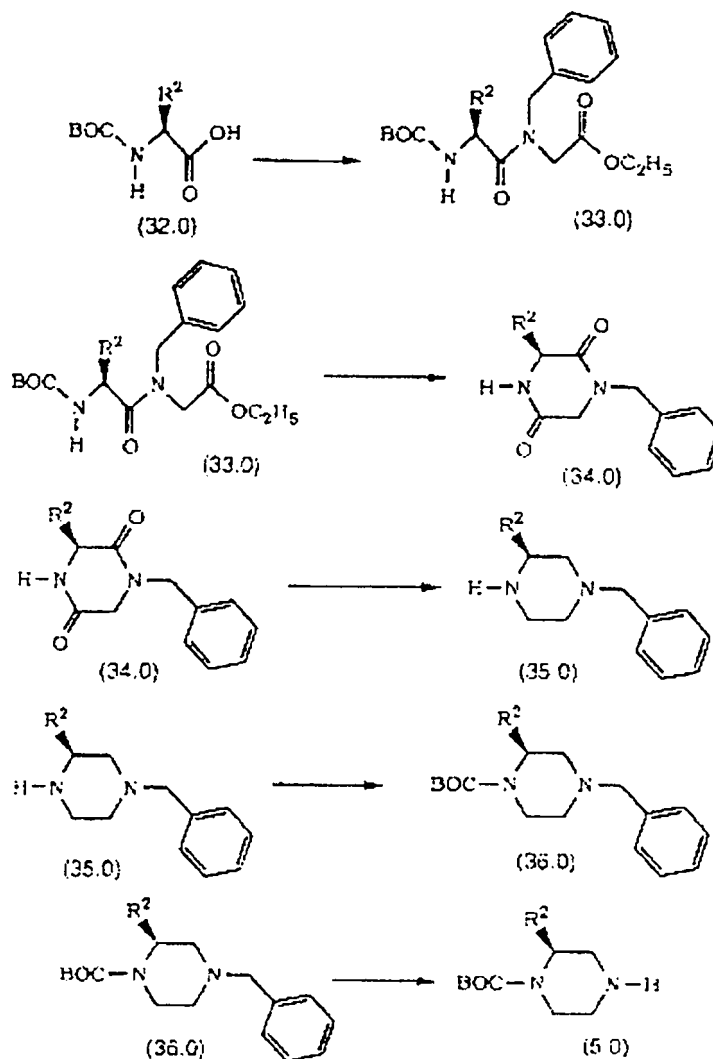
En el procedimiento del Esquema de Reacción 8, la cetona (14.0) se reduce usando un agente reductor hidruro, preferiblemente LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 o NaCNBH_3 , en un disolvente adecuado, tal como THF, Et_2O o un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ a una temperatura de -80° a 80°C , preferiblemente a -40° a 60°C , seleccionándose la temperatura y el disolvente usado de acuerdo con el agente reductor particular empleado, para formar el alcohol (22.0). En general, se emplean hidruros de boro, tales como NaBH_4 y NaCNBH_3 junto con disolventes de tipo alcohol a una temperatura de 0° a 50°C , mientras que los hidruros de aluminio más reactivos, tales como LiAlH_4 se emplean en disolventes tales como THF o Et_2O a una temperatura de -40° a 60°C .

El alcohol (22.0) se convierte en un compuesto de fórmula (6.0). Para preparar los compuestos de la fórmula (6.0) en donde L es halo, el alcohol (22.0) se hace reaccionar con un agente halogenante, tal como PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 , SOCl_2 , SOBr_2 , I_2 , PBr_3 , PBr_5 o con una combinación de Ph_3P y bien I_2 ó bien Br_2 . Para preparar los compuestos de fórmula (6.0) en donde L es un grupo de la fórmula $-\text{OC}(\text{O})\text{-R}^{40}$ o $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{22}$, se hace reaccionar el alcohol (22.0) con un cloruro de ácido que tiene la fórmula $\text{R}^{40}\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ o con un anhídrido de la fórmula $\text{R}^{40}\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{40}$ o con cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula $\text{R}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}$, respectivamente, en presencia de una base, preferiblemente una base amínica terciaria.

Los compuestos de la fórmula (5.0) pueden prepararse sustancialmente por los mismos métodos descritos en la Publicación Internacional PCT WO 95/00497.

El Esquema de Reacción 12 describe la síntesis de piperazinas 2-sustituidas en donde R^2 es H, alquilo, alquenoilo o alquinilo, así como también la síntesis de piperazinas 2-sustituidas en donde R^2 es alquilo, alquenoilo o alquinilo que están sustituidos con los grupos sustituyentes 1), 2), 3), 5), 6) y 4), en donde $t = 0$, como se han definido anteriormente, con la excepción de que R^6 y R^7 no pueden ser un grupo que está sustituido con $-C(O)R^{14}$ o $-SO_2R^{14}$.

Esquema de Reacción 12



En el Esquema 12, los aminoácidos de partida (32.0) protegidos con BOC pueden obtenerse en el comercio o pueden prepararse por procedimientos que son bien conocidos en la técnica. Los aminoácidos (32.0) pueden acoplarse a éster etílico de N-bencilglicina usando un agente de acoplamiento tal como DCC o DEC en un disolvente adecuado, (por ejemplo, DMF, $CHCl_3$ ó CH_2Cl_2) para producir un compuesto de fórmula (33.0). En general, esta reacción se lleva a cabo a 0° a $35^\circ C$, preferiblemente a aproximadamente $25^\circ C$.

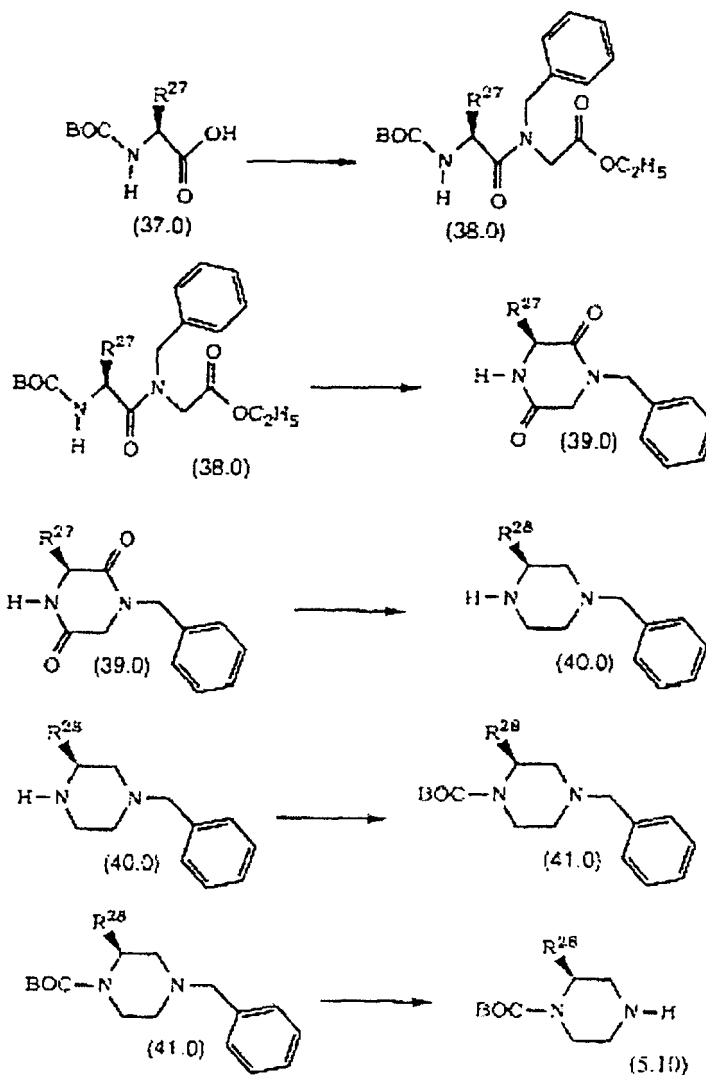
El grupo protector BOC del compuesto (33.0) se hidroliza por métodos estándares, tales como por tratamiento con un ácido, preferiblemente TFA ó HCl, en un disolvente adecuado, tal como $CHCl_3$ o dioxano a 0° a $50^\circ C$, preferiblemente a aproximadamente $25^\circ C$ y el dipéptido desprotegido se cicla por tratamiento con una base para producir el compuesto de fórmula (34.0).

El compuesto (34.0) se reduce usando un agente reductor hidruro, preferiblemente $LiAlH_4$ en Et_2O o THF para dar una piperazina de la fórmula (35.0). La piperazina (35.0) se protege con un grupo BOC por procedimientos que son bien conocidos en la técnica para obtener el compuesto de fórmula (36.0).

El grupo N-bencil del compuesto (36.0) se elimina por hidrogenación catalítica (por ejemplo, usando Pd/C e hidrógeno gaseoso bajo presión de 0,07 a 7 kg/cm^2 , preferiblemente a aproximadamente $4,2 \text{ kg/cm}^2$, para obtener el compuesto de fórmula (5.0).

Los compuestos de fórmula 5.0, en donde R^2 representa alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con los grupos sustituyentes 1), 3), 5) ó 4), en donde $t = 0$, en donde R^6 ó R^7 están sustituidos con $-C(O)-R^{14}$ o $-S(O)_2R^{14}$ se preparan de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 13. Los compuestos de la fórmula 5.0 en donde R^2 representa $-C(O)NR^6R^7$ ó $-C(O)OR^6$ o en donde R^2 representa alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con un grupo 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) ó 4), en donde $t = 1$ ó 2, tal como se han definido anteriormente, se preparan también de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2.

Esquema de Reacción 13



En el Esquema de Reacción 13, los aminoácidos de partida de fórmula (37.0), en donde R^{27} es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con un grupo $-OH$ o con un grupo $-COOH$ (o su éster correspondiente) pueden obtenerse en el comercio o pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica. El compuesto (37.0) se hace reaccionar de acuerdo con los procedimientos descritos para las primeras cuatro etapas del Esquema de Reacción 12 con el fin de producir un compuesto de fórmula (40.0) en donde R^{28} es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con hidróxido.

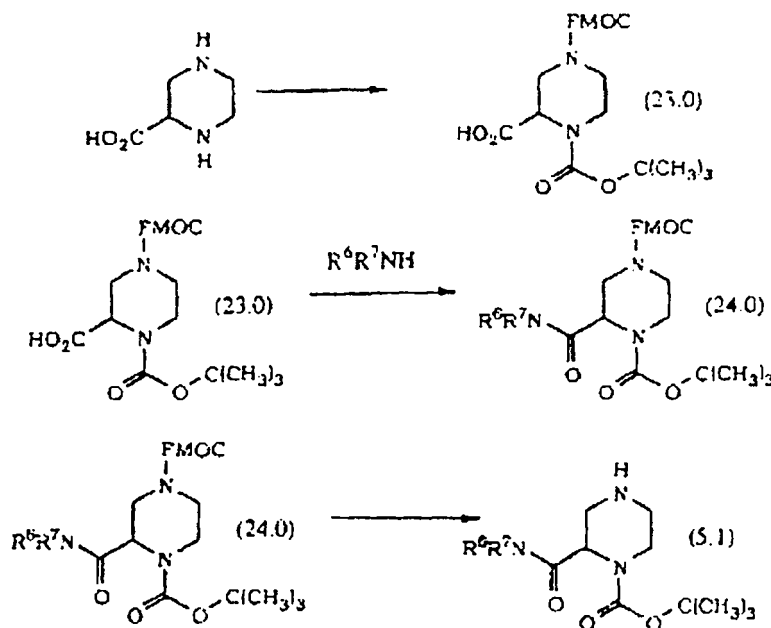
El compuesto (40.0) se protege luego con un grupo BOC y a continuación se desbencila de acuerdo con los procedimientos descritos para las etapas 5 y 6 del Esquema de Reacción 12 para producir un compuesto de fórmula (5.10), es decir un compuesto de fórmula (5.0) en donde R^2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con hidróxido.

Un compuesto de la fórmula (5.10) en donde R^{28} es $-CH_2OH$ puede oxidarse para producir el correspondiente grupo carboxilo, es decir, en donde R^2 es $-COOH$. Este grupo carboxilo puede ser luego esterificado para producir los compuestos en donde R^2 es $-C(O)OR^6$, o puede convertirse en una amida para producir compuestos en donde R^2 es $-C(O)NR^6R^7$ por procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

El grupo hidroxilo de R^{28} de un compuesto de la fórmula (5.10) puede convertirse en un grupo lábil, tal como cloro, mesilo o tosilato, por métodos bien conocidos en la técnica. El grupo lábil puede desplazarse luego por varios agentes nucleófilos, para producir otros compuestos de fórmula (5.0). Por ejemplo, la reacción con un reactivo órgano-metálico para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido por un sustituyente 1); un tiol para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido con 4) en donde $t = 0$; un reactivo de sulfenilo para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido con 4), en donde $t = 1$; un reactivo sulfinilo para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido con 4), en donde $t = 2$, o con un sustituyente 10); una amina para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido con 5); o un alcohol para producir un compuesto en donde R^2 está sustituido con 3). El grupo hidroxilo R^{28} del compuesto (5.10) también puede ser acilado, por ejemplo, con un compuesto de cloroformiato adecuado, para producir un compuesto (5.0) en donde R^2 está sustituido con 8) ó 9), respectivamente; o alquilado para producir un compuesto (5.0) en donde R^2 está sustituido con 3). Cuando R^{28} es alquilo que tiene más de un átomo de carbono, o alqueno o alquino, el grupo hidroxilo puede oxidarse, tal como se indicó anteriormente para producir el correspondiente grupo carboxilo (es decir, el sustituyente 13) en donde R^6 es H. Este grupo carboxilo puede esterificarse para producir compuestos en donde el sustituyente 13) es $-C(O)OR^6$, en donde R^6 es distinto de H, o puede convertirse en las amidas para producir R^2 con un sustituyente 12), por procedimientos bien conocidos en la técnica. Cuando se desplaza el grupo lábil por una amina (por ejemplo, HNR^6R^7) para producir un sustituyente 5) tal como se describió anteriormente, para los sustituyentes en los cuales por lo menos uno de R^6 ó R^7 es H, el sustituyente 5) de la amina resultante puede convertirse subsiguientemente en R^2 sustituido con 6), 7) ú 11) haciéndolo reaccionar con un haluro de acilo, un haluro de carbonilo o un haluro de sulfonilo, respectivamente, por procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (5.1), (es decir racematos de los compuestos de la fórmula (5.0), en donde R^2 es $-C(O)NR^6R^7$), pueden prepararse a partir de ácido 2-piperazincarboxílico por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 9.

Esquema de Reacción 9



En el procedimiento del Esquema de Reacción 9 el ácido 2-piperazincarboxílico se trata con Fmoc-C en presencia de una base hidróxido, preferiblemente NaOH ó KOH, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de dioxano y agua, luego con BOC-ON bajo sustancialmente las mismas condiciones para formar el compuesto protegido diferencialmente (23.0).

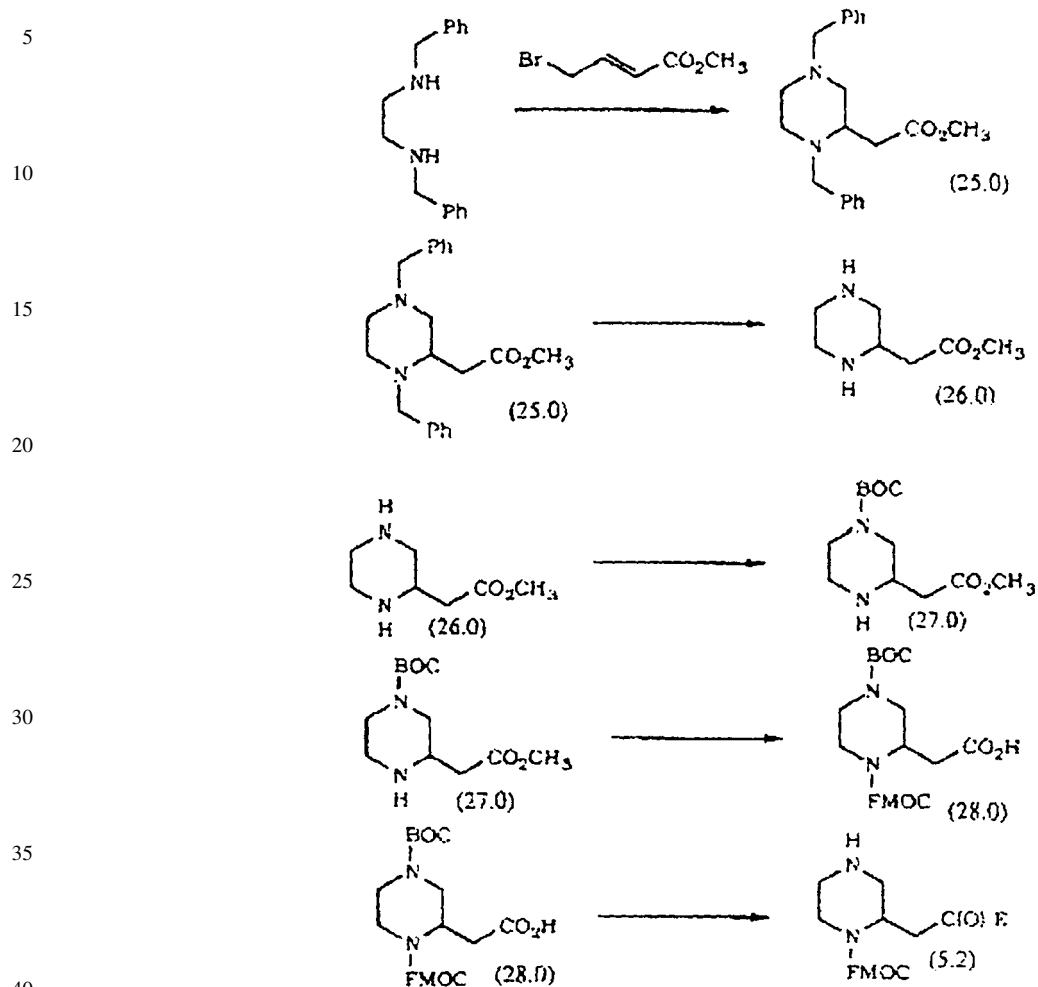
El compuesto (23.0) se hace reaccionar con una amina de la fórmula R^6R^7NH , en donde R^6 y R^7 son tal como se han definido anteriormente, en presencia de DEC o DCC en un disolvente adecuado, tal como DMF o CH_2Cl_2 .

El compuesto (24.0) se desprotege selectivamente tratándolo con TBAF o piperidina en un disolvente adecuado, tal como DMF, para formar un compuesto de la fórmula (5.1).

Los compuestos de la fórmula (5.2), en donde E es $-OR^6$ o $-NR^6R^7$, (es decir, racematos de los compuestos de la fórmula (5.0) en donde R^2 es un grupo metilo sustituido con un grupo de la fórmula $-C(O)OR^6$ o $-C(O)NR^6R^7$) pueden prepararse por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 10.

ES 2 288 302 T3

Esquema de Reacción 10



En el procedimiento del Esquema de Reacción 10, se hace reaccionar N,N'-dibenciletilendiamina con 4-bromocrotonato de metilo y con una base amínica terciaria tal como Et₃N, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, para formar el derivado de N,N'-dibencilpiperazina (25.0).

El compuesto (25.0) se hidrogena con un catalizador, tal como Pd/C, para formar un derivado de piperazina (26.0). El grupo 4-amino del compuesto (26.0) se protege luego con un grupo protector de amina adecuado, tal como un grupo BOC para formar el compuesto (27.0).

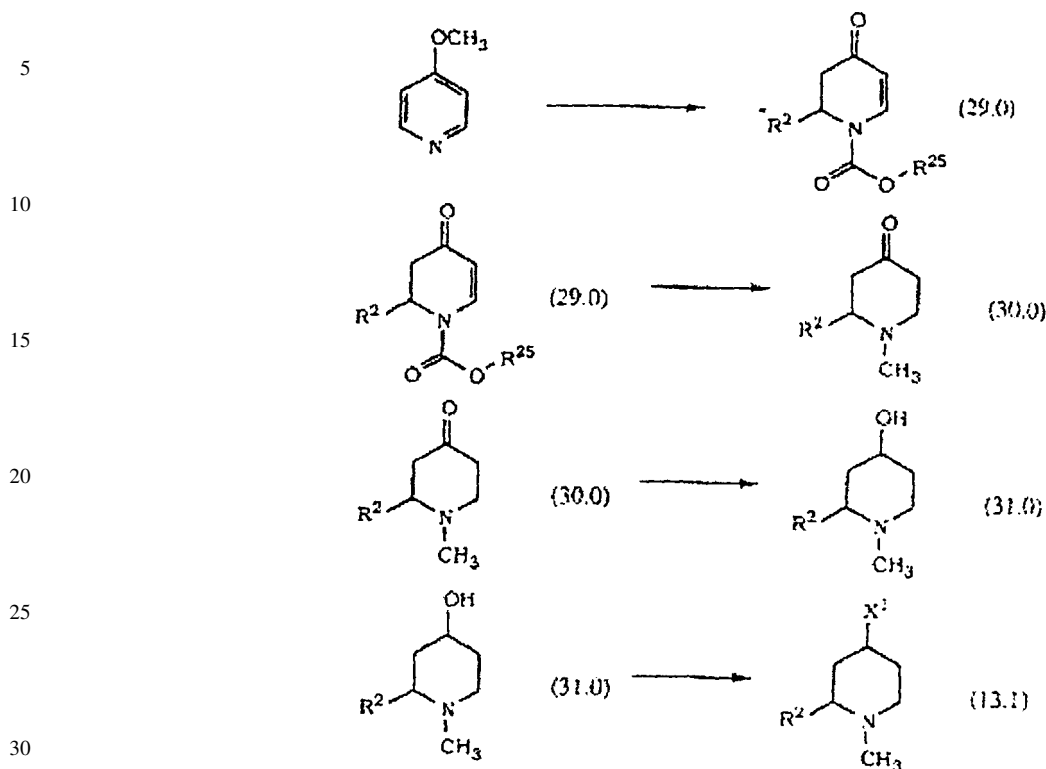
El compuesto (27.0) se hidroliza usando una base hidróxido, tal como NaOH ó KOH, y el grupo amino libre se protege como el derivado Fmoc usando Fmoc-Cl para formar el compuesto (28.0).

El compuesto (28.0) se hace reaccionar con una amina que tiene la fórmula R⁶R⁷NH usando un agente de acoplamiento, tal como DEC, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ o DMF, luego se desprotege usando TBAF en DMF para formar un compuesto que tiene la fórmula (5.2), en donde E es -NR⁶R⁷. Alternativamente, el compuesto (28.0) se esterifica por la reacción con fluoruro cianúrico en presencia de una base amínica terciaria para formar un fluoruro de ácido que se hace reaccionar con un alcohol que tiene la fórmula R⁶OH, y luego se desprotege por tratamiento con TBAF o con piperidina en DMF para formar un compuesto que tiene la fórmula (5.2) en donde E es -OR⁶.

Los compuestos de haluro de la fórmula (13.0) pueden prepararse como racematos (13.1), en donde X¹ y R² son tal como se han definido anteriormente, [excepto los compuestos en donde R² es alquilo, alqueno o alquino sustituido con un sustituyente seleccionado de 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13) ó 4), en donde t = 1 ó 2] por el procedimiento que se muestra en el Esquema de Reacción 11.

ES 2 288 302 T3

Esquema de Reacción 11

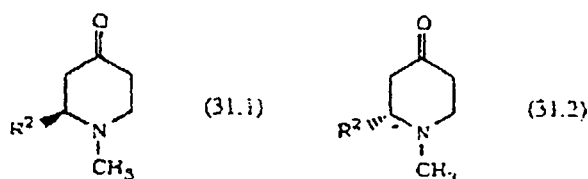


En el procedimiento del Esquema de Reacción 11, se hace reaccionar 4-metoxipiridina con un reactivo de Grignard de la fórmula R^2MgX^1 , en donde R^2 y X^1 son tal como se han definido anteriormente, o alternatively con un compuesto de organolitio de la fórmula R^2Li , en donde R^2 es tal como se ha definido anteriormente, y con un cloroformiato que tiene la fórmula $R^{25}OC(O)Cl$, en donde R^{25} es fenilo o bencilo, para formar un compuesto de la fórmula (29.0), en donde R^2 y R^{25} son tal como se han definido anteriormente. Las reacciones se llevan a cabo sustancialmente por los mismos procedimientos descritos en *Comins, et al., Tet. Lett.*, 27, (38), 4549-4552 (1986).

El compuesto (29.0) se convierte en un compuesto que tiene la fórmula (30.0). Para los compuestos de la fórmula (29.0) en donde R^{25} es bencilo, esta transformación comprende la hidrogenación del compuesto (29.0) usando un catalizador adecuado, tal como Pd/C, seguido por N-metilación usando un agente metilante adecuado, tal como yoduro de metilo, en presencia de una base, tal como NaH, para formar el compuesto (30.0). Los compuestos de la fórmula (29.0) en donde R^{25} es fenilo se convierten por hidrólisis del carbamato de fenilo usando ácido acuoso o bien una base para formar la amina libre, la cual se metila, por ejemplo, usando yoduro de metilo y NaH, y luego se reduce, por ejemplo, por hidrogenación usando un catalizador adecuado, tal como Pd/C, para formar el compuesto (30.0).

El compuesto (30.0) se reduce usando un agente reductor de hidruro, tal como $NaBH_4$ o $NaCNBH_3$ para formar el alcohol (31.0). El alcohol (31.0) se convierte luego en el haluro (13.1) por tratamiento con un agente halogenante, tal como PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$, $SOCl_2$, $SOBr_2$, I_2 , PBr_3 , PBr_5 o con una combinación de Ph_3P y o bien I_2 ó Br_2 .

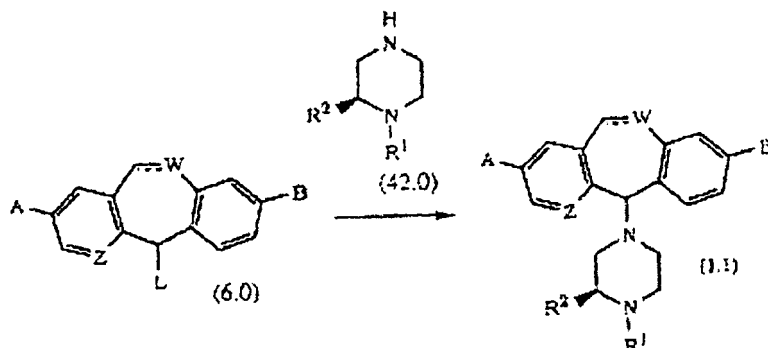
Los compuestos ópticamente activos de la fórmula (13.0) pueden prepararse sustancialmente por el mismo procedimiento descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula (13.1) llevando a cabo en el procedimiento una etapa de resolución en un compuesto intermedio adecuado. Por ejemplo, la resolución de un compuesto de la fórmula (30.0) usando un agente de resolución adecuado, tal como un ácido quiral, proporcionaría compuestos de la fórmula (31.1) y (31.2), en donde R^2 es tal como se ha definido anteriormente. El compuesto (31.1) podría ser luego transportado a través de las etapas restantes del Esquema de Reacción 11 para formar un compuesto de la fórmula (13.0).



Los compuestos de la fórmula (17.0) y (19.0) son conocidos en la técnica o pueden prepararse fácilmente por métodos estándares.

Un método alternativo para preparar los compuestos de la fórmula (1.1), es decir los compuestos de la fórmula (I) en donde X es N, se muestran en el Esquema de Reacción 14.

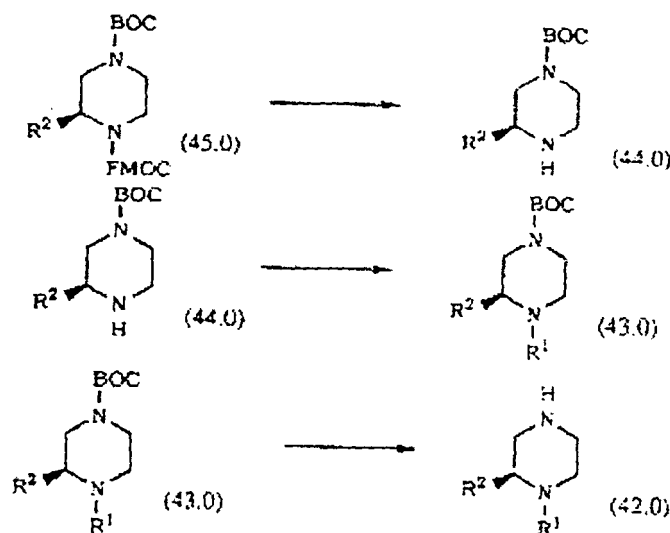
Esquema de Reacción 14



En el Esquema de Reacción 14, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (6.0) con un compuesto de la fórmula (42.0) en donde R¹ y R² son tal como se han definido anteriormente para dar el compuesto (I), en un disolvente adecuado, tal como THF en presencia de una base, tal como una base amínica terciaria o DBU prefiriéndose DBU para formar un compuesto de la fórmula (1.1).

Los compuestos de la fórmula (42.0) se preparan tal como se muestra en el Esquema de Reacción 15.

Esquema de Reacción 15

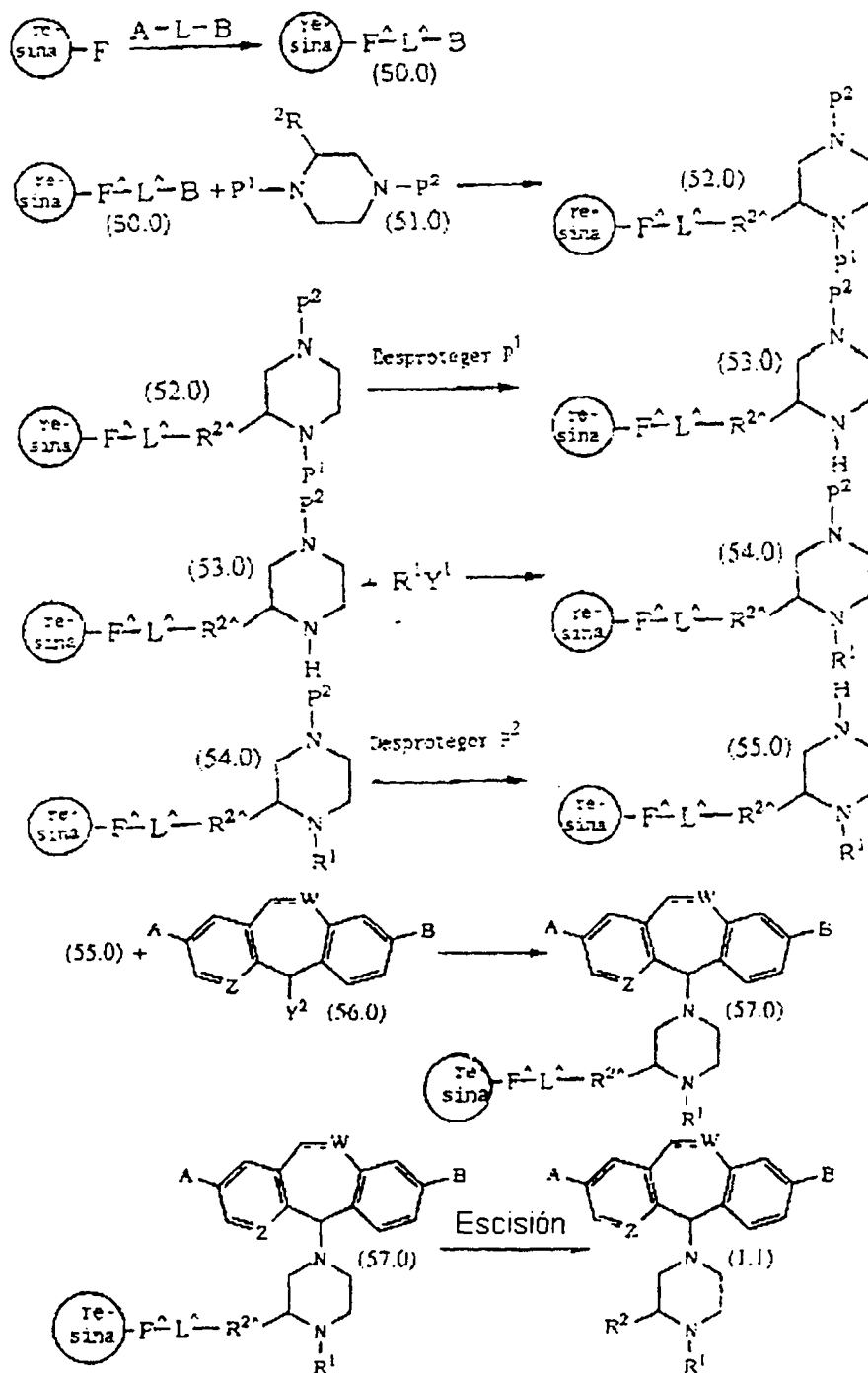


En el Esquema de Reacción 15, el compuesto (45.0), en donde R² es tal como se ha definido anteriormente para el compuesto (I), el grupo protector FMOC se desprotege selectivamente, por ejemplo, por reacción con TBAF o con piperidina en un disolvente adecuado, tal como DMF para formar un compuesto de la fórmula (44.0), que luego se convierte en un compuesto de fórmula (43.0) sustancialmente por los mismos métodos que se han descrito precedentemente para la conversión de los compuestos de la fórmula (2.0) en los compuestos de la fórmula (I). El compuesto (43.0) se desprotege a continuación, por ejemplo, por reacción con un ácido tal como TFA, en un disolvente adecuado, tal como CH₂Cl₂ para formar un compuesto de la fórmula (42.0).

Los compuestos de la fórmula (45.0) pueden prepararse sustancialmente por los mismos procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula (24.0), (28.0), cambiando el orden en el que se aplican los grupos protectores BOC y FMOC, o por procedimientos similares a los descritos anteriormente para preparar los compuestos de la fórmula (5.0) añadiendo, si es necesario, etapas adicionales de protección/desprotección.

Puede prepararse una quimioteca combinatoria codificada de los compuestos de la fórmula (I), en donde X es N y R² tiene un grupo funcional adecuado usando métodos combinatorios en una fase sólida, tal como se describió WO 94/08051 (publicada Abril 14, 1994) y puede prepararse de acuerdo con lo descrito en el Esquema de Reacción 16 que se da a continuación.

Esquema de Reacción 16



En el Esquema de Reacción 16, se selecciona una resina, por ejemplo, (resina)-F, que contiene un grupo funcional (-F) que puede acoplarse o formar enlaces covalentes con un acoplador adecuado, (A-L-B). Los grupos funcionales adecuados (-F) incluyen aminas primarias y secundarias, hidroxilo, tiol, ácido carboxílico, haluro y similares. El fragmento enlazador (A-L-B) puede ser cualquier compuesto que tenga (a) un grupo funcional complementario "A-", (por ejemplo, amina, hidroxilo, tiol, ácido carboxílico, haluro y similares) que pueden acoplarse o formar un enlace covalente con la (resina)-F; (b) un grupo funcional "B" (por ejemplo, hidroxilo, amina primaria o secundaria, tiol, ácido carboxílico y similares) capaz de formar un enlace covalente con un grupo funcional adecuado, en R^2 de una piperazina N-protegida sustituida (51.0), tal como una amida o un grupo de ácido carboxílico en R^2 ; y (c) una porción orgánica o inorgánica "L" que es capaz de tener ligados a la misma, los grupos funcionales "A" y "B". Los fragmentos enlazadores representativos incluyen, pero sin limitación ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico y 4-(hidroximetil)fenol. El fragmento enlazador puede acoplarse a (resina)-F en un disolvente adecuado, (por ejemplo, DCM o metanol), opcionalmente en presencia de un catalizador que es adecuado, para la reacción de acoplamiento particular.

Los reactivos y las condiciones de reacción para proteger y desproteger los compuestos son bien conocidos, tal como se describió, por ejemplo, en T. W. Greene y P. Wuts., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley Interscience, N. Y. 1991, 473 páginas. Además de tener un grupo funcional adecuado, en su grupo R², la piperazina (51.0) tiene grupos protectores, P¹ y P² ortogonales entre sí y con el fragmento enlazador. Los grupos protectores adecuados incluyen pero sin limitación, BOC, FMOC, CBZ, aliloxicarbonilo, (ALLOC), bencilo, o nitrofenilo y similares. La resina/fragmento enlazador (50.0) puede acoplarse con la piperazina N-prottegida (51.0) en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, para la reacción de acoplamiento particular para dar la piperazina acoplada (52.0). El símbolo “^” en restos tales como R^{2^}, F^ y L^ indican que por lo menos un grupo funcional en este resto está unido covalentemente a otro grupo funcional.

El grupo protector P¹ puede eliminarse por tratamiento con un procedimiento o un agente de desprotección adecuado, incluyendo pero sin limitación, TFA, piperidina, hidrogenólisis, fotólisis y similares para dar piperazina parcialmente desprotegida (53.0). La piperazina (53.0) puede luego reaccionar con el compuesto R¹Y¹, en donde R¹ es tal como se definió precedentemente e Y¹ es un grupo lábil adecuado, en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, para la reacción particular, para obtener la piperazina parcialmente protegida (54.0). El compuesto (54.0) puede desprotegerse tal como se describió anteriormente para dar el compuesto desprotegido (55.0). El compuesto (55.0) puede alquilarse con el compuesto (56.0), en donde A, B, W y Z son tal como se definieron para la fórmula (I) e Y² es un grupo lábil para dar el compuesto (57.0).

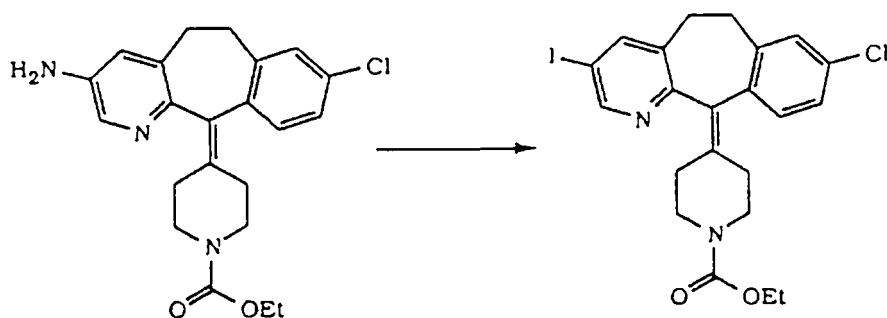
El compuesto (1.1) puede prepararse escindiendo el acoplamiento entre el fragmento enlazador y R^{2^} usando un reactivo adecuado, o procedimientos adecuados para el acoplamiento del enlace particular, por ejemplo fotólisis, acidólisis, hidrólisis y similares.

En los procedimientos precedentes, algunas veces es conveniente y/o necesario proteger algunos grupos R¹ y R² durante las reacciones. Los grupos protectores estándares son operables tal como fue descrito en Greene, T. W. “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, John Wiley & Sons, Nueva York, 1981. Por ejemplo, véanse los grupos indicados en la Tabla 1 en la página 60 de WO 95/10516 (publicada el 20 de abril de 1995).

Los compuestos que son útiles en esta invención pueden prepararse por métodos análogos a los descritos anteriormente, así como por métodos análogos a los descritos en WO 95/10516, y por métodos análogos a los descritos en los ejemplos que siguen. En los siguientes Ejemplos, los de números 32, 32A, 32B, 32C, 34, 40-48 y 54-302 ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención.

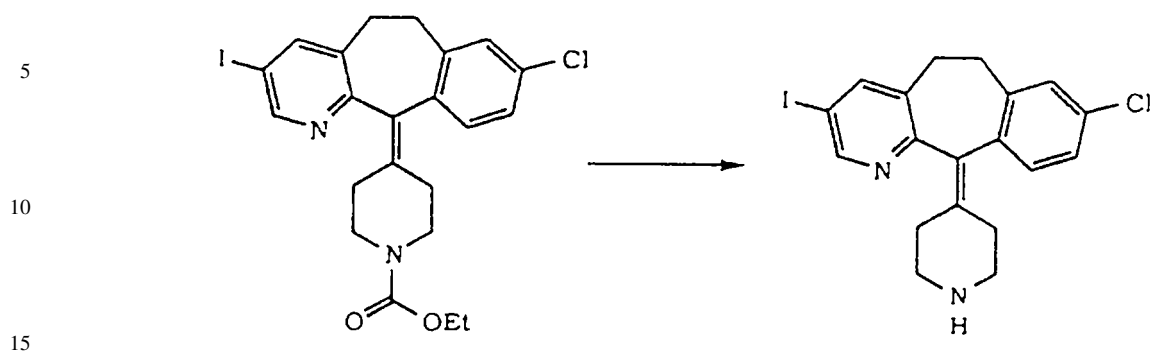
Ejemplo preparativo 1

Etapa A



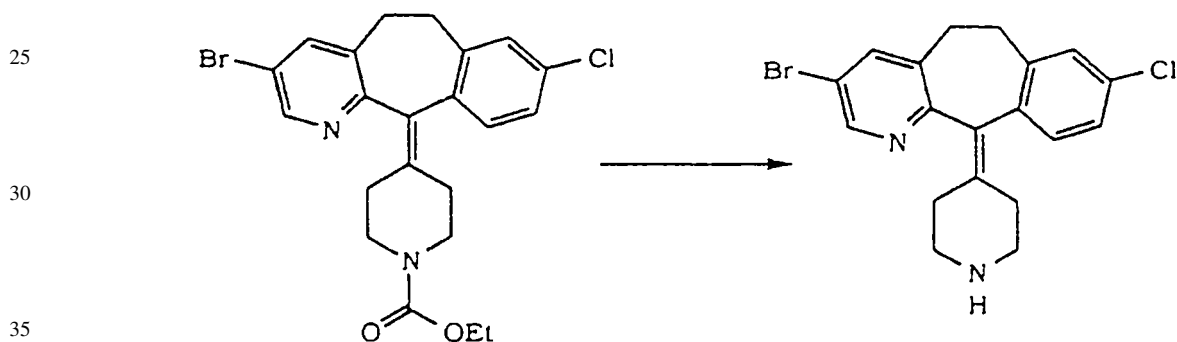
Se combinaron 6 g (15,11 mmol) del compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 47B, del documento WO 95/10516, y benceno y se añadieron 2,3 g (9,06 mmol) de yodo. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y luego se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHSO₃ al 5% (acuoso) (3 x 80 ml), luego con NaOH 1M (acuoso) (2 x 80 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se concentró hasta obtener un residuo que se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 30%/hexanos) obteniéndose 3,2 g (rendimiento del 42%) del compuesto de yodo. MS, MH⁺ = 509.

Etapa B



El producto de la Etapa A se hidrolizó sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 358, Etapa A, del documento WO 95/10516, obteniéndose el producto de yodoamina con un rendimiento del 89%.

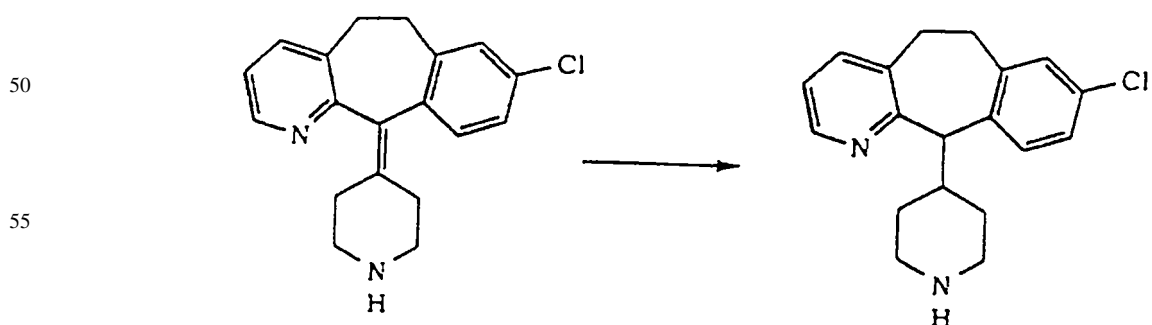
Ejemplo preparativo 2



El producto del Ejemplo Preparativo 47, Etapa C, del documento WO 95/10516, (2,42 g) se hidrolizó sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 358, Etapa A, del documento WO 95/10516, obteniéndose 1,39 g (rendimiento del 69%) del producto de bromoamina.

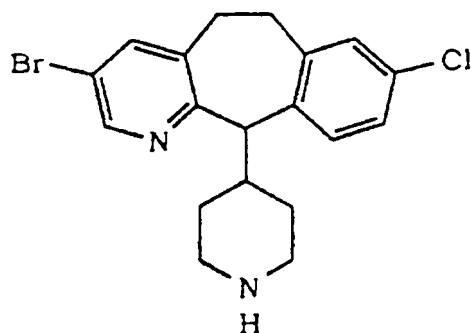
Ejemplo preparativo 3

Etapa A

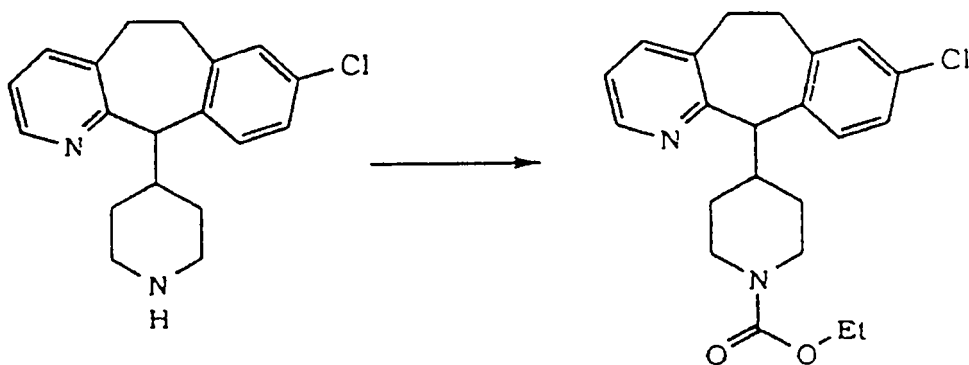


Se combinaron 82,0 g (0,26 mol) del producto del Ejemplo Preparativo 1, Etapa G, del documento WO 95/10516, y 1 litro de tolueno, y luego se añadieron 20,06 g (0,53 mol) de LiAlH_4 y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió ~1 litro de Et_2O , seguido por adición gota a gota de Na_2SO_4 saturado (acuoso) hasta que se formó un precipitado. Se filtró y se agitó el filtrado sobre MgSO_4 durante 30 minutos, y luego se concentró a vacío obteniéndose el compuesto con un rendimiento del 83%. Espectrografía de masa: $\text{MH}^+ = 313$.

Ejemplo preparativo 4

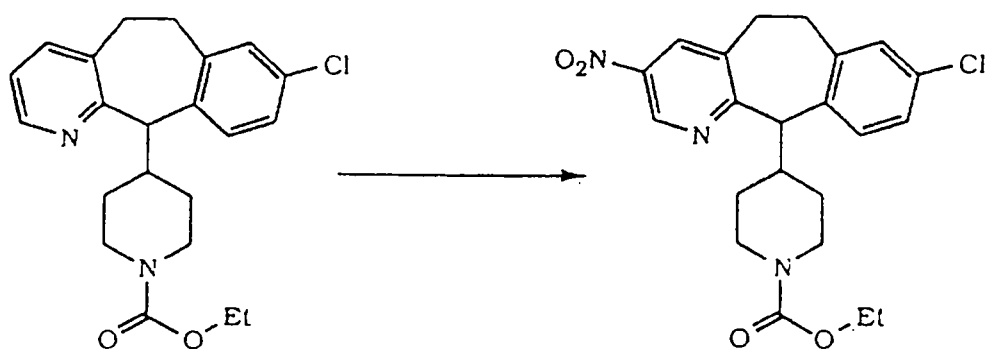


Etapa A



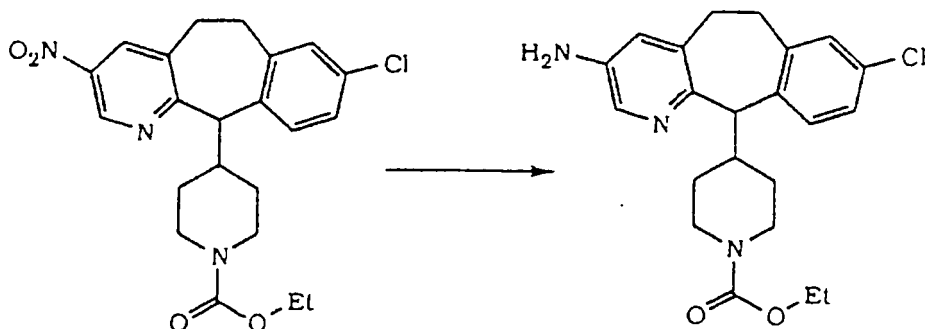
Se combinaron 24,32 g (74,9 mmol) del producto del Ejemplo Preparativo 3, Etapa A, 500 ml de tolueno, 83 ml de Et_3N y 65,9 ml de cloroformiato de etilo y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió hasta 25°C , se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto sobre MgSO_4 , se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 50%/hexano) obteniéndose 15 g del compuesto. MS: $\text{MH}^+ = 385$.

Etapa B



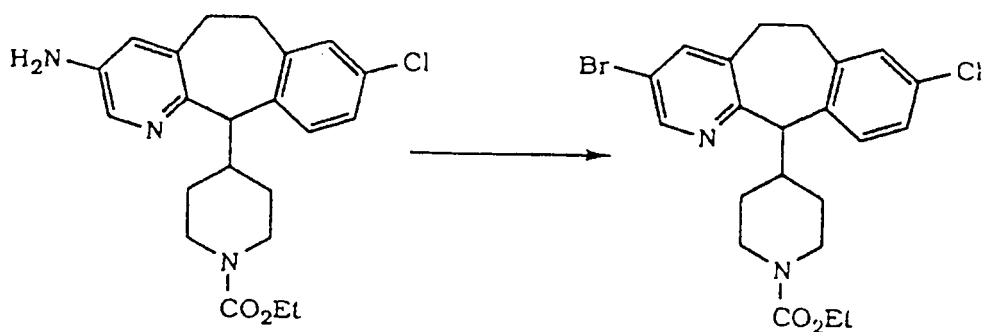
Se disolvieron 3,2 g (10,51 mmol) de nitrato de tetra-n-butilamonio en 25 ml de CH_2Cl_2 y se añadieron 2,2 g (10,51 mmol, 1,5 ml) de TFAA. Se enfrió hasta 0°C y se añadió la mezcla (a través de una cánula) a una solución de 3,68 g (9,56 mmol) del producto de la Etapa A en 50 ml de CH_2Cl_2 a 0°C y luego se agitó a 0°C durante 3 horas. La mezcla se dejó calentar hasta 25°C mientras se agitó durante una noche, luego se extrajo con NaHCO_3 saturado (acuoso) y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 30%/hexano) obteniéndose 1,2 g del compuesto. MS: $\text{MH}^+ = 430$.

Etapa C



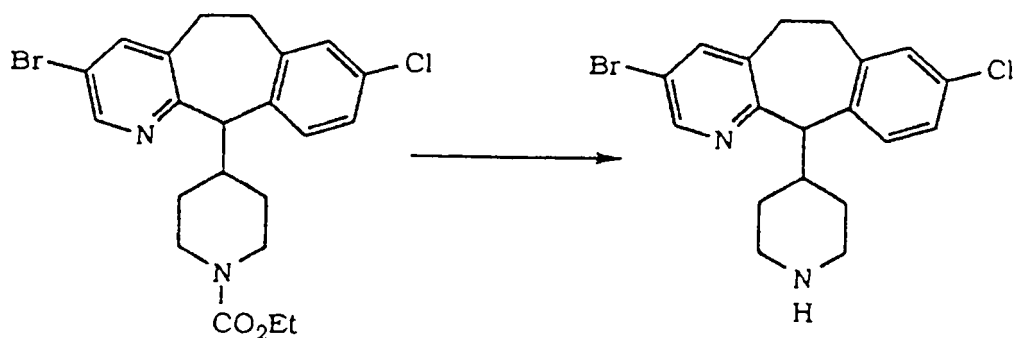
Se combinaron 2,0 g (4,7 mmol) del producto de la Etapa B y 150 ml de EtOH al 85% (acuoso), se añadieron 2,4 g (42 mmol) de limaduras de Fe y 0,24 g (2,1 mmol) de CaCl₂ y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla caliente se filtró a través de un lecho de Celite®, se lavó el Celite® con EtOH caliente. El filtrado se concentró a vacío obteniéndose un rendimiento del 100% del compuesto. MS: MH⁺ = 400.

Etapa D



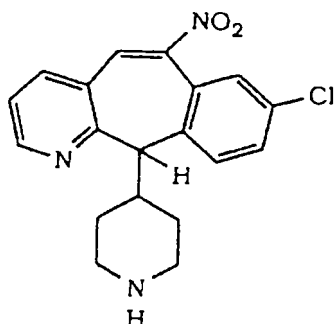
Se combinaron 2,0 g (5,2 mmol) del producto de la Etapa C y 20 ml de HBr al 48%, se enfrió la mezcla hasta -5°C. La mezcla se agitó a -5°C durante 15 minutos y luego se añadió lentamente una solución de 1,07 g (15,5 mmol) de NaNO₂ en 10 ml de agua. Se agitó durante 45 minutos, luego se enfrió rápidamente con NaOH al 50% (acuoso) a pH ~10. Se extrajo con EtOAc, se secaron los extractos reunidos sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío obteniéndose el compuesto, MS: MH⁺ = 465.

Etapa E

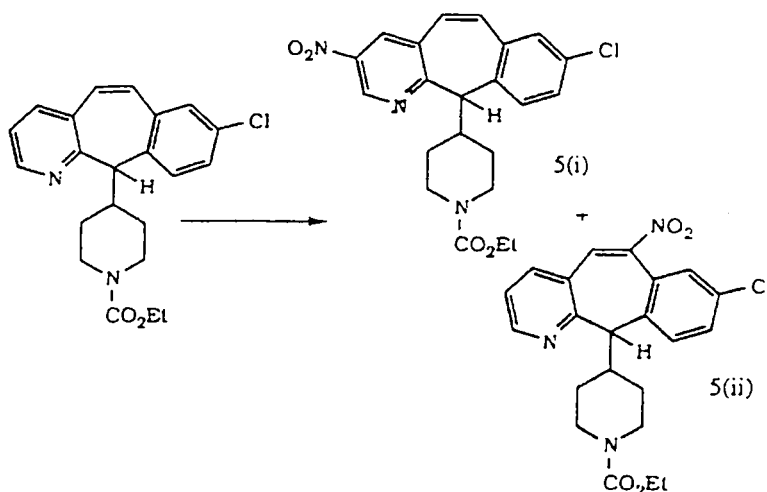


Se hidrolizaron 4,0 g del producto de la Etapa D sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito por el Ejemplo 358, Etapa A, del documento WO 95/10516, obteniéndose 1,39 g del compuesto. MS: MH⁺ = 392.

Ejemplo preparativo 5

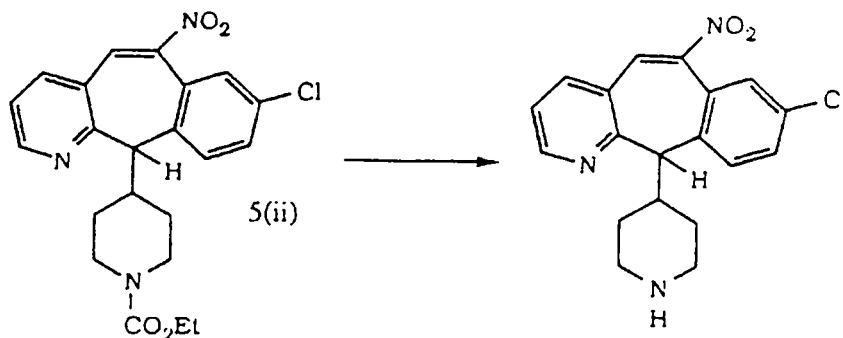


Etapa A



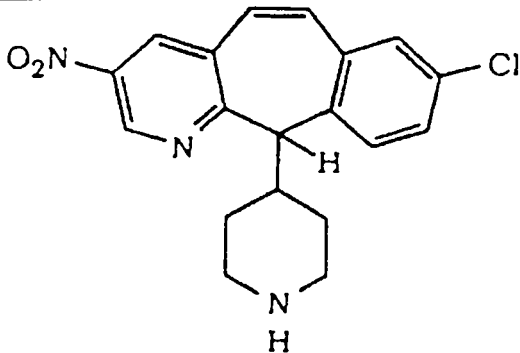
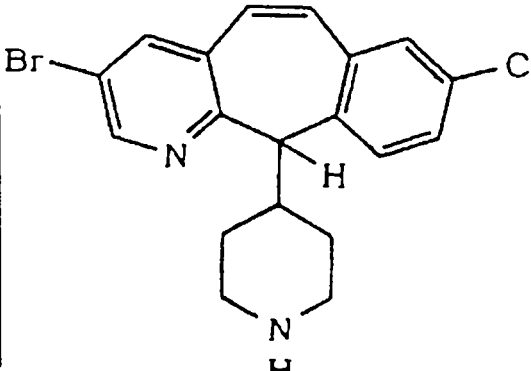
Se combinaron 14,95 g (39 mmol) del producto del Ejemplo Preparativo 34A, del documento WO 95/10516, y 150 ml de CH_2Cl_2 , luego se añadieron 13,07 g (42,9 mmol) de $(\text{nBu})_4\text{NNO}_3$ y se enfrió la mezcla hasta 0°C . Se añadió lentamente (gota a gota) una solución de 6,09 ml (42,9 mmol) de TFAA en 20 ml de CH_2Cl_2 durante 1,5 horas. La mezcla se mantuvo a 0°C durante una noche, luego se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado (acuoso), agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió el residuo (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) obteniéndose 4,32 g y 1,90 g de los dos compuestos 5(i) y 5(ii), respectivamente. MS 5(i): $\text{MH}^+ = 428,2$; MS 5(ii): $\text{MH}^+ = 428,3$.

Etapa B



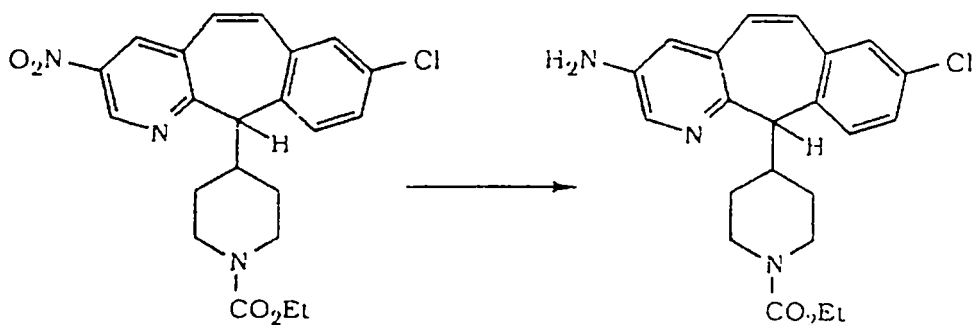
El compuesto 5 (ii) de la Etapa A (0,20 g) se hidrolizó sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito por el Ejemplo 358, Etapa A, del documento WO 95/10516, obteniéndose 0,16 g del compuesto.

Usando el compuesto de partida indicado y sustancialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 5, Etapa B, se prepararon los siguientes compuestos:

Compuesto de partida	Compuesto	Datos Analíticos
Ejemplo Preparativo 5, Etapa A, compuesto 5(i)	 Ejemplo Preparativo 5A	—
Ejemplo Preparativo 6, Etapa B, Compuesto 6(i)	 Ejemplo preparativo 5C	MS: $MH^+ = 466,9$

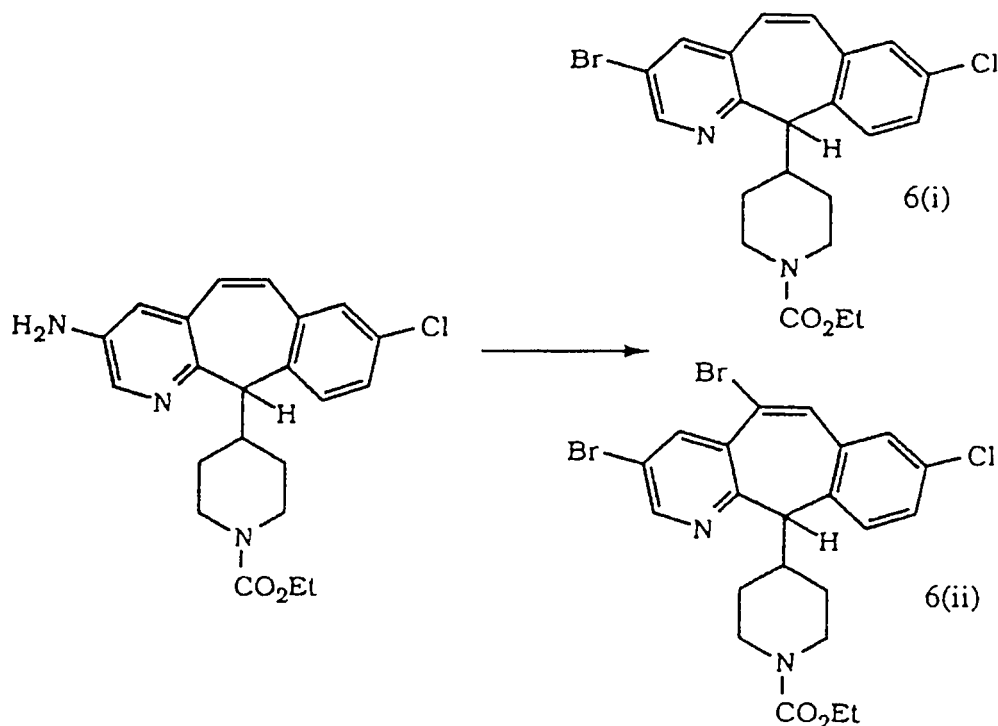
Ejemplo preparativo 6

Etapa A



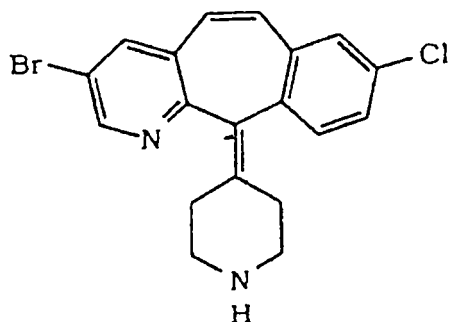
Se combinaron 22,0 g (51,4 mmol) del producto 5(i) de la Preparación 5, Etapa A, 150 ml de EtOH al 85% (acuoso), 25,85 g (0,463 mol) de Fe en polvo y 2,42 g (21,8 mmol) de $CaCl_2$ y se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron 12,4 g (0,222 mol) de Fe en polvo y 1,2 g (10,8 mmol) de $CaCl_2$ y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron otros 12,4 g (0,222 mol) de Fe en polvo y 1,2 g (10,8 mmol) de $CaCl_2$ y se calentó a reflujo durante 2 horas más. La mezcla caliente se filtró a través de Celite®, se lavó el Celite® con 50 ml de EtOH caliente y se concentró el filtrado a vacío hasta obtener un residuo. Se añadieron 100 ml de EtOH anhidro, se concentró hasta obtener un residuo y se cromatografió el residuo (gel de sílice, gradiente de $MeOH/CH_2Cl_2$) obteniéndose 16,47 g del compuesto.

Etapa B

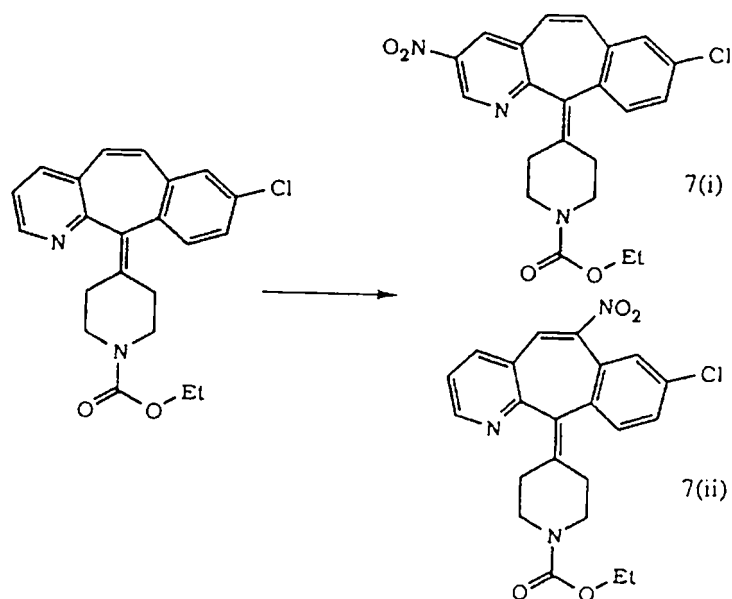


Se combinaron 16,47 g (41,4 mmol) del compuesto del Ejemplo Preparativo 6, Etapa A, y 150 ml de HBr al 48% (acuoso) y se enfrió a -3°C . Se añadieron lentamente (gota a gota) 18 ml de bromo, luego se añadió lentamente (gota a gota) una solución de 8,55 g (0,124 mol) de NaNO_3 en 85 ml de agua. Se agitó durante 45 minutos de -3° a 0°C y luego se ajustó a $\text{pH} = 10$ añadiéndose NaOH al 50% (acuoso). Se extrajo con EtOAc, se lavaron los extractos con salmuera y se secaron los extractos sobre Na_2SO_4 . Se concentró hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, gradiente de EtOAc/hexano) obteniéndose 10,6 g y 3,28 g de los dos compuestos 6(i) y 6(ii), respectivamente. MS (6(i)): $\text{MH}^+ = 461,2$; MS (6(ii)): $\text{MH}^+ = 539$.

Ejemplo preparativo 7

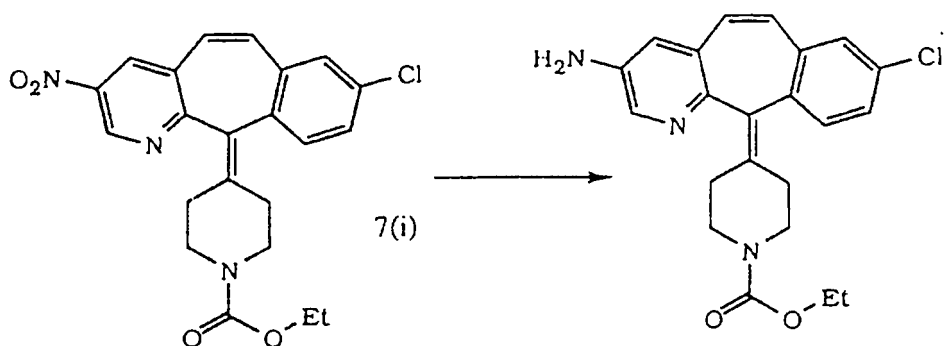


Etapa A



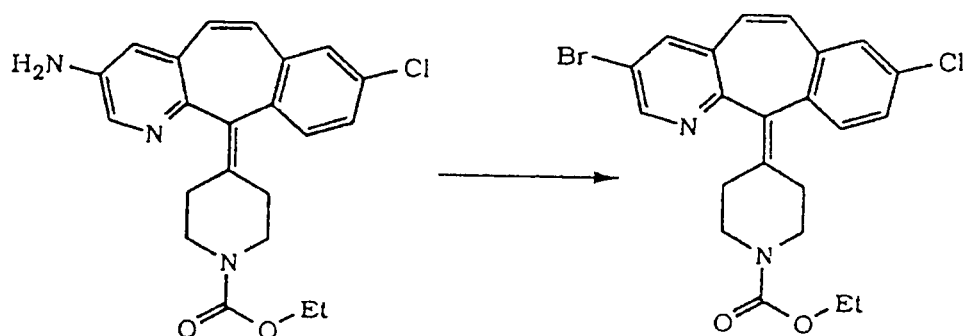
Se combinaron 1,07 g (3,52 mmol) de nitrato de tetrabutilamonio, 4 ml de CH_2Cl_2 anhidro y 0,743 g (3,52 mmol) de TFAA y se añadió la mezcla resultante a una solución de 1,22 g (3,20 mmol) del compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 37, del documento WO 95/10516, en 8 ml de CH_2Cl_2 anhidro a la temperatura ambiente. Se agitó a la temperatura ambiente durante una noche, luego se lavó con 20 ml de NaHCO_3 saturado (acuoso) y 20 ml de salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró a vacío y se cromatografió el residuo resultante (gel de sílice, EtOAc/hexano) obteniéndose 0,216 g del compuesto 7(i) y 0,27 g del compuesto 7(ii). MS. (7(i)). $\text{MH}^+ = 426$, p.f. (7(ii)) 97,5°-99,2°C.

Etapa B



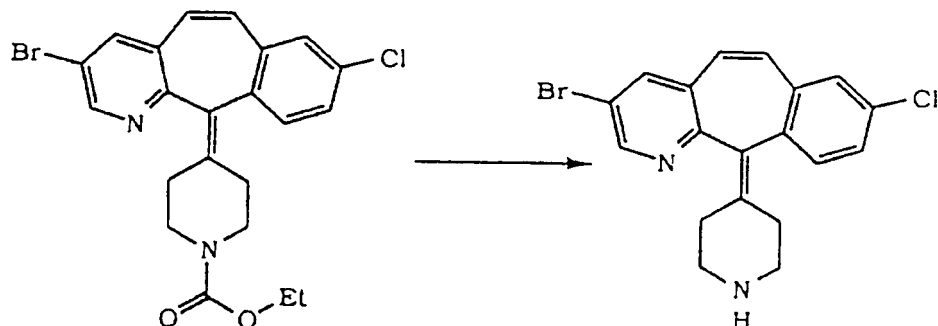
Se redujo el producto 7(i) de la Etapa A esencialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 47, Etapa B, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto. MS: $\text{NH}^+ = 396$.

Etapa C



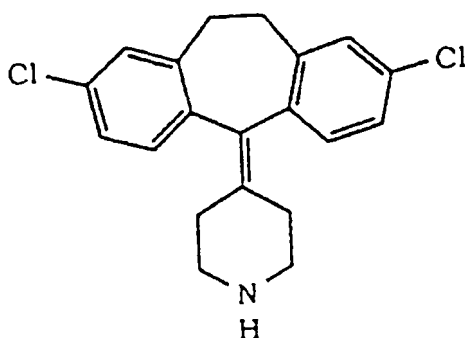
Se hizo reaccionar el producto de la Etapa B con HBr y Br₂ esencialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 47, Etapa C, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto. MS: MH⁺ = 459.

Etapa D

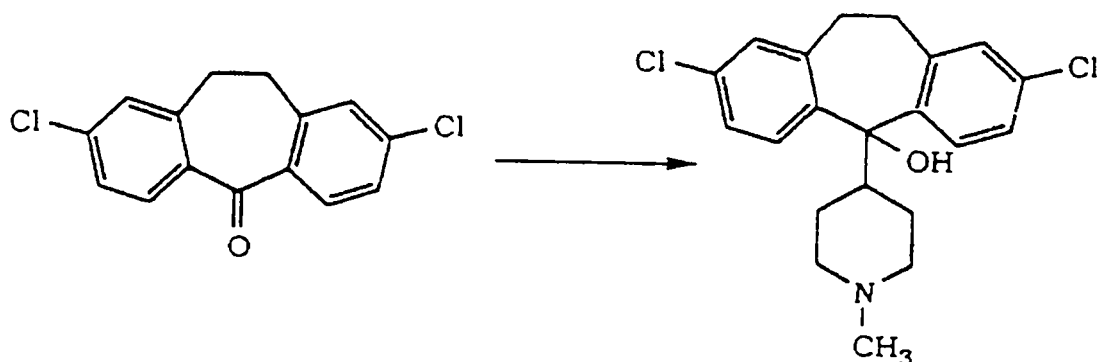


Se hidrolizaron 0,83 g del producto de la Etapa C combinando el producto con EtOH anhidro y HCl concentrado y agitando a reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta aproximadamente 0°C y se alcalinizó añadiendo KOH. Se extrajo con CH₂Cl₂, se secó el extracto sobre MgSO₄ y se concentró a vacío obteniéndose 0,56 g del compuesto. MS: NH⁺ = 387.

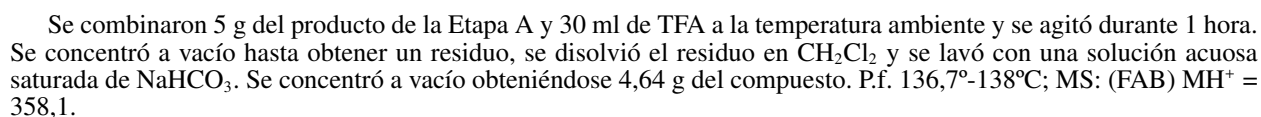
Ejemplo preparativo 8



Etapa A



Se combinaron 7,3 g (26,4 mmol) de la cetona de partida (véase *J. Med. Chem.*, 4238 (1992)) y 230 ml de THF y se enfrió hasta 0°C. Se añadió una solución de 32,2 mmol de bromuro de N-metilpiperidina-4-magnesio en 26 ml de THF y se agitó a 0°-5°C durante 4 horas. Se añadieron 400 ml de EtOAc, se lavó con NH₄Cl saturado (acuoso) y se secó sobre MgSO₄. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo, se añadieron ~200 ml de CH₂Cl₂ y se agitó durante 0,5 horas. Se filtró para recoger el sólido resultante y se concentró el filtrado hasta un volumen de ~100 ml y se dejó en reposo a 5°C durante 18 horas. Se filtró y los sólidos se reunieron obteniéndose un total de 7 g (19,4 mmol) del compuesto. P.f. = 153,7°-158°C; MS: (Cl) MH⁺ = 376.

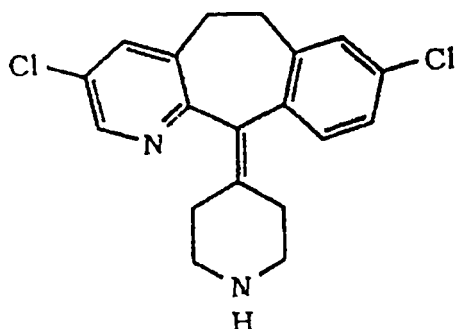


The reaction scheme shows the conversion of 1-methyl-4-(2,6-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropentalene to its ethyl ester derivative. The starting material on the left is a pentalene derivative with a methyl group on the nitrogen atom of the tetrahydropentalene ring and two chlorine atoms at the 2 and 6 positions of the phenyl ring. An arrow points to the product on the right, which is the corresponding ethyl ester, where the methyl group on the nitrogen has been replaced by an ethyl ester group (-COOEt).

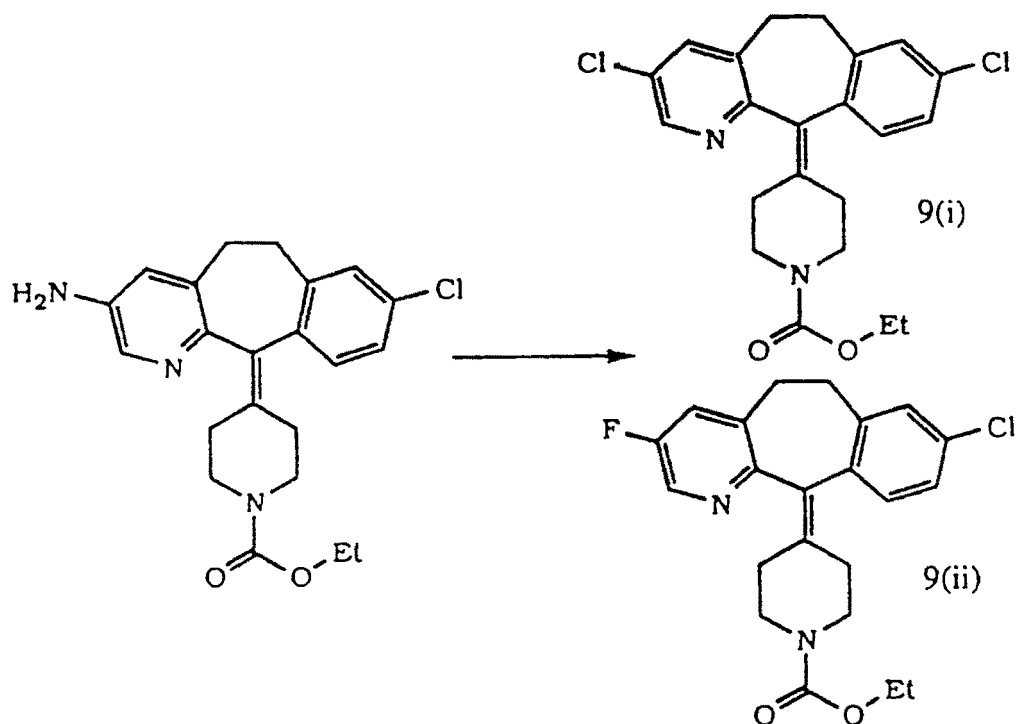
Se combinaron 0,6 g (1,75 mmol) del producto de la Etapa B y 25 ml de tolueno, se añadieron 0,73 ml (5,27 mmol) de Et_3N y 1,34 ml (14 mmol) de ClCO_2Et , y se calentó a 80°C durante 2 horas. Se añadieron 0,7 ml más de ClCO_2Et , se calentó durante 1 hora más, luego se enfrió hasta 25°C y se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó con NaOH 1N (acuoso) seguido por salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 10%/hexanos) obteniéndose 0,55 g del compuesto. MS: (FAB) $\text{MH}^+ = 416,2$.

Se disolvieron 5 g (12,5 mmol) del producto de la Etapa C en HBr al 30% en HOAc y se calentó a 40°C durante 24 horas, luego se añadió cuidadosamente la mezcla a NaOH al 25% (acuoso) frío. Se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se concentraron los extractos hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, MeOH del 5% al 30%/CH₂Cl₂) obteniéndose 2,18 g del compuesto. P.f. = 159,5°-160,8°C; MS: (FAB) MH⁺ = 344,1.

Ejemplo preparativo 9

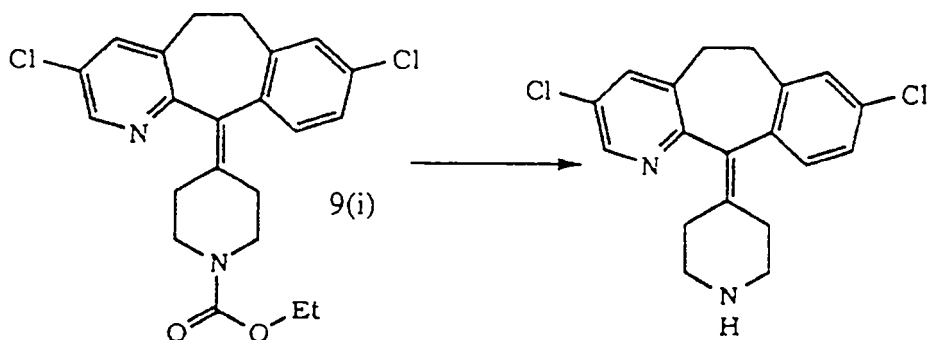


Etapa A



Se combinaron 16,25 g (40,83 mmol) del producto del Ejemplo Preparativo 47, Etapa B, del documento WO 95/10516, y una suspensión de 7,14 g (61,11 mmol) de NOBF_4 en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadieron 100 ml de o-diclorobenceno y se calentó durante 5 horas, destilando el CH_2Cl_2 de la mezcla. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo, se añadieron 200 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con agua (2 x 200 ml). Se secó sobre MgSO_4 , se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, EtOAc al 20%/hexano) obteniéndose 4,1 g del compuesto 9(i) y 4,01 g del compuesto 9(ii). MS (9(i)): $\text{MH}^+ = 418$, MS (9(ii)): $\text{MH}^+ = 401$.

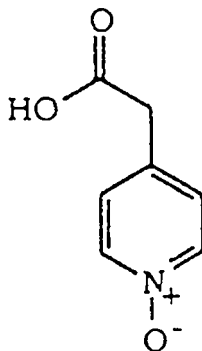
Etapa B



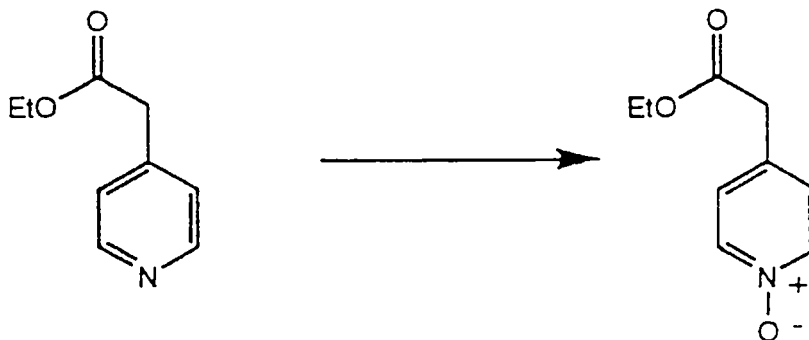
ES 2 288 302 T3

Se hidrolizó el producto 9(i) de la Etapa A esencialmente por el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 358, Etapa A, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto. MS: $\text{NH}^+ = 346$.

5 Ejemplo preparativo 10

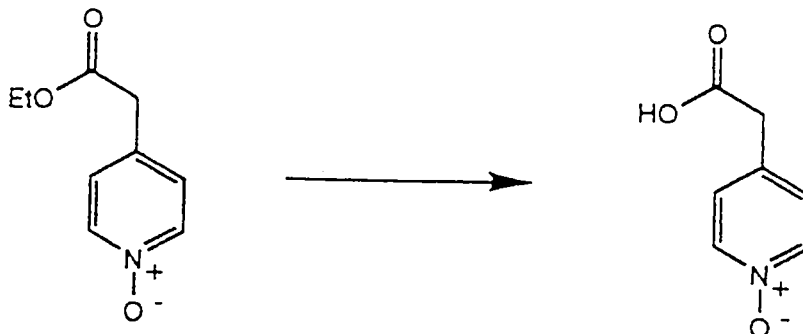


Etapa A



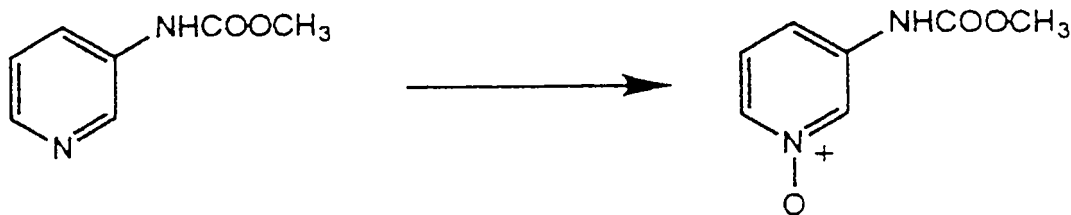
Se combinaron 10 g (60,5 mmol) de 4-piridilacetato de etilo y 120 ml de CH_2Cl_2 anhidro a -20°C , se añadieron 10,45 g (60,5 mmol) de MCPBA y se agitó a -20°C durante 1 hora y luego a 25°C durante 67 horas. Se añadieron 3,48 g más (20,2 mmol) de MCPBA y se agitó a 25°C durante 24 horas. Se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado (acuoso) y luego con agua. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, $(\text{NH}_4\text{OH}$ al 10% en MeOH) al 2%-5,5%/ CH_2Cl_2 obteniéndose 8,12 g del compuesto. MS: $\text{NH}^+ = 182,15$.

Etapa B



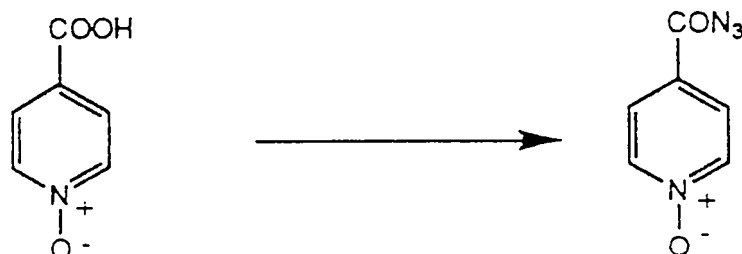
Se combinaron 3,5 g (19,3 mmol) del producto de la Etapa A, 17,5 ml de EtOH y 96,6 ml de NaOH al 10% (acuoso) y se calentó la mezcla a 67°C durante 2 horas. Se añadió HCl 2N (acuoso) para ajustarlo a $\text{pH} = 2,37$ y se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se añadieron 200 ml de EtOH anhidro, se filtró a través de Celite® y se lavó la torta de filtración con EtOH anhidro (2 x 50 ml). Se concentraron los filtrados reunidos a vacío obteniéndose 2,43 g del compuesto del epígrafe.

Ejemplo preparativo 11



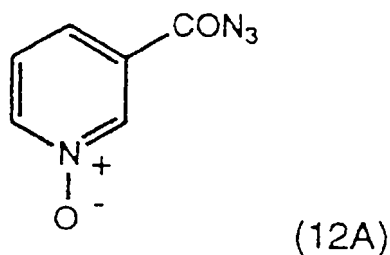
Se combinaron 10 g (65,7 mmol) de 3-metoxycarbonilaminopiridina y 150 ml de CH_2Cl_2 , se enfrió a 0°C y se le añadió lentamente (gota a gota) una solución de 13,61 g (78,84 mmol) de MCPBA en 120 ml de CH_2Cl_2 a 0°C durante un período de 1 hora. Se agitó la mezcla a 25°C durante 5 días, luego se lavó con NaHCO_3 saturado (acuoso), luego agua y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatógrafió (gel de sílice, (NH_4OH) al 10% en MeOH) al 2%-5%/ CH_2Cl_2 obteniéndose el compuesto: MS: $\text{MH}^+ = 169$.

Ejemplo preparativo 12



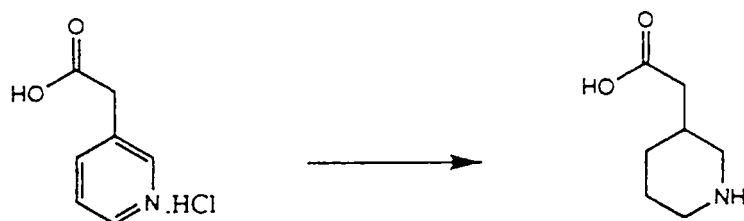
Se combinaron 5 g (36,0 mmol) de 1-N-óxido de ácido isonicotínico y 150 ml de DMF anhidro, se añadieron 5,5 ml (39,6 mmol) de Et_3N y se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadieron lentamente (gota a gota) 8,5 ml (39,6 mmol) de azida de difenilfosforilo a 0°C durante 10 minutos, se agitó a 0°C durante 1 hora y luego a 25°C durante 24 horas (tal como fue descrito en términos generales en Pavia, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 854-861 (1990). Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatógrafió (gel de sílice, MeOH al 0,5%-1%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 5,9 g del compuesto.

Usando 1-N-óxido de ácido nicotínico y sustancialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 12 se preparó el siguiente compuesto:



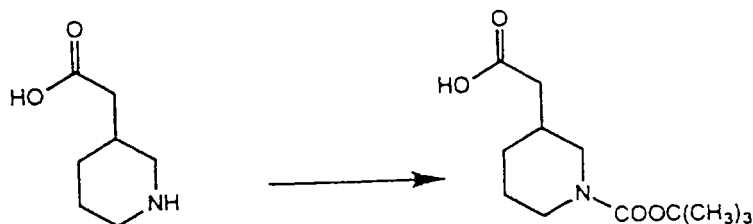
Ejemplo preparativo 13

Etapa A



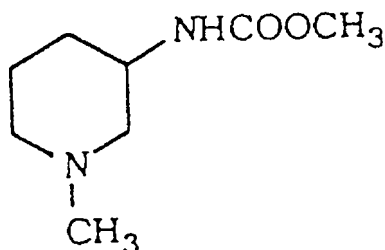
Se hidrogenaron 25 g (144 mmol) de hidrocloreto de ácido 3-piridilacético durante 144 horas usando el procedimiento descrito en el Ejemplo Preparativo 15, del documento W0 95/10516, obteniéndose 20 g del compuesto. MS: $\text{MH}^+ = 144$.

Etapa B



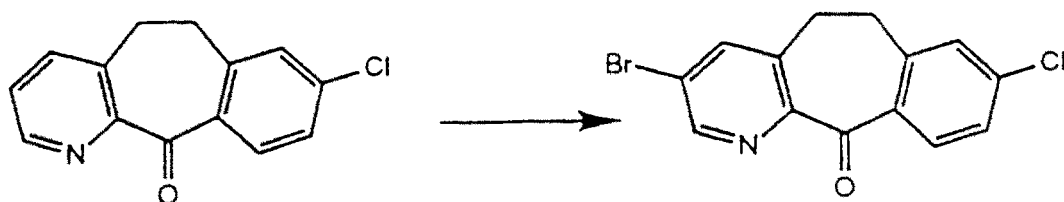
Se hicieron reaccionar 12 g (83,8 mmol) del producto de la Etapa B durante 148 horas usando el procedimiento descrito en el Ejemplo Preparativo 13, Etapa B, del documento W0 95/10516, obteniéndose 17,5 g del compuesto. MS: $MH^+ = 244,25$.

Ejemplo preparativo 14



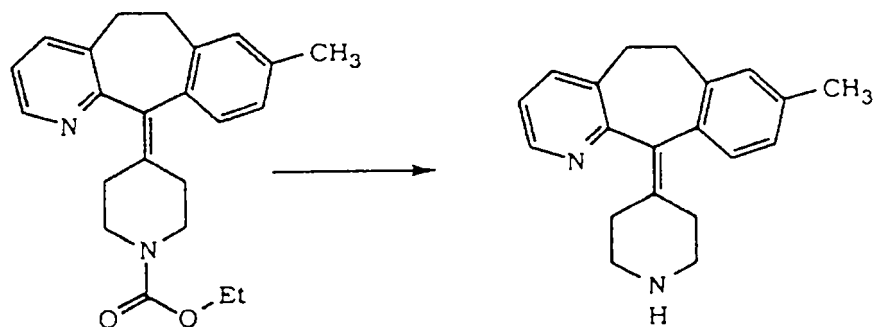
Se combinaron 25 g (164,4 mmol) de 3-piridilcarbamato de metilo y 163,3 ml de HCl 1N (acuoso), se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos, luego se hidrogenó sobre Pd al 10%/C a 25°C a 0,3792 MPa durante 220 horas. Se filtró, se lavaron los sólidos con agua y se tratan los filtrados combinados con 150 ml de resina de intercambio iónico BioRad AG1X8 (OH^-). Se filtró, se lavó la resina con agua y se concentró el filtrado hasta un volumen de 100 ml. Se añadieron 16,43 ml (197,3 mmol) de formalina al 37% y se hidrogena sobre Pd/C al 10% a 25°C a 0,3792 MPa durante 89 horas. Se filtró, los sólidos se lavaron con agua y se concentraron a vacío obteniéndose 24,3 g del compuesto del epígrafe. MS: $NH^+ = 173,2$.

Ejemplo preparativo 15



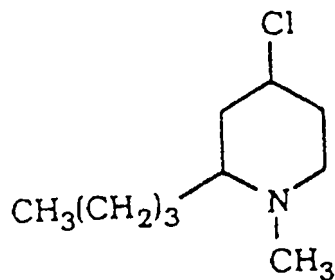
Se enfriaron 50,0 g (20,5 mmol) de 8-cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ona a 0°C, se añadieron lentamente 75 ml (93,69 mmol) de monoclóruo de azufre durante 20 minutos, luego lentamente se añadieron 25 ml (48,59 mmol) de Br_2 durante 15 minutos. Se calentó a 95°C durante 20 horas, se añadieron 12,5 ml (24,3 mmol) de Br_2 y se calentó durante 24 horas más. Se enfrió la mezcla y se añadió lentamente a una mezcla de CH_2Cl_2 y NaOH 1N (acuoso) a 0°C. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, 500 ml de CH_2Cl_2 luego (NH_4OH al 10% en MeOH) al 0,2%-5%/ CH_2Cl_2 , luego se cromatografió nuevamente (gel de sílice, EtOAc al 3%-8,5%/hexano) obteniéndose 8,66 g del compuesto. MS: $NH^+ = 322$.

Ejemplo preparativo 16

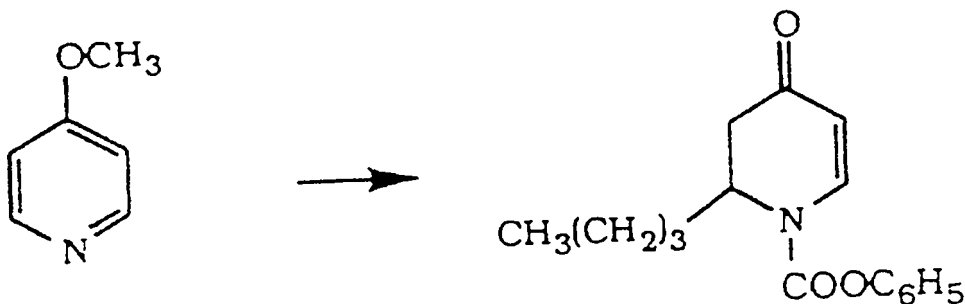


Se disolvieron 0,16 g (0,46 mmol) de 4-(8-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]-ciclohepta[1,2-b]piridin-11-ilidina)-1-etoxicarbonilpiperidina en 2 ml de EtOH y se añadieron 4 ml de HCl 12N. Se calentó la solución durante 3 horas a 85°C y luego se enfrió hasta 25°C. Se ajustó a pH = 10 con NaOH al 50% (acuoso) y se extrajo varias veces con 50 ml de EtOAc. Se reunieron las capas orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío obteniéndose el compuesto.

Ejemplo preparativo 17

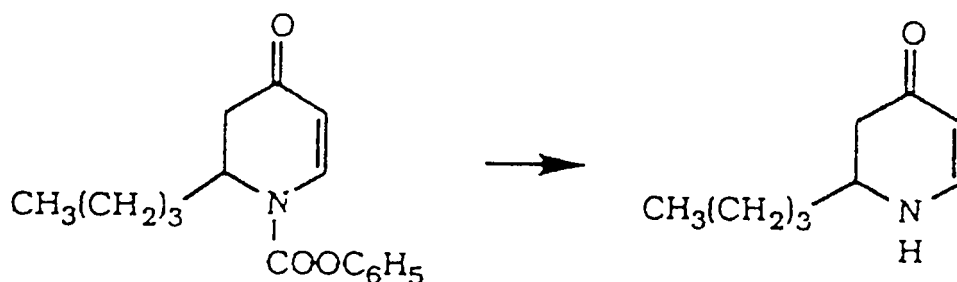


Etapa A



Se hizo reaccionar 4-metoxipiridina con n-butil-Mg y cloroformiato de fenilo sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito en Comins, *et al.*, *Tet. Lett.*, 27, (38) 4549-4552 (1986) formando el producto deseado de cetopiperidina insaturado.

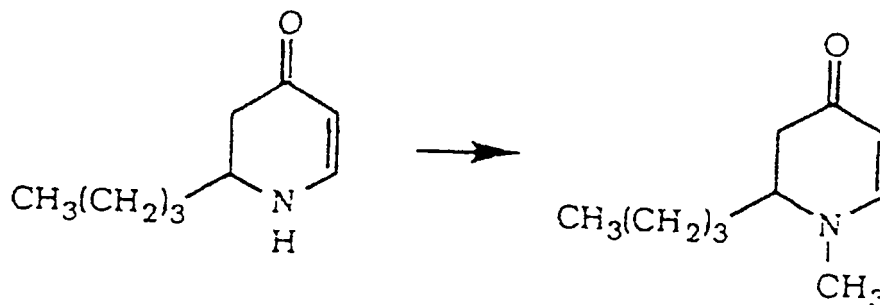
Etapa B



ES 2 288 302 T3

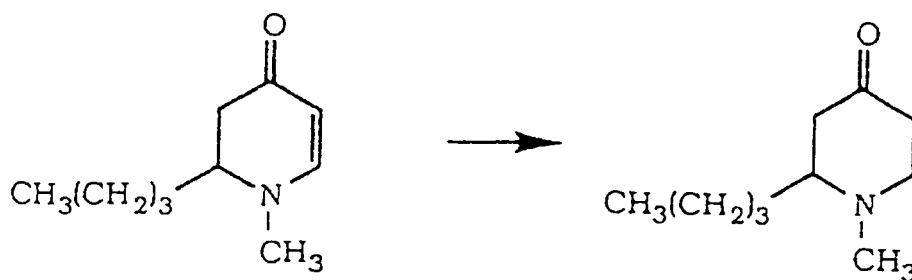
Se hidrolizó el producto de la Etapa A sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 34C, del documento W0 95/10516, obteniéndose el producto amínico.

Etapa C



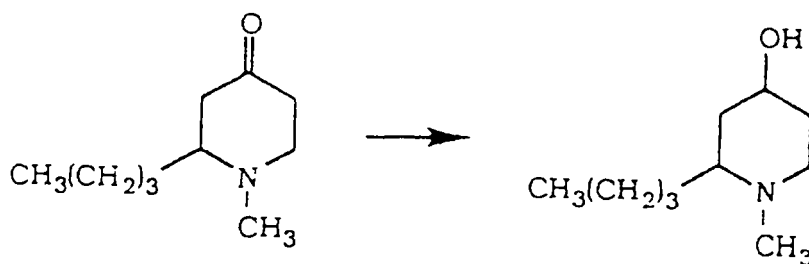
Se metiló el producto de la Etapa B haciéndolo reaccionar con yoduro de metilo y NaH a la temperatura ambiente formando el producto N-metílico.

Etapa D



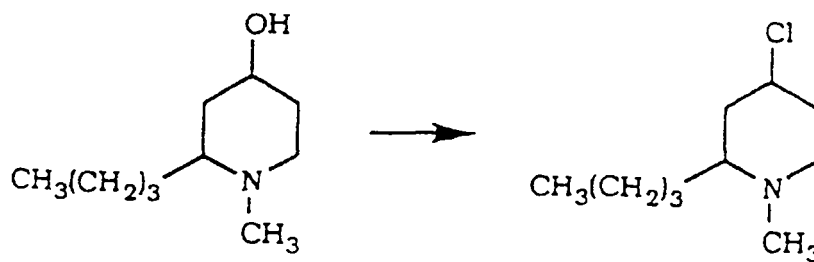
Se hidrogenó el producto de la Etapa C usando Pd/C al 10% formando el compuesto.

Etapa E



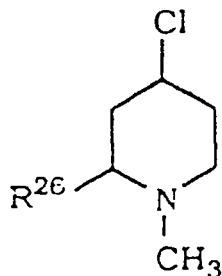
El producto de la Etapa D se hizo reaccionar con NaBH₄ en EtOH a la temperatura ambiente formando el alcohol.

Etapa F



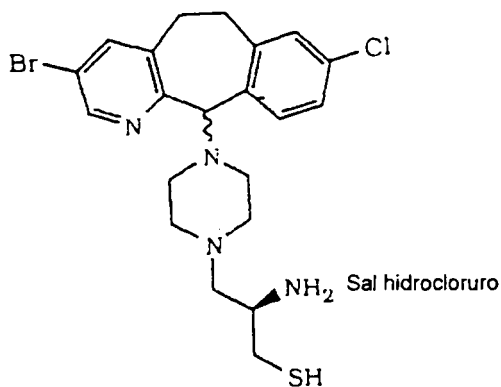
Se trató el producto de la Etapa E con un exceso de SOCl₂ en piridina obteniéndose 4-cloropiperidina.

Siguiendo sustancialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 17, Etapas A-F, y usando el reactivo de Grignard adecuado, en lugar de n-butil-Mg, pueden prepararse también los siguientes compuestos:

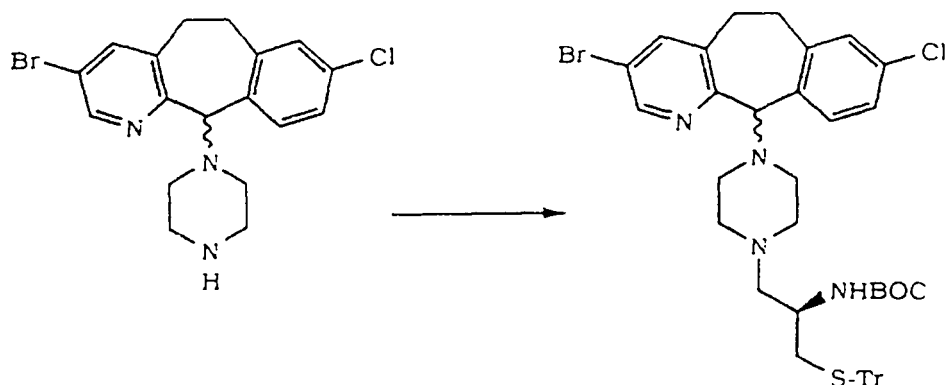


Ejemplo Preparativo N°	R ²⁶
18	C ₆ H ₅ CH ₂ -
19	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -
20	CH ₃ O(CH ₂) ₃ -
21	n-C ₃ H ₇ OCH ₂ CH ₂ -
22	CH ₃ SCH ₂ CH ₂ -
23	 OCH ₂ CH ₂ -
24	 OCH ₂ CH ₂ -
25	C ₆ H ₅ SO ₂ CH ₂ CH ₂ -
26	 CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₂ -
27	CH ₃ CONH(CH ₂) ₄ -

Ejemplo 1



Etapa A

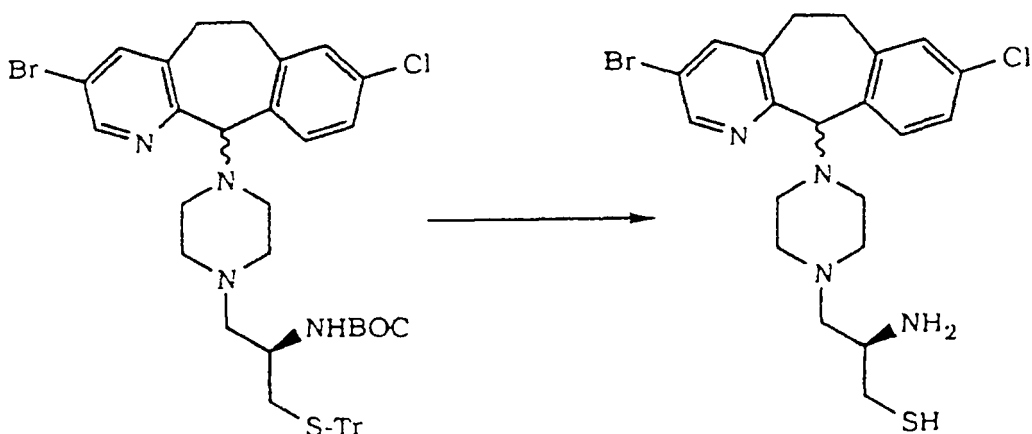


El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 40, del documento W0 95/10516, (1 equivalente) (1,0 g) en cloruro de metileno anhidro (11,85 ml) se trató con ácido trifluoracético (30,5 equivalentes) (5,92 ml), y la solución se agitó a 25°C durante 0,5 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y luego se volvió a evaporar hasta sequedad obteniéndose la sal del ácido trifluoracético. Esta última se disolvió en DMF anhidro (15 ml) y se añadió gota a gota trietilamina hasta que el pH alcanzó el valor 6,2. Se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (1,81 equivalentes) (0,98 g) y tamices moleculares activados de 4 Angstrom triturados (1,48 g) y la mezcla se agitó bajo argón a 0°C. Se añadió gota a gota durante 40 minutos una solución de 2(R)-N-*tert*.butoxicarbonilamino-3-trifenilmetil-propanal (0,91 equivalentes) (1,037 g) en DMF anhidro (8 ml). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad y el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 0,5-4%/cloruro de metileno como eluyente obteniéndose una mezcla diastereoisómera del isómero A y el isómero B. Rendimiento: 0,9073 g., MH⁺ 825,2.

El derivado de N-formilo del reactivo de partida se aisló también (Rendimiento: 0,4945 g). El uso de dicloroetano como disolvente en la reacción anterior en lugar de DMF evita la formación del derivado de N-formilo.

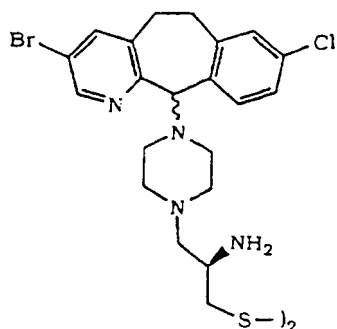
La mezcla de diastereoisómeros A y B (0,683 g) se separó en una columna de gel de sílice usando acetona al 5% en cloruro de metileno como eluyente obteniéndose muestras puras del isómero A (89,2 mg) y el isómero B (66,4 mg) junto con una mezcla superpuesta de ambos isómeros (384,1 mg).

Etapa B



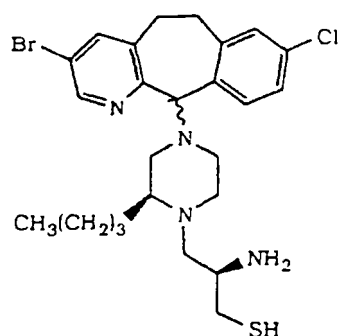
Esencialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 21, Etapa B, se hizo reaccionar el compuesto del epígrafe (Isómeros A y B) de la Etapa A anterior (1 equivalente) (1,024 g) con trietilsilano (0,089 ml) y ácido trifluoracético (1,043 ml) en cloruro de metileno (10,24 ml) obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de la sal hidroccloruro. Rendimiento: 0,5303 g; MH⁺ = 483,0. Datos de RMP (D₂O): señales de protones aromáticos a: 7,28, 7,37 (2H), 8,23, 8,68.

Ejemplo 2

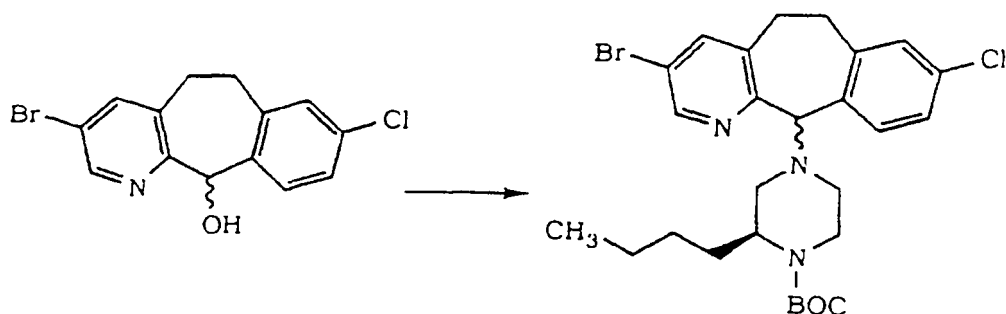


El compuesto del epígrafe del Ejemplo 1B (en forma de la base libre) se disolvió en MeOH que contenía yodo y se agitó a 25°C durante 30 minutos, la solución se evaporó hasta sequedad y luego se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó en NaHCO₃ acuoso saturado y luego con salmuera. La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y evaporó hasta sequedad obteniéndose el compuesto del epígrafe. El compuesto del epígrafe se purificó en una columna de gel de sílice usando (NH₄OH al 10% concentrado en MeOH) al 3% -CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 3

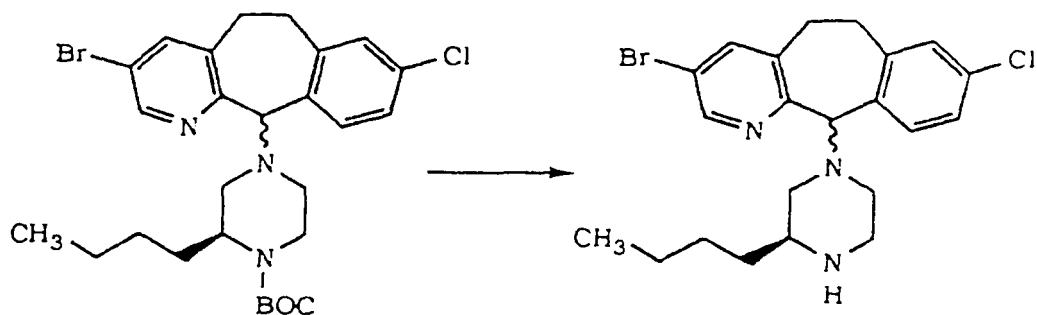


Etapa A



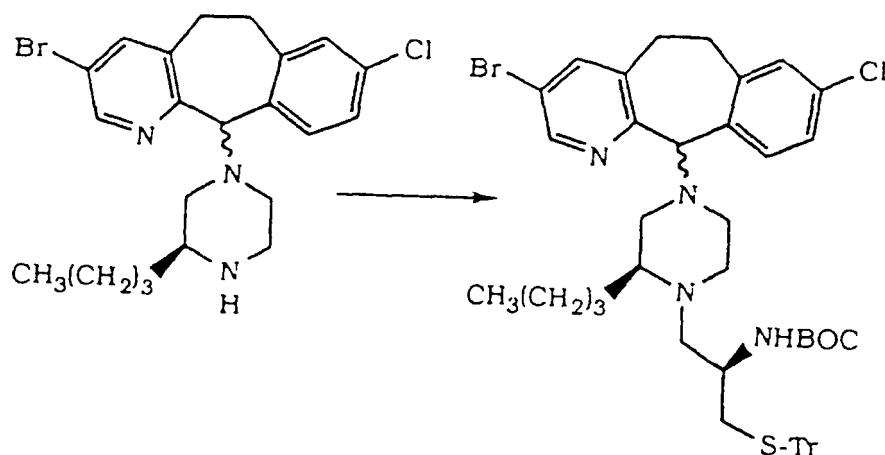
El compuesto intermedio de 11-hidroxi (1 equivalente) (1 g) preparado en el Ejemplo Preparativo 40, del documento WO 95/10516, se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo Preparativo 7B, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto intermedio de 11-cloro. Este último se hizo reaccionar con 1-*terc*.butoxicarbonil-2(S)-*n*-butilpiperazina (1,1 equivalente) (1,1314 g) preparado tal como se describe en el Ejemplo 3C de la Publicación Internacional PCT WO 95/00497, esencialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo Preparativo 7C, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 1,7862 g; MH⁺ = 550.

Etapa B



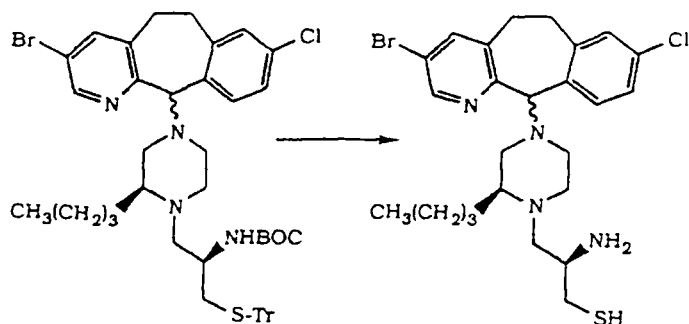
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1,6406 g) en metanol (16,4 ml) se trató con de ácido sulfúrico concentrado al 10% (v/v) en dioxano (41 ml) y la mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. La solución se neutralizó con resina BioRad AG1X8 (OH⁻) y se filtró. La resina se lavó con metanol y con cloruro de metileno y los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 1% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 1,2451 g, MH⁺ = 450.

Etapa C



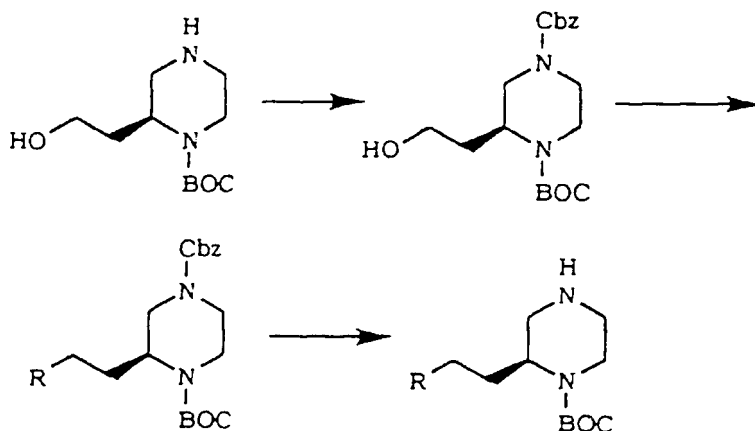
El compuesto del epígrafe de la Etapa B se hizo reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1A anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe. Este último se purificó en una columna de gel de sílice usando (NH₄OH concentrado al 10% en MeOH) al 0,5%-1% -CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa D



El compuesto del epígrafe de la Etapa C anterior se hizo reaccionar tal como se describe en el Ejemplo 1b anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de su sal HCl.

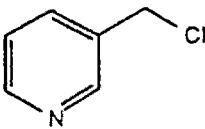
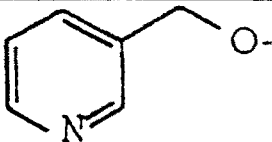
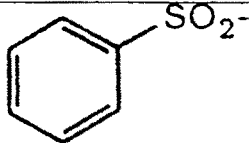
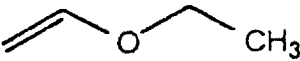
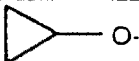
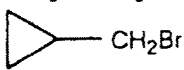
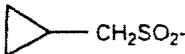
Ejemplos 4-8



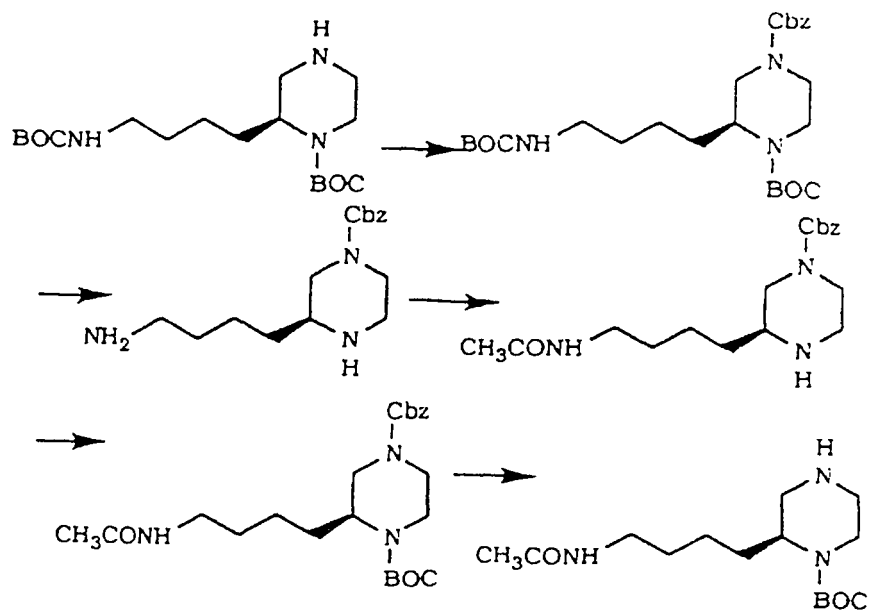
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 13^a, del documento WO 95/00497, se hizo reaccionar con cloruro de benciloxicarbonilo bajo condiciones estándares conocidas por los expertos en la técnica con el fin de obtener alcohol protegido con N-Cbz, tal como se muestra anteriormente. Después de purificación de la manera usual, este último puede hacerse reaccionar con una variedad de reactivos, tales como los que se muestran en la Columna 1 de la Tabla 1, obteniéndose los correspondientes compuestos intermedios protegidos con N-Cbz, en donde R es tal como se define en la columna 2 de la Tabla 1. Después de purificación de la manera usual, este último se desprotegió usando procedimientos de hidrogenación catalítica suave conocidos en la técnica, obteniéndose después de una purificación adecuada los compuestos intermedios finales deseados, que se muestran en la columna 2 de la Tabla 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Columna 1	Columna 2
 y NaH	$R =$  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 14A, del documento WO 95/00497. Ejemplo 4
$C_6H_5SSC_6H_5 + (n-Bu)_3P$	$R =$  Preparado tal como se describe en los Ejemplos 20B y 20C, del documento WO 95/00497. Ejemplo 5
(i)  + $Hg(OAc)_2$ + CH_3COOH (ii) $CH_2I_2 + Et_2Zn$	$R =$  Preparado tal como se describe en los Ejemplos 26A y 26B, del documento WO 95/00497. Ejemplo 6
(i) $EtOCON=NCOOEt$ + $(C_6H_5)_3P$ + CH_3COSH (ii) $NH_3 + CH_3OH$ +  (iii) Mg ácido monoperftálico + CH_3OH	$R =$  Preparado tal como se describe en los Ejemplos 29A, 29B y 29C, del documento WO 95/00497. Ejemplo 7
$n-C_3H_7I + NaH$	$R = n-C_3H_7O-$ Preparado tal como se describe en el Ejemplo 13C, del documento WO 95/00497. Ejemplo 8

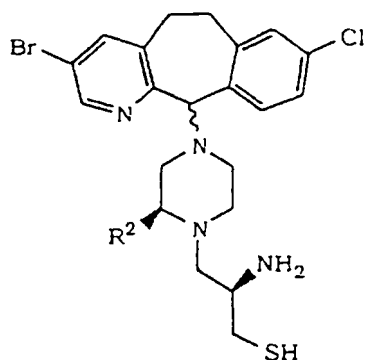
Ejemplo 9



El compuesto del epígrafe del Ejemplo 27D, del documento WO 95/00497, se convirtió por el esquema que se muestra anteriormente usando procedimientos estándares conocidos por los expertos en la técnica, en 1-BOC-2-(S)-(4-acetilaminobutil)-piperazina.

Ejemplos 10-19

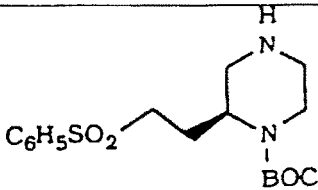
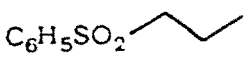
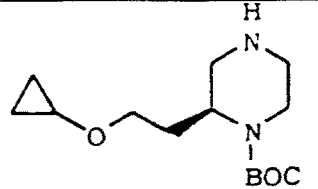
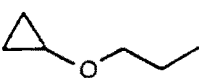
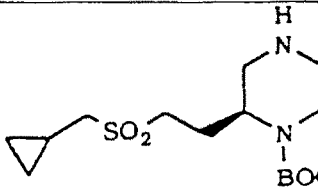
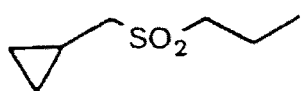
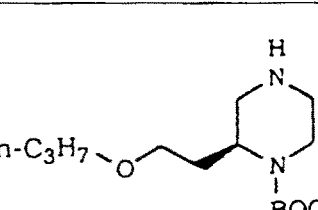
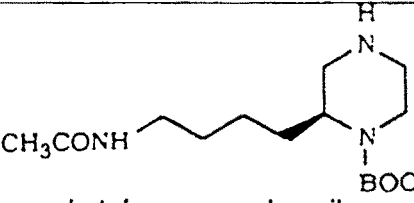
Esencialmente por los mismos procedimientos indicados en el Ejemplo 3 anterior pero usando los compuestos que se indican en la Columna 1, Tabla 2 (que consta más adelante) en lugar de 1-BOC-2(S)-n-butilpiperazina, pueden obtenerse los compuestos de la fórmula:



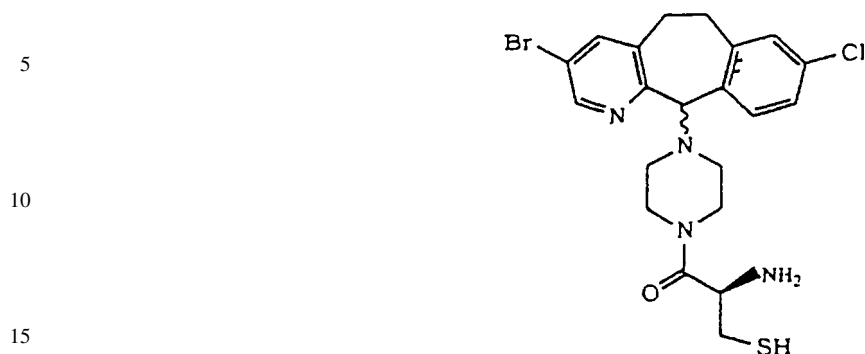
en donde R² es como se indica en la Columna 2, Tabla 2.

TABLA 2

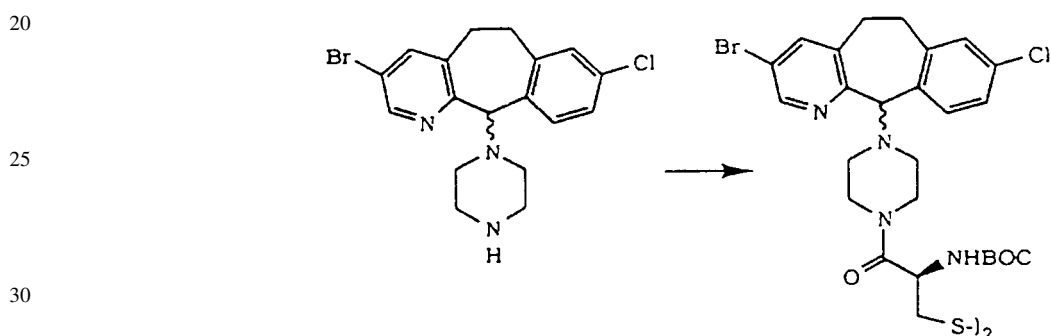
Columna 1	Columna 2
Preparado tal como se describe en el Ejemplo 6C, del documento WO 95/00497.	$R^2 = C_6H_5CH_2-$ Ejemplo 10
Preparado tal como se describe en el Ejemplo 7D, del documento WO 95/00497.	$R^2 = CH_3OCH_2CH_2-$ Ejemplo 11
Preparado tal como se describe en el Ejemplo 8C, del documento WO 95/00497.	$R^2 = CH_3SCH_2CH_2-$ Ejemplo 12
Preparado tal como se describe en el Ejemplo 18D, del documento WO 95/00497.	$R^2 = CH_3O(CH_2)_3-$ Ejemplo 13
Preparado tal como se describe en el Ejemplo 4 anterior.	$R^2 =$ Ejemplo 14

5  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 5 anterior.	$R^2 =$  Ejemplo 15
10  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 6 anterior.	$R^2 =$  Ejemplo 16
15  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 7 anterior.	$R^2 =$  Ejemplo 17
20  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 8 anterior.	$R^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ Ejemplo 18
25  Preparado tal como se describe en el Ejemplo 9 anterior.	$R^2 = \text{CH}_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{-}$ Ejemplo 19

Ejemplo 20

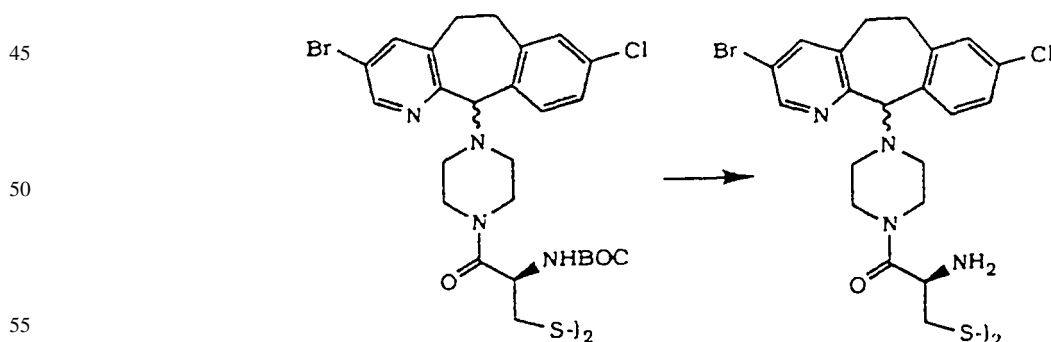


Etapa A



35 El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 40, del documento WO 95/10516, (1 equivalente)(1 g), N,N'-bis-BOC-L-cistina (0,45 equivalentes) (0,501 g), DEC (0,9 equivalentes) (0,4366 g), HOBT (0,9 equivalentes) (0,3078 g) y N-metilmorfolina (0,9 equivalentes) (0,2304 g) se disolvieron en DMF anhidra (25 ml) y la mezcla se agitó a 25°C bajo atmósfera de argón durante 68 horas. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y luego con agua. La capa de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (60 x 2,5 cm) usando (NH₄OH concentrado al 10% en MeOH) al 0,5%-1% -CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 1,09 g. MH⁺ = 1189,7.

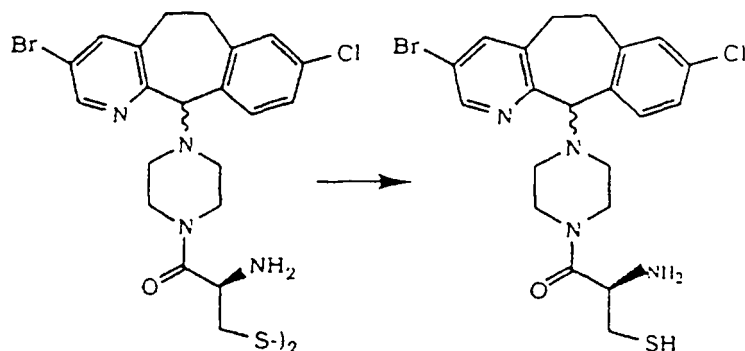
Etapa B



60 El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1 equivalente) (0,944 g) se añadió a MeOH (10 ml). Se añadió H₂SO₄ concentrado al 10% (v/v) en una solución de dioxano (20 ml) y la solución se agitó a 25°C bajo argón durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con resina BioRad AG1X8 (OH⁻). Luego la resina se separó por filtración y se lavó con MeOH y CH₂Cl₂. Los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice (110 x 2,5 cm) usando (NH₄OH concentrado al 10% en MeOH) al 5% -CH₂Cl₂ obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 0,6879 g, MH⁺ = 989.

65 Los datos de CMR (δ_c (CDCl₃)) para el producto de la Etapa B fueron: (1) tricíclico: (a) CH₂: 31,3, 31,4, (b) CH: 147,9, 142,1, 133,3, 127,1, 131,4, 79,7 y (c) C: 120,9, 141,7, 135,0, 136,1, 137,6, 156,3; (2) piperazina: (a) CH₂: 46,2, 52,6, 52,0, 43,0; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH₂: 45,0, (b) CH: 51,0 y C: 172,2.

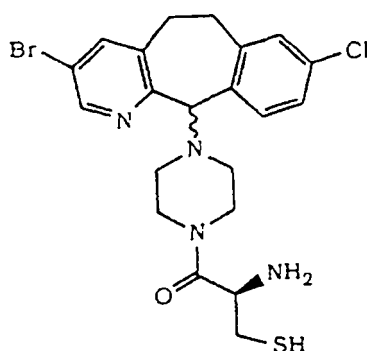
Etapa C



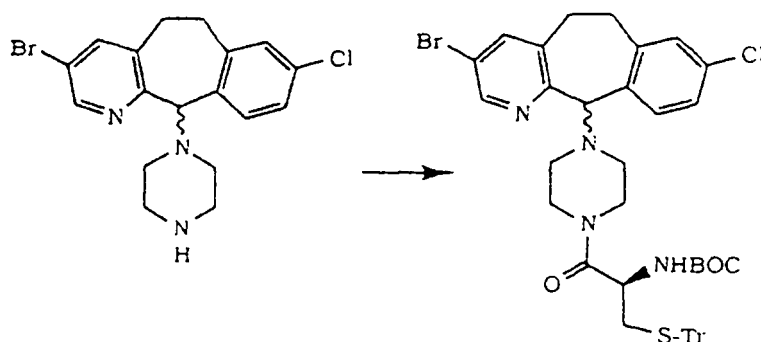
El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se disolvió en una mezcla de MeOH anhidro y THF y se añadió NaBH_4 a la mezcla y se agitó bajo atmósfera de argón a 25°C durante 2 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad obteniéndose un residuo que se purificó sustancialmente por el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo 1E, del documento WO 95/00497, obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de su sal HCl.

Alternativamente, puede usarse zinc en polvo y HCl 1,0N en vez de NaBH_4 para efectuar la reducción anterior.

Ejemplo 21

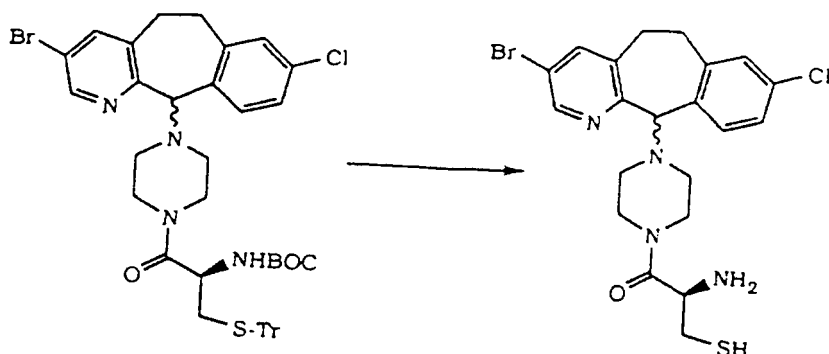


Etapa A



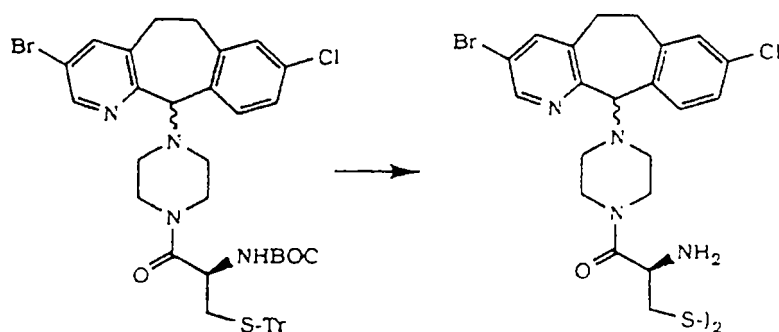
El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 40, del documento WO 95/10516, (1 equivalente) (1 g), N-BOC-S-tritil-L-cisteína (1,34 equivalentes) (1,584 g), DEC (1,34 equivalentes) (1,5 g), HOBT (1,34 equivalentes) (0,4618 g) y N-metilmorfolina (1,34 equivalentes) (0,1048 g) (0,114 ml) se disolvieron en DMF anhidra (25 ml) y la mezcla se agitó bajo argón a 25°C durante 68 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y luego con agua. La capa de CH_2Cl_2 se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó hasta sequedad y el residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice (60 x 2,5 cm) usando (NH_4OH) concentrado al 10% en MeOH) al 0,5% $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 2,04 g, $\text{MH}^+ = 837,6$.

Etapa B



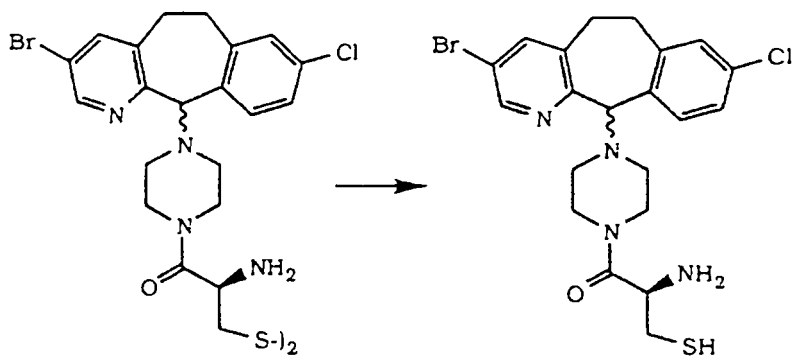
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1 equivalente) (0,5 g) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se añadió trietilsilano (4,07 equivalentes) (282,1 mg) (0,338 ml) bajo atmósfera de argón. Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y la solución se agitó a 25°C durante 1 h. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se repartió entre agua y hexano. La capa acuosa se separó y se hizo pasar sobre resina BioRad AG3X4 (Cl⁻) (100 ml) y la resina se lavó con agua. Los eluatos y los líquidos de lavado reunidos se liofilizaron obteniéndose el compuesto del epígrafe en forma de la sal hidrocloreto. Rendimiento: 306,9 mg, MH⁺ = 497,2. El método descrito anteriormente es esencialmente el mismo que el descrito en el Ejemplo 1E, del documento WO 95/00497. H¹ RMN (D₂O): señales de protones aromáticos a: 7,00 (2H), 7,17, 7,50, 8,21.

Etapa C



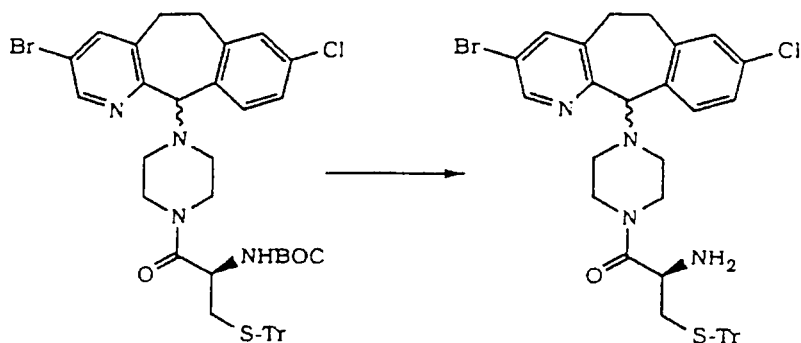
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1 equivalente) (30 mg) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadió trietilsilano (4 equivalentes) (16,93 mg) (0,0233 ml) seguido por TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25°C bajo argón durante 1 hora y luego se neutralizó con resina BioRad AG1X8 (OH⁻). La resina se separó por filtración y se lavó con MeOH y CH₂Cl₂. Los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa D



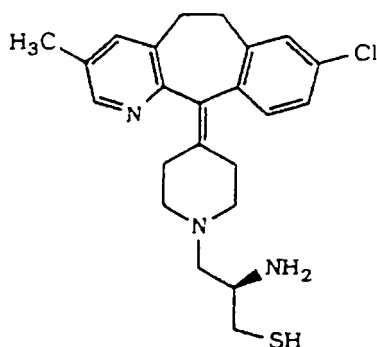
El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se redujo tal como se describe en el Ejemplo 20 Etapa C anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa E

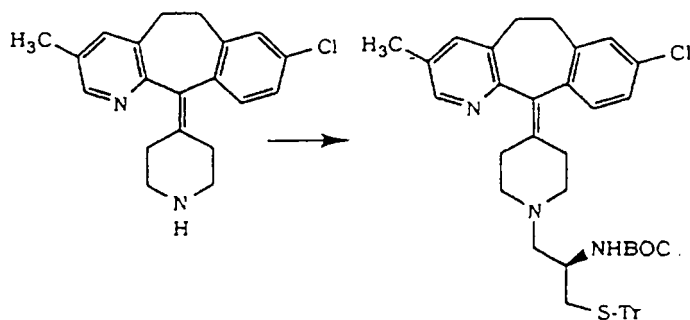


El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1 equivalente) (1,2 g) se añadió a metanol (10 ml) y se añadió una solución de ácido sulfúrico concentrado al 10% en dioxano (v/v) (30 ml). La mezcla se agitó a 25°C bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y metanol y se neutralizó con resina BioRad AG1X8 (OH⁻). La resina se separó por filtración y se lavó con metanol seguido por cloruro de metileno. Los filtrados reunidos se evaporaron hasta sequedad obteniéndose un residuo sólido que se cromatografió en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 2% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 1,0 g, MH⁺ = 739,2.

Ejemplo 22

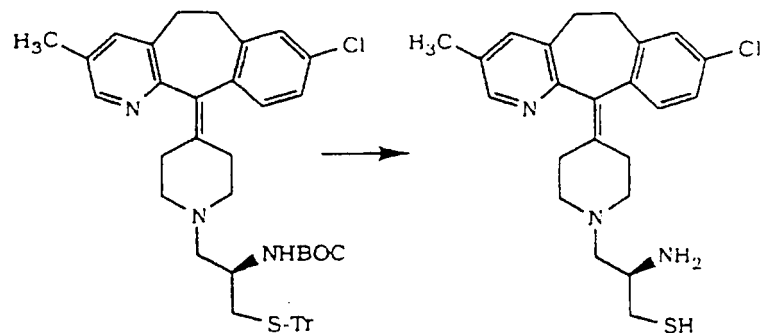


Etapa A



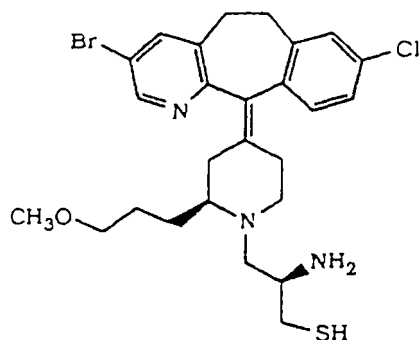
El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 3E, del documento WO 95/10516, se hizo reaccionar en las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 1A anterior, obteniéndose el compuesto del epígrafe que se purificó de la manera usual.

Etapa B

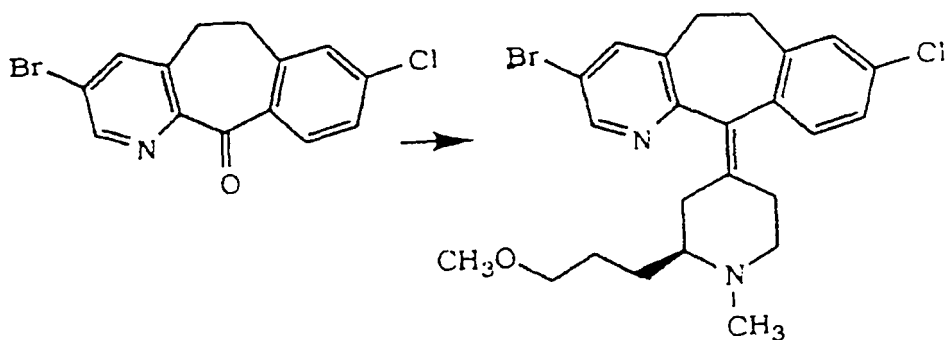


El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se desprotegió en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 1 B anterior, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 24

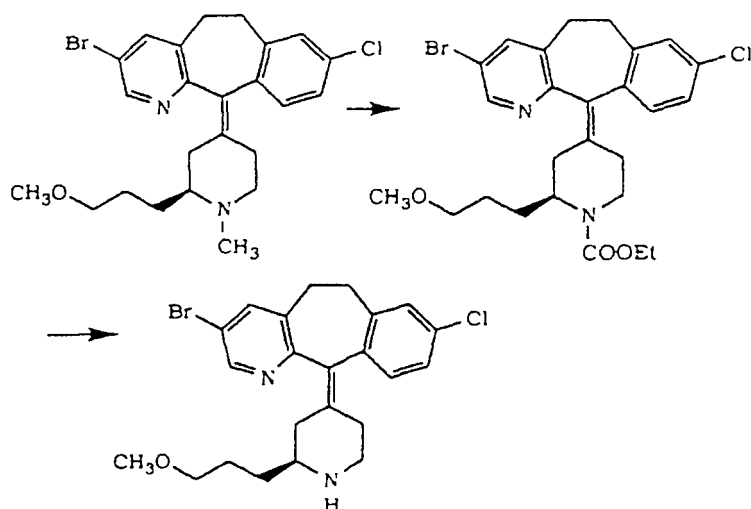


Etapa A



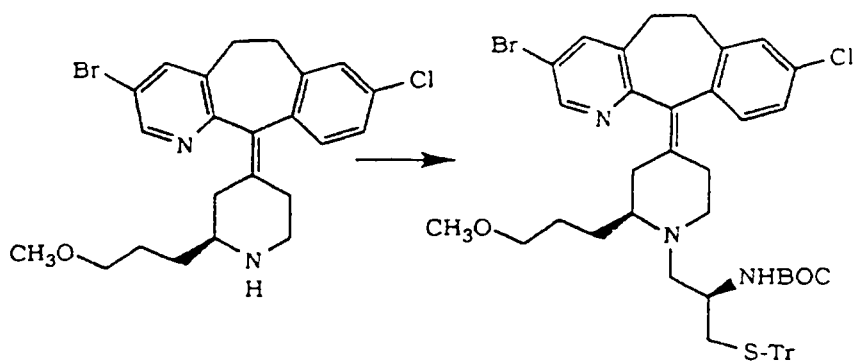
El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 20A, del documento WO 95/10516, se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard sustituido del Ejemplo 23 anterior esencialmente en las mismas condiciones que las descritas en los Ejemplos Preparativos 2D y 2E, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa B



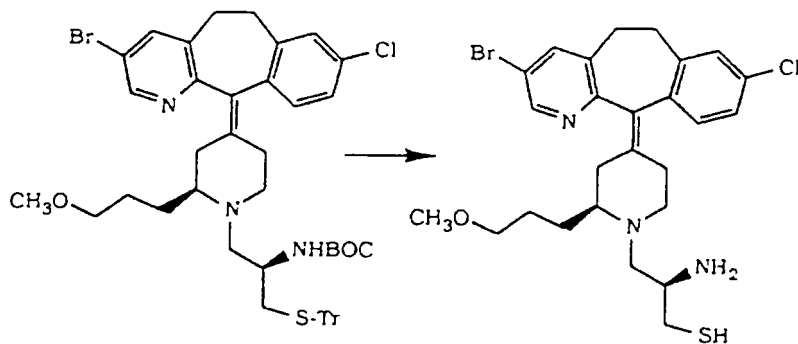
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar esencialmente en las mismas condiciones que las descritas en los Ejemplos Preparativos 1F y 1G, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa C



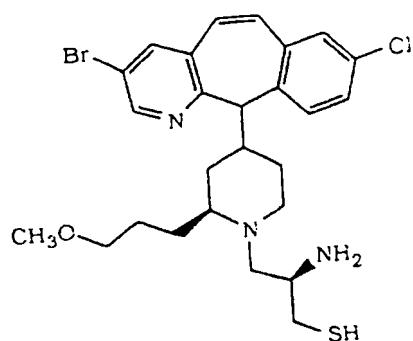
El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa D

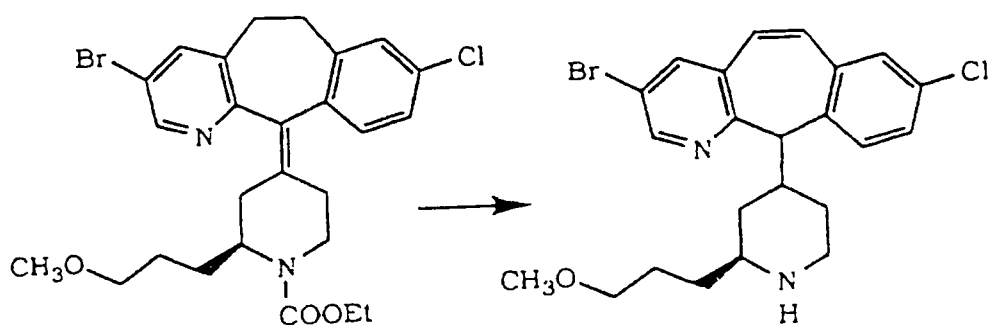


El compuesto del epígrafe de la Etapa C anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1B anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 25

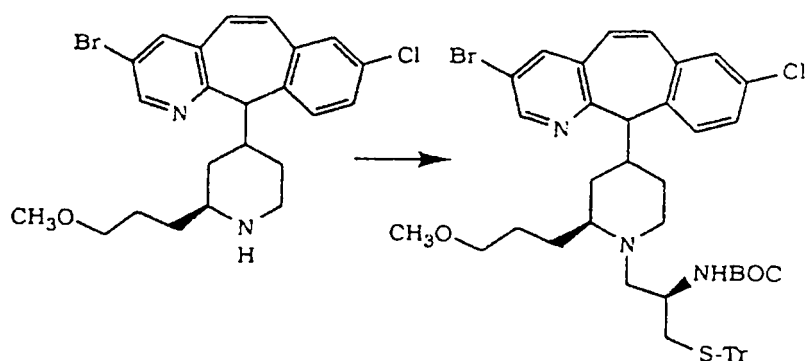


Etapa A



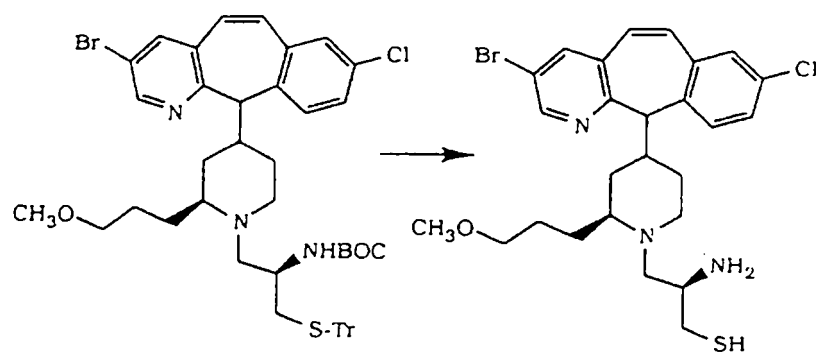
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 24B anterior se hizo reaccionar con $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ tal como se ha descrito en el Ejemplo Preparativo 34A, del documento WO 95/10516, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa B



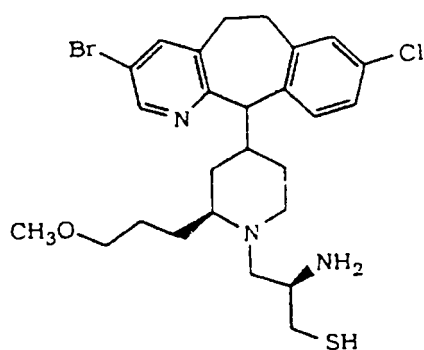
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa C

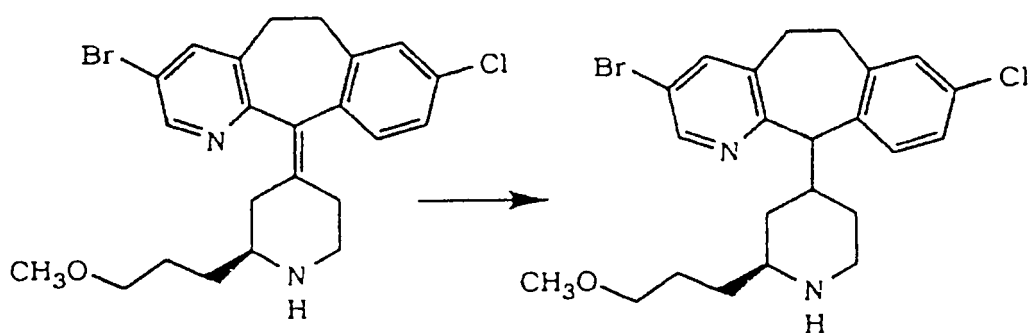


El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1B anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 26

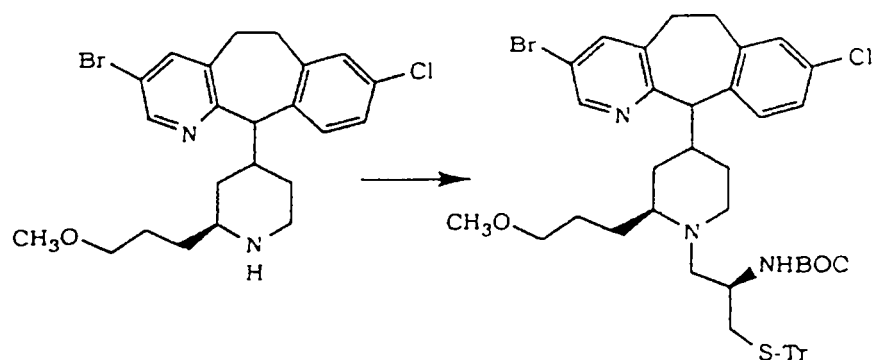


Etapa A



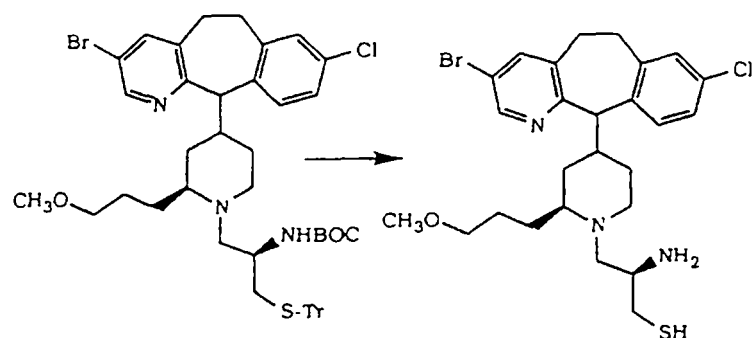
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 24B anterior se hizo reaccionar con LiAlH₄ en tolueno a reflujo, o bien preferiblemente con DIBAL-H en tolueno a reflujo obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa B



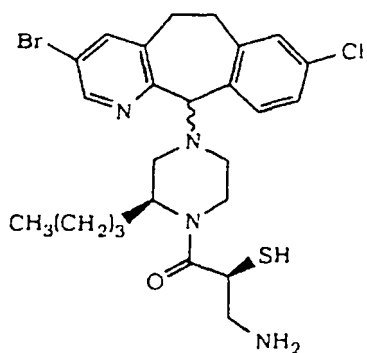
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

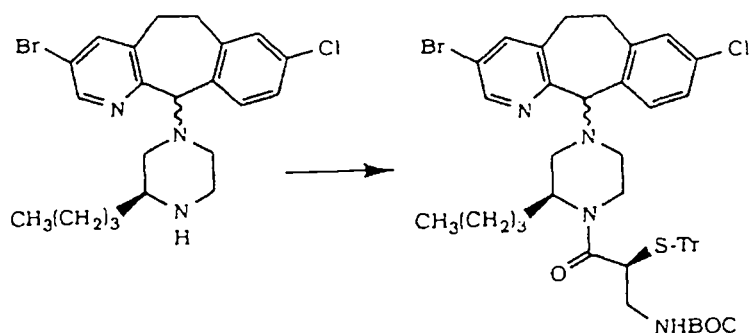
Etapa C



El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 B anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

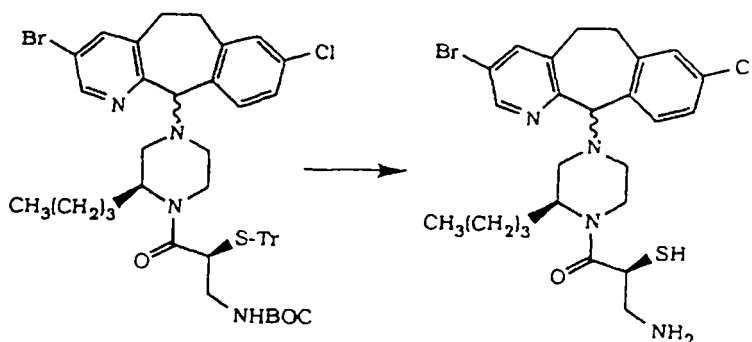
Ejemplo 27





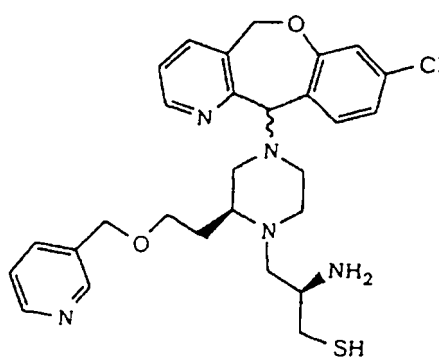
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 3B anterior se hizo reaccionar con 2-S-tritil-3-N-BOC-*iso*-cisteína esencialmente en las mismas condiciones que las descritas en el Ejemplo 21A anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe. La *iso*-cisteína protegida se preparó por métodos conocidos por los expertos en la técnica a partir de *iso*-cisteína (Gustavson, *et al.*, *Syn. Comm.*, 21, (2) 265-270 (1991)).

Etapa B

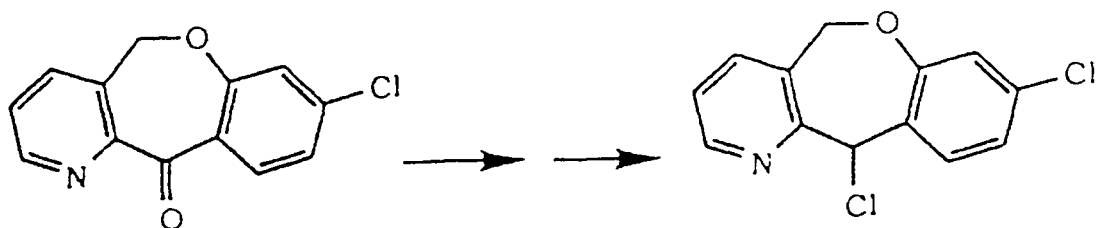


El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1 B anterior obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 28



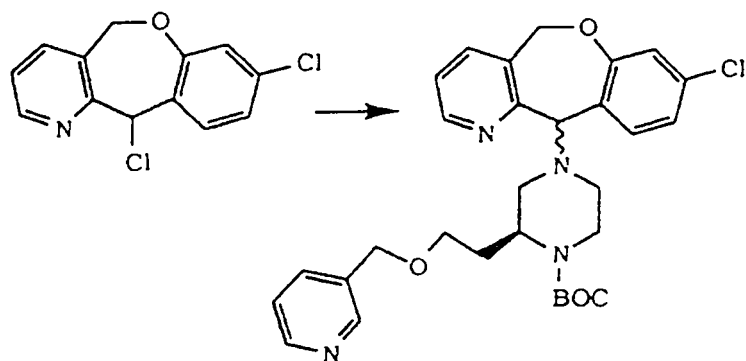
Etapa A



ES 2 288 302 T3

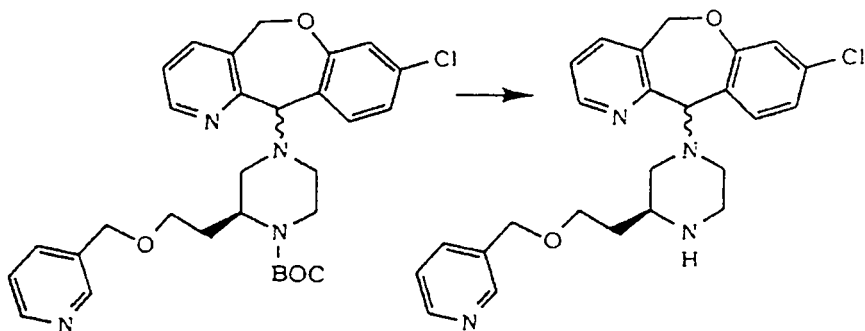
El compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 4, del documento WO 89/10369, se convirtió en el compuesto del epígrafe por métodos similares a los descritos en el documento WO 89/10369.

Etapa B



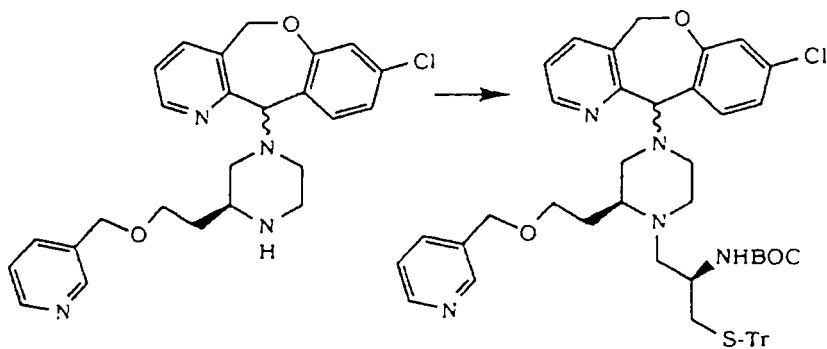
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar con piperidina sustituida del Ejemplo 4 anterior en condiciones similares a las descritas en el documento WO 89/10369, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa C



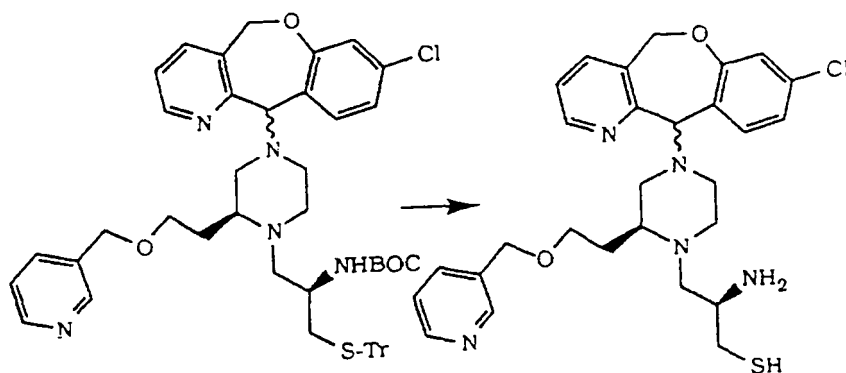
El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 3B anterior, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa D



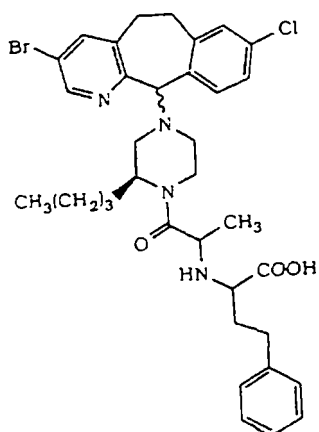
El compuesto del epígrafe de la Etapa C anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1A anterior, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapa E

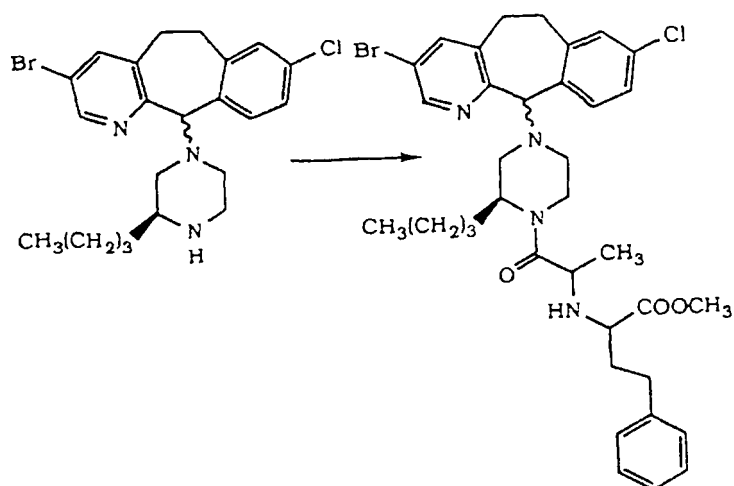


El compuesto del epígrafe de la Etapa D anterior se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 1B anterior, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 29

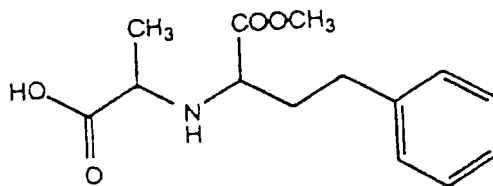


Etapa A



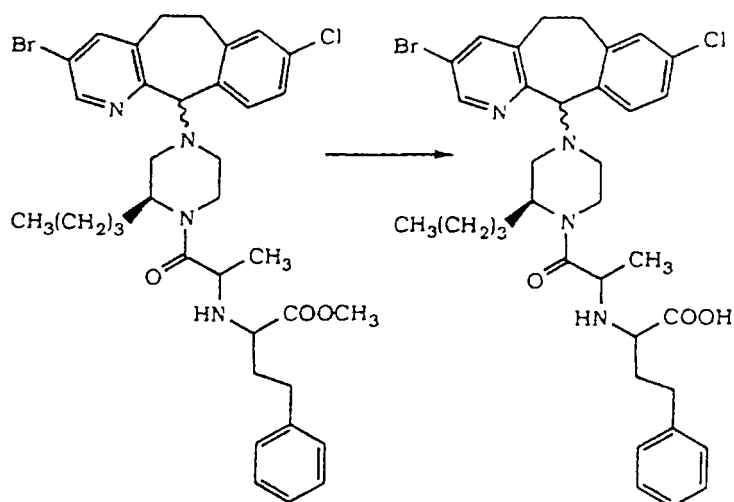
ES 2 288 302 T3

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 3B anterior se hizo reaccionar con el ácido



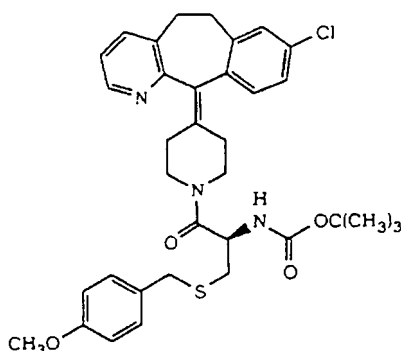
(preparado según se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.470.972 y en E.M. Smith, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **32**, 1600 (1989)), en condiciones similares a las descritas en el Ejemplo 20A, obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Etapas B



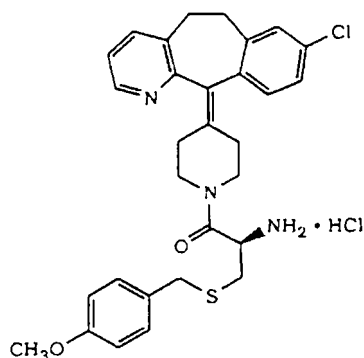
El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se hizo reaccionar con una base obteniéndose el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 30



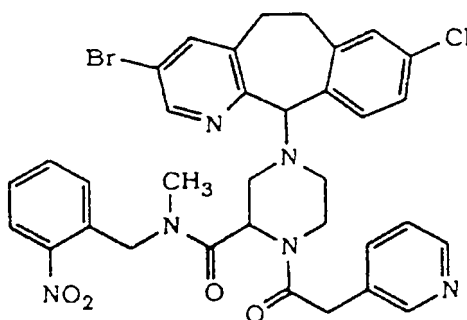
Se combinaron 0,5 g del producto del Ejemplo Preparativo 1, Etapa G, del documento WO 95/10516, 0,54 g de N-BOC-S-(p-metoxibencil)-L-cisteína, 0,321 g de DEC, 0,226 g de HOBt, 0,176 g de N-metilmorfolina y 15 ml de DMF a 0°C y luego se agitó la mezcla durante 3 días a la temperatura ambiente. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo que se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ saturado (acuoso) y salmuera. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se cromatografió (gel de sílice, CH₂Cl₂ al 98%/MeOH + NH₄OH) obteniéndose el compuesto. MS: MH⁺ = 634.

Ejemplo 31

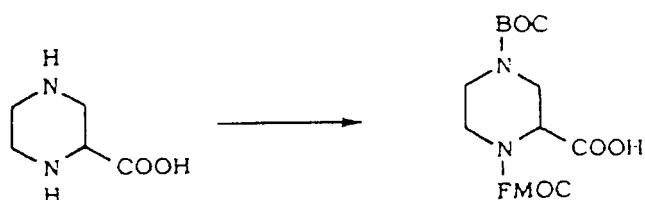


Se combinó 0,1 g del producto del Ejemplo 30, 4 ml de THF y 2 ml de HCl 4N en dioxano y se agitó la mezcla durante una noche a la temperatura ambiente. Se concentró a vacío obteniéndose 0,06 g del compuesto. MS: $MH^+ = 534$.

Ejemplo 32



Etapa A



Se disolvieron 5,25 g (25,85 mmol) de ácido 2-piperazincarboxílico-2HCl en 160 ml de dioxano/ H_2O 1:1 y se ajustó el pH a 11 con NaOH al 50% (acuoso). Se añadió lentamente (en porciones) una solución de 7,21 g (29,28 mmol) de BOC-ON en 40 ml de dioxano/ H_2O 1:1 mientras se mantenía el pH a 11 con NaOH al 50% (acuoso) durante la adición. Se agitó a la temperatura ambiente durante 5 horas, luego se enfrió hasta $0^\circ C$ y se ajustó a pH 9,5 con NaOH al 50% (acuoso). Se añadió lentamente (en porciones) una solución de 7,34 g (28,37 mmol) de FMOC-Cl en 40 ml de dioxano, manteniendo un pH de 9,5 durante la adición con NaOH al 50% (acuoso). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se lavó con Et_2O (3 x 150 ml), se ajustó a pH = 2-3 con HCl 6N (acuoso) y se extrajo con tolueno (3 x 150 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío hasta un volumen de 150 ml. Se enfrió hasta $-20^\circ C$ durante una noche, se filtró para recoger los sólidos resultantes, se lavó con hexano y se secaron los sólidos a vacío obteniéndose 5,4 g del compuesto.

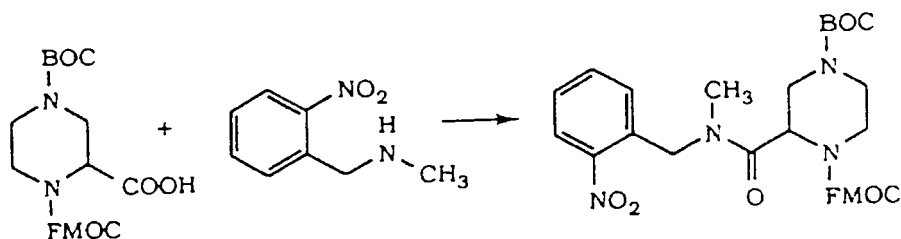
Etapa B



ES 2 288 302 T3

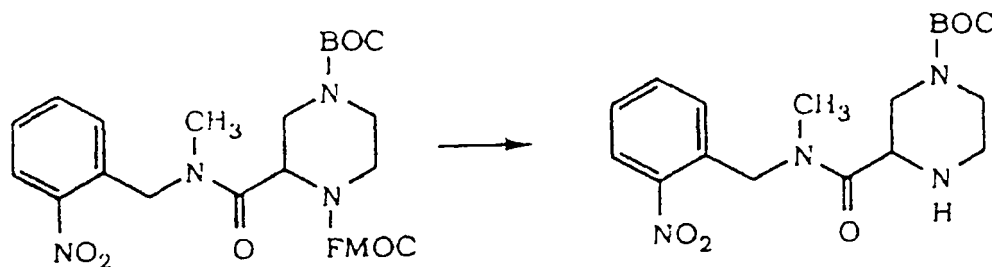
Se añadieron lentamente 2,0 g (9,26 mmol) de bromuro de 2-nitrobencilo a 37 ml de una solución 2M de CH_3NH_2 en THF, luego se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con 200 ml de EtOAc, se lavó con agua (3 x 60 ml) y luego la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío obteniéndose 1,53 g del compuesto.

Etapa C



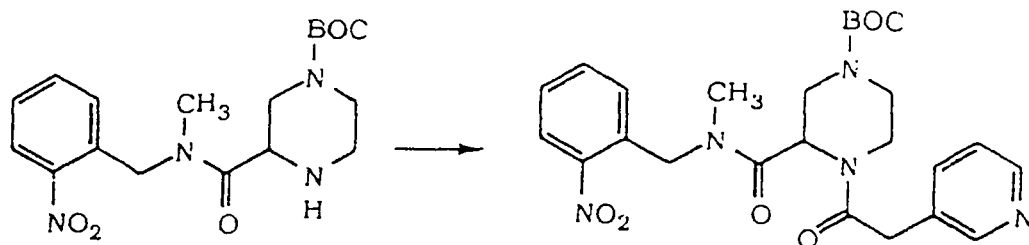
Se combinaron 2,74 g (6,05 mmol) del producto de la Etapa A, 4,22 ml de base de Hünigs, 2,76 g (7,26 mmol) de HATU y una solución de 1,00 g (6,05 mmol) del producto de la Etapa B en 25 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con 75 ml de EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl al 10% (acuoso) (2 x 40 ml), NaHCO_3 saturado (acuoso) (2 x 40 ml) y 40 ml de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío hasta obtener un residuo que se cromatografió (gel de sílice, MeOH al 2%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 2,71 g del compuesto.

Etapa D



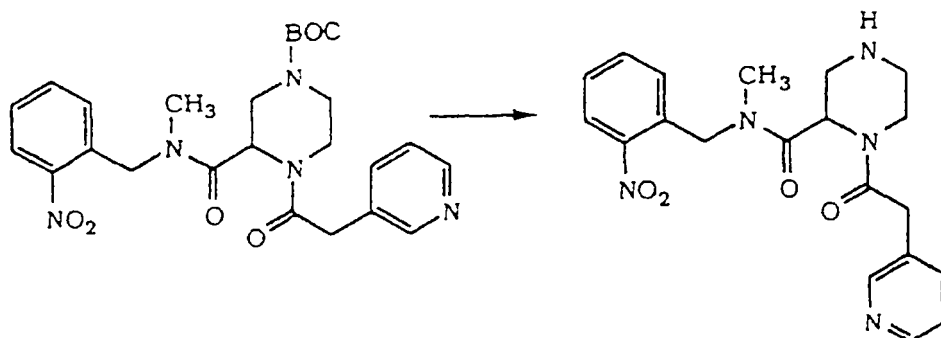
Se combinaron 1,00 g (1,67 mmol) del Producto de la Etapa C, 8 ml de DMF y 0,18 ml (1,83 mmol) de piperidina y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, MeOH al 4%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 0,34 g del compuesto.

Etapa E



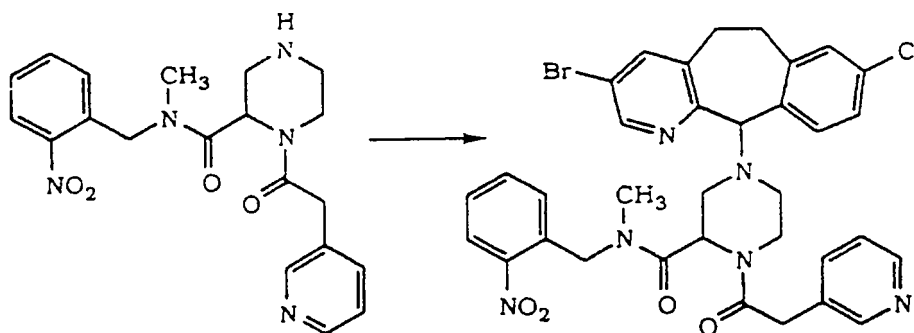
Se combinaron 0,30 g (0,789 mmol) del Producto de la Etapa D y 8 ml de CH_2Cl_2 , luego se añadieron 0,164 g (0,947 mmol) de ácido 3-piridilacético-HCl, 0,116 g (0,947 mmol) de DMAP y 0,195 g (0,947 mmol) de DCC, y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se cromatografió (gel de sílice, MeOH al 4%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 0,37 g del compuesto.

Etapa F

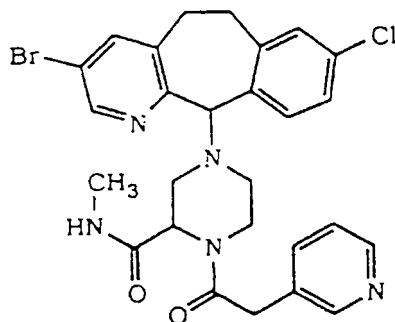


Se añadieron 0,5 ml de TFA a una solución de 0,25 g (0,502 mmol) del Producto de la Etapa E en 5 ml de CH_2Cl_2 y se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo, se añadieron 60 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con K_2CO_3 saturado (acuoso) (2 x 20 ml) y 30 ml de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío obteniéndose 0,170 g del compuesto.

Etapa G



Se combinaron 0,096 g (0,242 mmol) del producto de la Etapa F, 0,083 g (0,242 mmol) del cloruro del Ejemplo Preparativo 40, Etapa B, del documento WO 95/10516, y 1 ml de THF, y luego 0,037g (0,242 mmol) de DBU, y se calentó a 60°C durante 6 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, MeOH del 2% al 5%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 0,035 g del compuesto del epígrafe (Ejemplo 32) junto con 0,042 g de un producto de fórmula:



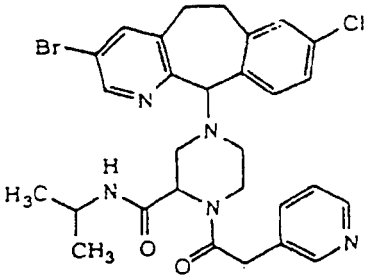
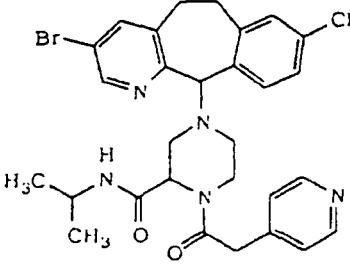
Ejemplo 32-A

Datos analíticos para el Ejemplo 32: ^1H RMN (CDCl_3): 2,01-3,08 (m, 9H); 3,55-3,86 (m, 4H); 3,90-4,10 (m, 2H); 4,21-4,38 (m, 2H); 5,23-5,39 (m, 2H); 7,09-7,31 (m, 5H); 7,44 (t, 1H); 7,52-7,70 (m, 3H); 8,09 (d ancho, 1H); 8,37-8,52 (m, 3H).

Datos analíticos para el Ejemplo 32-A: ^1H RMN (CDCl_3): 1,85-2,21 (m, 3H); 2,44-2,86 (m, 5H); 3,01-3,46 (m, 3H); 3,52-4,50 (m, 5H); 5,01 (s ancho, 1H); 5,48-5,68 (m, 1H); 7,07-7,99 (m, 3H); 7,24-7,31 (s ancho, 1H); 7,55-7,65 (m, 2H); 8,32-8,57 (m, 3H).

ES 2 288 302 T3

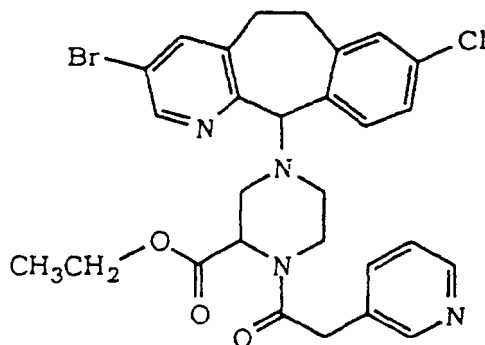
Usando sustancialmente el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 32, Etapas A-G, pero sustituyendo el CH_3NH_2 por la amina indicada en la Etapa B y/o el ácido 3-piridilacético por el ácido indicado en la Etapa E, se prepararon también los siguientes compuestos:

Reactivos usados en la Etapa B y/o en la Etapa E	Compuesto
Etapa B: i-propil-amina	 Ejemplo 32-B
Etapa B: i-propil-amina Etapa E: ácido 4-piridil-acético	 Ejemplo 32-C

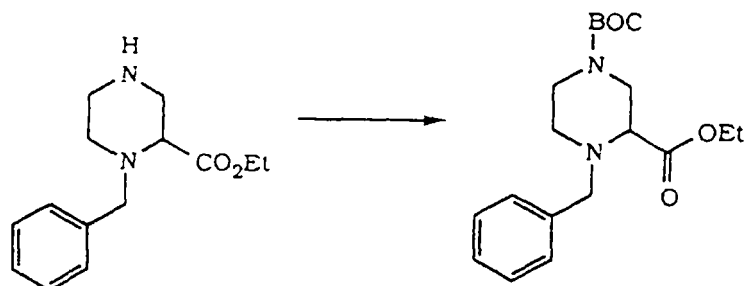
Datos analíticos para el Ejemplo 32-B: ^1H RMN (CDCl_3): 0,9-1,07 (m, 6H); 1,80-2,23 (m, 2H); 2,36-2,89 (m, 3H); 2,97-3,38 (m, 2H); 3,47-4,10 (m, 5 H); 4,08-4,18 (m, 1H); 4,41 (d ancho, 1H un diastereoisómero); 4,90 (s ancho, 1H un diastereoisómero); 5,17-5,25 y 5,60-5,65 (m, 2H); 7,00-7,13 (m, 3H); 7,16-7,23 (s ancho, 1H); 7,50-7,60 (m, 2H); 8,27-8,49 (m, 3H).

Datos analíticos para el Ejemplo 32-C: ^1H RMN (CDCl_3): 0,98-1,11 (m, 6H); 1,82-2,21 (m, 2H); 2,40-2,82 (m, 3H); 3,10 (t, 1H); 3,17-3,40 (m, 1H); 3,50-3,62 (m, 1H); 3,70-4,32 (m, 5 H); 4,49 (d ancho, 1H un diastereoisómero); 4,98 (s ancho, 1H un diastereoisómero); 5,20-5,36 y 5,61-5,69 (m, 2H); 7,05-7,20 (m, 5H); 7,54-7,62 (m, 1H); 8,32-8,38 (m, 1H); 8,52-8,59 (m, 2H).

Ejemplo 33

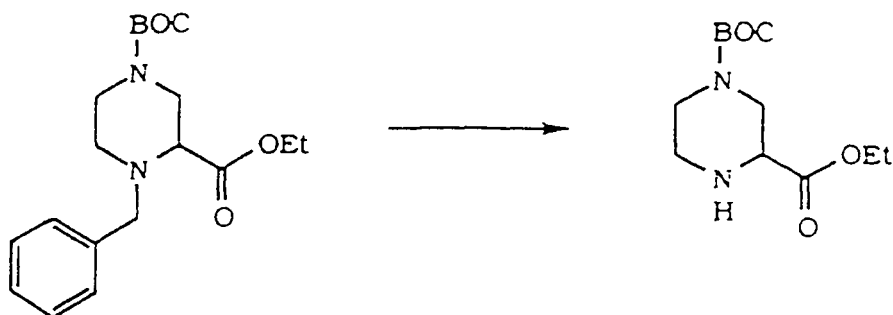


Etapa A



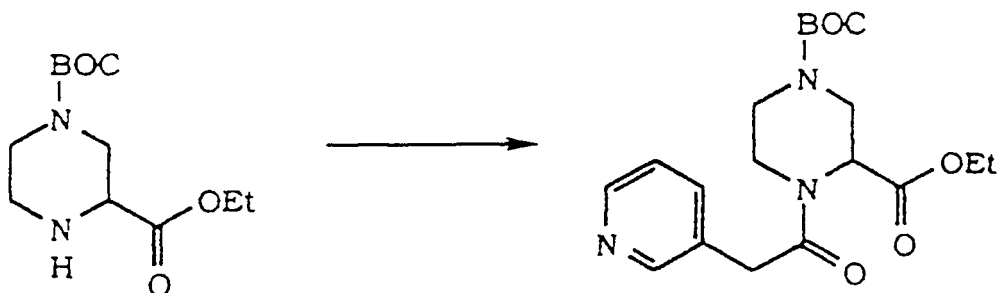
Se combinaron 12,05 g (48,5 mmol) de 1-N-bencil-2-piperazincarboxilato de etilo en 100 ml de THF con 10,59 g (48,5 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró a vacío obteniéndose 17,17 g del compuesto.

Etapa B



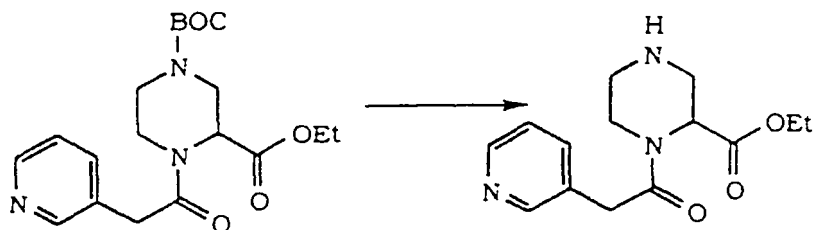
Se combinaron 17,17 g del compuesto de la Etapa A, 150 ml de MeOH, 7,5 ml de HOAc y 3,4 g de Pd al 10%/C y se hidrogenó con H_2 a 0,3447MPa durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se filtró a través de Celite®, se lavó la torta de filtración con MeOH y se concentró el filtrado a vacío hasta obtener un residuo. Se disolvió el residuo en 300 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con Na_2CO_3 saturado (acuoso) (2 x 150 ml) y 100 ml de salmuera. Se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a vacío obteniéndose 11,54 g del compuesto.

Etapa C



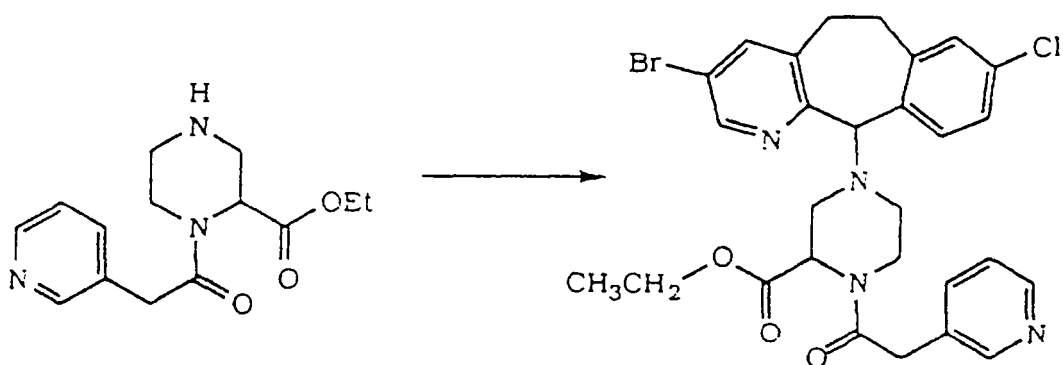
Se combinaron 0,26 g (1 mmol) del compuesto de la Etapa B, 1 ml de CH_2Cl_2 , 0,174 g (1 mmol) de ácido 3-piridilacético, 0,147 g (1,2 mmol) de DMAP y 0,248 g (1,2 mmol) de DCC y se agitó a la temperatura ambiente durante 40 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) obteniéndose 0,315 g del compuesto.

Etapa D



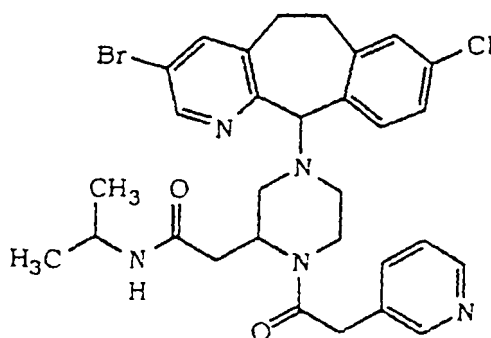
Se combinaron 0,196 g (0,521 mmol) del compuesto de la Etapa C y 0,5 ml de TFA y se agitó a la temperatura ambiente durante 40 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo, se añadieron 50 ml de EtOAc y se lavó con 10 ml de Na_2CO_3 1N (acuoso). Se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío obteniéndose 0,077 g del compuesto.

Etapa E

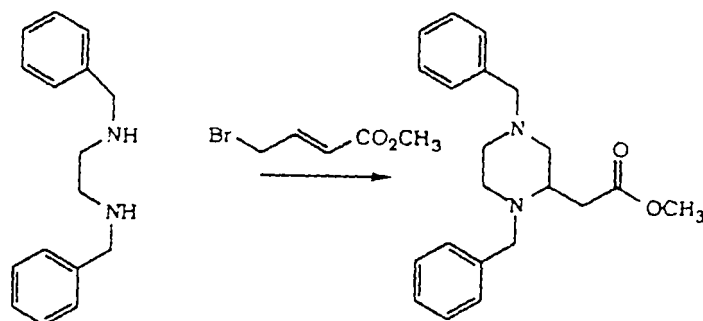


Se combinaron 0,075 g (0,272 mmol) del compuesto de la Etapa D, 0,091 g (0,265 mmol) del cloruro del Ejemplo Preparativo 40, Etapa B, del documento WO 95/10516, 2 ml de THF y 0,40 g (0,265 mmol) de DBU, y se agitó a 50°C durante 24 horas. Se enfrió hasta 25°C, se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió (gel de sílice, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) obteniéndose 0,034 g del compuesto. ¹H RMN (CDCl₃): 1,12 y 1,14 (t, 3H); 1,55-1,82 (m, 1H); 1,92-2,50 (m, 2H); 2,53-2,81 (m, 2H); 3,03-3,25 (m, 1H); 3,28-3,45 (m, 1H); 3,53-3,71 (m, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,85-4,19 (m, 3H); 4,31 y 4,32 (s, 1H); 5,10-5,18 (m, 3H).

Ejemplo 34

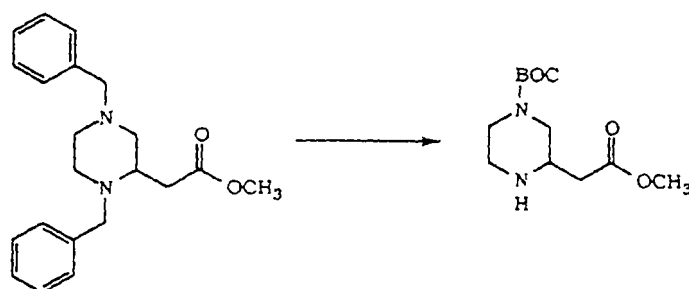


Etapa A



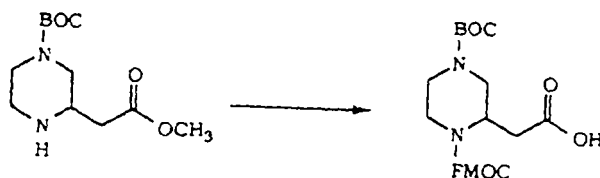
Se combinaron 12 ml (50 mmol) de N,N'-dibenciletilendiamina, 14 ml (100 mmol) de Et₃N y 250 ml de tolueno a 0°C, se añadieron 7 ml (50 mmol) de 4-bromocrotonato de metilo (7 ml, 50 mmol), se calentó lentamente a la temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se filtró, se concentró el filtrado a vacío hasta obtener un residuo y se trató con HCl al 10% acuoso (300 ml). Se filtró nuevamente y se lavó el filtrado con EtOAc (2 x 100 ml). Se alcalinizó el filtrado con K₂CO₃, se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se lavaron los extractos reunidos con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío obteniéndose 13,7 g del compuesto. ¹H RMN (CDCl₃): 2,28-2,50 (m, 4H), 2,5-2,75 (m, 4H), 3,1 (s ancho, 1H), 3,42 (d, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,6 (s, 3H), 3,75 (dd, 1H), 7,15-7,35 (m, 10H).

Etapa B



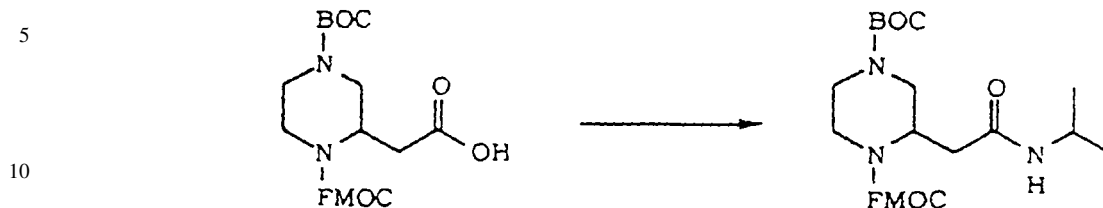
Se combinaron 13,7 g (40 mmol) del producto de la Etapa A, 150 ml de MeOH, 50 ml de HCl 1N (acuoso) y 3 g de Pd al 10%/C y se hidrogenó con H₂ a 0,3447MPa durante 24 horas. Se filtró, se concentró el filtrado a vacío para eliminar la mayor parte de MeOH, y se alcalinizó con K₂CO₃ a pH = 9-10. Se añadieron lentamente 9,8 g (40 mmol) de BOC-ON a 0°C y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se calentó lentamente a la temperatura ambiente, se agitó 2 horas y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos reunidos se trataron con 50 ml de HCl al 10% (acuoso), se lavó la capa acuosa con EtOAc, se alcalinizó con K₂CO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío obteniéndose 7,89 g del compuesto. ¹H RMN (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,31 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,55 (b, 1H), 2,69-3,02 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,88 (b, 2H).

Etapa C



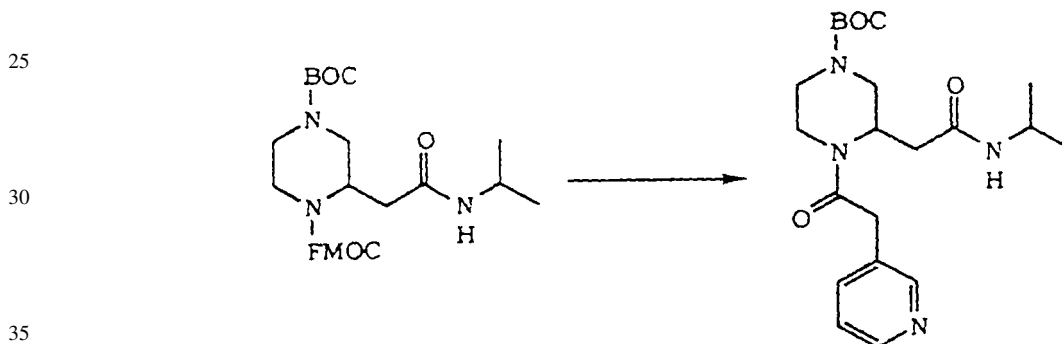
Se combinaron 5,2 g (20 mmol) del producto de la Etapa B, 60 ml de THF, 60 ml de NaOH 1N (acuoso) y se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se enfrió hasta 0°C, se añadió HCl al 10% (acuoso) para ajustar a pH = 9-10, luego se añadieron 5,2 g (20 mmol) de FMOC-Cl. Se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas (añadiendo NaOH 1N (acuoso) para mantener el pH = 9-10), luego se acidificó con HCl al 10% a pH = 1. Se extrajo dos veces, se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío obteniéndose 8,56 g del compuesto. ¹H RMN (CDCl₃): 1,4 (s, 9H), 2,5-3,0 (m, 5H), 3,9-4,2 (m, 6H), 4,5 (m, 1H), 7,25 (t, 4H), 7,32 (t, 4H), 7,48 (d, 4H), 7,75 (d, 4H).

Etapa D



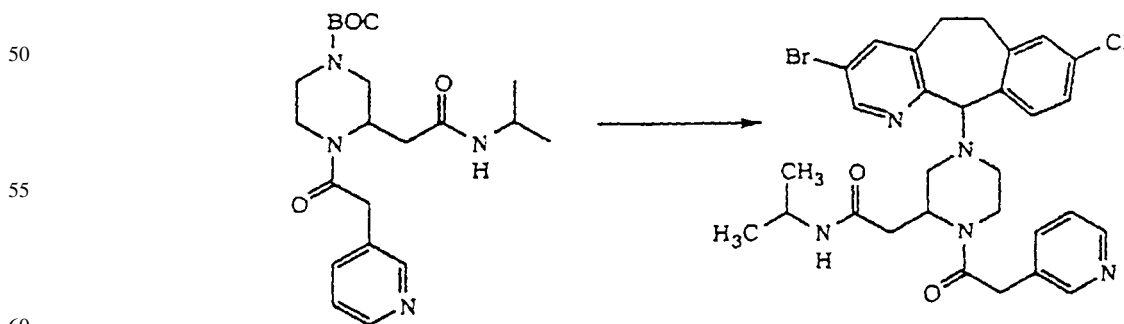
15 Se combinaron 460 mg (1 mmol) del producto de la Etapa C, 5 ml de CH_2Cl_2 , 230 mg (1,2 mmol) de DEC y 130 μl (1,5 mmol) de i-propilamina y se agitó a 25°C durante 6 horas. Se trató con 10 ml de HCl 1N (acuoso), se extrajo con 30 ml de EtOAc, se lavaron los extractos con NaHCO_3 saturado (acuoso) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se concentró a vacío obteniéndose 454,6 mg del compuesto.

Etapa E



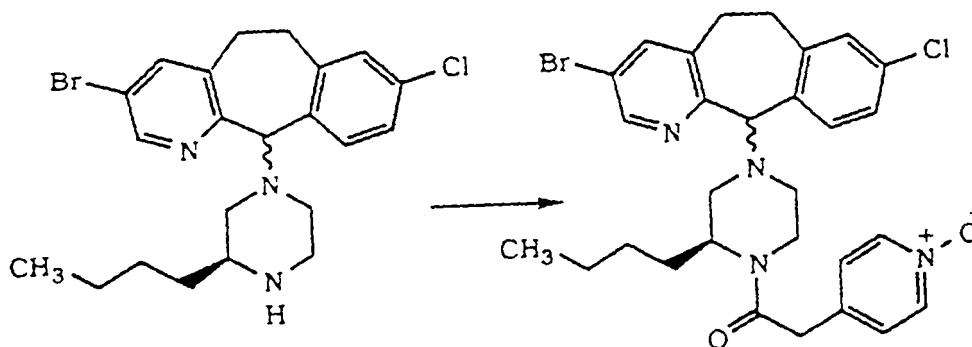
40 Se combinó una solución de 150 mg (0,3 mmol) del producto de la Etapa D en DMF con 142 mg (0,45 mmol) de TBAF y se agitó a 25°C durante 0,5 horas. Se trató con 5 ml de HCl 1N (acuoso) y se lavó con 10 ml de EtOAc. Se alcalinizó con K_2CO_3 saturado, se extrajo tres veces con EtOAc y se secaron los extractos reunidos sobre MgSO_4 . Se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se trató el residuo con ácido 3-piridilacético sustancialmente por el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 33, Etapa C, obteniéndose 106,2 mg del compuesto.

Etapa F



65 Se combinaron 40 mg (0,1 mmol) del producto de la Etapa E, 2 ml de CH_2Cl_2 y 1 ml de TFA y se agitó a 25°C durante 0,5 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo. Se combinó el residuo con 90 μl (0,6 mmol) de DBU en 2 ml de THF, se añadieron 40 mg (0,12 mmol) del producto del Ejemplo Preparativo 40, Etapa B, del documento WO 95/10516 y se agitó a 60°C durante 8 horas. Se concentró a vacío hasta obtener un residuo y se cromatografió obteniéndose 48,2 mg del compuesto.

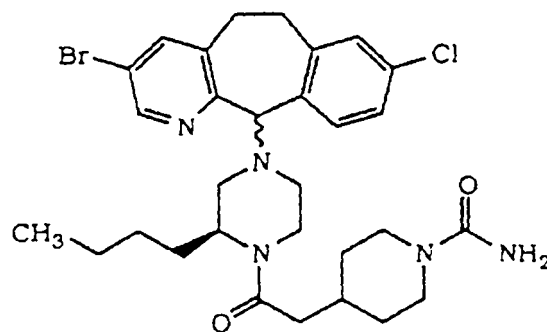
Ejemplo 36



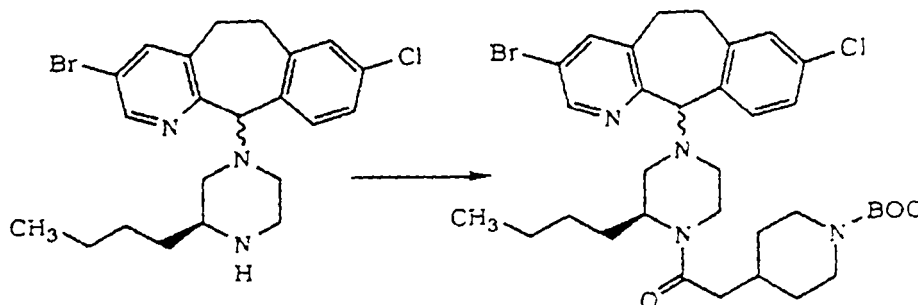
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 3B anterior (1 equivalente) (0,5 g) se hizo reaccionar con el compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 10B (1,5 equivalentes) (0,2559 g) y DEC (1,5 equivalentes) (0,3203 g), HOBT (1,5 equivalentes) (0,169 g) y N-metilmorfolina (1,5 equivalentes) (0,245 ml) en DMF anhidra (15 ml) a 25°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se trató esencialmente tal como se ha descrito en el Ejemplo 20A y el producto se purificó en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 2,25% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 609,4 mg, $MH^+ = 585,0$.

Datos de RMC (resonancia magnética combinable) (δ_c ($CDCl_3$)) para el compuesto del epígrafe (1) tricíclico: (a) CH_2 : 29,7/29,8/29,9/30,0/30,2/30,4, (b) CH: 146,6/146,7, 140,6/140,9, 132,1, 129,8/129,9/130,0/130,1, 125,9, 78,3/78,4/78,5 y (c) C: 119,6, 140,2/140,4, 134,6, 136,2/136,3, 136,4, 154,6/154,7/154,9/155,0; (2) piperazina: (a) CH_3 : 13,5/13,6, (b) CH_2 : 22,0/22,1, 28,7, 27,6/27,9, 37,0/37,1/38,0/38,5, 41,4/41,5, 50,8/51,6, 53,1/53,2/53,5/53,8/53,9 y (c) CH: 49,0; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH_2 : 51,2, (b) CH: 126,3, 126,3, 138,5, 138,5 y (c) C: 133,8, 166,4/166,7.

Ejemplo 37

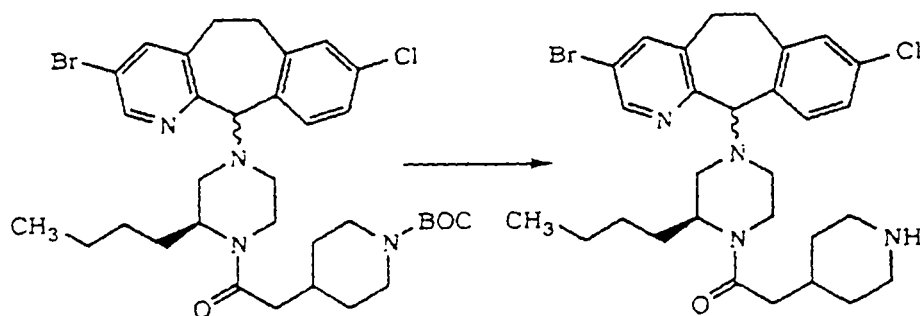


Etapa A



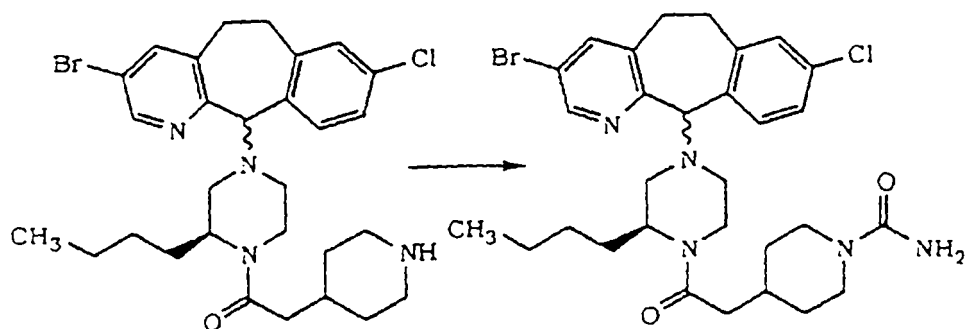
El compuesto del epígrafe del Ejemplo 3B anterior (1 equivalente) (0,658 g) se hizo reaccionar con el compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 17D, del documento WO 95/10516, (1,3 equivalentes) (0,4637 g) y DEC (1,3 equivalentes) (0,3654 g), HOBT (1,3 equivalentes) (0,2575 g) y N-metilmorfolina (1,3 equivalentes) (0,21 ml) en DMF anhidra (25 ml) a 25°C durante 25 horas. El producto se aisló tal como se ha descrito en el Ejemplo 20A y se usó directamente en la Etapa B siguiente.

Etapa B



El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior se disolvió en metanol (5 ml) y se añadieron ácido sulfúrico concentrado al 10% (v/v) en dioxano (15 ml) y la reacción se llevó a cabo y se trató la mezcla tal como se ha descrito en el Ejemplo 20B, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 0,312 g, $MH^+ = 575,4$.

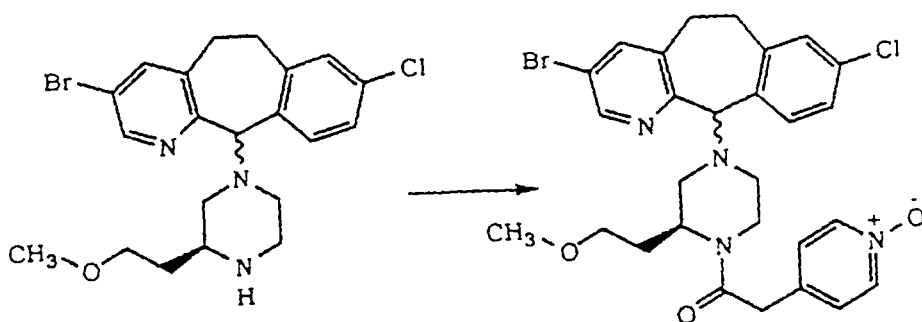
Etapa C



El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior (1 equivalente) (0,310 g) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (5 ml) e isocianato de trimetilsililo (6 equivalentes) (0,3733 g) (0,439 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 77 horas bajo argón. Se añadió isocianato de trimetilsililo adicional (6 equivalentes) (0,3733 g) (0,439 ml) y la reacción se dejó proseguir durante un total de 106 horas. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración seguida por evaporación dio el compuesto del epígrafe que se purificó en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 2% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 0,1758 g, $MH^+ = 618,2$.

Datos de RMC (δ_c , $(CDCl_3)$) para el compuesto del epígrafe: (1) tricíclico: (a) CH_2 : 29,8, 30,1, (b) CH : 146,6/146,7, 140,8/140,9, 132,1, 125,8/125,9, 128,9/129,9/130,0/130,1, 78,5/78,6 y (c) C : 119,6, 140,2/140,4, 133,7/133,8, 134,7/134,8, 136,2/136,3, 155,0/155,7; (2) piperazina: (a) CH_3 : 13,5/13,6, (b) CH_2 : 40,9/41,0, 51,1/51,4/51,9, 53,2/53,3/53,4/53,9/54,2, 36,5, 22,1/22,2, 27,7/27,8 y (c) CH : 48,4; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH_2 : 44,0, 31,5, 31,5, 44,0, 39,1, (b) CH : 32,6 y (c) C : 157,5, 169,1/169,4.

Ejemplo 38

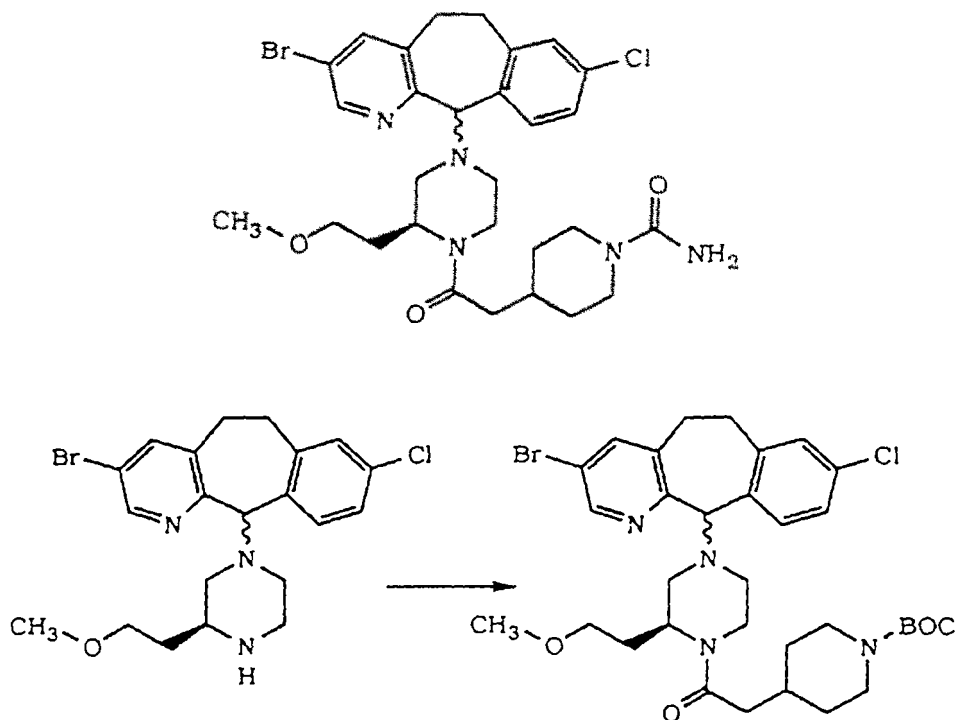


El compuesto del epígrafe del Ejemplo 11B anterior (1 equivalente) (0,4 g) se hizo reaccionar con el compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 10B (1,5 equivalentes) (0,2038 g) y DEC (1,5 equivalentes) (0,2552 g), HOBT (1,5 equivalentes) (0,1346 g) y N-metilmorfolina (1,5 equivalentes) (0,195 ml) en DMF anhidra (15 ml) a 25°C durante

17 horas. La mezcla de reacción se trató esencialmente tal como se ha descrito en el Ejemplo 20A y el producto se purificó en una columna de gel de sílice, usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 3% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 539,6 mg, $MH^+ = 587$.

Datos de RMC (δ_c ($CDCl_3$)) para el compuesto del epígrafe: (1) tricíclico: (a) CH_2 : 29,8/30,0, 30,0/30,2, (b) CH: 146,6/146,7/146,8, 140,8, 132,1/132,3, 129,9/130,0, 125,9/126,3, 78,47/78,5, y (c) C: 119,6, 140,2/140,3, 133,8, 134,3/134,4/134,6, 136,2/136,3, 154,6/154,8; (2) piperazina: (a) CH_3 : 58,2, (b) CH_2 : 50,9/51,2/51,6, 54,3/54,4/54,7, 37,4/37,6, 39,3/42,3, 67,6/67,7/69,6 y (c) CH: 50,0; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH_2 : 36,6/36,8, (b) CH: 138,4/138,5, 126,4, 126,4, 138,4/138,5, y (c) C: 133,8.

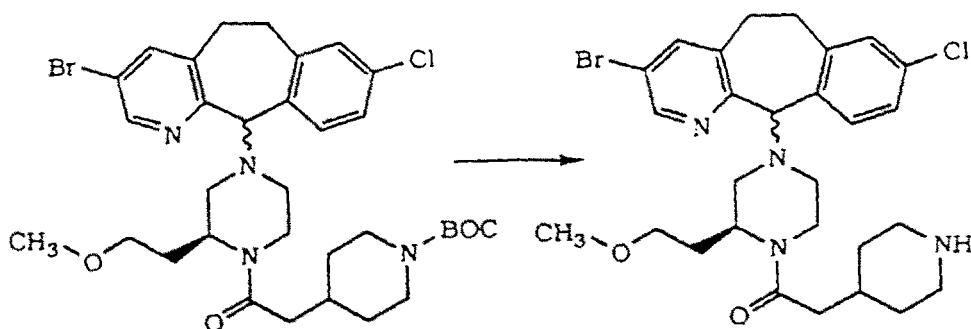
Ejemplo 39



Etapa A

El compuesto del epígrafe del Ejemplo 11B anterior (1 equivalente) (2,7 g) se hizo reaccionar con el compuesto del epígrafe del Ejemplo Preparativo 17D, del documento WO 95/10516, (1,3 equivalentes) (1,89 g) y DEC (1,3 equivalentes) (1,49 g), HOBt (1,3 equivalentes) (1,05 g) y N-metilmorfolina (1,3 equivalentes) (0,7876 g) (0,8561 ml) en DMF anhidra (80 ml) a 25°C durante 24 horas. El producto se aisló tal como se ha descrito en el Ejemplo 20A y se cromatografió en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 0,5% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 1,49 g, $MH^+ = 677$.

Etapa B

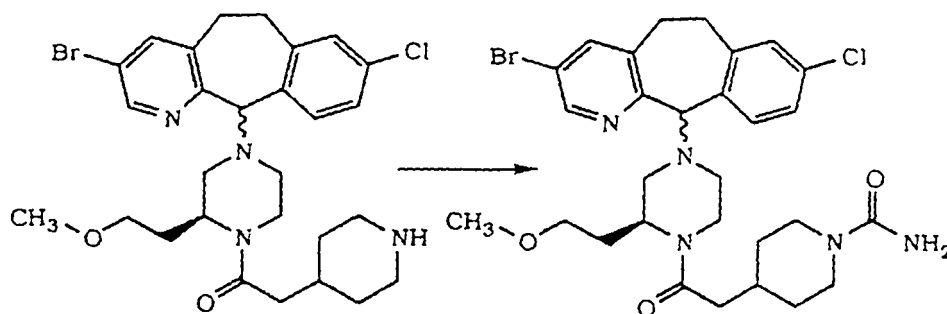


El compuesto del epígrafe de la Etapa A anterior (1,38 g) se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado al 10% (v/v) en dioxano (30 ml) y la reacción se llevó a cabo y se trató tal como se ha descrito en el Ejemplo 20B. El producto se cromatografió en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 6-8% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 0,7175 g, $MH^+ = 577$.

ES 2 288 302 T3

Datos de RMC (δ_c , (CDCl₃)) para el compuesto del epígrafe: (1) tricíclico: (a) CH₂: 29,9/30,0, 30,1/30,2, (b) CH: 146,6/146,7, 140,7/140,8, 132,1/132,2, 125,8/125,9, 129,9/130,0, 78,6 y (c) C: 119,5/119,6, 140,3/140,7, 133,7, 134,7/134,8, 136,2/136,4, 155,0/155,1; (2) piperazina: (a) CH₃: 58,1, (b) CH₂: 39,8/39,9/40,9, 51,3/51,5/51,9, 54,3/54,8/55,1, 36,2, 67,9/68,0/69,7/69,8 y (c) CH: 49,7/49,8; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH₂: 45,9, 32,7, 32,7, 45,9, 39,0, (b) CH: 32,9; y (c) C: 169,7/170,2.

Etapas C

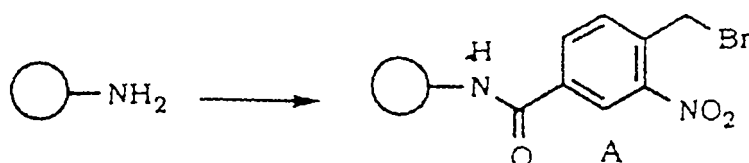


El compuesto del epígrafe de la Etapa B anterior (1 equivalente) (0,582 g) se disolvió en cloruro de metileno anhidro (6 ml) y se añadió isocianato de trimetilsililo (6 equivalentes) (0,6985 g) (0,821 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 48 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración seguida por evaporación dio el compuesto del epígrafe que se purificó en una columna de gel de sílice usando (hidróxido de amonio concentrado al 10% en metanol) al 3% - cloruro de metileno como eluyente, obteniéndose el compuesto del epígrafe. Rendimiento: 0,4926 g, MH⁺ = 620.

Datos de RMC (δ_c , (CDCl₃)) para el compuesto del epígrafe: (1) tricíclico: (a) CH₂: 29,9/30,0, 30,1, (b) CH: 146,6/146,7, 140,7/140,8, 132,1/132,2, 125,8/125,9, 130,0, 78,6 y (c) C: 119,5/119,6, 140,3, 133,8, 134,8, 136,2/136,4, 154,9/155,0; (2) piperazina: (a) CH₃: 58,1/58,2, (b) CH₂: 38,2/38,3, 51,2/51,5/51,8, 54,3/54,7/55,1, 36,2, 67,8/67,9/69,6/69,8 y (c) CH: 49,7; y (3) N-sustituyente de piperazina: (a) CH₂: 43,9/44,0, 40,8/40,9, 40,8/40,9, 43,9/44,0, 39,1, (b) CH: 32,5; y (c) C: 157,5, 169,3/169,9.

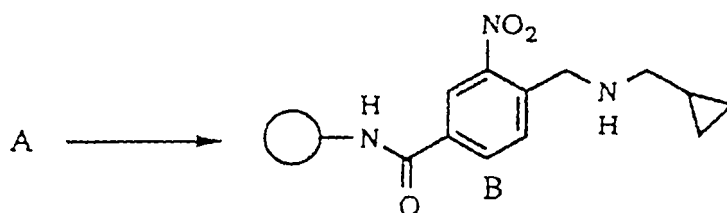
Ejemplo 40

Etapas A



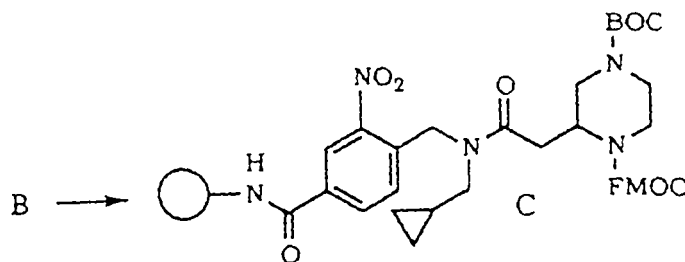
A una suspensión de resina Tentagel S® NH₂ (Rapp Polymere GmbH, Alemania) (1,0 g, carga de 0,28 mmol/g, 0,28 mmol) en DCM (10 ml) en un recipiente de reacción de Merrifield se añadió ácido 4-(bromometil)-3-nitrobenzoico (1,12 mmol, 0,29 g), HOBT (1,12 mmol, 0,15 g) y DIC (1,68 mmol, 0,21 g, 0,26 ml). La resina se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se lavó con DCM (4 x 10 ml) y THF (3 x 10 ml).

Etapas B



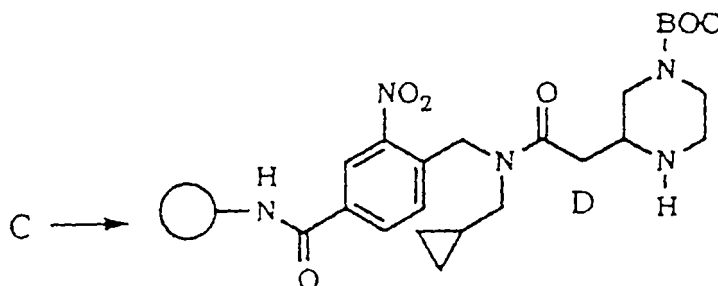
La resina (0,28 mmol de carga teórica) se puso en suspensión en THF (10 ml) y se trató con (aminometil)ciclopropano (5,6 mmol, 0,40 g, 0,49 ml) a la temperatura ambiente durante 16 horas. La resina se lavó luego con THF (2 x 10 ml).

Etapa C



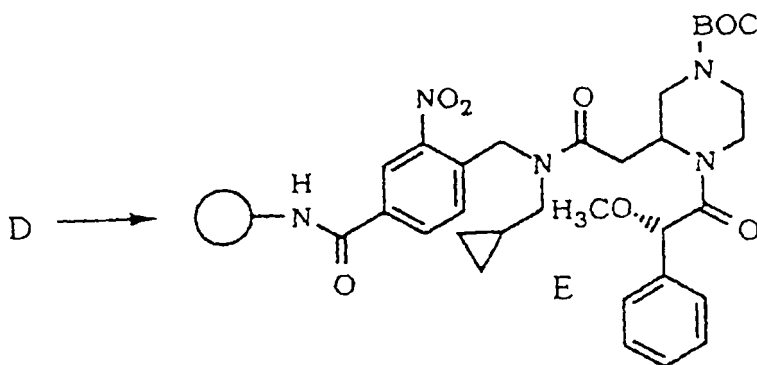
La resina (0,28 mmol de carga teórica) se puso en suspensión en DCM (10 ml) y se hizo reaccionar con 1-N-Fmoc-4-BOC ácido piperazin-2-acético (1,12 mmol, 0,52 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) y N,N-diisopropiletilamina (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml). La resina se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se lavó con DCM (4 x 10 ml). Luego dicha resina se trató nuevamente con la misma mezcla de reactivos en un segundo ciclo de acoplamiento que duró 16 horas. La resina se lavó luego con DCM (6 x 10 ml).

Etapa D



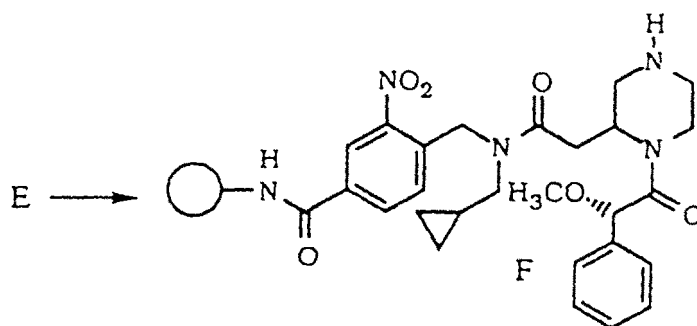
La resina (0,28 mmol de carga teórica) se lavó una vez con DMF (10 ml) y luego se trató con una solución al 30% de piperidina en DMF (volumen total = 10 ml) a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La resina se lavó luego con DMF (10 ml), metanol (2 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml).

Etapa E



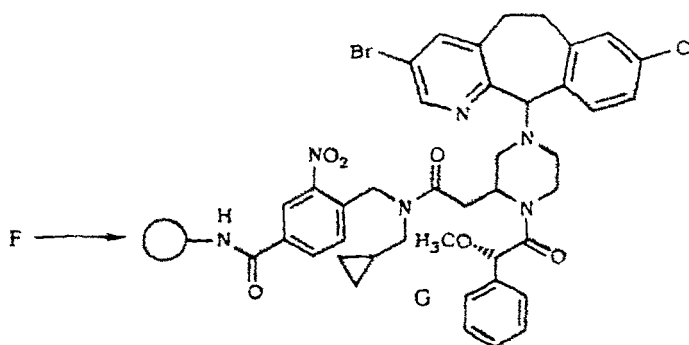
La resina (0,28 mmol de carga teórica) se puso en suspensión en DCM (10 ml) y se trató con ácido (S)-(+)-α-metoxifenilacético (1,12 mmol, 0,19 g), HATU (1,12 mmol, 0,43 g) y N,N-diisopropiletilamina (2,24 mmol, 0,29 g, 0,39 ml). La resina se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se lavó con DCM (4 x 10 ml).

Etapa F

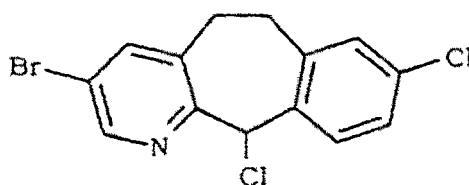


La resina (0,28 mmol de carga teórica) se trató con una solución al 30% de TFA en DCM (10 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se lavó luego con DCM (2 x 10 ml) y metanol (3 x 10 ml) y luego se trató con una solución al 20% de trietilamina en metanol (10 ml) durante 30 minutos. La resina se lavó luego con metanol (2 x 10 ml) y DCM (4 x 10 ml).

Etapa G

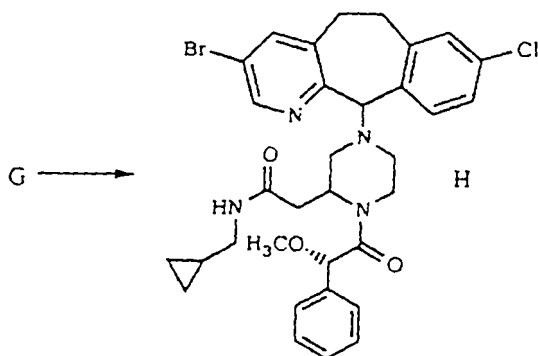


La resina (0,28 mmol de carga teórica) se puso en suspensión en DMA (10 ml) en un matraz de fondo redondo y se trató con



(1,12 mmol, 0,38 g) del Ejemplo Preparativo 40, del documento WO 95/10516, y 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (1,12 mmol, 0,17 g, 0,20 ml). La resina se agitó suavemente a 45°C durante 16 horas y luego se filtró y se lavó con DCM (5 x 10 ml), DMF (3 x 10 ml) y metanol (3 x 10 ml).

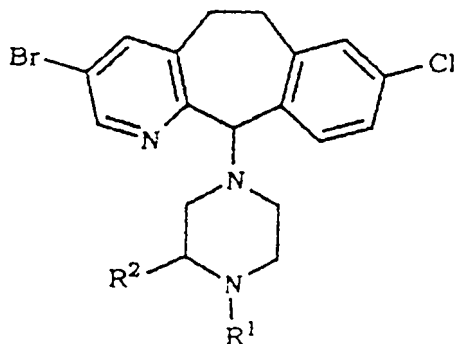
Etapa H



La resina (0,28 mmol de carga teórica) se lavó desde el embudo del filtro en el matraz de fondo redondo de 25 ml con metanol (10 ml) y fue sometida a fotólisis (con una lámpara UVP Blak-Ray, 360 nm) durante 3 horas. La resina

se filtró y se lavó con metanol (3 x 10 ml) y DCM (3 x 10 ml). El disolvente y los líquidos de lavado se reunieron y evaporaron hasta sequedad a vacío proporcionando el compuesto H.

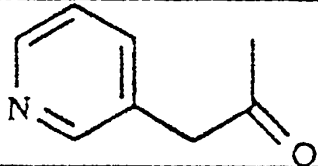
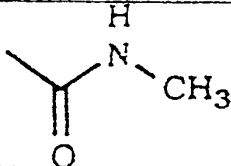
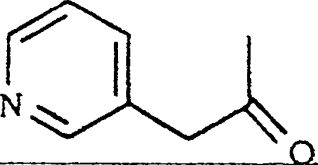
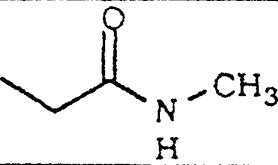
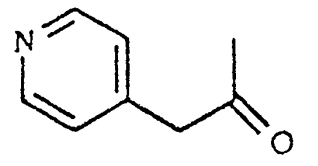
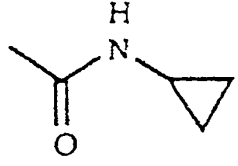
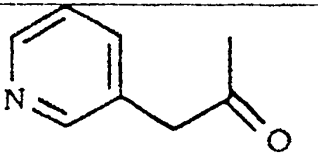
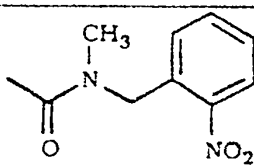
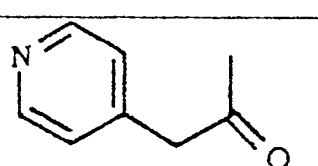
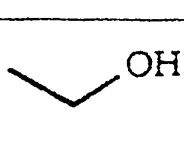
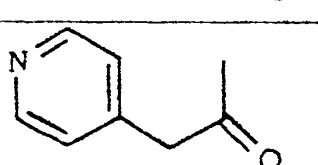
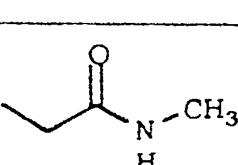
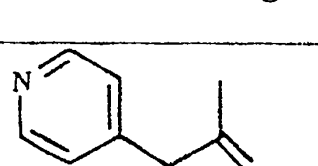
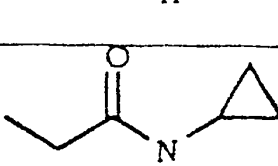
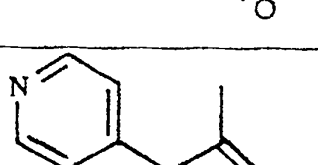
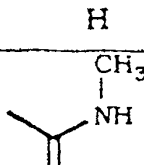
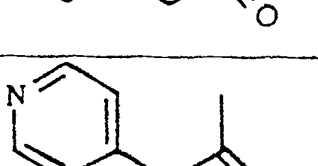
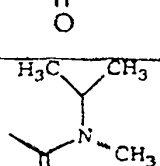
Empleando los procedimientos descritos anteriormente, así como también los procedimientos descritos en el documento WO 94/08051, que se ilustran en el Ejemplo 40, se obtuvieron los compuestos de la fórmula:



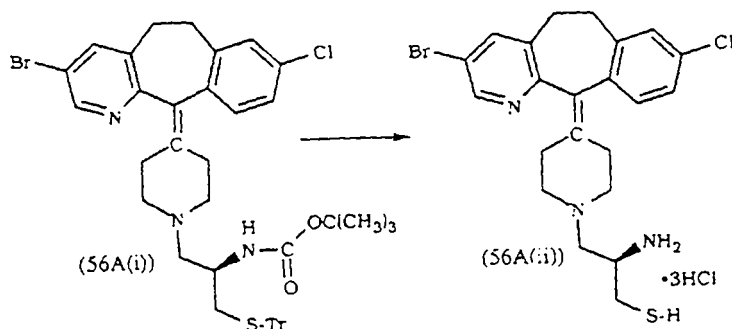
en donde R^1 y R^2 se definen en la Tabla 3 siguiente.

TABLA 3

Ejemplo	R^1	R^2
41		
42		
43		
44		

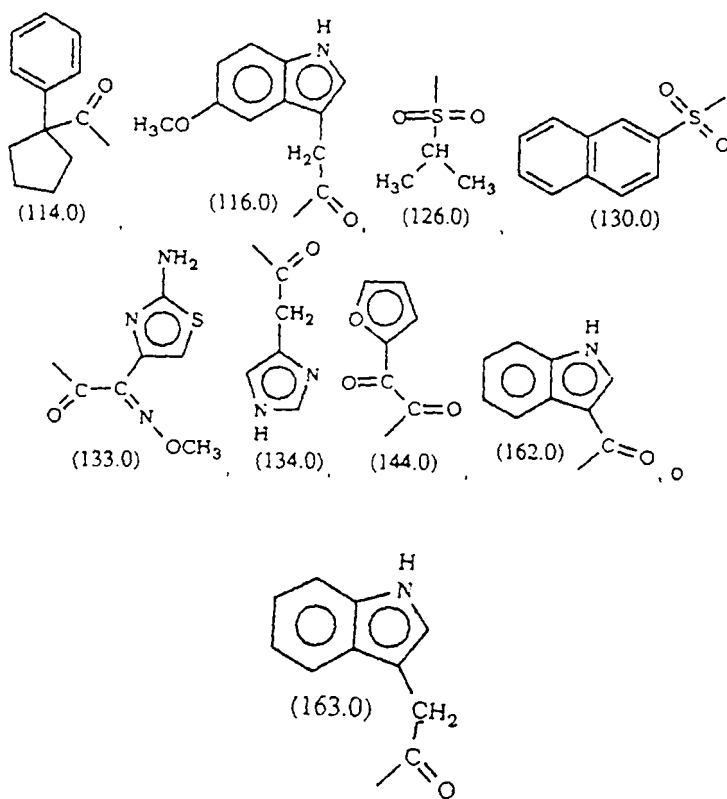
Ejemplo	R ¹	R ²
45		
46		
47		
48		
50		
51		
54		
55		
56		

Ejemplo 56A



Se hizo reaccionar el producto del Ejemplo Preparativo 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa A, obteniéndose el Compuesto (56A(i)). El compuesto 56A(i) (320 mg), CH_2Cl_2 (2 ml), TFA (2 ml) y $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$ (249 μl) se cargaron en un matraz. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas. Se separaron todos los disolventes en un rotavapor. Se añadió HCl (1N) para disolver el producto y la solución resultante se lavó con hexanos. La solución se sometió a separación de los componentes volátiles en un rotavapor y luego se añadió HCl (1N) y la solución resultante se liofilizó obteniéndose el compuesto del epígrafe (56A(ii)). Espectro de masas: $M + 1 = 480$.

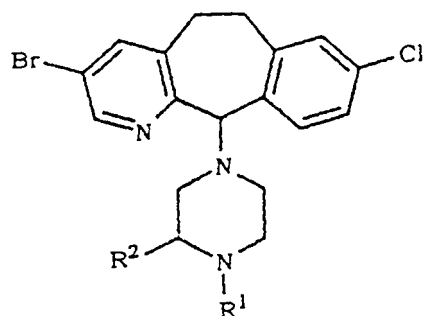
Los compuestos de las Tablas 4-7 siguientes exhibieron actividad biológica en concentraciones por debajo de aproximadamente 10 μM usando un ensayo *in vitro* que mide la inhibición de FPT. Bajo los protocolos de ensayo empleados, se encontró que ciertos compuestos dentro del alcance de la invención no tenían ninguna actividad. Se cree que dichos compuestos exhibirían actividad bajo un protocolo de ensayo diferente. Por ejemplo, ciertos compuestos en donde R^1 era:



no exhibieron actividad en las concentraciones ensayadas.

Ejemplos 57-210

Se prepararon compuestos de la fórmula:



por procedimientos similares a los del Ejemplos 40, en donde R^1 y R^2 son tal como se definen en la Tabla 4 siguiente. En la Tabla 4 los números de la columna para R^1 se refieren a los números de la fórmula para los grupos R^1 ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 4, R^2 es $-C(O)R^{65}$ (es decir, la fórmula (84.0)). Los números de la columna R^2 se refieren a los números de la fórmula de los grupos R^{65} ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 4, la columna rotulada "Ej." se refiere al número del ejemplo.

TABLA 4

Ej.	R^2 (R^{65})	R^1	Ej.	R^2 (R^{65})	R^1	Ej.	R^2 (R^{65})	R^1
57	201,0	(S)- 110,0	58	201,0	143,0	59	201,0	147,0
60	202,0	101,0	61	202,0	103,0	62	202,0	104,0
63	202,0	105,0	64	202,0	136,0	65	202,0	137,0
66	202,0	152,0	67	202,0	153,0	68	202,0	157,0
69	202,0	160,0	70	202,0	161,0	71	202,0	136,0
72	203,0	101,0	73	203,0	102,0	74	203,0	103,0
75	203,0	104,0	76	203,0	105,0	77	203,0	106,0

ES 2 288 302 T3

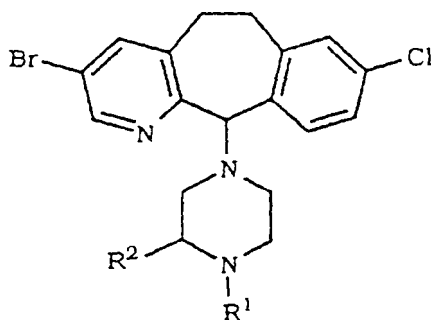
	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
5	78	203,0	(S)- 110,0	79	203,0	113,0	80	203,0	118,0
10	81	203,0	120,0	82	203,0	124,0	83	203,0	125,0
	84	203,0	137,0	85	203,0	143,0	86	203,0	152,0
	87	203,0	153,0	88	203,0	154,0	89	203,0	156,0
15	90	203,0	157,0	91	203,0	160,0	92	203,0	161,0
	---	---	---	94	204,0	101,0	95	204,0	102,0
20	96	204,0	103,0	97	204,0	104,0	98	204,0	105,0
	99	204,0	106,0	100	204,0	(R)- 110,0	101	204,0	123,0
25	102	204,0	124,0	103	204,0	129,0	104	204,0	136,0
	105	204,0	137,0	106	204,0	152,0	107	204,0	154,0
30	108	204,0	157,0	---	---	---	---	---	---
	111	205,0	101,0	112	205,0	120,0	113	205,0	124,0
35	114	205,0	157,0	115	206,0	101,0	116	206,0	102,0
	117	206,0	104,0	118	206,0	105,0	119	206,0	122,0
	120	208,0	125,0	121	206,0	137,0	122	206,0	139,0
40	123	206,0	152,0	124	206,0	157,0	---	---	---
	126	207,0	101,0	127	207,0	122,0	128	207,0	137,0
	129	208,0	101,0	130	208,0	103,0	131	208,0	104,0
45	132	208,0	106,0	133	208,0	112,0	134	208,0	124,0
	135	208,0	137,0	136	208,0	152,0	137	208,0	153,0
	138	208,0	155,0	139	208,0	157,0	140	209,0	104,0
50	141	209,0	137,0	142	209,0	157,0	143	210,0	101,0
	144	210,0	102,0	145	210,0	104,0	146	210,0	105,0
	147	210,0	120,0	148	210,0	124,0	149	210,0	125,0
55	150	210,0	136,0	151	210,0	137,0	152	210,0	149,0
	153	210,0	150,0	154	210,0	153,0	155	210,0	155,0
60	156	210,0	157,0	157	212,0	137,0	158	214,0	137,0
	159	214,0	148,0	160	215,0	125,0	161	216,0	124,0
65	162	216,0	157,0	163	(S)- 217,0	101,0	164	(S)- 217,0	103,0

ES 2 288 302 T3

Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
165	(S)- 217,0	107,0	166	(S)- 217,0	137,0	167	(S)- 217,0	138,0
168	(S)- 217,0	152,0	169	(S)- 217,0	157,0	170	(S)- 217,0	160,0
---	---	---	172	(R)- 217,0	122,0	173	(R)- 217,0	136,0
174	(R)- 217,0	137,0	175	(R)- 217,0	157,0	176	(R)- 217,0	161,0
177	219,0	147,0	178	220,0	157,0	179	221,0	117,0
180	223,0	124,0	181	225,0	101,0	182	225,0	102,0
183	225,0	103,0	184	225,0	105,0	185	225,0	106,0
186	225,0	107,0	187	225,0	108,0	188	225,0	109,0
189	225,0	(R)- 110,0	190	225,0	(S)- 110,0	191	225,0	112,0
192	225,0	113,0	193	225,0	119,0	194	225,0	120,0
195	225,0	136,0	196	225,0	137,0	197	225,0	151,0
198	225,0	152,0	---	---	---	200	226,0	106,0
202	227,0	108,0	202	227,0	(R)- 110,0	203	227,0	148,0
---	---	---	205	229,0	157,0	206	230,0	131,0
207	230,0	137,0	208	230,0	161,0	209	231,0	137,0
210	231,0	145,0	211	231,0	157,0	---	---	---

Ejemplos 211-248

Los compuestos de la fórmula:



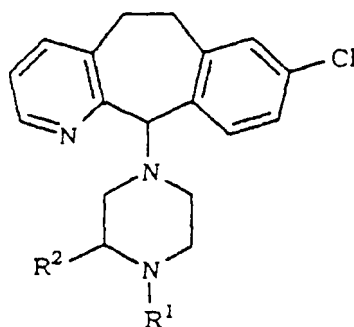
se prepararon por procedimientos similares a los del Ejemplo 40, en donde R¹ y R² se definen la Tabla 5 siguiente. En la Tabla 5 los números de la columna para R¹ se refieren a los números de la fórmula de los grupos R¹ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 5 R² es -CH₂C(O)R⁶⁵ (es decir, fórmula (86.0)). Los números de la columna R² se refieren a los números de la fórmula de los grupos R⁶⁵ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 5 la columna rotulada "Ej." se refiere al número del ejemplo.

TABLA 5

Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
211	202,0	105,0	212	202,0	120,0	213	202,0	140,0
214	202,0	157,0	215	203,0	102,0	216	203,0	104,0
217	203,0	120,0	218,0	203,0	124,0	219	203,0	137,0
220	203,0	138,0	221	203,0	140,0	222	203,0	153,0
223	203,0	156,0	224	205,0	138,0	225	205,0	152,0
226	205,0	157,0	227	205,0	161,0	228	207,0	158,0
229	208,0	120,0	230	208,0	146,0	231	208,0	157,0
232	209,0	150,0	233	209,0	161,0	---	---	---
235	211,0	120,0	236	213,0	147,0	237	214,0	139,0
238	216,0	101,0	239	216,0	132,0	240	(S)- 217,0	148,0
241	(R)- 217,0	102,0	242	(R)- 217,0	103,0	243	219,0	128,0
244	221,0	125,0	---	---	---	246	226,0	103,0
247	226,0	127,0	248	229,0	155,0	---	---	---

Ejemplos 249-280

Los compuestos de la fórmula:



se prepararon por procedimientos similares a los del Ejemplo 40, en donde R¹ y R² son tal como se definen en Tabla 6 siguiente. En la Tabla 6 los números de la columna para R¹ se refieren a los números de la fórmula de los grupos R¹ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 6, R² es -C(O)R⁶⁵ (es decir (84.0)). Los números en la columna R² se refieren a los números de la fórmula de los grupos R⁶⁵ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 6 la columna rotulada "Ej." se refiere al número del ejemplo.

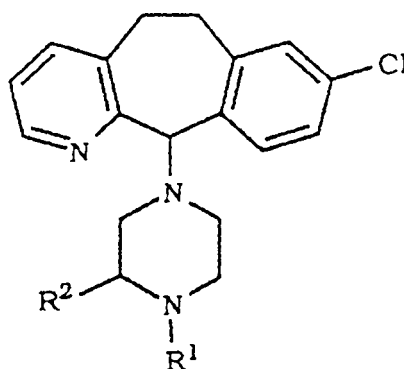
ES 2 288 302 T3

TABLA 6

Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
249	202,0	157,0	250	203,0	129,0	251	203,0	157,0
252	204,0	109,0	253	204,0	157,0	254	205,0	124,0
255	210,0	154,0	256	215,0	112,0	257	(S)- 217,0	106,0
258	(R)- 217,0	120,0	259	(R)- 217,0	143,0	260	219,0	106,0
261	219,0	115,0	262	221,0	146,0	263	222,0	108,0
264	222,0	132,0	265	222,0	151,0	266	225,0	101,0
267	225,0	102,0	268	225,0	103,0	269	225,0	104,0
270	225,0	106,0	271	225,0	108,0	272	225,0	(R)- 110,0
273	225,0	112,0	274	225,0	124,0	275	225,0	136,0
276	225,0	141,0	277	225,0	143,0	278	225,0	152,0
279	225,0	157,0	280,0	228,0	101,0	---	---	---

Ejemplos 281-288

Los compuestos de la fórmula:



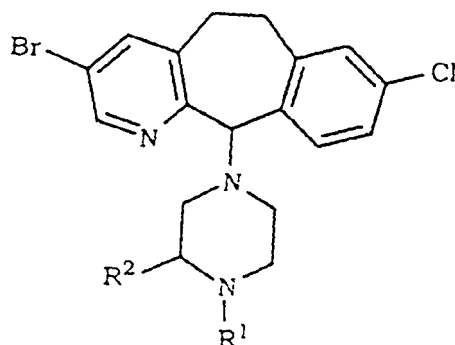
se prepararon por procedimientos similares a los del Ejemplo 40, en donde R¹ y R² son tal como se definen la Tabla 7 siguiente. En la Tabla 7 los números de la columna para R¹ se refieren a los números de la fórmula de los grupos R¹ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 7, R² es -CH₂C(O)R⁶⁵ (es decir, la fórmula (86.0)). Los números de la columna R² se refieren a los números de la fórmula de los grupos R⁶⁵ ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 7 la columna rotulada "Ej." se refiere al número del ejemplo.

TABLA 7

Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹	Ej.	R ² (R ⁶⁵)	R ¹
281	202,0	102,0	282	202,0	151,0	283	202,0	157,0
284	203,0	157,0	285	212,0	150,0	286	(S)- 217,0	105,0
287	221,0	159,0	288	223,0	149,0	---	---	---

Ejemplos 289-306

Los compuestos de la fórmula:



podrían prepararse, siguiendo procedimientos similares a los del Ejemplo 40, en donde R^1 y R^2 son tal como se definen la Tabla 8 siguiente. En la Tabla 8 los números de la columna para R^1 se refieren a los números de la fórmula de los grupos R^1 ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 8, R^2 es $-C(O)R^{65}$ (es decir (84.0)) o $-CH_2C(O)R^{65}$ (es decir (86.0)). Los números de la columna R^2 se refieren a los números de la fórmula de los grupos R^{65} ilustrados con ejemplos anteriormente. En la Tabla 8 la columna rotulada "Ej." se refiere al número del ejemplo.

TABLA 8

Ej.	R^2 ($-C(O)R^{65}$) (R^{65})	R^2 ($-CH_2C(O)R^{65}$) (R^{65})	R^1
289	203,0	---	124,0
290	204,0	---	121,0
291	204,0	---	122,0
292	204,0	---	125,0
293	206,0	---	136,0
294	217,0	---	125,0
295	217,0	---	157,0
296	225,0	---	142,0
297	228,0	---	125,0
298	228,0	---	109,0
299	---	209,0	136,0
300	---	209,0	137,0
301	---	225,0	140,0
302	---	225,0	141,0

Ensayos

En algunos ensayos, la CI_{50} de FPT (inhibición de la farnesil-proteína-transferasa en el ensayo enzimático *in vitro*) se determina por los métodos descritos en el documento WO 95/10516. La CI_{50} de células COS (ensayo basado en células) y el ensayo en tapiz de células se determinaron por los métodos descritos en el documento WO 95/10516. La CI_{50} de GGPT (geranilgeranil-proteína-transferasa, en el ensayo enzimático *in vitro*) y la actividad tumoral *in vitro* pueden determinarse por los métodos descritos en el documento WO 95/10516.

ES 2 288 302 T3

En algunos ensayos, la inhibición de la farnesil-proteína-transferasa se sometió a ensayo midiendo la transferencia de [³H]farnesilo desde [³H]farnesilpirofosfato a péptido Ras biotinilado (biotin-KKSKTKCVIM) usando las condiciones descritas a continuación para cada placa de 96 pocillos sometida a ensayo.

- 5 Se preparó un tampón de ensayo que consistía en Hepes 40 mM, pH 7,5; ditiotreitrol 5 mM; cloruro de magnesio 20 mM y detergente no iónico Igepal al 0,01% (v/v).

- 10 Se preparó una suspensión de gránulos para el ensayo de proximidad por centelleo (en los sucesivos abreviadamente SPA, por la expresión inglesa *Scintillation Proximity Assay*) que consistiría en 50 mg de gránulos de estreptavidina SPA (Amersham Life-Science) en suspensión en 2,5 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Inmediatamente antes de llevar a cabo el ensayo se preparó una solución de parada que consistía en 480 μ l de la suspensión de gránulos SPA mezclado con 6720 μ l de una solución que consistía en EDTA 250 mM (pH 8,0) y seroalbúmina bovina al 0,5% (Fracción V, albúmina al 96-99%).

- 15 En algunos ensayos, con el fin de determinar la CI_{50} de FPT se preparó una mezcla de ensayo que consistía en 480 μ l del tampón de ensayo y 3052,8 μ l de agua. Esta mezcla se sometió a formación de vórtice hasta homogeneidad y se añadieron 48 μ l del péptido Ras. La mezcla se sometió a formación de vórtice y se añadieron 15,36 μ l de FPP y 3,84 μ l de [³H]FPP y luego la mezcla se sometió nuevamente a formación de vórtice. 37,5 μ l de esta mezcla de ensayo y 2,5 μ l de una solución de DMSO (a la concentración de ensayo) del compuesto que se está sometiendo a ensayo se añadieron luego a cada uno de los pocillos de una placa de microtitulación Costar de polipropileno con fondo en forma de U. La placa se trató con ultrasonidos durante 15 minutos a 37°C y luego se agitó durante 15 minutos en un agitador de placas. Se añadieron a cada uno de los pocillos 10 μ l de la enzima (farnesil-proteína-transferasa humana recombinante) usando un aparato Beckman Biomek 2000. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se enfrió con 75 μ l de la solución de parada. 100 μ l de la mezcla de reacción fría de cada uno de los pocillos fue luego transferida a una placa de microtitulación libre de cruzamiento Wallac usando un aparato Beckman Biomek 2000. La radiactividad se midió en una Microbeta Wallac 1450 más recuento por centelleo de líquidos. El porcentaje de inhibición se calculó en relación al control no inhibido.

- 30 En algunos ensayos, a fin de determinar la inhibición de la farnesil-transferasa, se preparó una mezcla de ensayo que consistía en 480 μ l del tampón de ensayo, 3052,8 μ l de agua y 240 μ l de DMSO. Esta mezcla se sometió a formación de vórtice hasta homogeneidad y se añadieron 48 μ l del péptido Ras. La mezcla se sometió nuevamente a formación de vórtice y se añadieron 15,36 μ l de FPP y 3,84 μ l de [³H]FPP y la mezcla se sometió nuevamente a formación de vórtice. 40 μ l de esta mezcla de ensayo se añadieron a continuación a cada uno de los pocillos de la placa de microtitulación Costar de polipropileno con fondo en forma de U, y cada uno de los pocillos contenía una muestra seca del compuesto sometido a ensayo. La placa se trató con ultrasonidos durante 15 minutos a 37°C y luego se agitó durante 15 minutos en un agitador de placas. Se añadieron a cada uno de los pocillos 10 μ l de la enzima (farnesil-proteína-transferasa humana recombinante) usando un aparato Beckman Biomek 2000. La placa se incubó a la temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se enfrió con 75 μ l de la solución de parada. 100 μ l de la mezcla de reacción enfriada de cada uno de los pocillos fue luego transferida a una placa de microtitulación libre de cruzamiento Wallac usando un aparato Beckman Biomek 2000. La radiactividad se midió en una Microbeta Wallac 1450 además de un contador por centelleo de líquidos. El porcentaje de inhibición se calculó en relación al control no inhibido.

- 45 Usando los procedimientos anteriores se obtuvieron los siguientes resultados:

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

Compuesto Ensayado	FPT Inhibición CI_{50} en μM	Actividad en células COS Inhibición de tratamiento RAS CI_{50} en μM	Inhibición del desarrollo de células Ensayo MAT	
			Células tumorales CI_{50} en μM	Células normales CI_{50} en μM
Ej. 1	> 100	---	---	---
Ej. 20, Etapa B	0,01-10	---	---	---
Ej. 21, Etapa B	0,01-10	---	---	---
Ej. 30	0,01-10	0	>50	>50
Ej. 31	0,01-10	0	12,5	18
Ej. 32-A	0,01-10	---	---	---
Ej. 32-B	0,01-10	---	---	---
Ej. 32-C	0,01-10	---	---	---
Ej. 33	0,01-10	---	---	---
Ej. 34	0,01-10	---	---	---
Ej. 36	0,01-10	0,01-10	1,6	>25
Ej. 37, Etapa C	0,01-10	0,01-10	3,1	18
Ej. 38	0,01-10	0,01-10	---	---
Ej. 39, Etapa B	0,0 1-10	---	---	---
Ej. 39, Etapa C	0,01-10	0,01-10	<1,6	>25
Ej. 41	0,01-10	---	---	---
Ej. 43	0,01-10	---	---	---
Ej. 44	0,01-10	---	---	---
Ej. 46	0,01-10	---	---	---
Ej. 47	0,01-10	---	---	---
Ej. 48	10-100	---	---	---
Ej. 50	0,01-10	---	---	---
Ej. 51	0,01-10	---	---	---
Ej. 54	0,01-10	---	---	---
Ej. 55	0,01-10	---	---	---
Ej. 56	0,01-10	---	---	---
Ej. 56A	>100	---	---	---

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en esta invención, los vehículos inertes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y los comprimidos pueden estar constituidos por aproximadamente 5 hasta aproximadamente 70% de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar y

lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse en formas de dosificaciones sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar los supositorios, se empleó una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, que fue primero fundida y luego se dispersó el ingrediente activo homogéneamente en la misma por agitación. La mezcla homogénea fundida se vertió luego en moldes de tamaño conveniente dejándolos enfriar y a continuación solidificar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo puede mencionarse soluciones en agua o en agua-propilenglicol para inyección parenteral.

Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma pulverulenta, que pueden combinarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte.

Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco tiempo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden aplicarse también en forma transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tener la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o reservorio, tal como los que son convencionales en la técnica para tal fin.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

La cantidad de compuesto activo en una forma de dosificación unitaria de preparación puede variar o ajustarse desde aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, más preferiblemente de alrededor de 1 mg a 300 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular está dentro de la experiencia en la técnica. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se aumenta la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo determinadas circunstancias. Por razones de conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea.

La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y de sus sales farmacéuticamente aceptables se regularán de acuerdo con la opinión del médico de cabecera considerando factores tales como edad, estado y peso del paciente, así como también la gravedad de los síntomas que se están tratando. Un régimen típico de dosificación recomendado es una administración por vía oral de 10 mg a 2000 mg/día, preferiblemente de 10 a 1000 mg/día, divididos en dos a cuatro dosis para bloquear el desarrollo del tumor. Los compuestos no son tóxicos cuando se administran dentro de este intervalo de dosificación.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéutica que contienen un compuesto de la invención. El alcance de la invención en su aspecto de composición farmacéutica no está limitado por los ejemplos proporcionados.

ES 2 288 302 T3

Ejemplos de formas de dosificaciones farmacéuticas

Ejemplo A

5 Comprimidos

Nº	Ingredientes	mg/comprimido	mg/comprimido
1.	Compuesto activo	100	500
2.	Lactosa USP	122	113
3.	Almidón de maíz, calidad alimenticia, como pasta al 10% en agua purificada	30	40
4.	Almidón de maíz, calidad alimenticia	45	40
5.	Estearato de magnesio	<u>3</u>	<u>7</u>
	Total	300	700

Método de fabricación

Se mezclan los ingredientes N° 1 y 2 en un mezclador adecuado durante 10-15 minutos. Se granula la mezcla con el ingrediente N° 3. Se trituran los gránulos húmedos a través de un tamiz de malla gruesa (por ejemplo, 1/4 de pulgada, 0,63 cm) si es necesario. Los gránulos húmedos se secan. Se tamizan los gránulos secos si es necesario y se mezclan con el ingrediente N° 4 y luego se mezclan durante 10-15 minutos. Se añade el ingrediente N° 5 y se mezcla durante 1-3 minutos. Se comprime la mezcla hasta obtener el tamaño y el peso adecuados en una máquina adecuada de formación de comprimidos.

Ejemplo B

Cápsulas

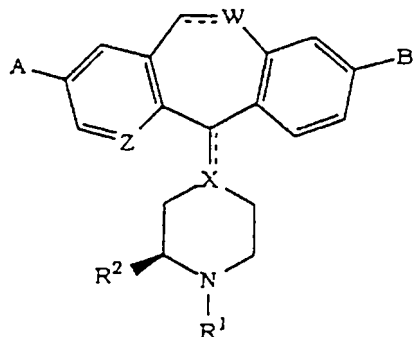
Nº	Ingrediente	mg/cápsula	mg/cápsula
1.	Compuesto activo	100	500
2.	Lactosa USP	106	123
3.	Almidón de maíz, calidad alimenticia	40	70
4.	Estearato de magnesio NF	<u>7</u>	<u>7</u>
	Total	253	700

Método de fabricación

Se mezclan los ingredientes N° 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 10-15 minutos. Se añade el ingrediente N° 4 y se mezcla durante 1-3 minutos. La mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura adecuada de dos piezas, en una máquina encapsuladora adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(1.0)

en donde:

A y B se seleccionan independientemente de H, halo o alquilo C₁-C₆

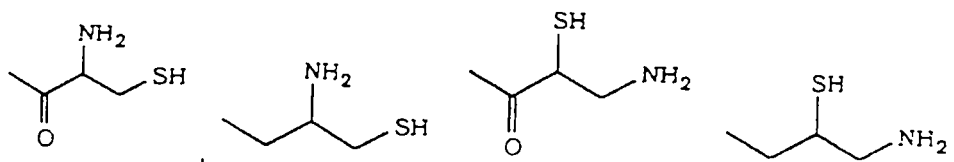
Z es N ó CH;

W es CH, CH₂, O ó S, en donde la línea de puntos para W representa un doble enlace que está presente cuando W es CH;

X es C, CH ó N, en donde la línea de puntos que conecta X con el sistema de anillo tricíclico representa un doble enlace que está presente cuando X es C;

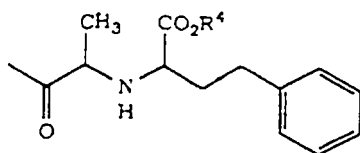
R¹ se selecciona de:

1) un grupo de la fórmula:

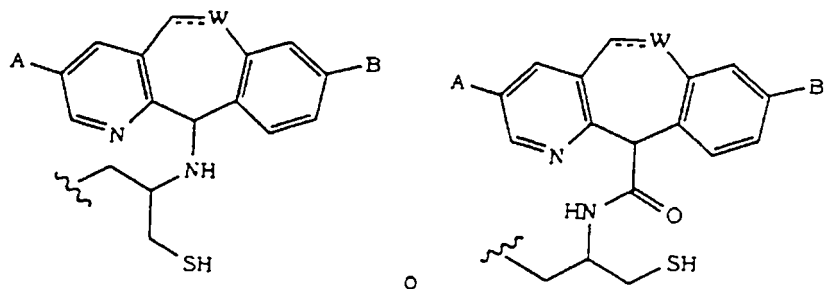


o sus dímeros de disulfuro;

2) un grupo de la fórmula:

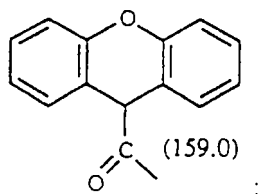


3) un grupo de la fórmula:

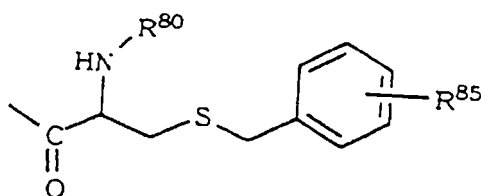


en donde W, A y B son tal como se han definido previamente;

4) un grupo de la fórmula:

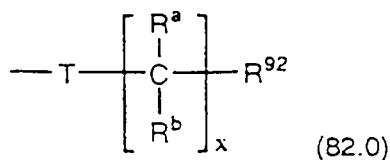


5) un grupo de fórmula:



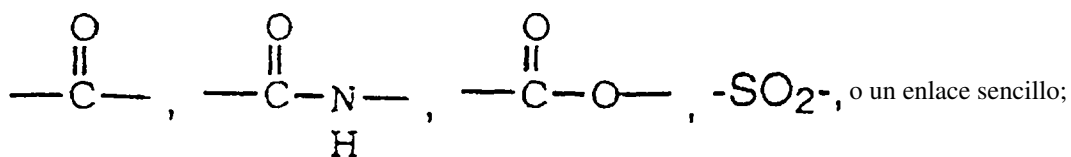
en donde R^{80} se selecciona de H o $-C(O)OR^{90}$, en donde R^{90} es un grupo alquilo C_1-C_6 , y R^{85} es un grupo alcoxi C_1-C_6 ; y

6) un grupo de la fórmula:



en donde:

(a) T se selecciona de:



(b) x es 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

(c) cada R^a y cada R^b se selecciona independientemente de H, arilo, alquilo, alcoxi, aralquilo, amino, alquilamino, heterocicloalquilo, $-\text{COOR}^{60}$, $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$ (en donde z es 0 ó 1), o $-(\text{CH})_w\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{60}$ (en donde w es 0, 1, 2 ó 3, y m es 0, 1 ó 2); o R^a y R^b tomados juntos pueden representar cicloalquilo, $=\text{N}-\text{O}$ -alquilo, $=\text{O}$ o heterocicloalquilo; con la condición de que para el mismo carbono, R^a no se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$ cuando R^b se selecciona de alcoxi, amino, alquilamino o $-\text{NH}\{\text{C}(\text{O})\}_z\text{R}^{60}$; y con la condición de que cuando T es un enlace sencillo para el primer carbono que contiene R^a y R^b , R^a y R^b no se seleccionan de alcoxi, alquilamino, amino o $-\text{NHR}^{60}$; y

(d) R^{92} puede representar H, alquilo, arilo, ariloxi, ariltio, aralcoxi, aralquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^{60} representa H, alquilo, arilo o aralquilo;

R^4 es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona de: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8) sustituido, alquino (C_2-C_8) sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de:

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, alquilo (C_1-C_4) sustituido, cicloalquilo (C_3-C_6) sustituido, arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido o heterocicloalquilo sustituido, en donde dichos grupos sustituidos tienen uno o más sustituyentes seleccionados de: alcoxi C_1-C_4 , aralquilo, heteroarilalquilo, $-\text{NO}_2$, alcoxialcoxi C_3-C_{10} , arilo, $-\text{CN}$, nitrofenilo, metilendioxfenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, halo, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{14}$ o $-\text{NR}^{95}\text{R}^{15}$; con la condición de que R^6 y R^7 no sean $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-\text{CH}_2\text{NR}^{95}\text{R}^5$ cuando dicho R^6 o R^7 está unido directamente a un heteroátomo;

opcionalmente, cuando R^6 y R^7 están unidos al mismo nitrógeno, R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente O, NR^6 , o $\text{S}(\text{O})_t$ en donde t es 0, 1 ó 2;

R^{95} y R^{15} son independientemente H, alquilo C_1-C_4 o arilalquilo;

R^{14} es alquilo C_1-C_4 , arilo o arilalquilo;

n = 0, 1, 2, 3 ó 4; y

t = 0, 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde “alquilo” (incluyendo las porciones alquilo de alcoxi, alquilamino y dialquilamino) representa cadenas carbonadas lineales y ramificadas que contienen de 1 a 20 átomos de carbono, estando dicho grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi, halo, amino, alquilamino, dialquilamino, N-acilalquilamino, N-alquil-N-acilamino, ó $\text{S}(\text{O})_m$ -alquilo (en donde m es 0, 1 ó 2), y en donde la porción alquilo de dichos grupos opcionales es tal como se ha definido anteriormente;

“aralquilo” representa un grupo alquilo, tal como se definió anteriormente, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno de resto alquilo han sido reemplazados por uno o más grupos arilo, tal como se definen más adelante;

“arilo” (incluyendo la porción arilo de ariloxi y aralquilo) representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono y que comprende al menos un anillo aromático, estando todos los átomos de carbono sustituibles disponibles del grupo carbocíclico destinados como posibles puntos de unión, estando dicho grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de: (1) halo, (2) alquilo, (3) hidroxilo, (4) alcoxi (5) $-\text{CN}$, (6) fenilo, (7) fenoxi, (8) $-\text{CF}_3$, (9) amino, (10) alquilamino, (11) dialquilamino, (12) arilo, (13) aralcoxi, (14) ariloxi, (15) $-\text{S}(\text{O})_m$ -arilo (en donde m es 0, 1 ó 2), (16) $-\text{COOR}^{60}$ (R^{60} es tal como se ha definido anteriormente), (17) $-\text{NO}_2$, ó (18) alquilo (C_1-C_6) sustituido en donde dicho grupo alquilo está sustituido con 1, 2 ó 3 grupos que se seleccionan independientemente de: (a) amino, (b) alquilamino, (c) dialquilamino, (d) arilo, (e) N-acilalquil-amino, (f) N-alquil-N-acilamino, (g) N-aralquil-N-acilamino, (h) hidroxilo, (i) alcoxi, (j) halo o (k) heterocicloalquilo, con la condición de que cuando hay dos o más sustituyentes hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino en el grupo alquilo (C_1-C_6) sustituido, los sustituyentes están en diferentes átomos de carbono; o alternativamente dicho grupo arilo puede estar fusionado a través de átomos adyacentes para formar un anillo fusionado que contiene hasta 4 átomos de carbono y/o heteroátomos;

“cicloalquilo” representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado de 3 a 8 átomos de carbono preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono;

“heterocicloalquilo” representa un anillo carbocíclico no aromático saturado o insaturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S, -SO₂-, o NR⁹⁵ en donde cualquiera de los átomos de carbono y nitrógeno sustituibles disponibles en el anillo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆), arilo, aralquilo, haloalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, -S(O)_m-arilo (en donde m es 0, 1 ó 2 y arilo es tal como se ha definido anteriormente), -C(O)R⁹ (en donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -NH(R¹⁰) en donde R¹⁰ es H o alquilo) o un radical acilo de un aminoácido natural;

“heteroarilo” (incluyendo la porción heteroarilo del heteroarilalquilo representa un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 2 a 14 átomos de carbono y que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de O, S ó N, interrumpiendo dichos heteroátomos una estructura de anillo carbocíclico y teniendo una cantidad suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, estando destinados todos los carbonos y heteroátomos sustituibles disponibles del grupo cíclico destinados a ser posibles puntos de unión, estando dicho grupo cíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó más grupos seleccionados independientemente de halo, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, fenoxi, -NO₂, -CF₃, amino, alquilamino, dialquilamino y -COOR⁶⁰, en donde R⁶⁰ es como se ha definido antes.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde para R¹:

(a) T se selecciona de -C(O)-, -SO₂-, ó -C(O)-C(O)-;

(b) x es 0, 1 ó 2;

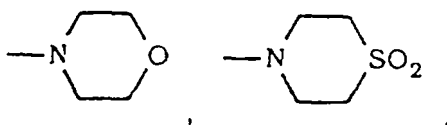
(c) R^a y R^b se seleccionan independientemente de: (1) H; (2) NH{C(O)}_zR⁶⁰ en donde z es 0 ó 1, y R⁶⁰ es alquilo; (3) -(CH)_wS(O)_mR⁶⁰ en donde w es 0, 1, 2 ó 3, m es 0, 1 ó 2, y R⁶⁰ es alquilo; ó (4) alquilo; ó (5) alcoxi (C₁-C₆); ó (6) R^a y R^b tomados juntos representan cicloalquilo; y

(d) R⁹² se selecciona de (1) H; (2) arilo; (3) arilo sustituido; (4) aralquilo; (5) ariloxi; (6) ariltio; (7) alquilo; (8) heteroarilo; (9) heteroarilo sustituido; (10) heterocicloalquilo sustituido; ó (11) alquilo sustituido; y

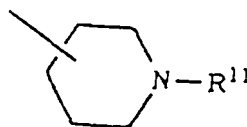
en donde R² se selecciona de: (1) -C(O)NR⁶R⁷ y (2) alquilo sustituido en donde el sustituyente es -C(O)NR⁶R⁷; y

en donde para dichos grupos R², R⁶ y R⁷ se seleccionan de: (1) H; (2) alquilo sustituido; (3) alquilo; (4) cicloalquilo; (5) heteroarilalquilo; y (6) aralquilo en donde dicho grupo arilo está sustituido.

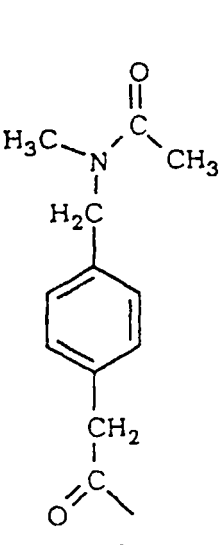
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo D, en donde D es -C(O)-CH₂-R⁵, -C(O)-O-R⁵ o -C(O)-NH-R⁵, en donde R⁵ es piridilo, N-óxido de piridilo,

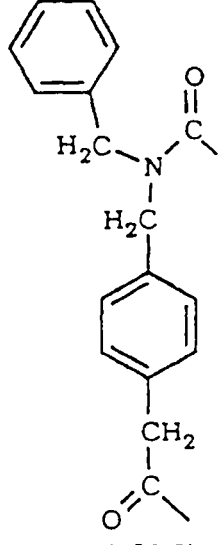


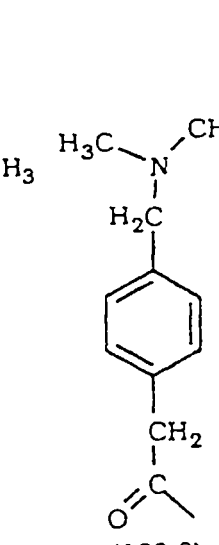
o un grupo piperidinilo que tiene la fórmula:

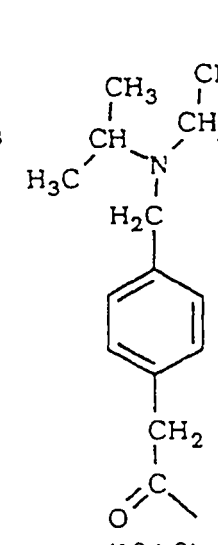


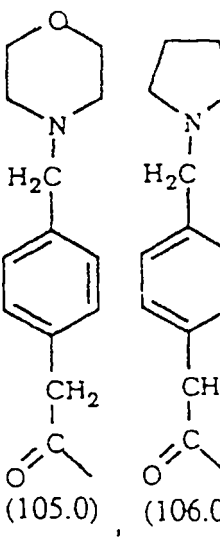
en donde R¹¹ representa alquilo C₁-C₆, haloalquilo o -C(O)-R⁹ en donde R⁹ es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o -NH(R¹⁰) en donde R¹⁰ es H o alquilo, o el grupo -C(O)-R⁹ representa un radical acilo de un aminoácido natural.

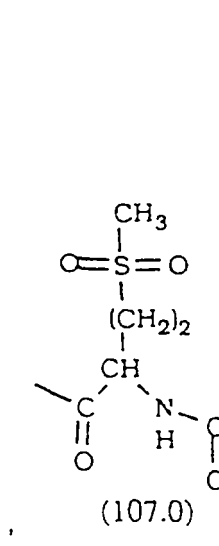

 (101.0)

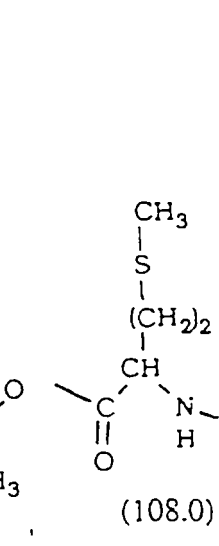

 (102.0)

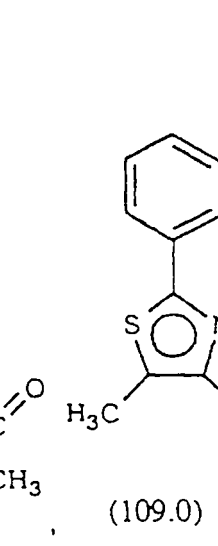

 (103.0)

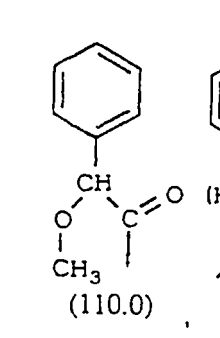

 (104.0)

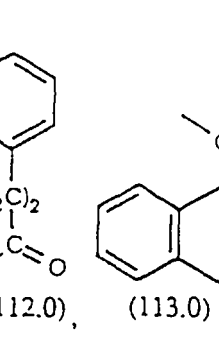

 (105.0)

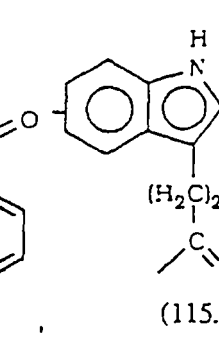

 (106.0)

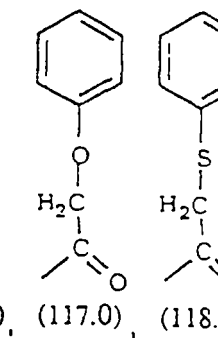

 (107.0)


 (108.0)


 (109.0)

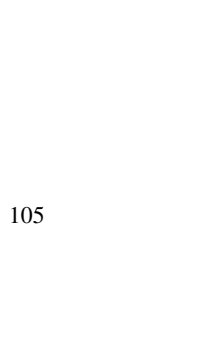

 (110.0)


 (111.0)


 (112.0)


 (113.0)


 (114.0)


 (115.0)


 (116.0)

 (117.0)

 (118.0)

 (119.0)

 (120.0)

 (121.0)

 (122.0)

 (123.0)

 (124.0)

 (125.0)

 (126.0)

 (127.0)

 (128.0)

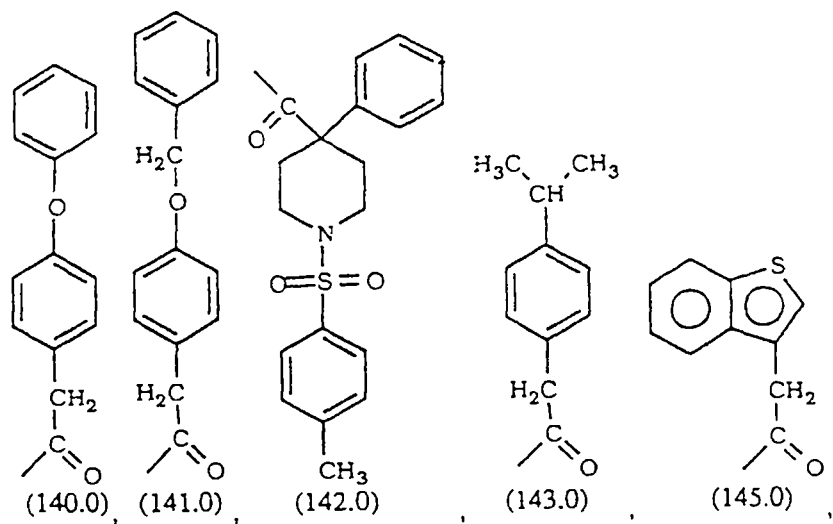
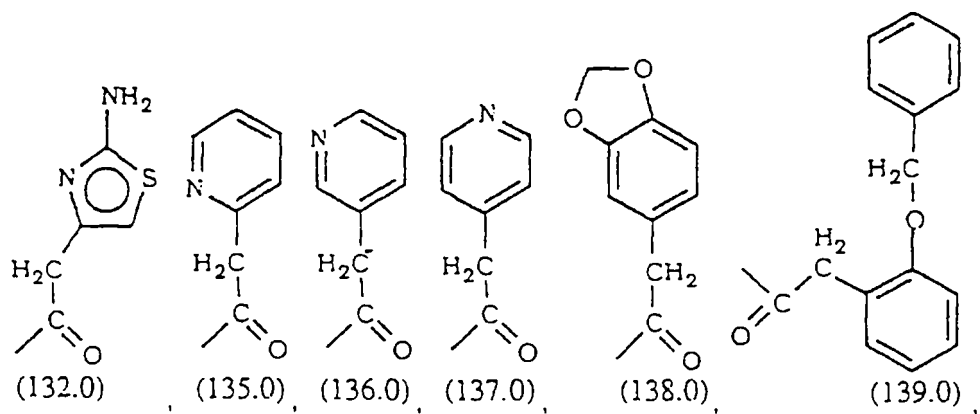
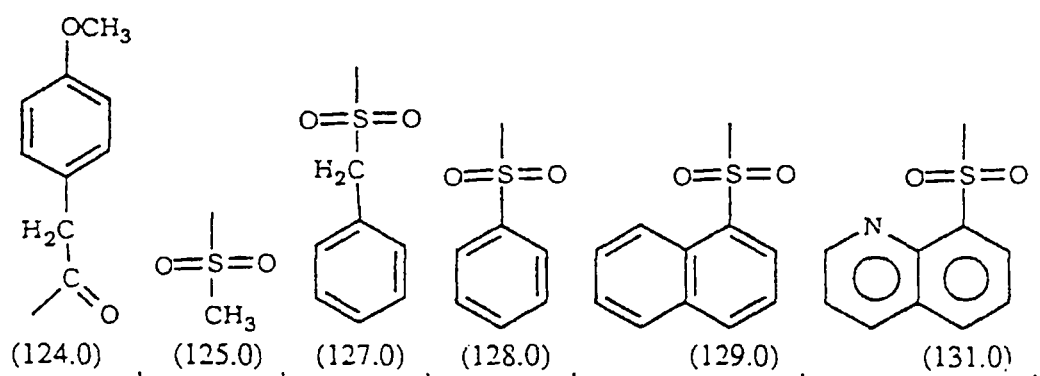
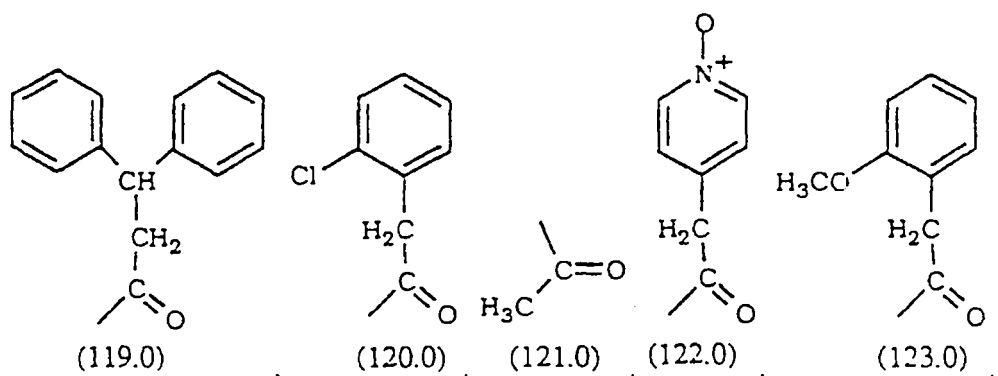
 (129.0)

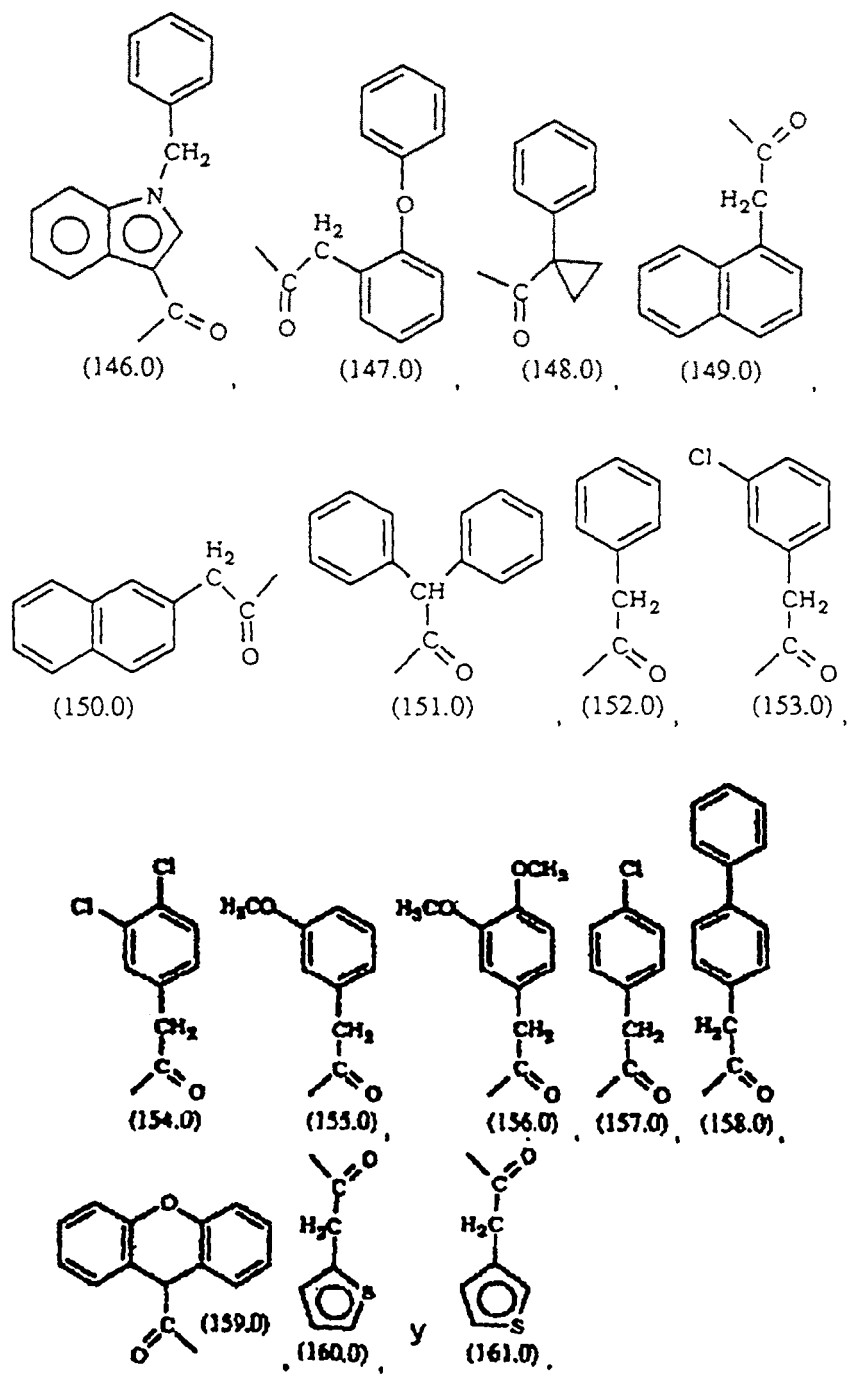
 (130.0)

 (131.0)

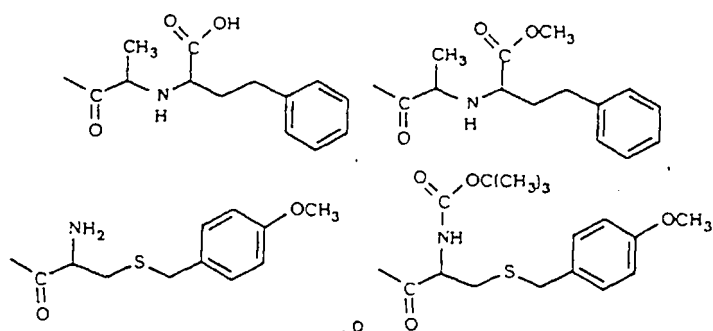
 (132.0)

 (133.0)

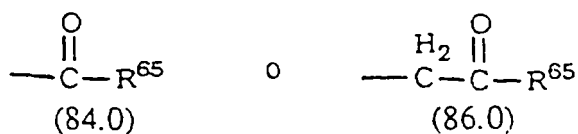




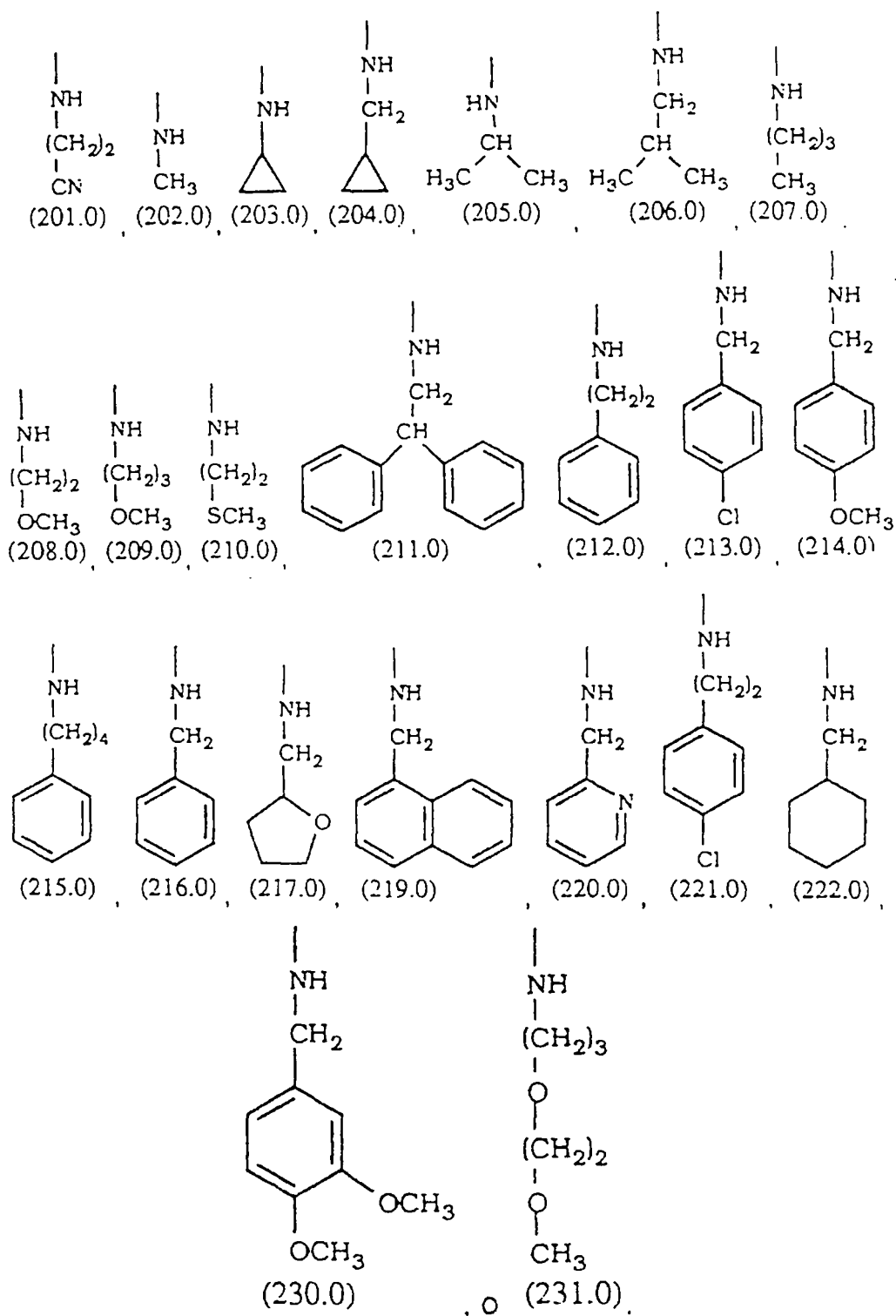
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es un grupo seleccionado de:



6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es un grupo que tiene la fórmula:

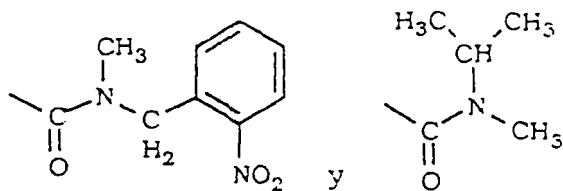


en donde R⁶⁵ se selecciona de un grupo que tiene la fórmula:

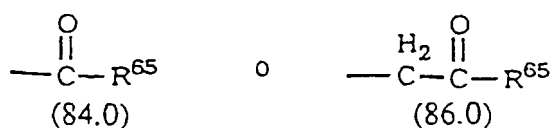


ES 2 288 302 T3

R² se selecciona de un grupo que tiene la fórmula:



7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R² es un grupo que tiene la fórmula:



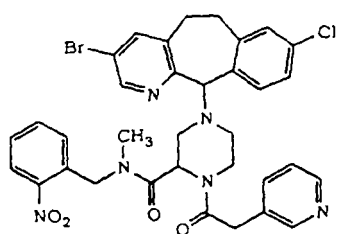
en donde R⁶⁵ se selecciona de un grupo que tiene la fórmula: 201.0, 202.0, 203.0, 204.0, 205.0, 206.0, 207.0, 208.0, 209.0, 210.0, 211.0, 212.0, 213.0, 214.0, 215.0, 216.0, 217.0, 218.0, 219.0, 220.0, 221.0, 222.0, 223.0, 224.0, 225.0, 226.0, 227.0, 228.0, 229.0, 230.0 p 231.0.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde A se selecciona de H o halo, B es halo y Z es N.

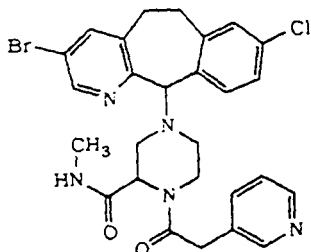
9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde A es H y B es Cl ó A es Br y B es Cl.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde W es -CH₂.

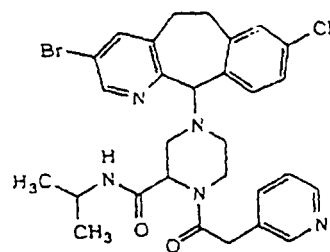
11. Un compuesto seleccionado de un compuesto de fórmula:



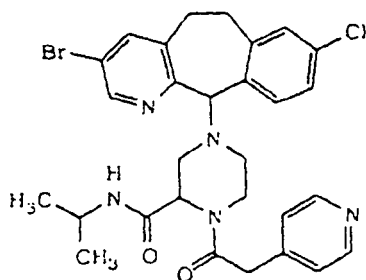
EJEMPLO 32



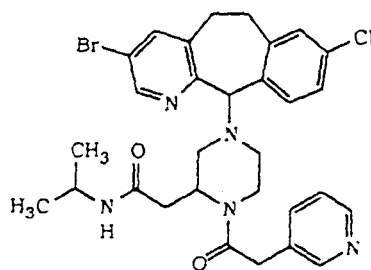
EJEMPLO 32-A



EJEMPLO 32-B

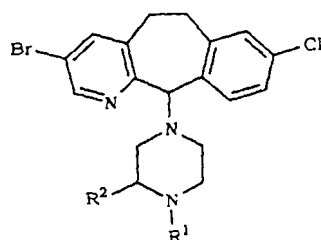


EJEMPLO 32-C



EJEMPLO 34

o un compuesto de fórmula:



en donde R¹ y R² se definen en la Tabla siguiente:

Ejemplo	R ¹	R ²
41		
43		
44		
46		
47		
51		
54		
55		

12. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para inhibir el crecimiento anormal de células.

13. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para la inhibición del crecimiento anormal de células.

14. El uso de la reivindicación 13, en donde las células inhibidas son células tumorales que expresan un oncogén Ras activado.

5 15. El método de la reivindicación 13, en donde las células inhibidas son células tumorales pancreáticas, células de cáncer de pulmón, células de tumor de leucemia mieloide, células de tumor folicular de tiroides, células de tumor mielodisplástico, células de tumor de carcinoma epidérmico, células de tumor de carcinoma de vejiga o células de tumor de colon.

10 16. El método de la reivindicación 13, en donde la inhibición del crecimiento anormal de células se produce por inhibición de la farnesil-proteína-transferasa.

17. El método de la reivindicación 13, en donde la inhibición es de células tumorales en donde la proteína Ras es activada como resultado de una mutación oncogénica en genes distintos del gen Ras.

15 18. Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de células, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65