



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 742**

51 Int. Cl.:

C07D 521/00 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02750339 .0**

86 Fecha de presentación : **25.07.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1412364**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54 Título: **Inhibidores del receptor plaquetario de ADP.**

30 Prioridad: **02.08.2001 US 920325**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Portola Pharmaceuticals, Inc.**
270 East Grand Avenue, Suite 22
South San Francisco, California 94080, US

72 Inventor/es: **Scarborough, Robert, M.;**
Jantzen, Hans-Michael;
Huang, Wolin;
Sedlock, David, M.;
Marlowe, Charles, K. y
Kane-Maguire, Kim, A.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Inhibidores del receptor plaquetario de ADP.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I), también se describen compuestos de fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) y fórmula (VIII) (en lo sucesivo denominados “fórmulas (I)-(VIII)”), que más particularmente incluyen derivados de sulfonilurea, derivados de sulfoniltiourea, derivados de sulfonilguanidina, derivados de sulfonilcianoguanidina, derivados de tioacilsulfonamida, y derivados de acilsulfonamida que son inhibidores eficaces del receptor de ADP plaquetario. Estos derivados se pueden usar en diversas composiciones farmacéuticas, y son particularmente eficaces para la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, particularmente aquellas enfermedades relacionadas con la trombosis.

15 Descripción de la técnica relacionada

Las complicaciones trombóticas son una causa de muerte importante en el mundo industrializado. Los ejemplos de estas complicaciones incluyen infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, ictus, enfermedades vasculares periféricas, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura citopénica trombótica. Las complicaciones trombóticas y restenóticas también se producen después de procedimientos invasivos, por ejemplo, angioplastia, endarterectomía carótida, cirugía post-CABG (injerto de derivación de la arteria coronaria), cirugía de injerto vascular, colocación de catéteres e inserción de prótesis y dispositivos endovasculares. Generalmente se piensa que los agregados plaquetarios desempeñan un papel crítico en estos acontecimientos. Las plaquetas sanguíneas, que normalmente circulan libremente por los vasos, se activan y se agregan para formar un trombo que altera el flujo sanguíneo provocado por la ruptura de lesiones ateroscleróticas o por tratamientos invasivos tales como angioplastia, dando como resultado la oclusión vascular. La activación plaquetaria se puede iniciar por una variedad de agentes, por ejemplo, por la exposición de moléculas de la matriz subendotelial tales como el colágeno, o mediante la trombina que se forma en la cascada de la coagulación.

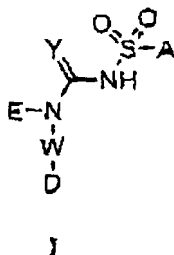
Un mediador importante de la activación y la agregación plaquetaria es el ADP (adenosina-5'-difosfato) que se libera de las plaquetas sanguíneas en la vasos tras la activación por diversos agentes, tales como el colágeno y la trombina, y de células sanguíneas, endotelio o tejidos dañados. La activación por el ADP da como resultado el reclutamiento de más plaquetas y la estabilización de los agregados plaquetarios existentes. Los receptores de ADP plaquetarios que median la agregación se activan mediante el ADP y alguno de sus derivados y se antagonizan mediante el ATP (adenosina-5'-trifosfato) y alguno de sus derivados (Mills, D. C. B. (1996) *Thromb. Hemost.* 76:835-856). Por lo tanto, los receptores de ADP plaquetarios son miembros de la familia de los receptores P2 activados por nucleótidos de purina y/o pirimidina (King, B. F., Townsend-Nicholson, A. & Burnstock, G. (1998) *Trends Pharmacol. Sci.* 19:506-514).

Datos farmacológicos recientes que usan antagonistas selectivos sugieren que la agregación plaquetaria dependiente de ADP requiere la activación de al menos dos receptores de ADP (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19:391-394; Kunapuli, S. P. & Daniel, J. L. (1998) *Biochem. J.* 336:513-523; Jantzen, H. M. y col. (1999) *Thromb. Hemost.* 81:111-117). Un receptor parece ser idéntico al receptor clonado P2Y₁, que media la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio intracelular y es necesario para el cambio de forma de las plaquetas. El segundo receptor de ADP plaquetario para la agregación media la inhibición de la adenililciclase. Recientemente se ha informado de la clonación molecular del gen o del ADNc de este receptor (P2Y₁₂) (Hollopeter, G. y col. (2001) *Nature* 409:202-207). Basándose en sus propiedades farmacológicas y de señalización este receptor se había denominado previamente P2Y_{ADP} (Fredholm, B. B. y col. (1997) *TIPS* 18:79-82), P2T_{AC} (Kunapuli, S. P. (1998), *Trends Pharmacol. Sci.* 19:391-394) o P2Y_{cyc} (Hechler, B. y col. (1998) *Blood* 92, 152-159).

Se ha informado de diversos inhibidores sintéticos de la agregación plaquetaria dependiente de ADP con actividad antitrombótica que actúan directa o indirectamente. Las tienopiridinas antitrombóticas oralmente eficaces, ticlopidina y clopidogrel, inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP, uniendo el agonista radiomarcado del receptor de ADP 2-metiladenosina-5'-difosfato a las plaquetas, y otros acontecimientos dependientes indirectamente del ADP, probablemente mediante la formación de un metabolito activo inestable e irreversible (Quinn, M. J. & Fitzgerald, D. J. (1999) *Circulation* 100:1667-1667). Algunos derivados de purina del antagonista endógeno ATP, por ejemplo, el AR-C (anteriormente FPL o ARL) 67085MX y el AR-C69931MX, son antagonistas selectivos del receptor de ADP plaquetario que inhiben la agregación plaquetaria dependiente de ADP y son eficaces en modelos de trombosis animal (Humphries y col. (1995), *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 179; Ingall, A. H. y col. (1999) *J. Med. Chem.* 42, 213-230). Se han descrito nuevos compuestos de triazolo[4,5-d]pirimidina como antagonistas P_{2T} (documento WO 99/05144). También se han descrito compuestos tricíclicos como inhibidores del receptor de ADP plaquetario en el documento WO 99/36425. La diana de estos compuestos antitrombóticos parece ser el receptor de ADP plaquetario que media la inhibición de la adenililciclase.

A pesar de estos compuestos, existe la necesidad de inhibidores del receptor de ADP plaquetario más eficaces. En particular, existe la necesidad de inhibidores del receptor de ADP plaquetario que tengan actividad antitrombótica que sean útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, particularmente aquellas relacionadas con la trombosis.

Según la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I):



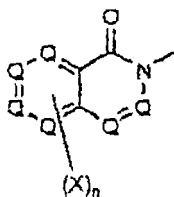
en la que

A se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, y alquilheteroarilo.

W se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

E se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₈, polihaloalquilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

D es



en la que:

n es un número entero de 0-4,

Q es independientemente C o N, en la que cuando Q es un átomo de carbono anular, cada átomo de carbono anular está sustituido independientemente por X, en la que

X es en cada caso un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, polihaloalquilo, -OR³, -SR³, -CN, -NO₂, -SO₂R³, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilo sustituido por 1-4 grupos R³, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, y un sistema anular heterocíclico de 5 a 10 miembros fusionado o no fusionado, aromático o no aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, con la condición de que los átomos de carbono y nitrógeno, cuando están presentes en el sistema anular heterocíclico, estén sin sustituir, mono- o di-sustituidos independientemente con 0-2 grupos R⁴.

R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -tio y tio-alquilo C₁₋₆; e

Y se selecciona del grupo constituido por O, S, N-OR⁵, y NR⁵,

en las que R⁵ se selecciona del grupo constituido por:

H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, NR², y CN;

o sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la trombosis en un mamífero.

En la siguiente descripción se debe entender que solamente aquellos compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula anteriormente identificada se deben considerar según la presente invención, aquellos compuestos que no caen dentro del alcance de dicha fórmula se proporcionan meramente con fines informativos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

De acuerdo con la presente invención y según se usan en el presente documento, los términos siguientes se definen con los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

El término “alquenilo” se refiere a un radical alifático insaturado trivalente de cadena lineal o ramificada. El término “alquinilo” se refiere a un radical alifático de cadena lineal o ramificada que incluye al menos dos carbonos unidos por un triple enlace. Si no se especifica el número de carbonos, alquenilo y alquinilo se refieren cada uno a radicales que tienen de 2-12 átomos de carbono.

El término “alquilo” se refiere a grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos, que tienen el número de átomos de carbono especificado, o si no se especifica el número, que tienen hasta 12 átomos de carbono aproximadamente. El término “cicloalquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un anillo alifático mono-, bi-, o tricíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono aproximadamente y preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono aproximadamente.

El término “alcoxi C₁-C₆” como se usa en el presente documento se refiere a un resto éter en el que el oxígeno está conectado a una cadena lineal o ramificada de átomos de carbono del número indicado.

El término “monoalquilamino C₁-C₆” como se usa en el presente documento se refiere a un resto amino en el que el nitrógeno está sustituido con un H y un sustituyente alquilo C₁-C₆, este último como se ha definido anteriormente.

El término “dialquilamino C₁-C₆” como se usa en el presente documento se refiere a un resto amino en el que el nitrógeno está sustituido con dos sustituyentes alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente.

El término “monoarilamino” como se usa en el presente documento se refiere a un resto amino en el que el nitrógeno está sustituido con un H y un sustituyente arilo, tal como fenilo, este último como se ha definido anteriormente.

El término “diarilamino” como se usa en el presente documento se refiere a un resto amino en el que el nitrógeno está sustituido con dos sustituyentes arilo, tal como fenilo, este último como se ha definido anteriormente.

El término “alquilsulfonilo C₁-C₆” como se usa en el presente documento se refiere a un resto dioxoazufre, con el átomo de azufre también conectado a un sustituyente alquilo C₁-C₆, este último como se ha definido anteriormente.

El término “alcoxi C₁-C₆-carbonilo” como se usa en el presente documento se refiere a un resto hidroxycarbonilo en el que el hidrógeno es reemplazado por un sustituyente alquilo C₁-C₆, este último como se ha definido anteriormente.

Como se usan en el presente documento, los términos “estructura anular carbocíclica” y “estructura anular carbocíclica mono, bicíclica o tricíclica C₃₋₁₆” o similar se pretende que cada uno signifique estructuras anulares estables que solamente tienen átomos de carbono como átomos anulares en las que la estructura anular es un miembro sustituido o sin sustituir seleccionado del grupo constituido por: un anillo monocíclico estable que es un anillo aromático (“arilo”) con seis átomos anulares (“fenilo”); un anillo monocíclico estable no aromático que tiene entre 3 y 7 átomos anulares en el anillo aproximadamente; una estructura anular bicíclica estable que tiene un total de entre 7 y 12 átomos anulares en los dos anillos aproximadamente, en la que la estructura anular bicíclica se selecciona del grupo constituido por estructuras anulares en las que ambos anillos son aromáticos, estructuras anulares en las que uno de los anillos es aromático y estructuras anulares en las que ambos anillos son no aromáticos; y una estructura anular tricíclica estable que tiene un total de entre 10 y 16 átomos en los tres anillos aproximadamente, en la que la estructura anular tricíclica se selecciona del grupo constituido por: estructuras anulares en las que los tres anillos son aromáticos, estructuras anulares en las que dos de los anillos son aromáticos y estructuras anulares en las que los tres anillos son no aromáticos. En cada caso, los anillos no aromáticos cuando están presentes en la estructura anular monocíclica, bicíclica o tricíclica pueden estar independientemente saturados, parcialmente saturados o completamente saturados. Los ejemplos de tales estructuras anulares carbocíclicas incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, o tetrahidronaftilo (tetralina). Además, las estructuras anulares descritas en el presente documento pueden estar unidas a uno o más grupos pendientes indicados median-

te cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El término “sustituido” como se usa junto con estructuras anulares carbocíclicas significa que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono anulares de las estructuras anulares descritas en el presente documento pueden estar sustituidos por uno o más de los sustituyentes indicados para esa estructura si tal sustitución o sustituciones da como resultado un compuesto estable.

El término “arilo” que se incluye con el término “estructura anular carbocíclica” se refiere a un anillo aromático sustituido o no sustituido, sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alcoxi inferior, alquilo inferior, alquilamino inferior, hidroxilo, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldehído, carboxilo, carboalcoxi y carboxamida, incluyendo pero no limitado a grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos, y grupos biarilo y similares, todos ellos que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo, halofenilo, alquilfenilo inferior, naftilo, bifenilo, fenantrenilo y naftacenilo.

El término “arilalquilo” que se incluye con el término “arilo carbocíclico” se refiere a uno, dos, o tres grupos arilo que tienen el número de átomos de carbono indicado, unidos a un grupo alquilo que tiene el número de átomos de carbono designado. Los grupos arilalquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, bencilo, picolilo, naftilmetilo, fenetilo, bencidrililo, tritilo, y similares, todos ellos que pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término “fenilo” como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático que contiene seis carbonos que puede estar mono- o poli-sustituido de diversas maneras con H, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, monoalquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆, nitro, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxicarbonilo, o alcoxi C₁-C₆-carbonilo.

Como se usa en el presente documento, el término “anillo heterocíclico” o “sistema anular heterocíclico” pretende significar un miembro sustituido o no sustituido del grupo constituido por un anillo monocíclico estable que tiene entre 5-7 miembros en el propio anillo y que tiene entre 1 y 4 heteroátomos anulares seleccionados entre N, O y S, una estructura anular bicíclica estable que tiene un total de entre 7 y 12 átomos en los dos anillos en la que al menos uno de los dos anillos tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S, incluyendo estructuras anulares bicíclicas en las que cualquiera de los anillos heterocíclicos monocíclicos estables descritos está fusionado a un anillo hexano o benceno; y una estructura anular heterocíclica tricíclica estable que tiene un total de entre 10 y 16 átomos en los tres anillos en la que al menos uno de los tres anillos tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O y S. Cualquier átomo de nitrógeno y azufre presente en el anillo heterocíclico de tal estructura anular heterocíclica puede estar oxidado. A menos que se indique otra cosa, los términos “anillo heterocíclico” o “sistema anular heterocíclico” incluyen anillos aromáticos, así como anillos no aromáticos que pueden ser anillos no aromáticos saturados, parcialmente saturados o completamente saturados. Además, a menos que se indique lo contrario, el término “sistema anular heterocíclico” incluye estructuras anulares en las que todos los anillos contienen al menos un heteroátomo, así como estructuras en las que no todos los anillos de la estructura anular contienen al menos un heteroátomo, por ejemplo, las estructuras anulares bicíclicas en las que un anillo es un anillo benceno y uno de los anillos tiene uno o más heteroátomos están incluidas dentro del término “sistemas anulares heterocíclicos” así como estructuras anulares bicíclicas en las que cada uno de los dos anillos tiene al menos un heteroátomo. Además, las estructuras anulares descritas en el presente documento pueden estar unidas a uno o más grupos pendientes indicados a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Adicionalmente, el término “sustituido” significa que uno o más de los átomos de hidrógeno sobre el átomo(s) de carbono o el átomo(s) de nitrógeno anular de cada uno de los anillos en las estructuras anulares descritas en el presente documento pueden ser reemplazados por uno o más de los sustituyentes indicados, si tal reemplazamiento(s) da como resultado un compuesto estable. Los átomos de nitrógeno en una estructura anular pueden estar cuaternizados, pero tales compuestos se indican específicamente o se incluyen dentro del término “una sal farmacéuticamente aceptable” para un compuesto particular. Cuando el número total de átomos de O y S en un único anillo heterocíclico es superior a 1, se prefiere que tales átomos no sean adyacentes entre sí. Preferentemente, no hay más de 1 átomo de O o S anular en el mismo anillo de una estructura heterocíclica dada.

Los ejemplos de sistemas anulares heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos, en orden alfabético, son acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxatiinilo, fenoxacinilo, ftalacinilo, piperacinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piracinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolicinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadacinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triacinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Las estructuras anulares heterocíclicas preferidas incluyen, pero no están limitadas a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, indolilo, bencimidazolilo, 1H-indazolilo, oxazolinilo, o isatinilo. También están incluidos anillos fusionados y espirocompuestos que contienen, por ejemplo, las estructuras anulares heterocíclicas anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término “sistema anular heterocíclico aromático” esencialmente tiene la misma definición que para los sistemas anulares monocíclicos y bicíclicos excepto que al menos un anillo del sistema anular es un anillo heterocíclico aromático o el anillo bicíclico tiene un anillo heterocíclico aromático o no aromático fusionado a una estructura anular carbocíclica aromática.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan en el presente documento se refieren a sustituyentes Cl, Br, F o I. El término “haloalquilo”, y similares, se refieren a un radical carbonado alifático que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado por un átomo de Cl, Br, F o I, incluyendo mezclas de diferentes haloátomos. Por ejemplo, trihaloalquilo incluye trifluorometilo y similares como radicales preferidos.

El término “metileno” se refiere a $-CH_2-$.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales de compuestos procedentes de la combinación de un compuesto y un ácido orgánico o inorgánico. Estos compuestos son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal. En la práctica, el uso de la forma salina equivale al uso de la forma básica; ambas sales de adición de ácido y de base están dentro del alcance de la presente invención.

“Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son biológicamente, o de otra forma, indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

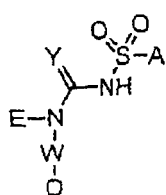
“Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables” incluyen aquellas procedentes de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio son particularmente preferidas. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetilamina, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, pipericina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

“Propiedad biológica” para los propósitos del presente documento significa un efecto o función o actividad antigénica *in vivo* que se realiza directa o indirectamente por un compuesto de esta invención que a menudo se demuestran mediante ensayos *in vitro*. Las funciones efectoras incluyen unión al receptor o al ligando, cualquier actividad enzimática o actividad moduladora de enzimas, cualquier actividad de unión a transportadores, cualquier actividad hormonal, cualquier actividad en la promoción o inhibición de la adhesión de células a la matriz extracelular o a moléculas de la superficie celular, o cualquier papel estructural. Las funciones antigénicas incluyen la posesión de un epítipo o un sitio antigénico que es capaz de reaccionar con anticuerpos generados contra él.

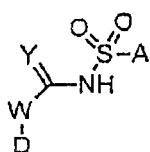
En los compuestos de esta invención, los átomos de carbono unidos a cuatro sustituyentes no idénticos son asimétricos. Por consiguiente, los compuestos pueden existir en forma de diastereoisómeros, enantiómeros o sus mezclas. Las síntesis descritas en el presente documento pueden emplear racematos, enantiómeros o diastereoisómeros como materiales de partida o intermedios. Los productos diastereoméricos que resultan de tales síntesis se pueden separar mediante procedimientos cromatográficos o de cristalización, o mediante otros procedimientos conocidos en la materia. Asimismo, las mezclas de productos enantioméricos se pueden separar usando las mismas técnicas o mediante otros procedimientos conocidos en la materia. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos, cuando están presentes en los compuestos de esta invención, pueden estar en una de las dos configuraciones (R o S) y ambas están dentro del alcance de la presente invención.

Formas de realización del compuesto de la invención

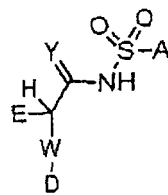
Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) y fórmula (VIII) a continuación representan una forma de realización de la invención:



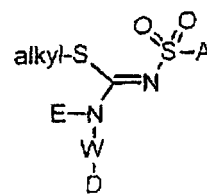
I



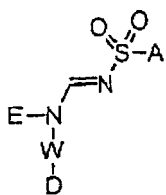
II



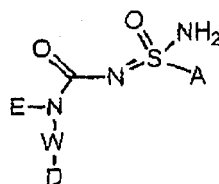
III



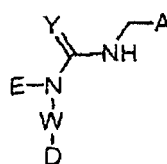
IV



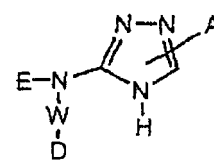
V



VI



VII



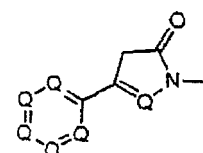
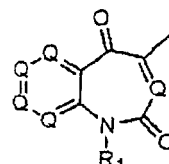
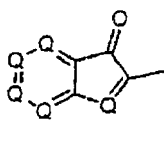
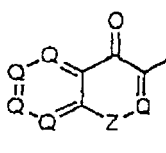
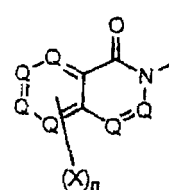
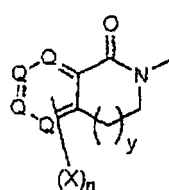
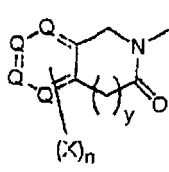
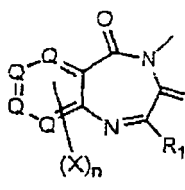
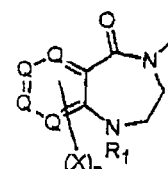
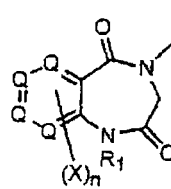
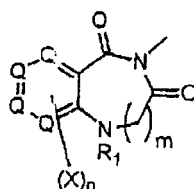
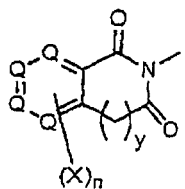
VIII

A se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, y alquilheteroarilo.

W se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

E se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₈, polihaloalquilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

D se selecciona del grupo constituido por NR¹-(C=O)-R², -O-R¹;



en las que:

R¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por:

H, alquilo C₁-C₈, polihaloalquilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, -(C=O)-alquilo C₁-C₈, -(C=O)-arilo, -(C=O)-arilo sustituido, -(C=O)-heteroarilo y -(C=O)-heteroarilo sustituido;

R² se selecciona del grupo constituido por: arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, o

R¹ y R² pueden estar unidos directamente o pueden estar unidos indirectamente a través de una cadena carbonada que tiene entre 1 y 8 átomos de carbono aproximadamente,

n es 0-4,

m es 0 ó 1,

y es 0-4 y

Q es independientemente C o N, con la condición de que cuando Q es un átomo de carbono anular, cada átomo de carbono anular está sustituido independientemente por X, en la que

X es en cada caso un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, polihaloalquilo, -OR³, -SR³, -CN, -NO₂, -SO₂R³, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilo sustituido por 1-4 grupos R³, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₆, y un sistema anular heterocíclico de 5 a 10 miembros fusionado o no fusionado, aromático o no aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, con la condición de que los átomos de carbono y nitrógeno, cuando están presentes en el sistema anular heterocíclico, están sin sustituir, mono- o di-sustituidos independientemente con 0-2 grupos R⁴, y

en la que R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, hidroxi, hidroxialquilo C₁₋₆, -tio y tio-alquilo C₁₋₆.

Y se selecciona del grupo constituido por O, S, N-OR⁵, y NR⁵,

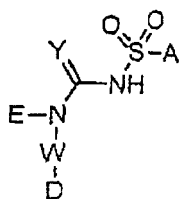
en las que R⁵ se selecciona del grupo constituido por:

H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, y CN; y

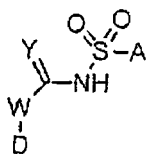
Z se selecciona del grupo constituido por NR¹ y O.

La invención también cubre todas las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I a la fórmula VIII.

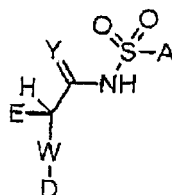
En una forma de realización preferida de la invención, en los compuestos de fórmulas (I)-(VIII)



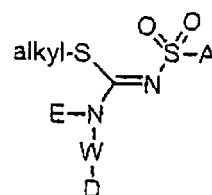
I



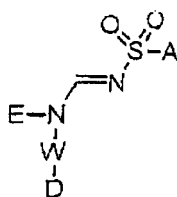
II



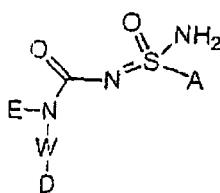
III



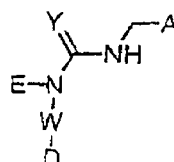
IV



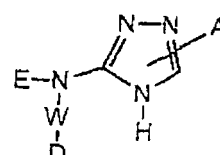
V



VI



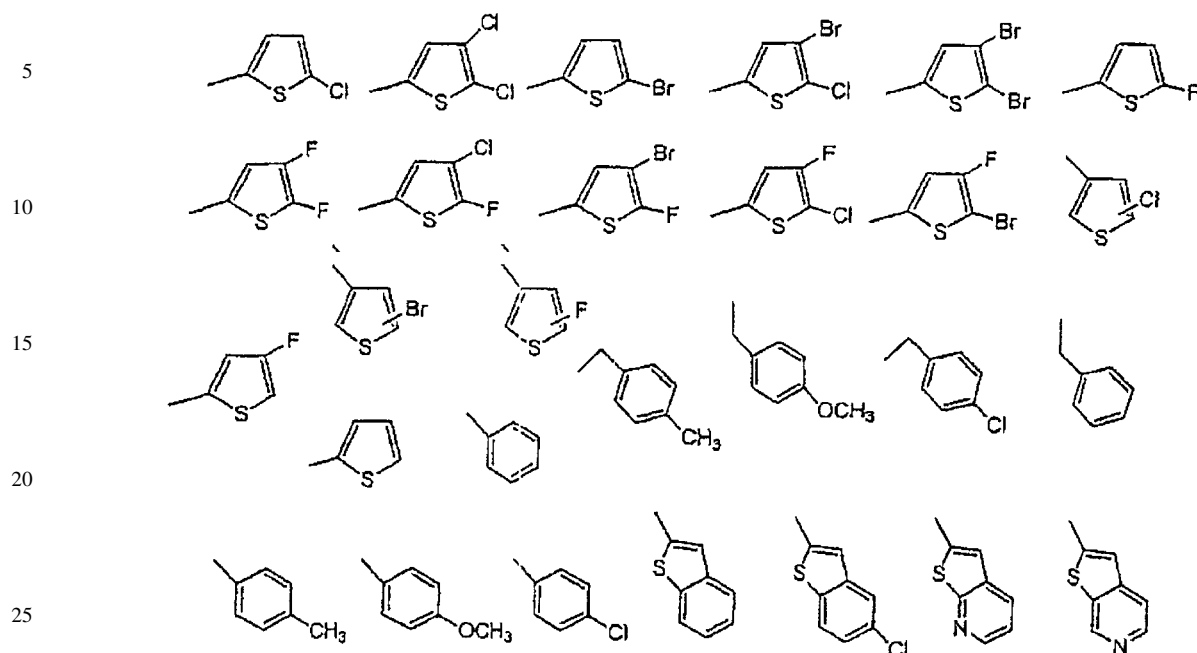
VII



VIII

ES 2 272 742 T3

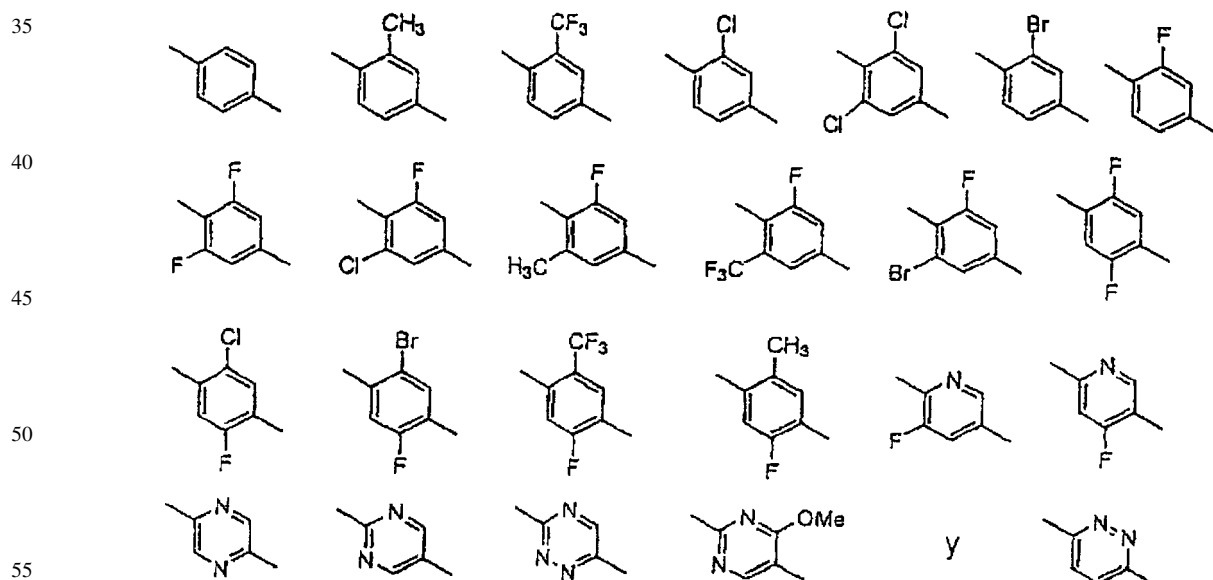
A se selecciona del grupo constituido por:



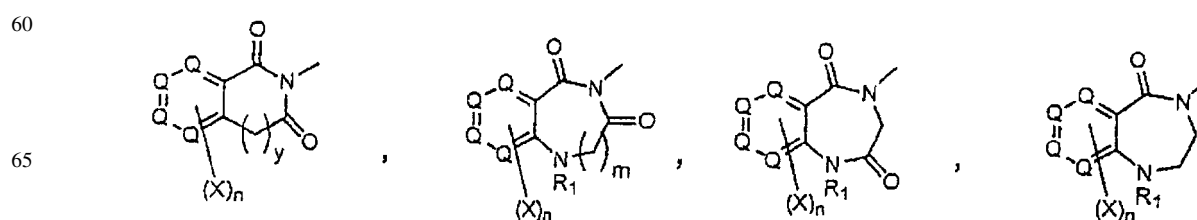
Y se selecciona del grupo constituido por O, S, N-OR⁵ y NR⁵.

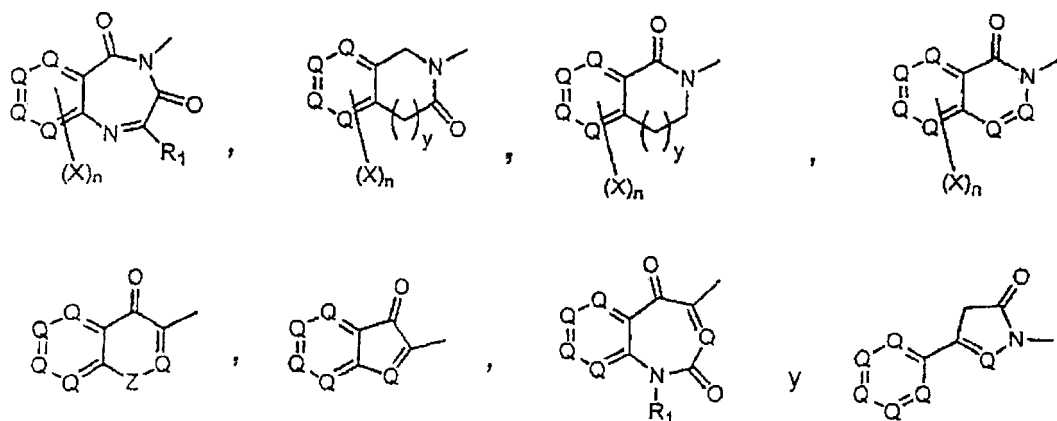
30 E se selecciona del grupo constituido por H, o alquilo C₁₋₈.

W se selecciona del grupo constituido por:



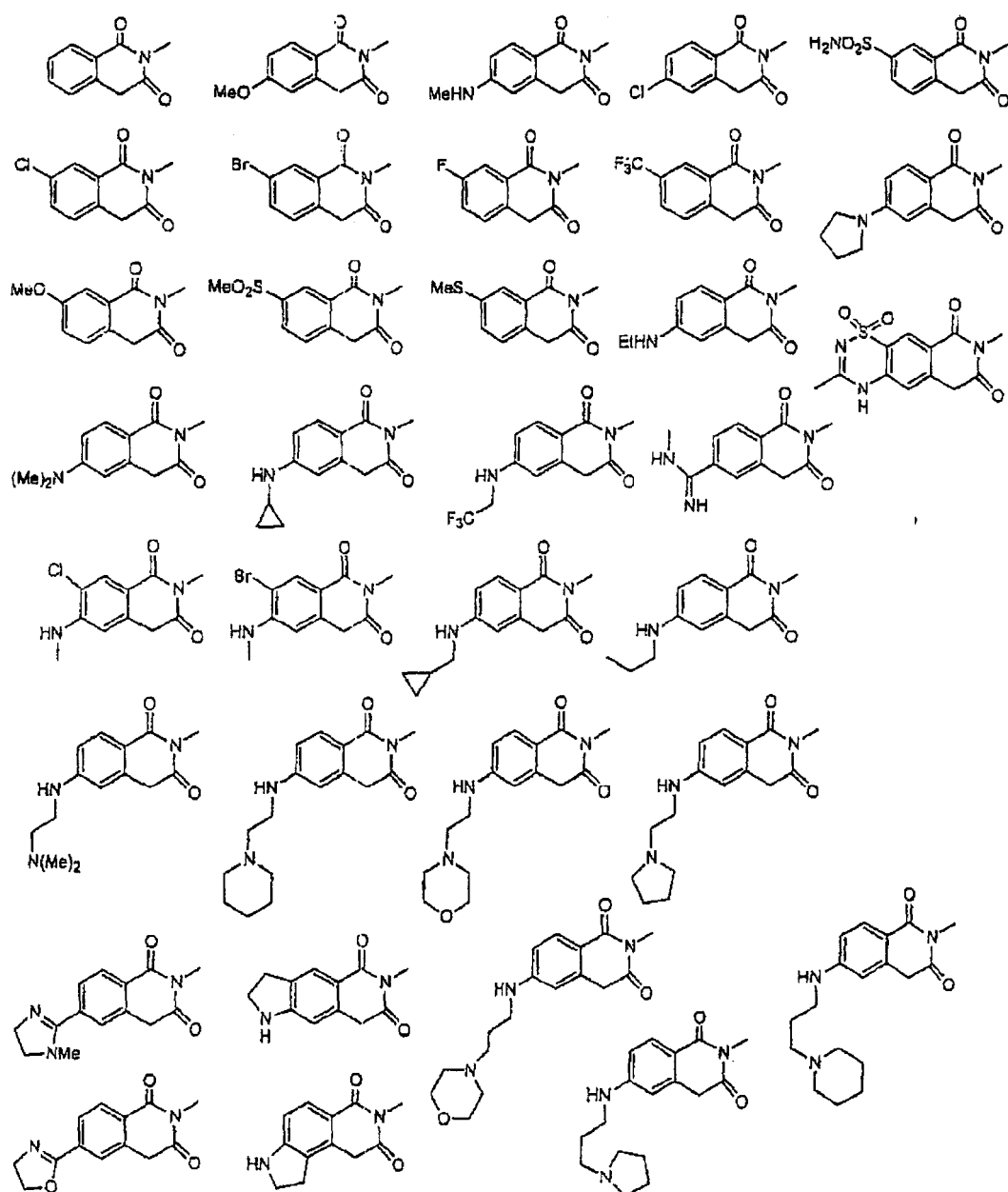
D se selecciona del grupo constituido por:



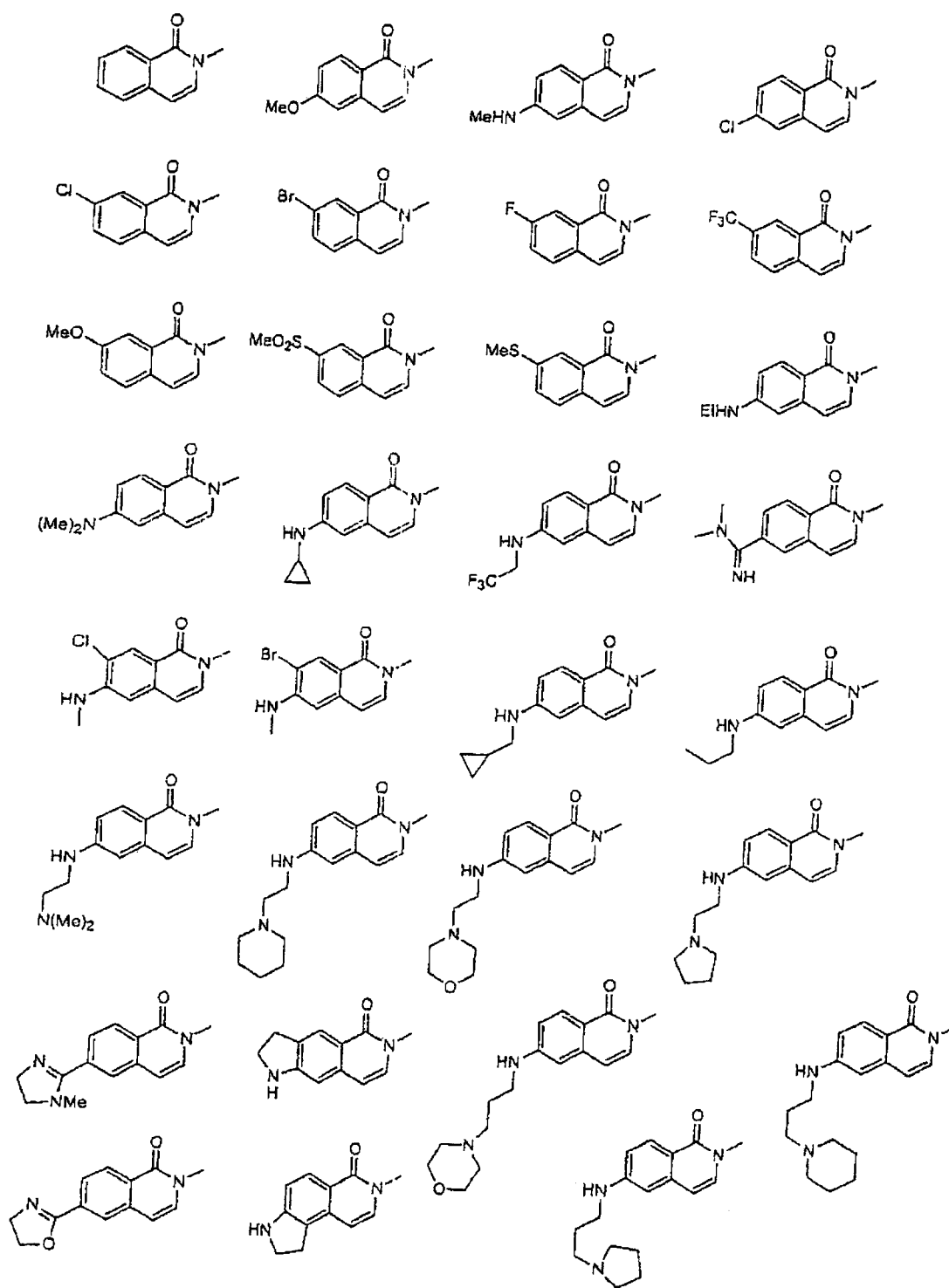


En una forma de realización más preferida de la invención, los compuestos de fórmulas (I) a (VIII) incluyen los compuestos en los que:

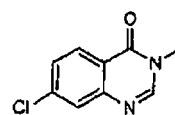
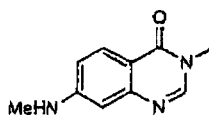
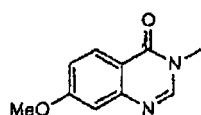
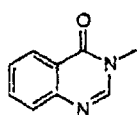
D se selecciona del grupo constituido por:



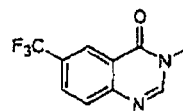
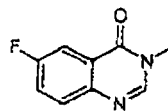
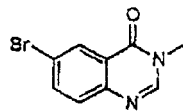
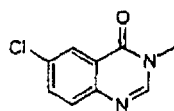




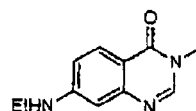
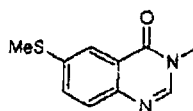
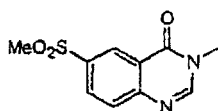
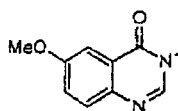
5



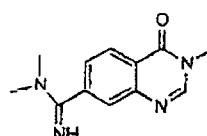
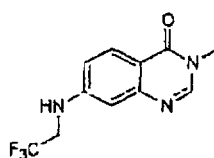
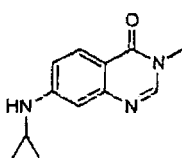
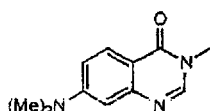
10



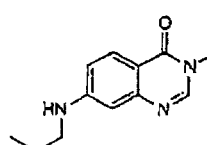
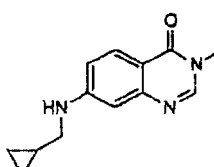
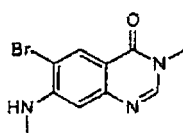
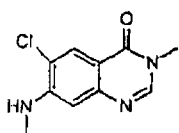
15



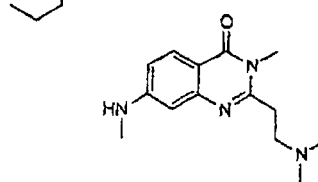
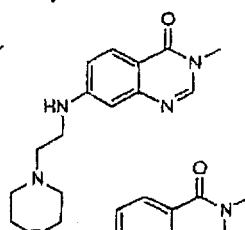
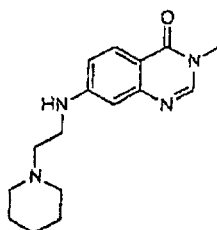
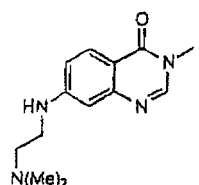
20



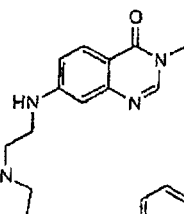
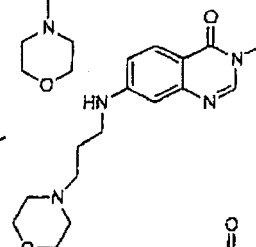
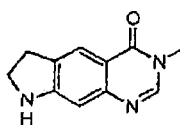
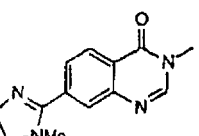
25



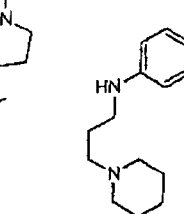
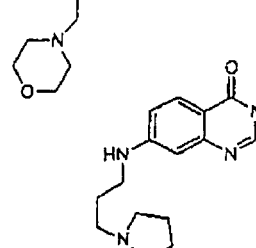
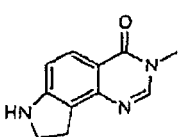
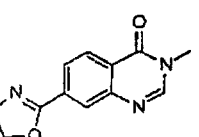
30



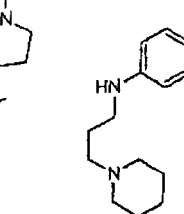
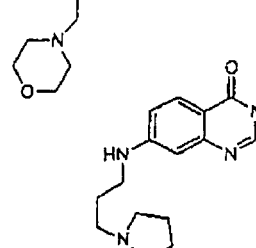
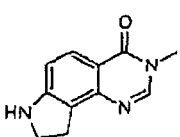
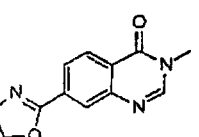
35



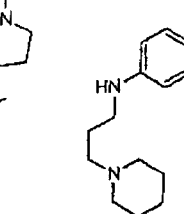
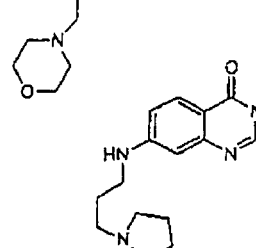
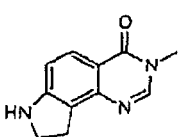
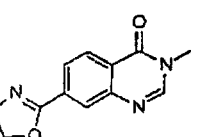
40



45



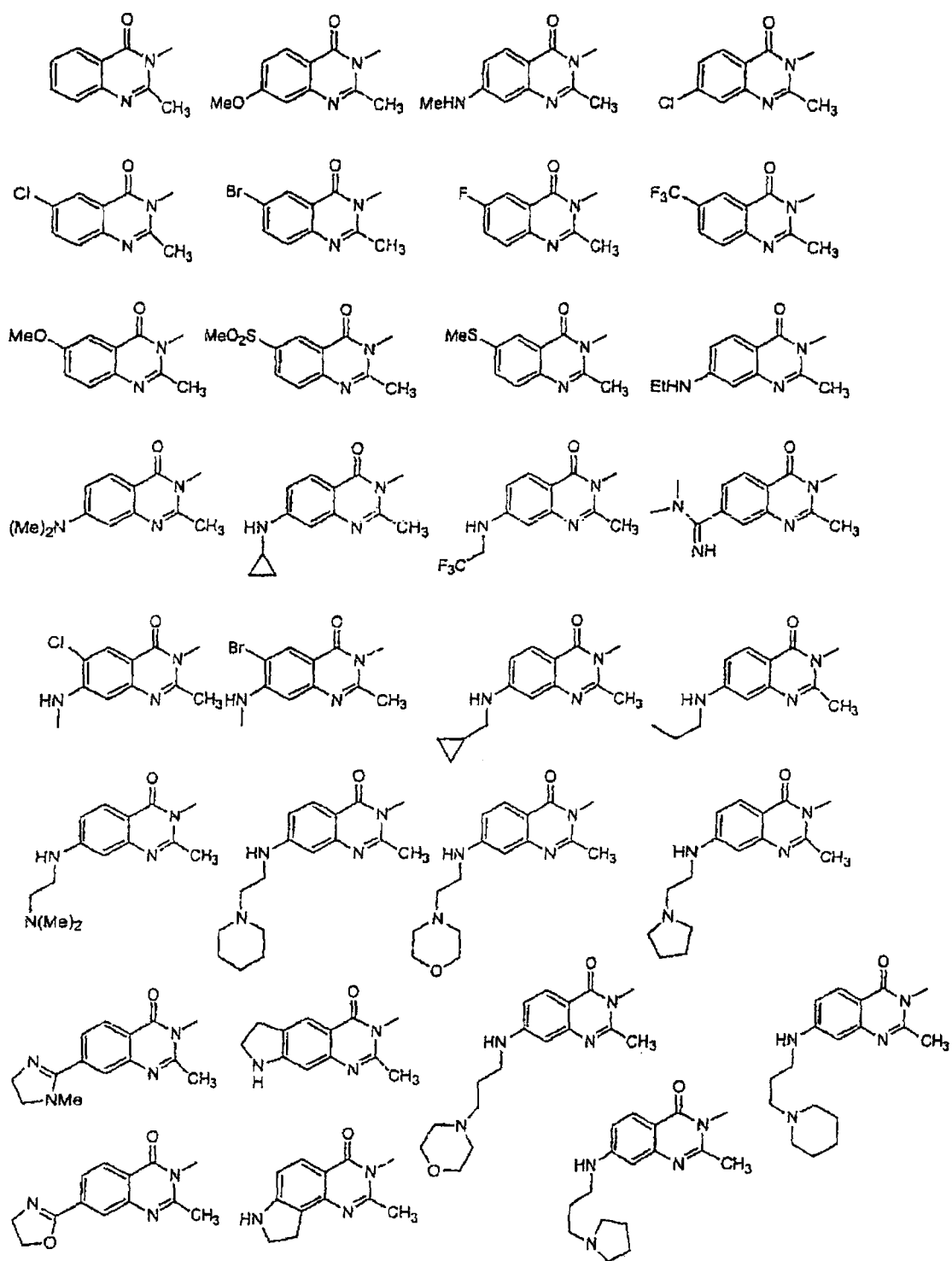
50

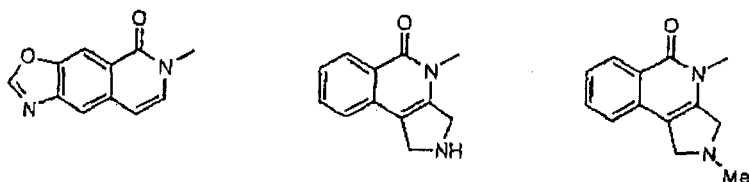
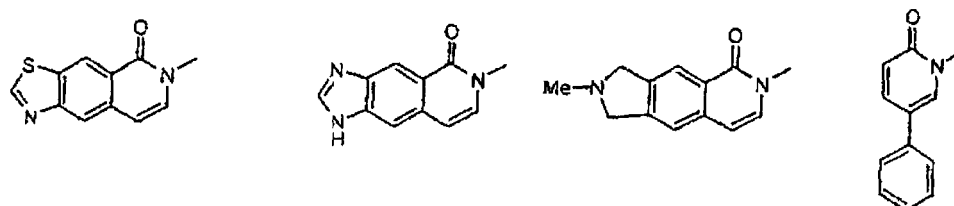
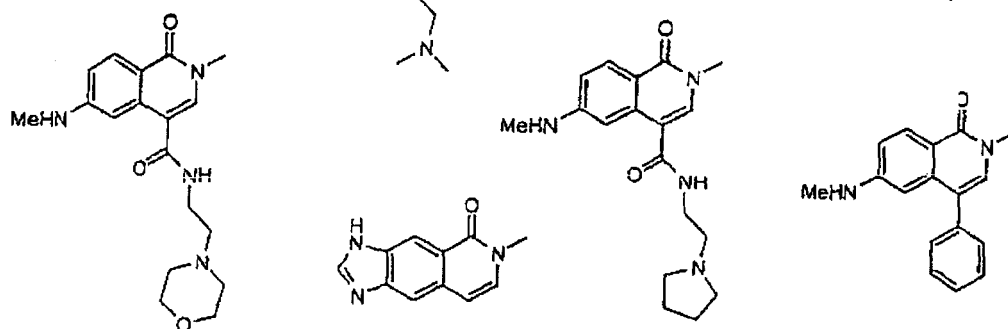
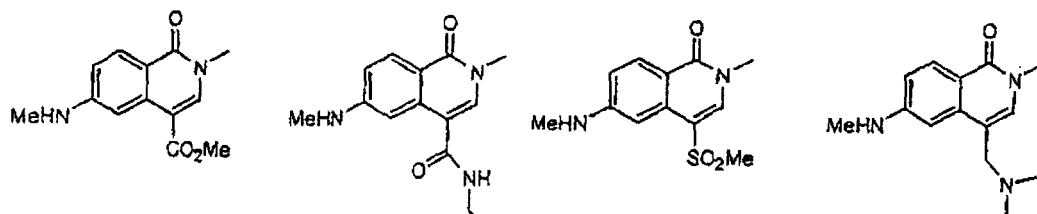
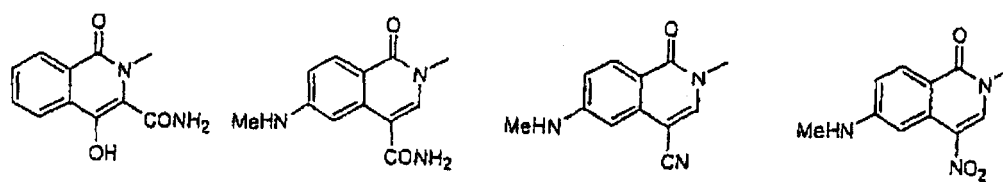


55

60

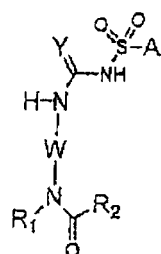
65





En otra forma de realización preferida de la invención, los compuestos de fórmulas (I)-(VI) incluyen los compuestos expuestos a continuación en las Tablas 1-4:

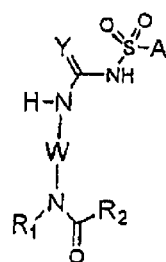
TABLA 1



Fórmula Ia

R ₂	R ₁	W	Y	A
	H		O	
	H		O	
	H		S	
	H		N-C≡N	

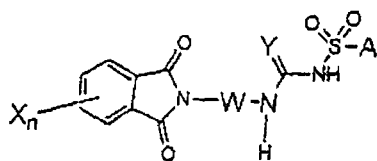
TABLA 1 (continuación)



Fórmula Ia

R_2	R_1	W	Y	A
	H		O	
	H		NH	
	Me		NH	
			N-C≡N	
	Me		O	
	H		O	
	H		N-OH	

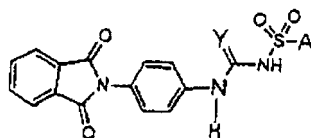
TABLA 2



Fórmula Ib

X	W	Y	A
3-Br		O	
3-Cl		NH	
4-OMe		O	
H		N-C≡N	
3,4-diMe		NH	
3-SO ₂ Me		O	
3-N ^{Me} ₂		OH N	

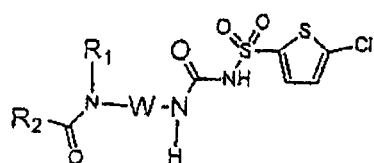
TABLA 3



Fórmula Ic

Y	A
O	
NH	
O	
N-C≡N	
NH	
O	
$\begin{smallmatrix} OH \\ N \end{smallmatrix}$	

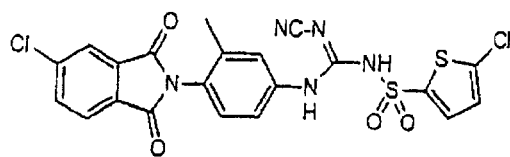
TABLA 4



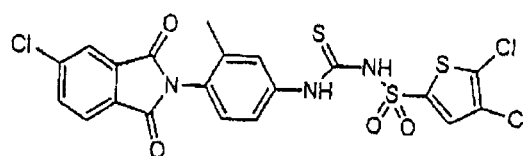
Fórmula Id

R_1	R_2	W
H		
Me		
H		
H		
Me		
H		

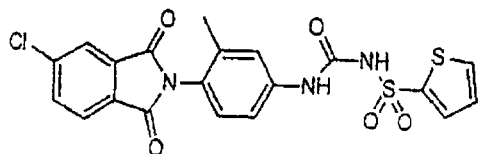
Ejemplos de compuestos preferidos específicos se listan a continuación:



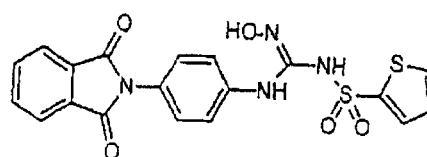
Ejemplo 1



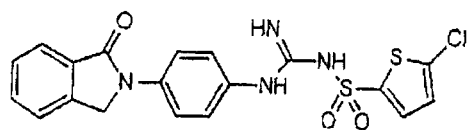
Ejemplo 2



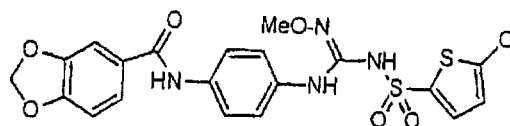
Ejemplo 3



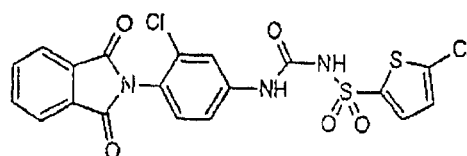
Ejemplo 4



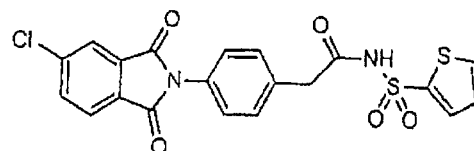
Ejemplo 5



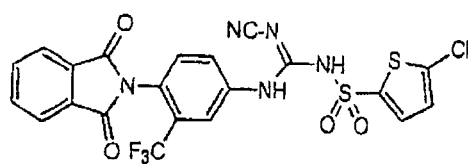
Ejemplo 6



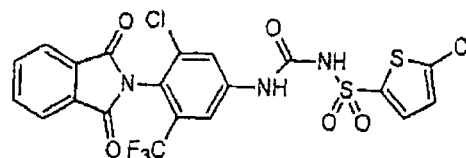
Ejemplo 7



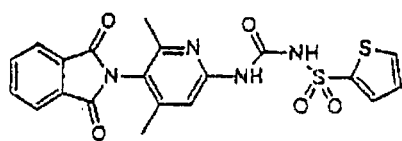
Ejemplo 8



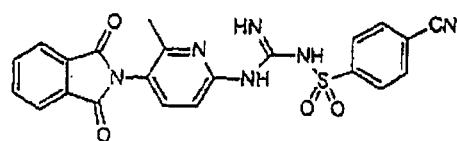
Ejemplo 9



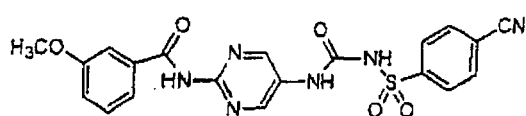
Ejemplo 10



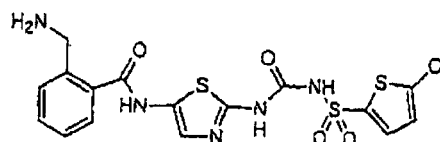
Ejemplo 11



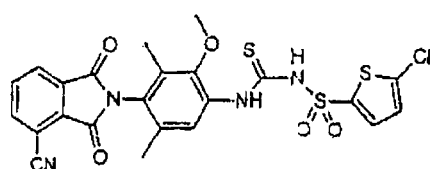
Ejemplo 12



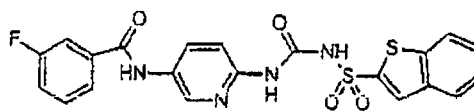
Ejemplo 13



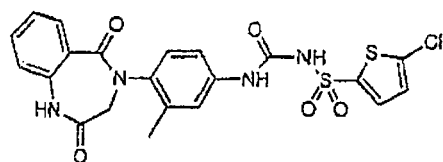
Ejemplo 14



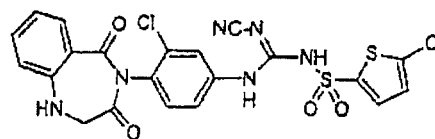
Ejemplo 15



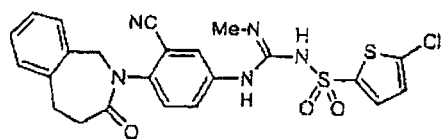
Ejemplo 16



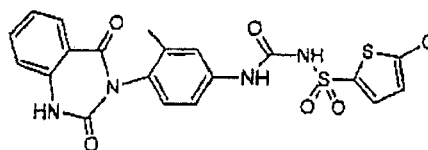
Ejemplo 17



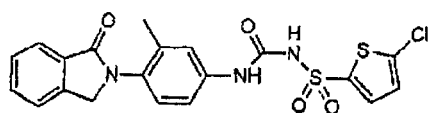
Ejemplo 18



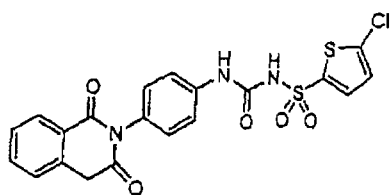
Ejemplo 19



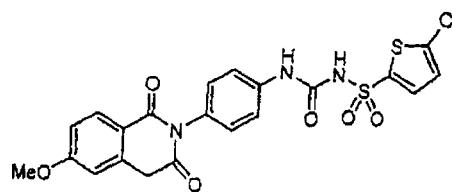
Ejemplo 20



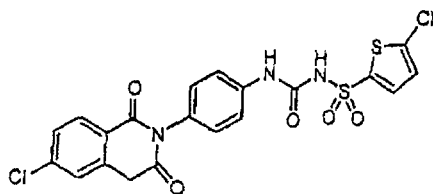
Ejemplo 21



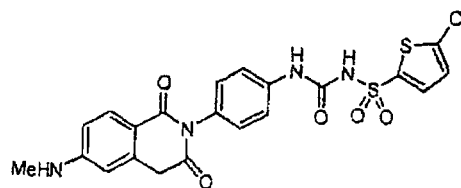
Ejemplo 22



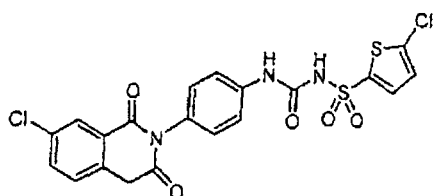
Ejemplo 23



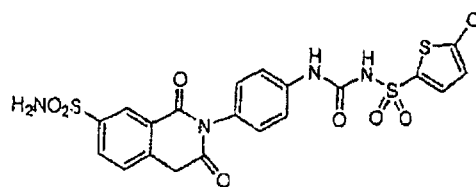
Ejemplo 24



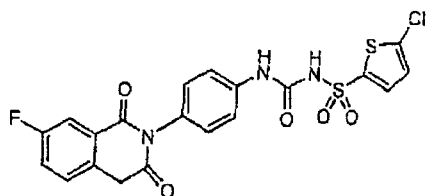
Ejemplo 25



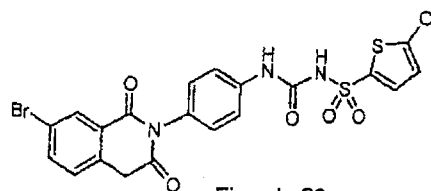
Ejemplo 26



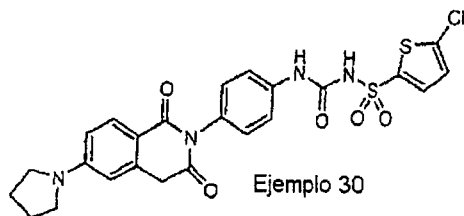
Ejemplo 27



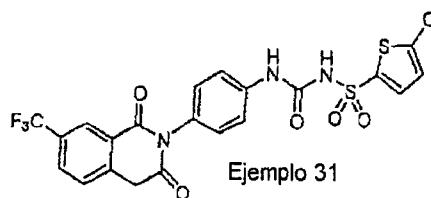
Ejemplo 28



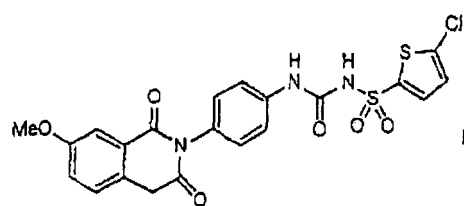
Ejemplo 29



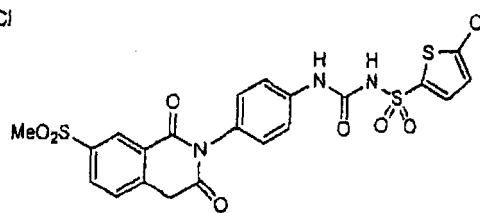
Ejemplo 30



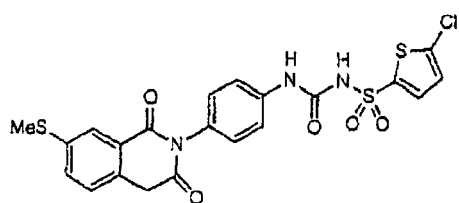
Ejemplo 31



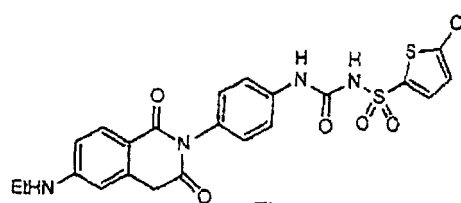
Ejemplo 32



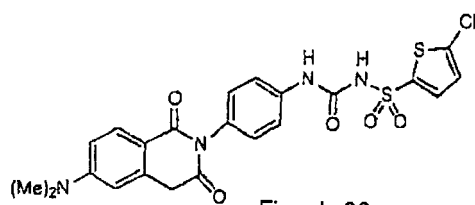
Ejemplo 33



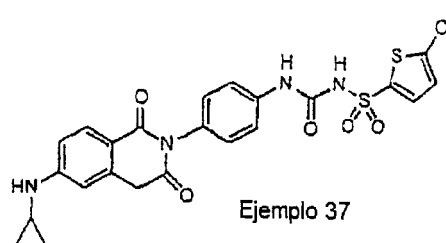
Ejemplo 34



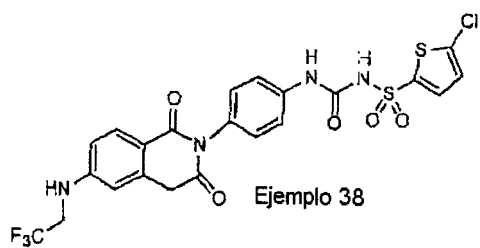
Ejemplo 35



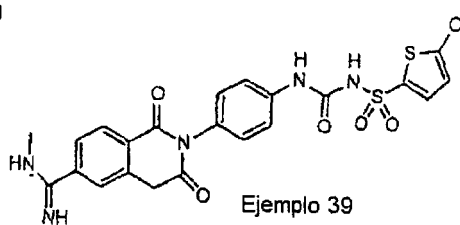
Ejemplo 36



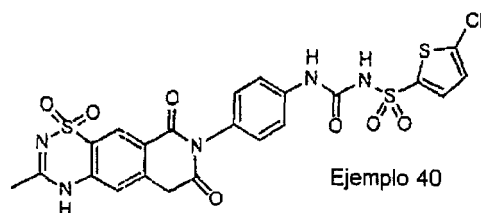
Ejemplo 37



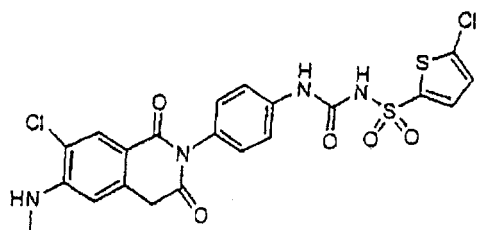
Ejemplo 38



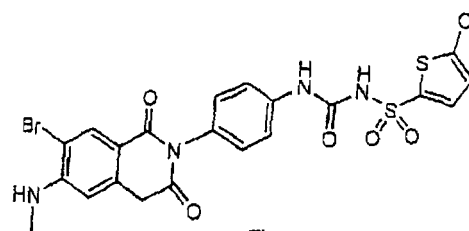
Ejemplo 39



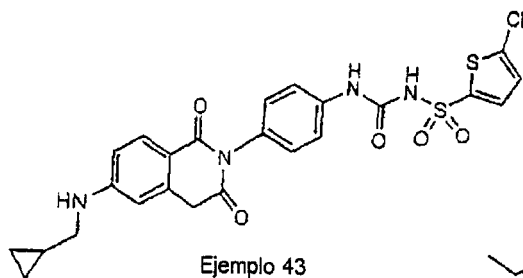
Ejemplo 40



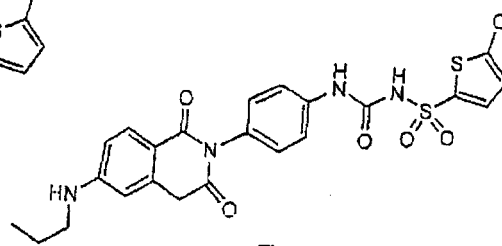
Ejemplo 41



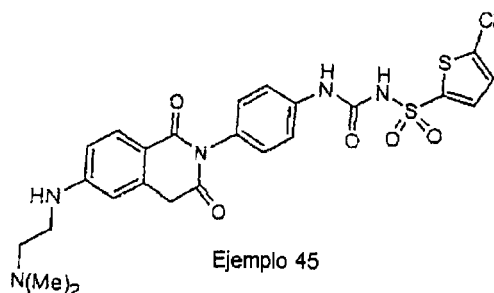
Ejemplo 42



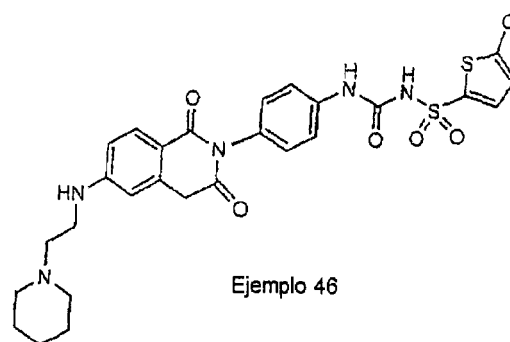
Ejemplo 43



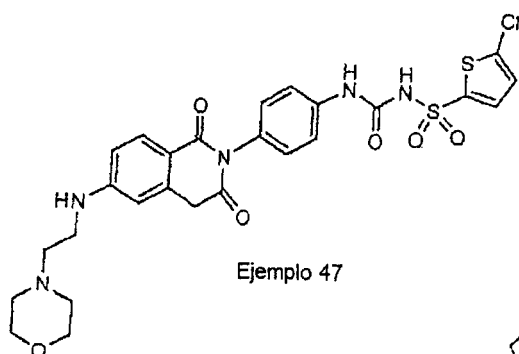
Ejemplo 44



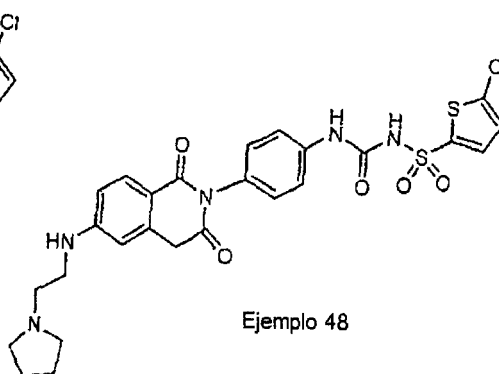
Ejemplo 45



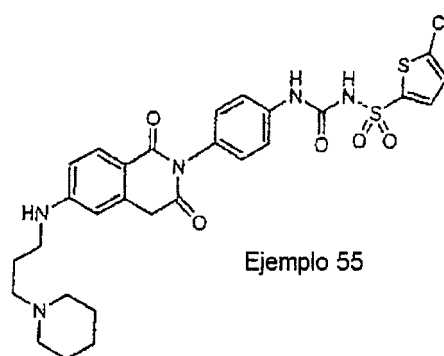
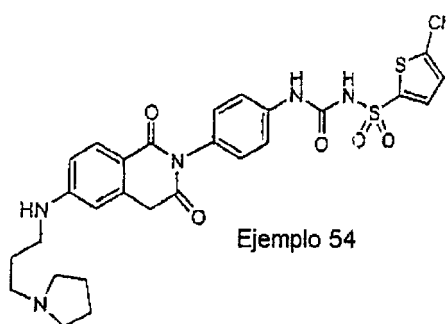
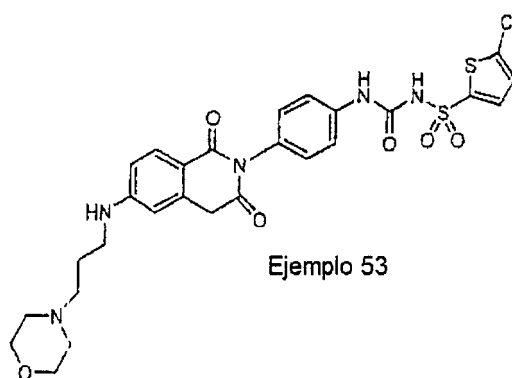
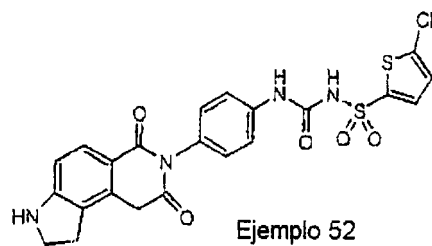
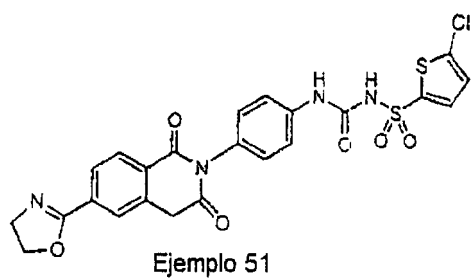
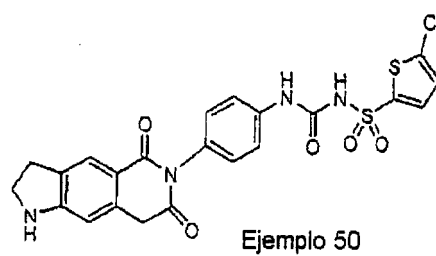
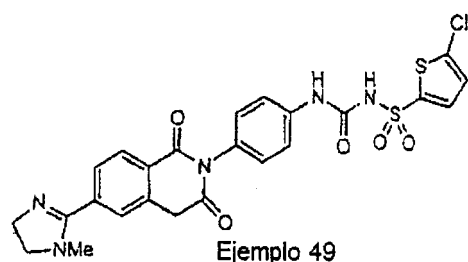
Ejemplo 46

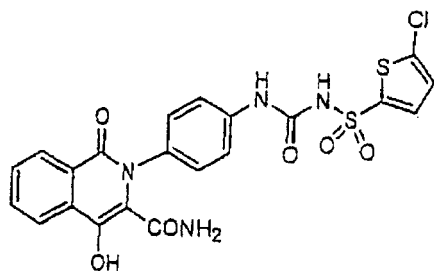


Ejemplo 47

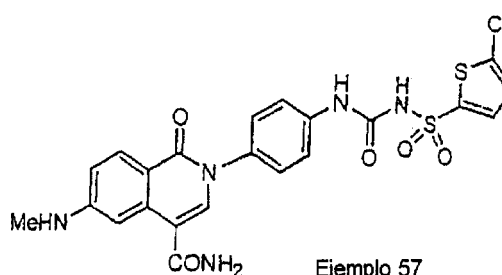


Ejemplo 48

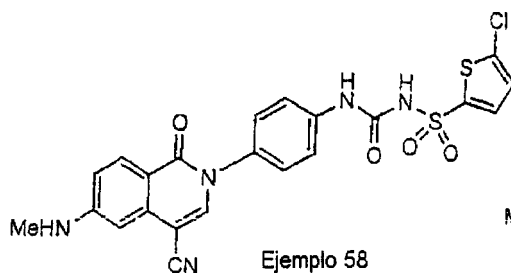




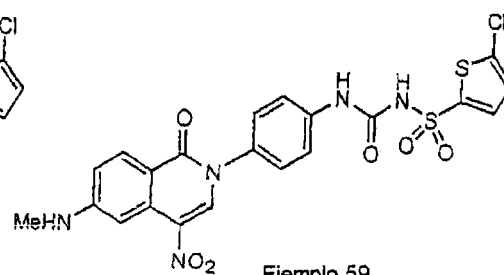
Ejemplo 56



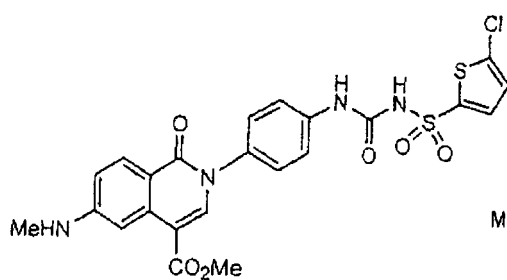
Ejemplo 57



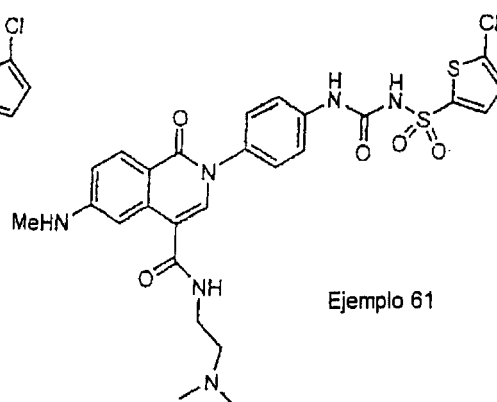
Ejemplo 58



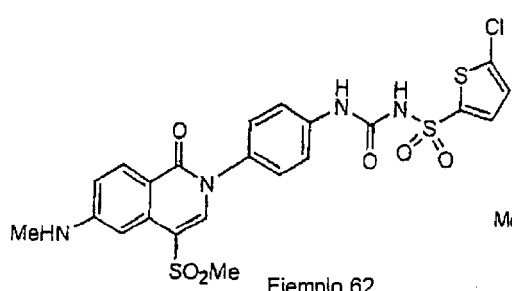
Ejemplo 59



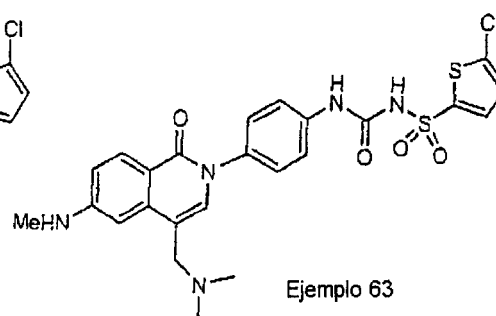
Ejemplo 60



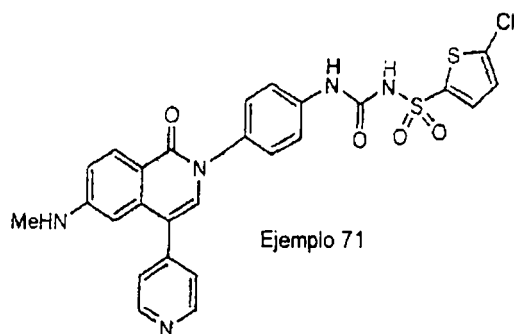
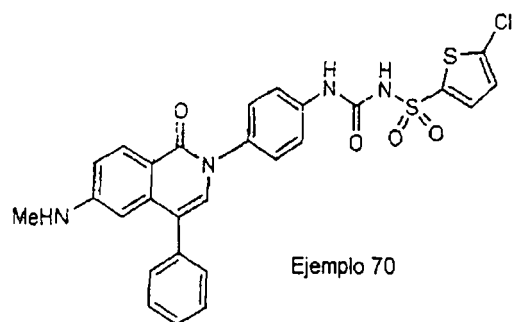
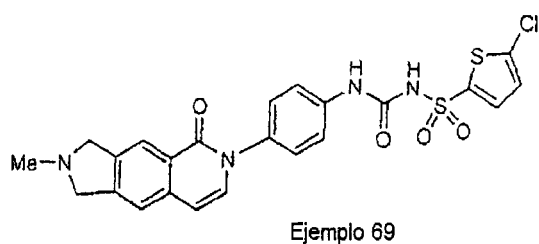
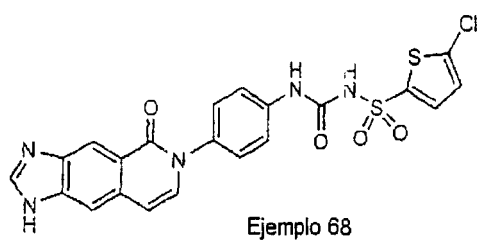
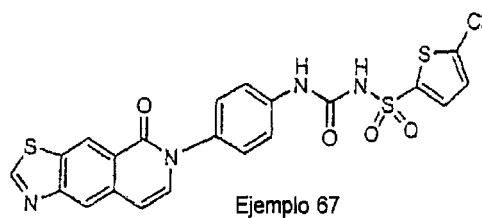
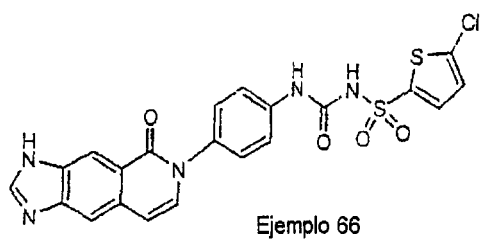
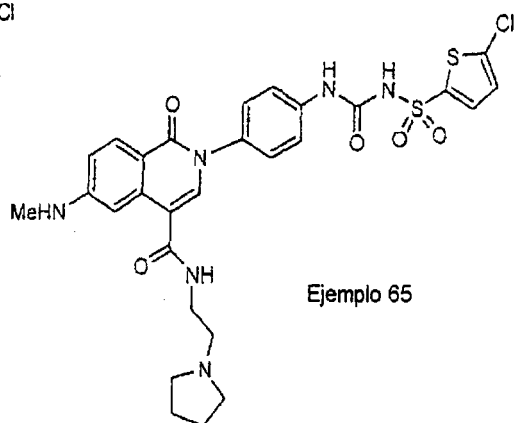
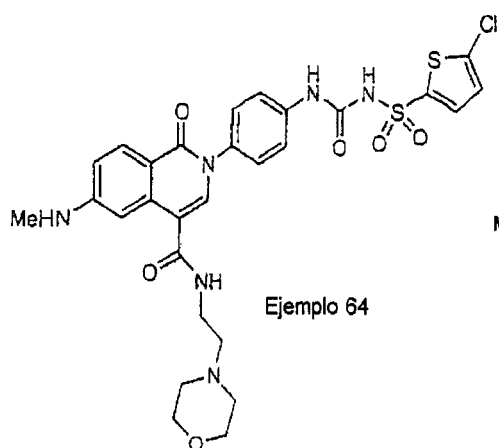
Ejemplo 61

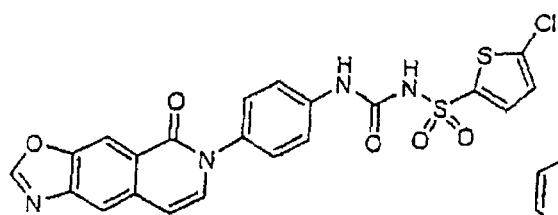


Ejemplo 62

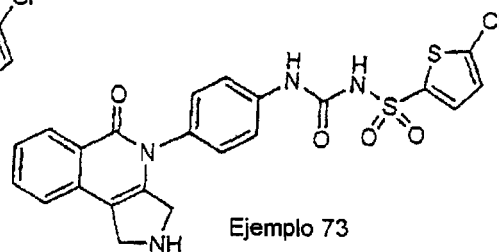


Ejemplo 63

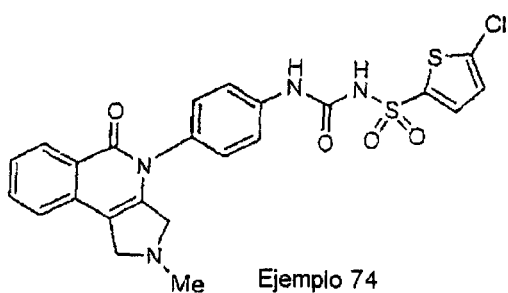




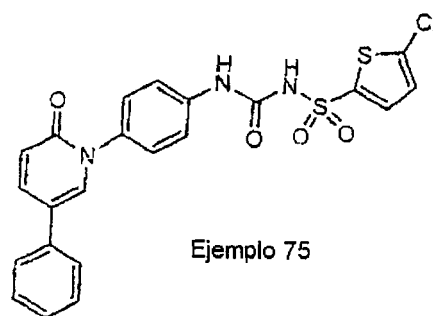
Ejemplo 72



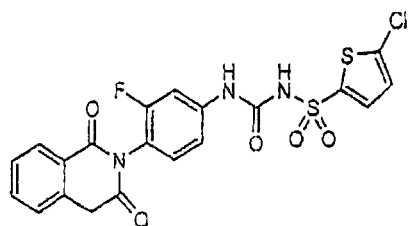
Ejemplo 73



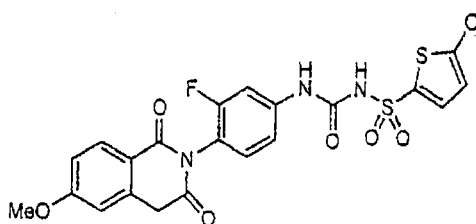
Ejemplo 74



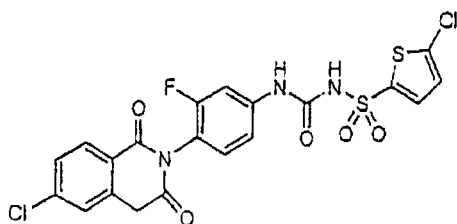
Ejemplo 75



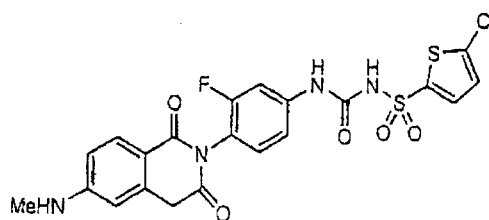
Ejemplo 76



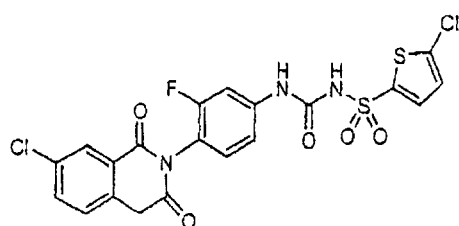
Ejemplo 77



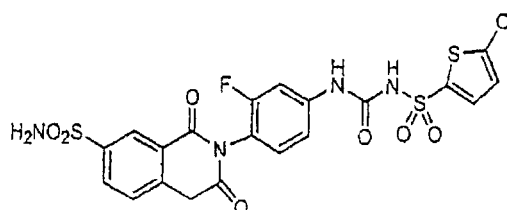
Ejemplo 78



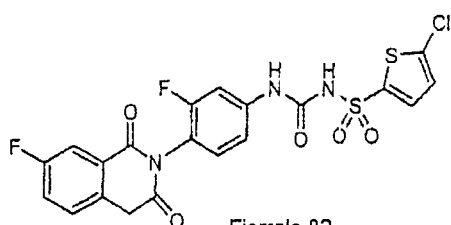
Ejemplo 79



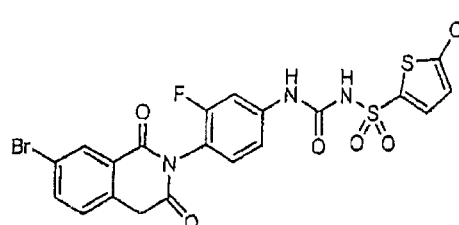
Ejemplo 80



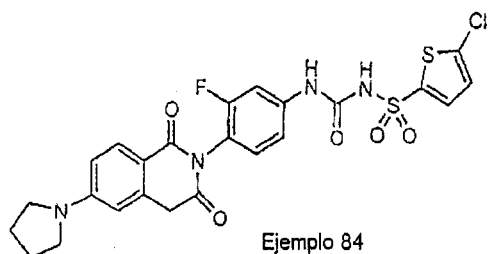
Ejemplo 81



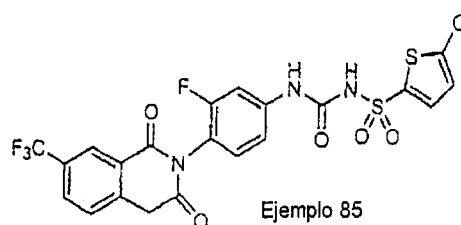
Ejemplo 82



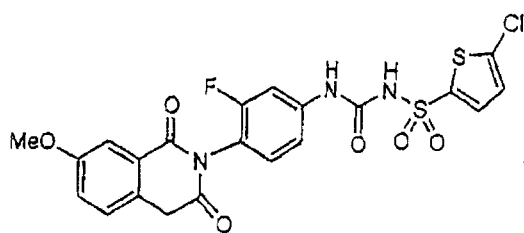
Ejemplo 83



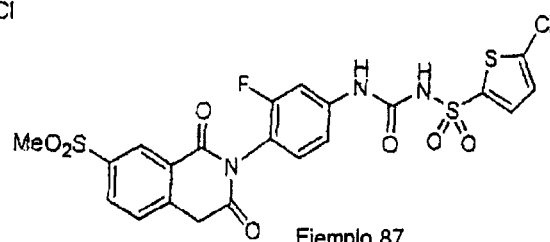
Ejemplo 84



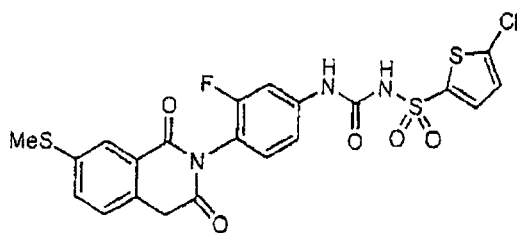
Ejemplo 85



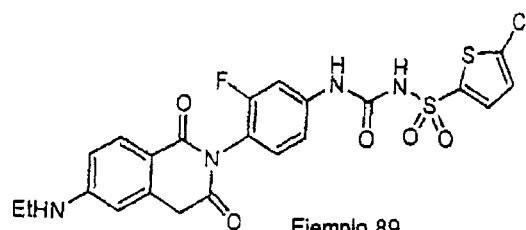
Ejemplo 86



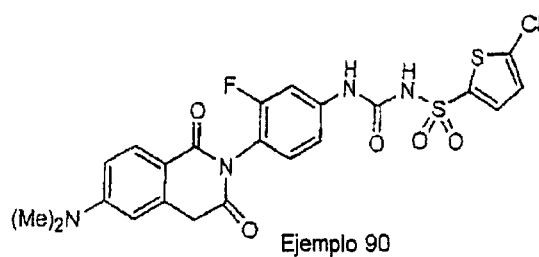
Ejemplo 87



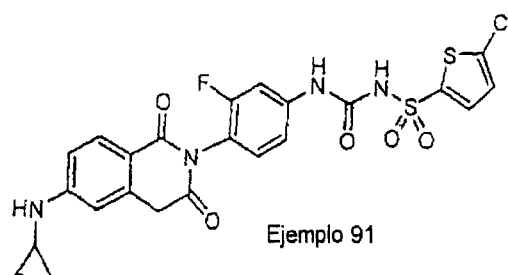
Ejemplo 88



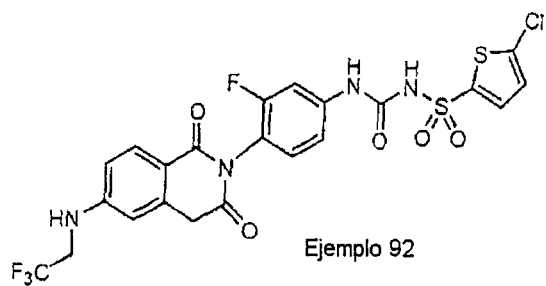
Ejemplo 89



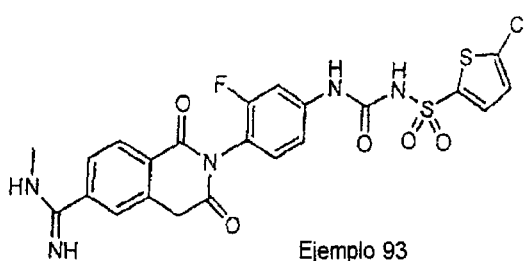
Ejemplo 90



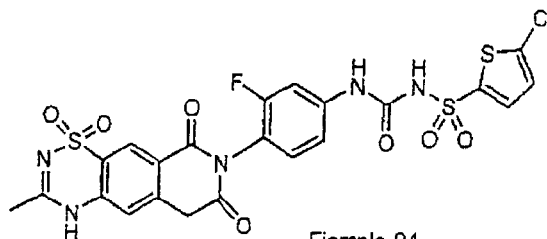
Ejemplo 91



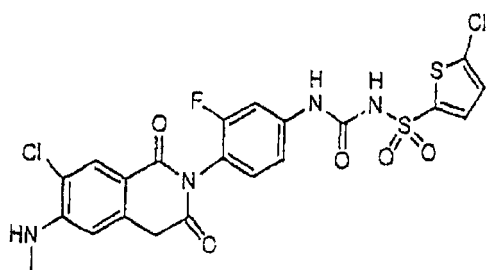
Ejemplo 92



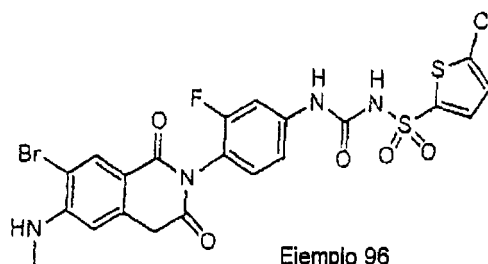
Ejemplo 93



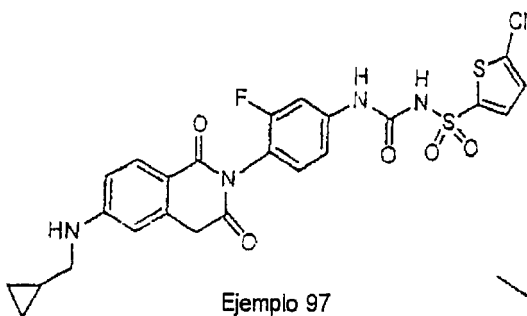
Ejemplo 94



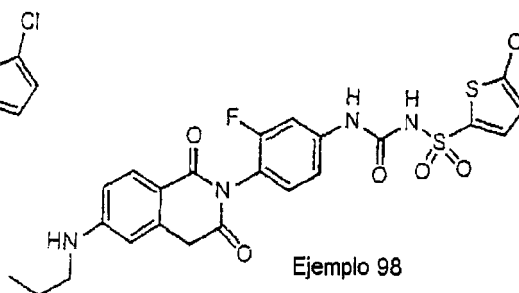
Ejemplo 95



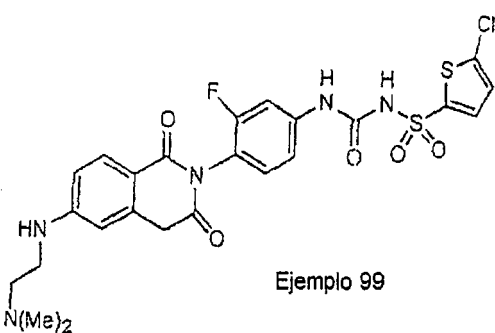
Ejemplo 96



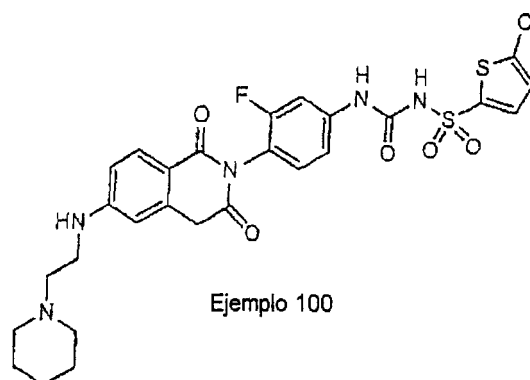
Ejemplo 97



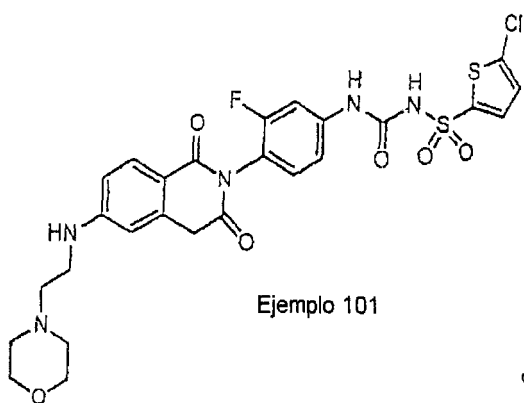
Ejemplo 98



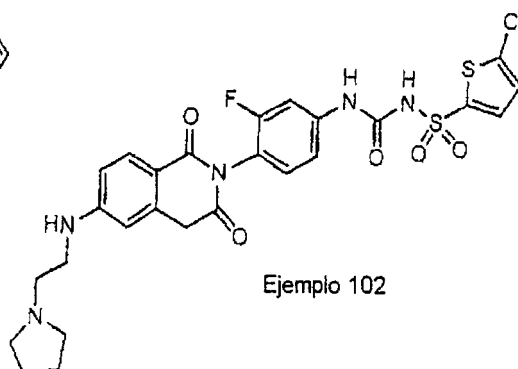
Ejemplo 99



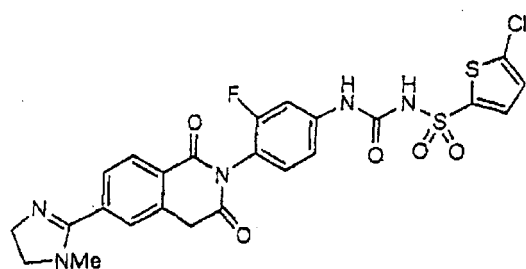
Ejemplo 100



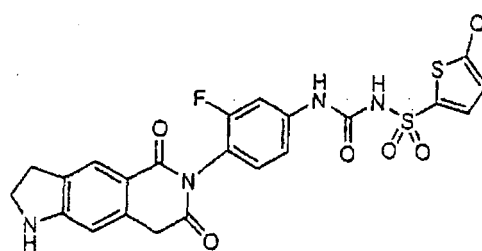
Ejemplo 101



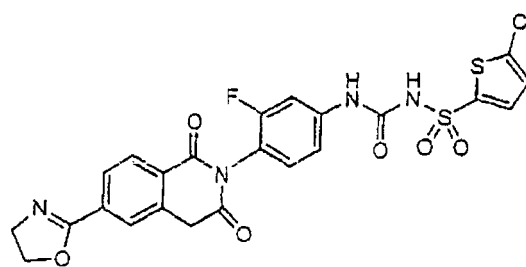
Ejemplo 102



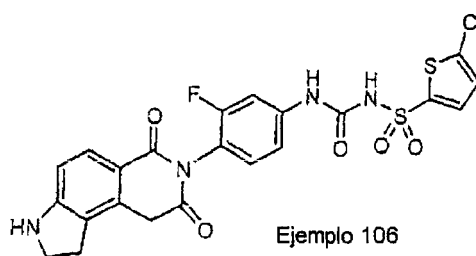
Ejemplo 103



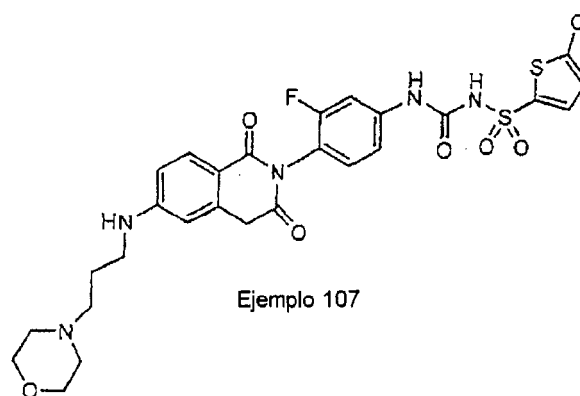
Ejemplo 104



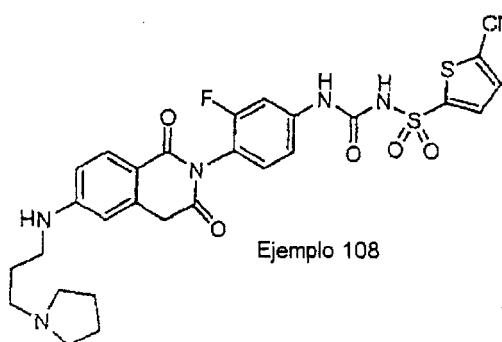
Ejemplo 105



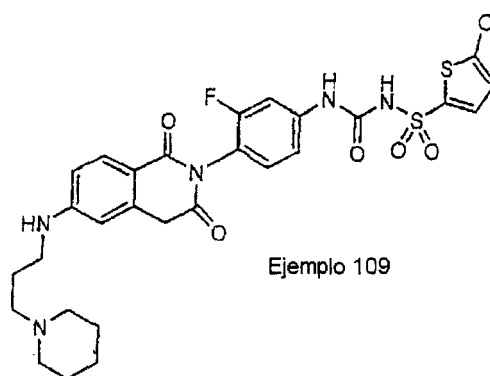
Ejemplo 106



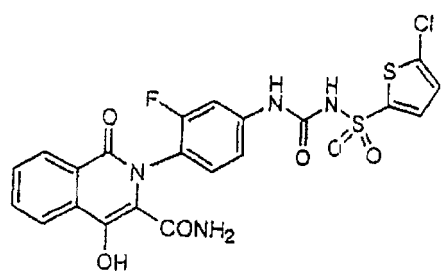
Ejemplo 107



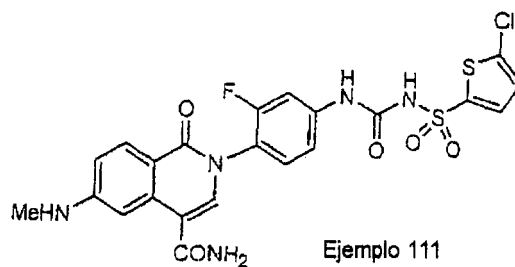
Ejemplo 108



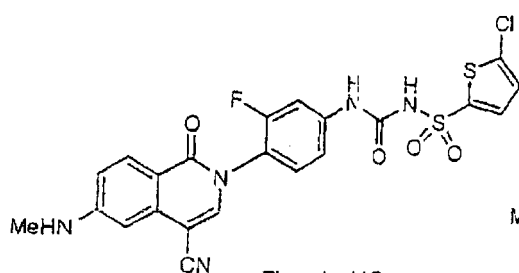
Ejemplo 109



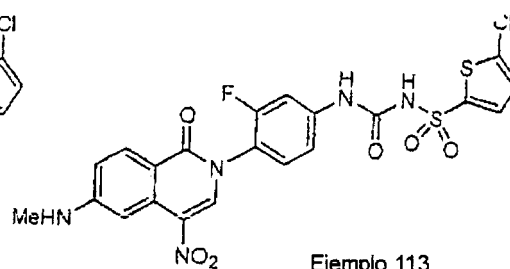
Ejemplo 110



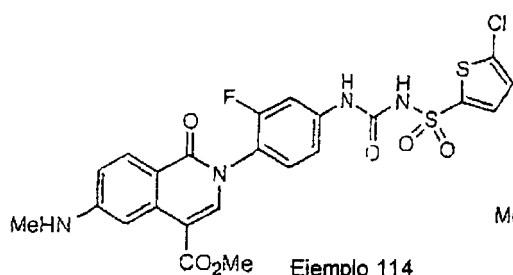
Ejemplo 111



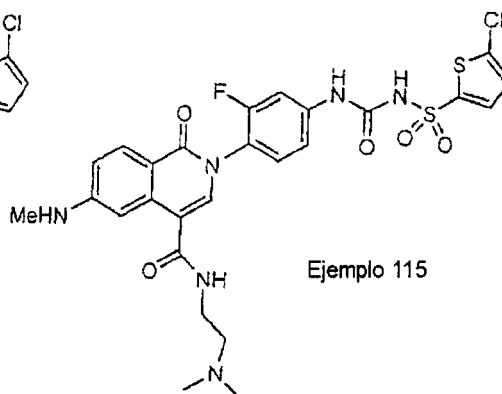
Ejemplo 112



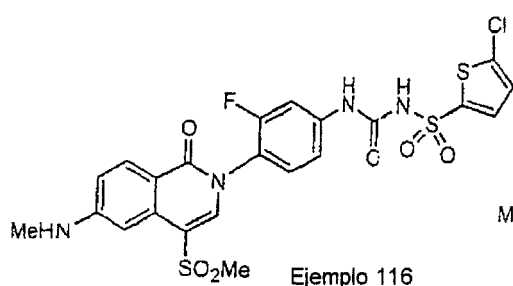
Ejemplo 113



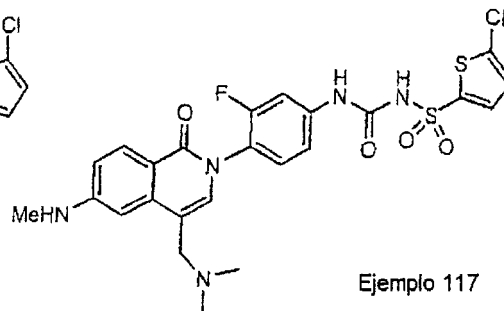
Ejemplo 114



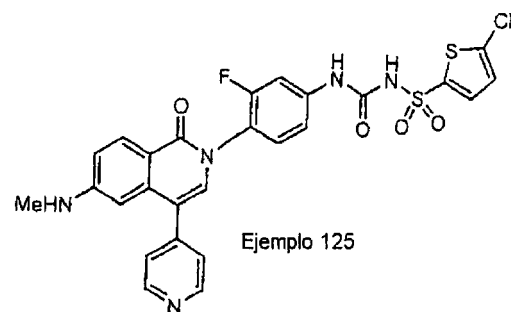
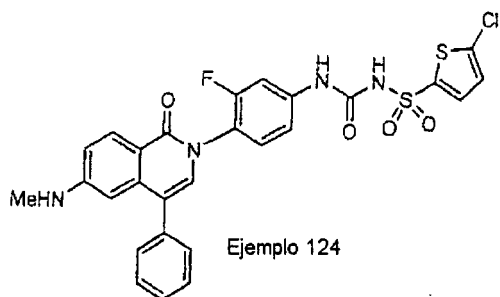
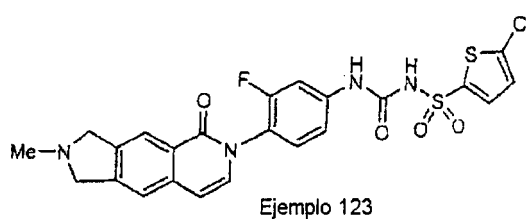
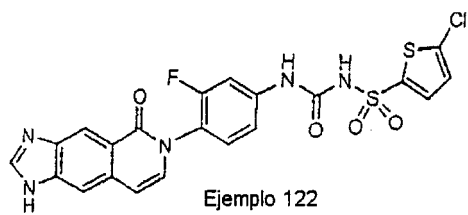
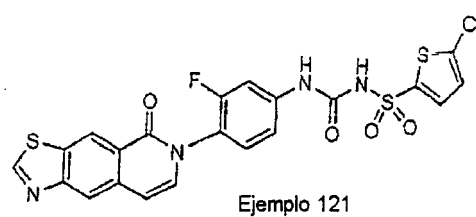
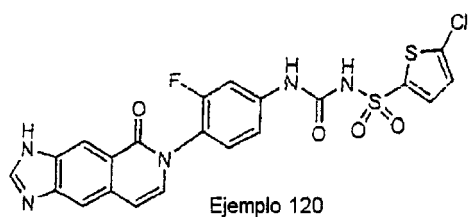
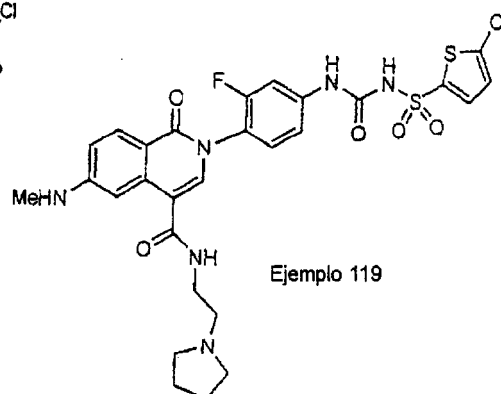
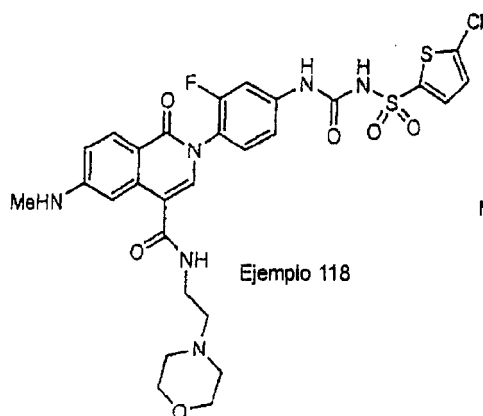
Ejemplo 115

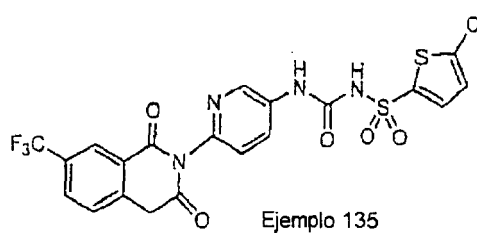
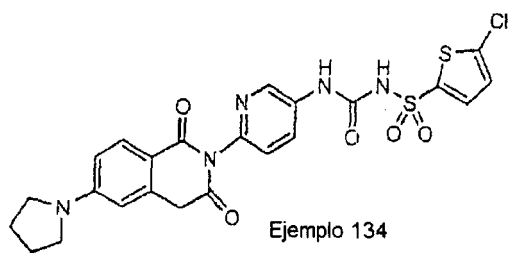
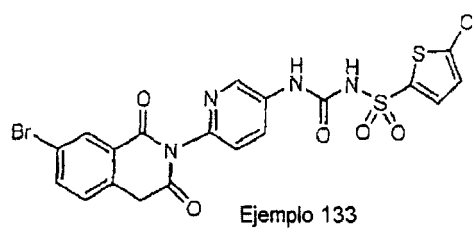
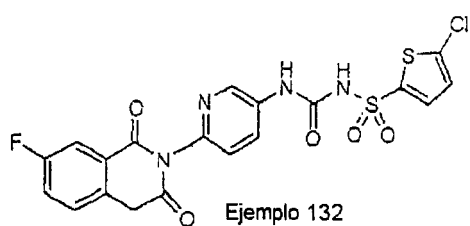
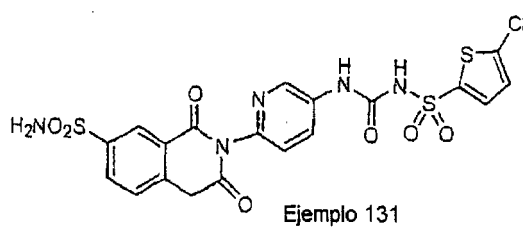
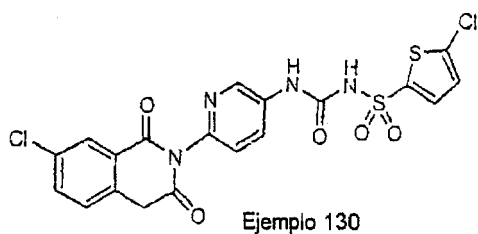
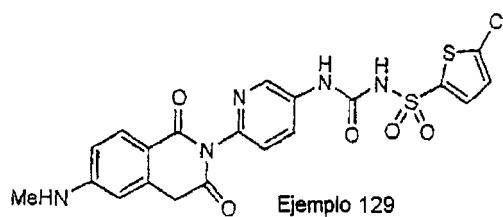
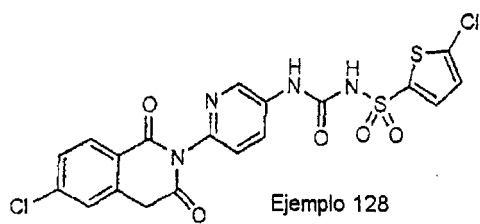
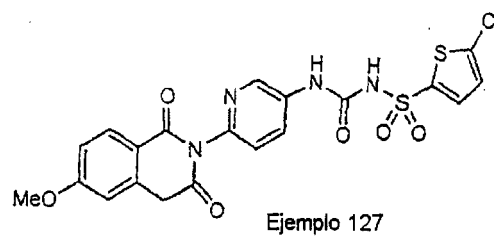
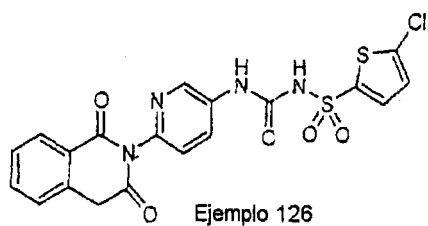


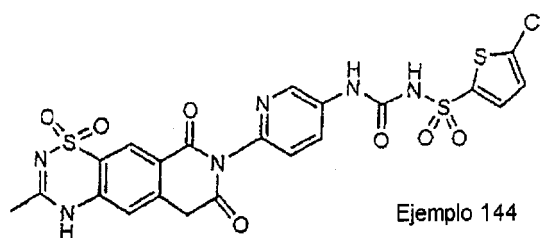
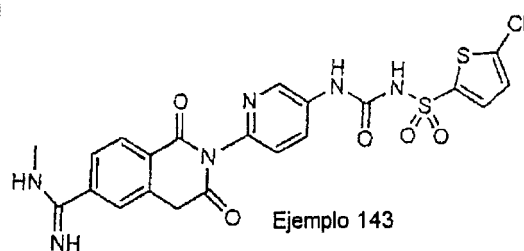
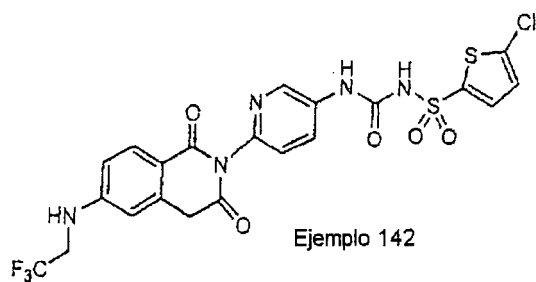
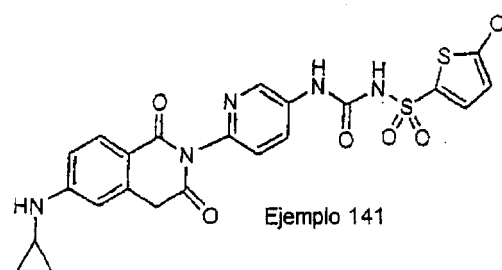
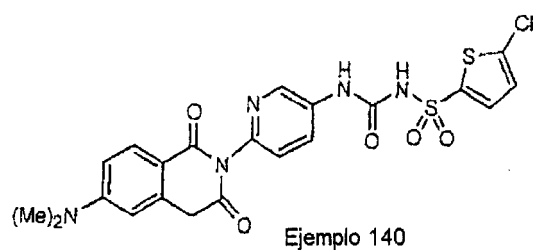
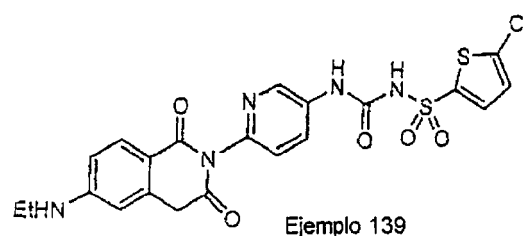
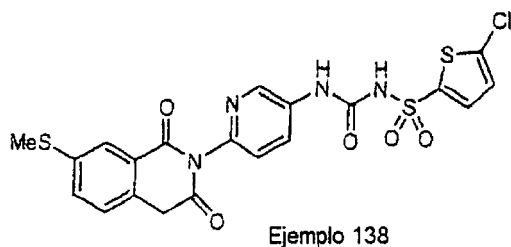
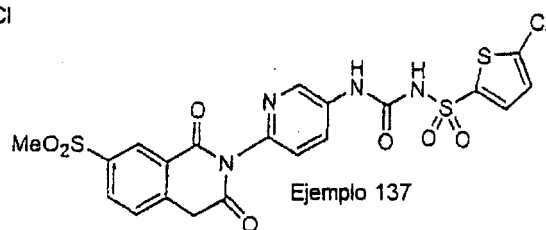
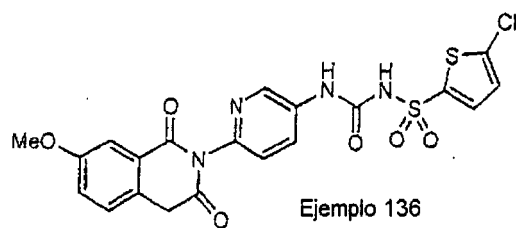
Ejemplo 116

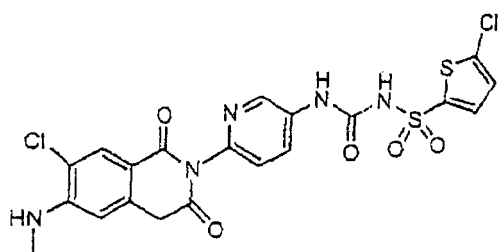


Ejemplo 117

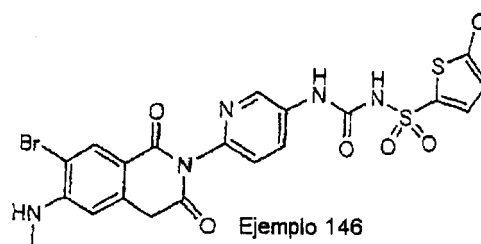




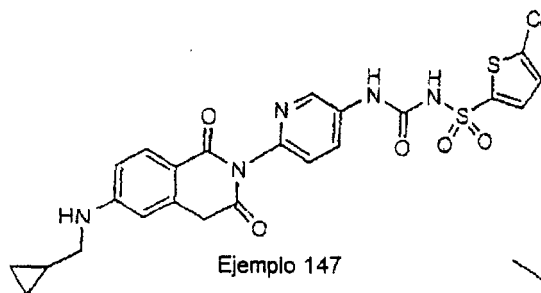




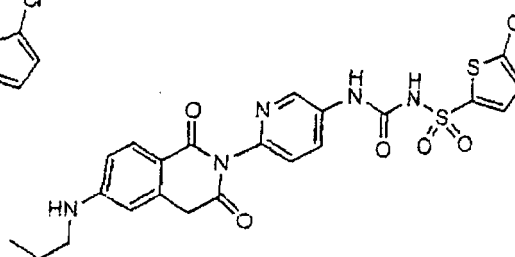
Ejemplo 145



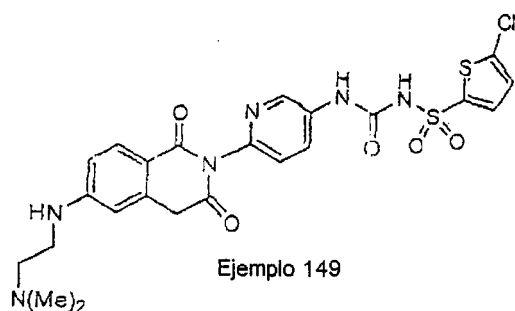
Ejemplo 146



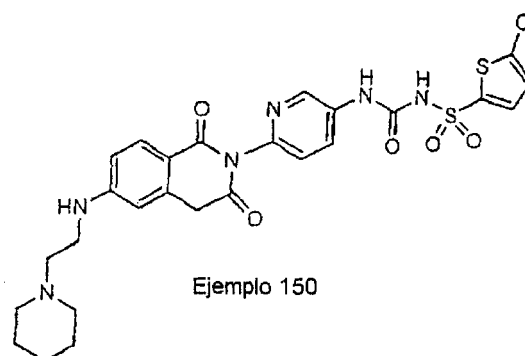
Ejemplo 147



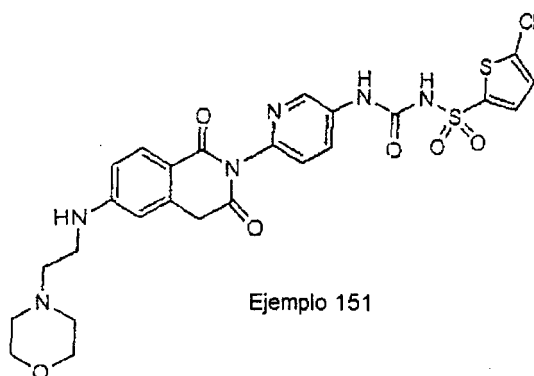
Ejemplo 148



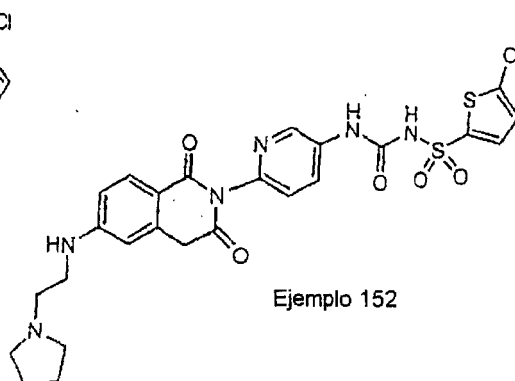
Ejemplo 149



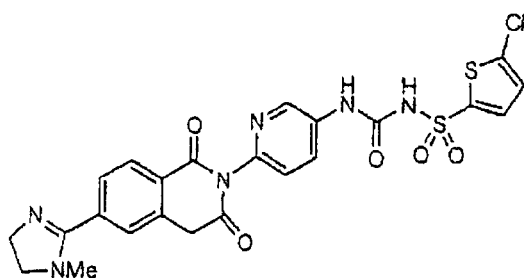
Ejemplo 150



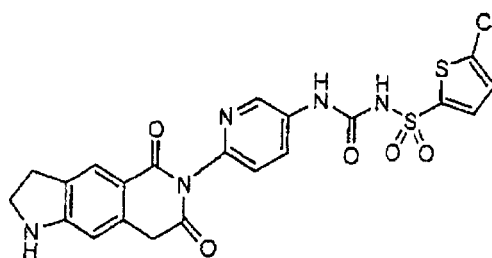
Ejemplo 151



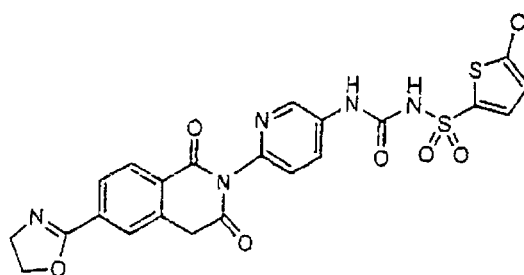
Ejemplo 152



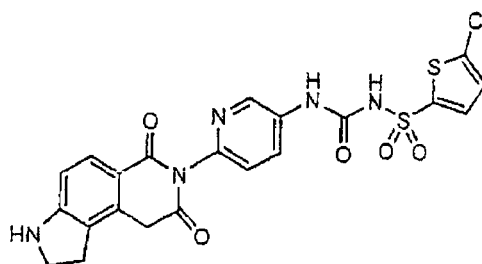
Ejemplo 153



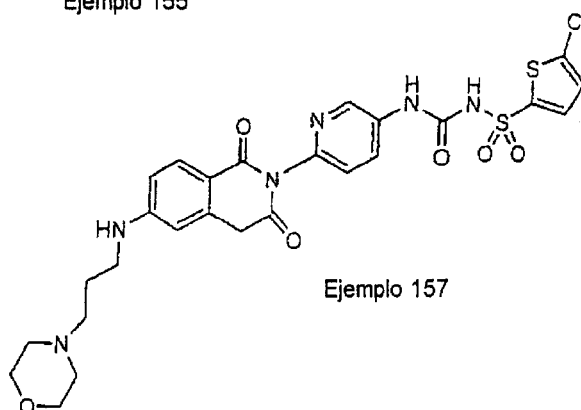
Ejemplo 154



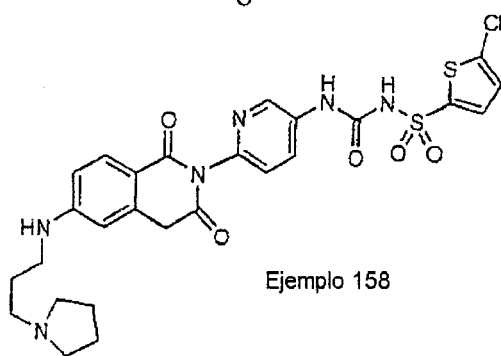
Ejemplo 155



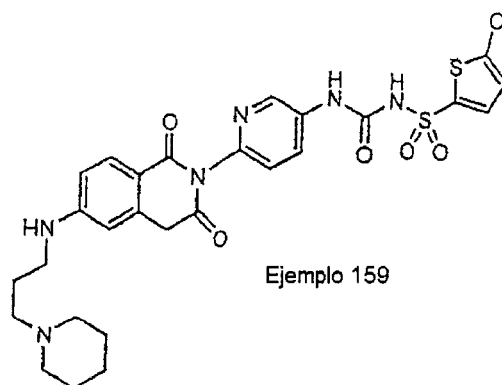
Ejemplo 156



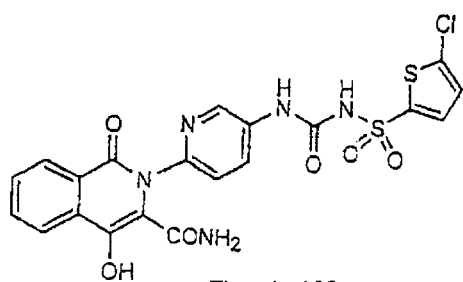
Ejemplo 157



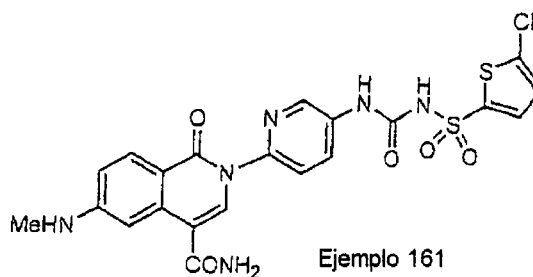
Ejemplo 158



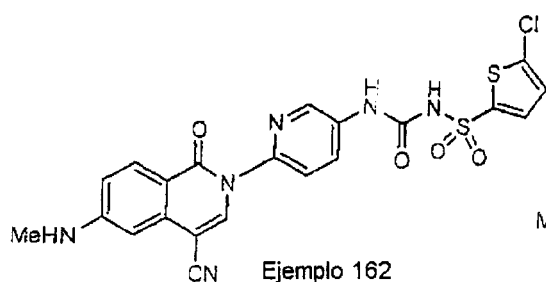
Ejemplo 159



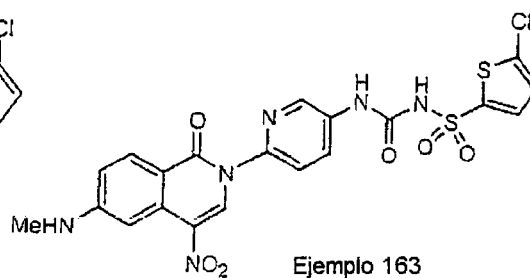
Ejemplo 160



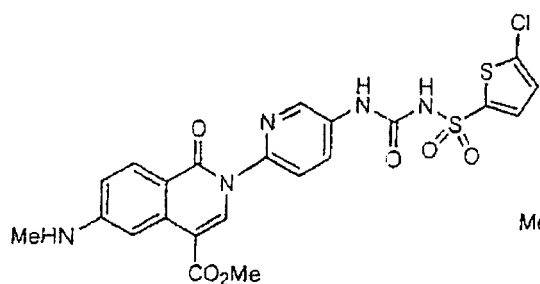
Ejemplo 161



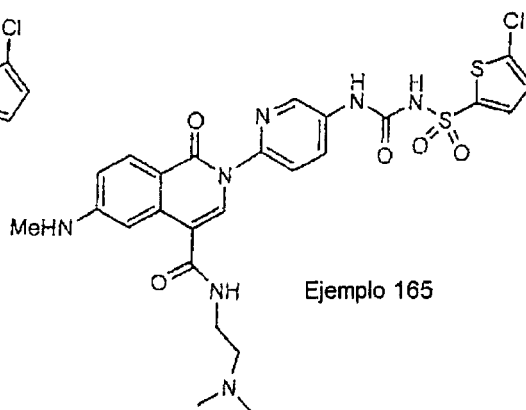
Ejemplo 162



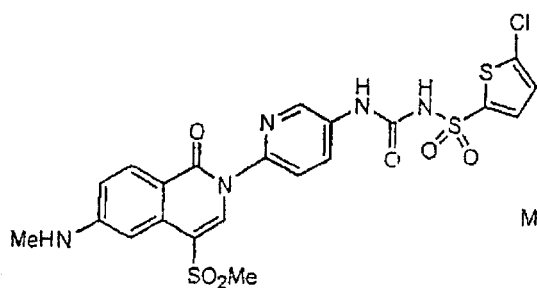
Ejemplo 163



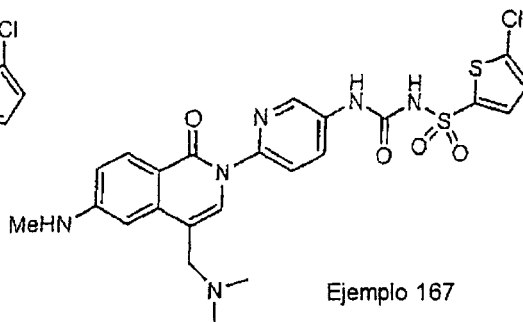
Ejemplo 164



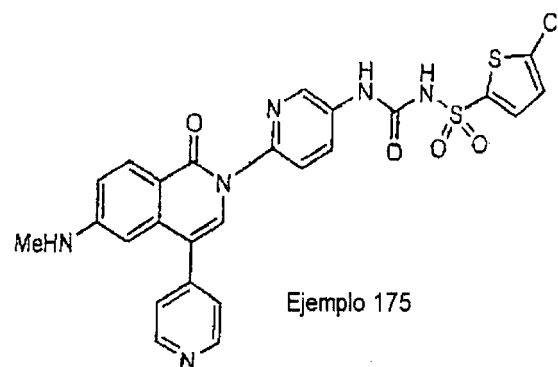
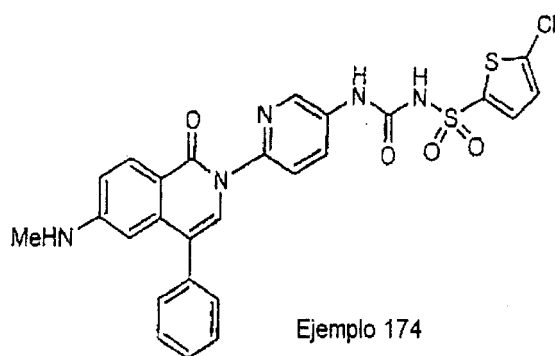
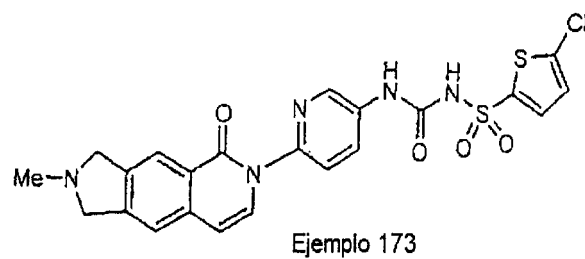
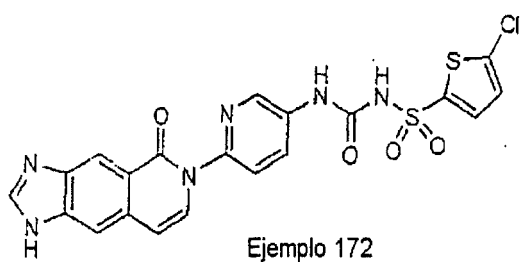
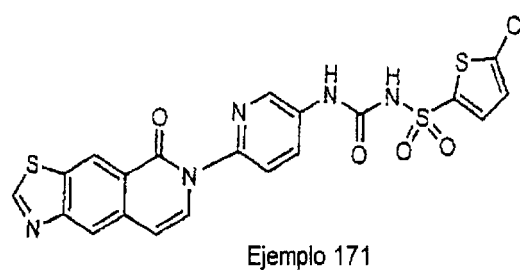
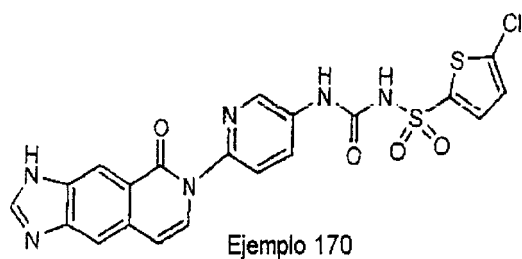
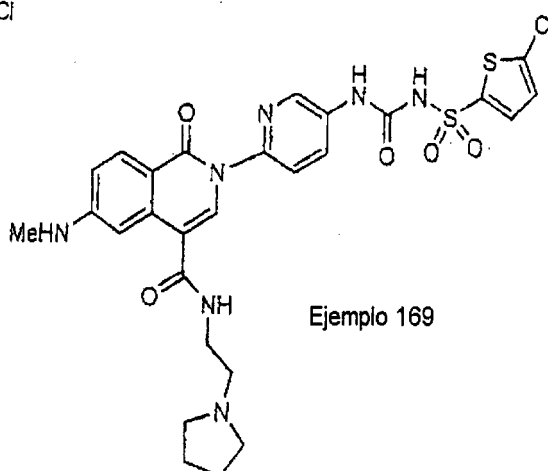
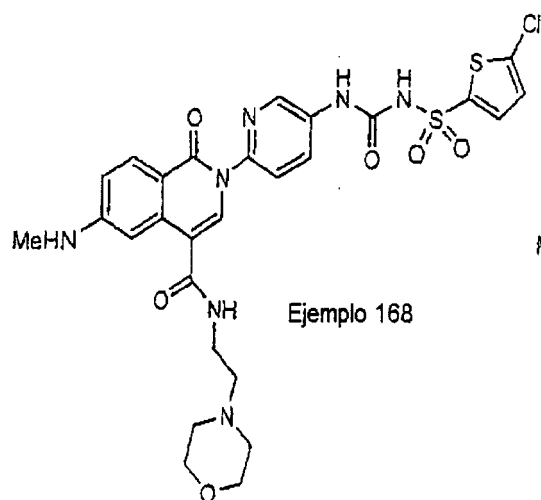
Ejemplo 165

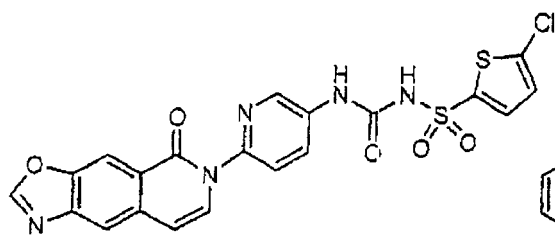


Ejemplo 166

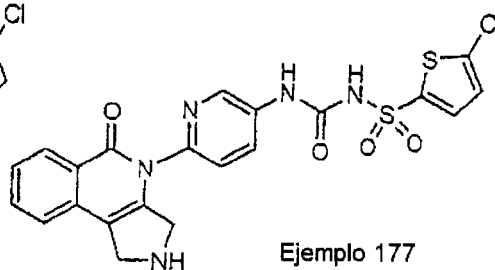


Ejemplo 167

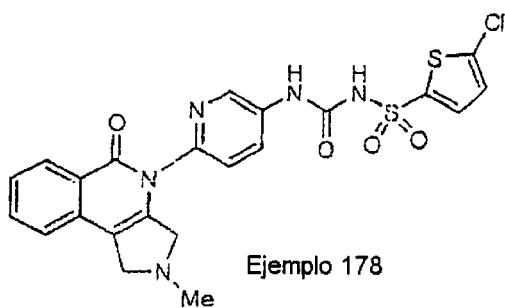




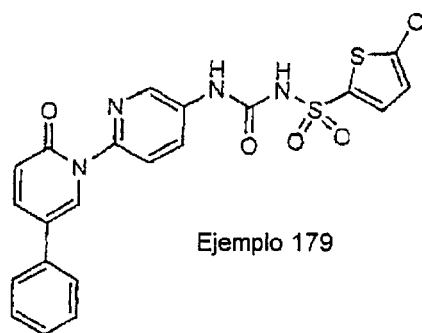
Ejemplo 176



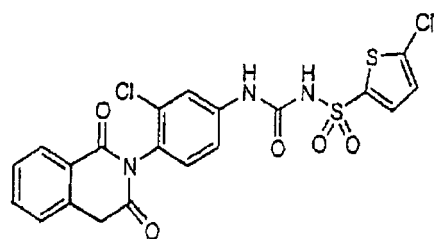
Ejemplo 177



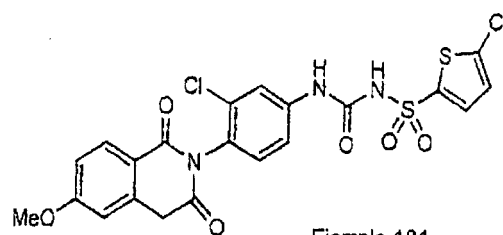
Ejemplo 178



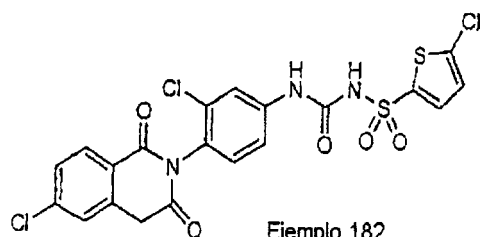
Ejemplo 179



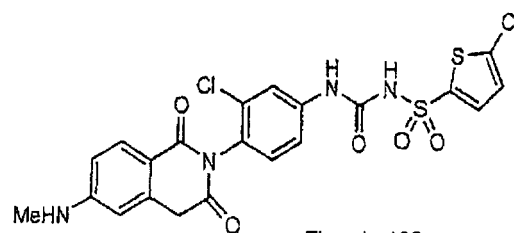
Ejemplo 180



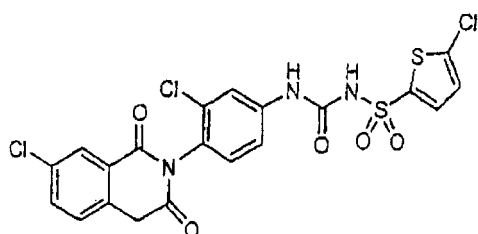
Ejemplo 181



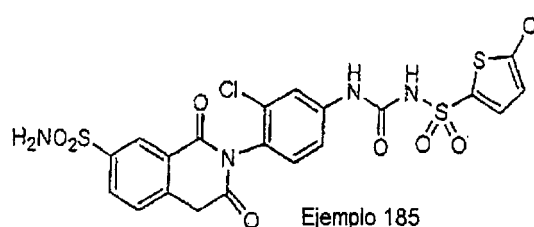
Ejemplo 182



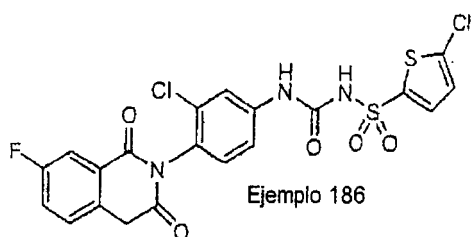
Ejemplo 183



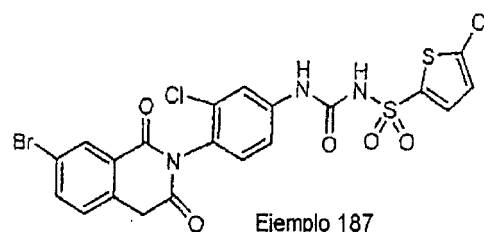
Ejemplo 184



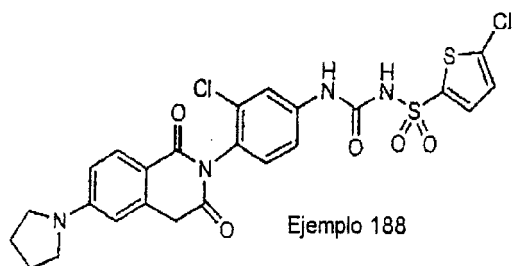
Ejemplo 185



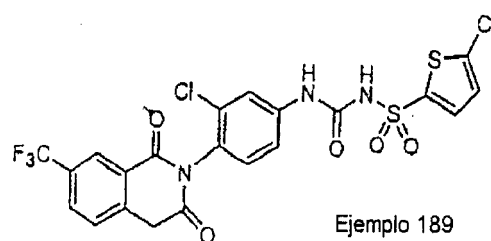
Ejemplo 186



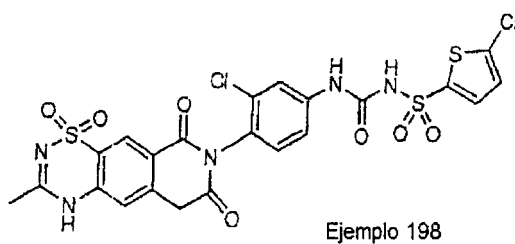
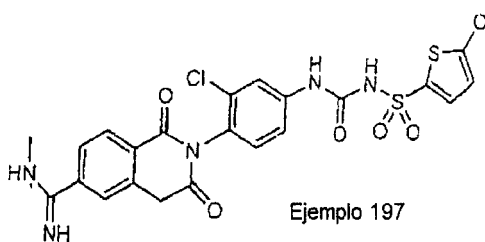
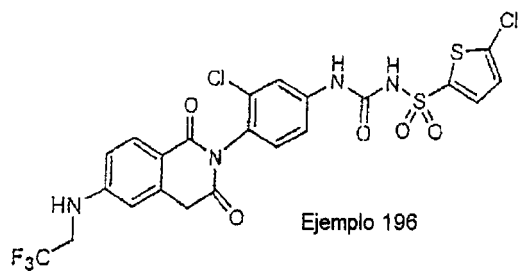
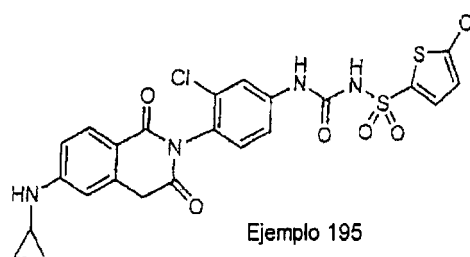
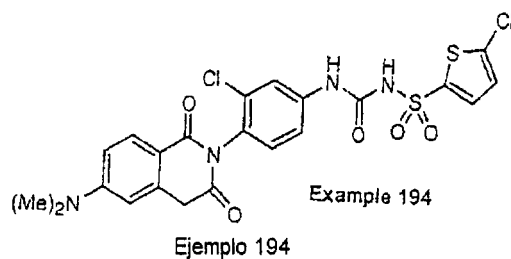
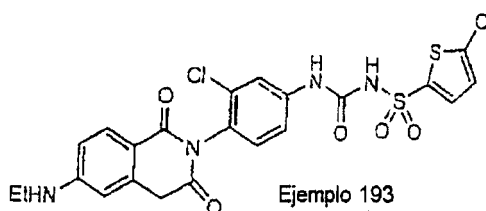
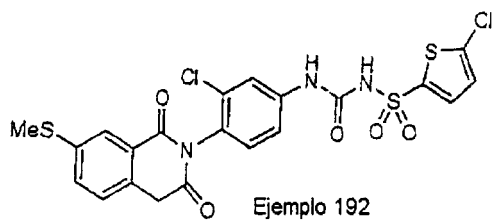
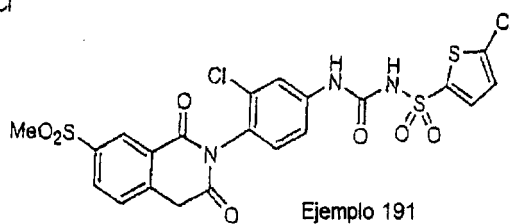
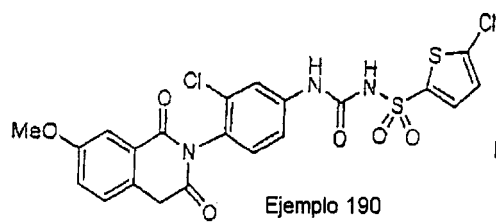
Ejemplo 187

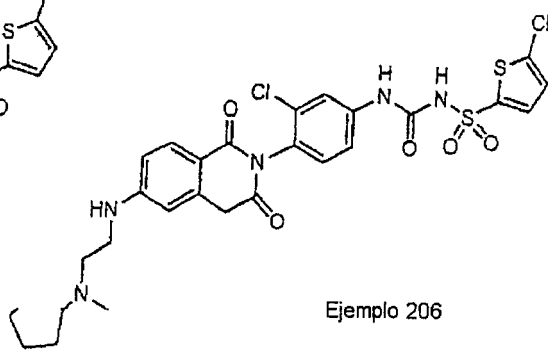
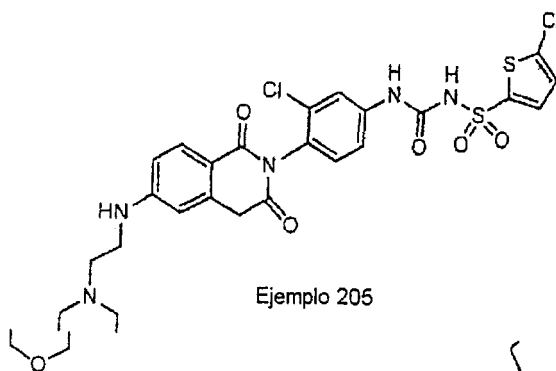
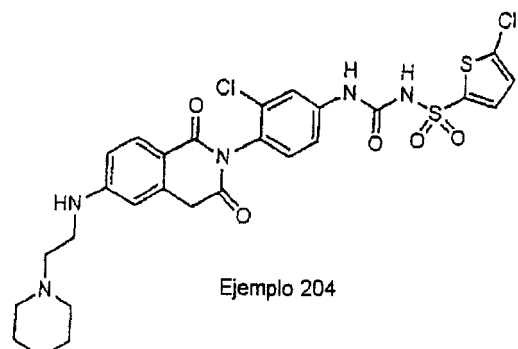
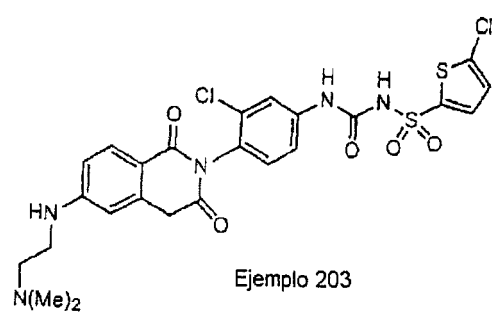
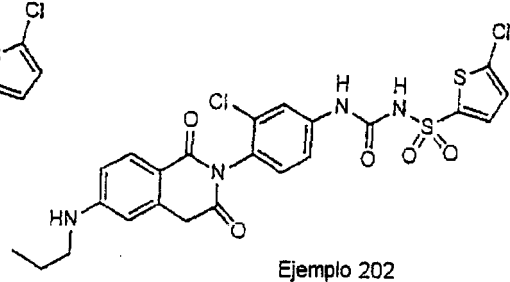
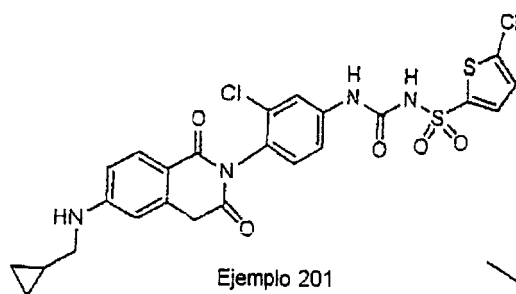
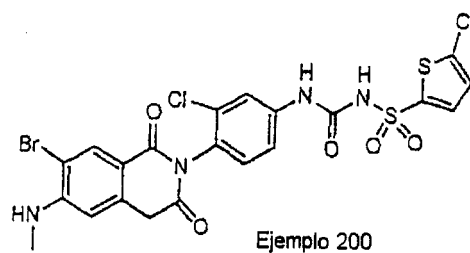
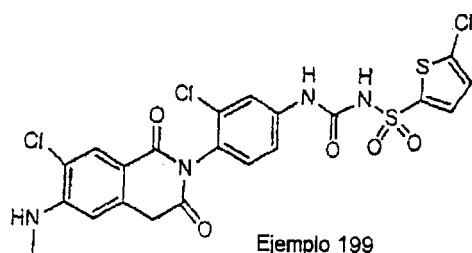


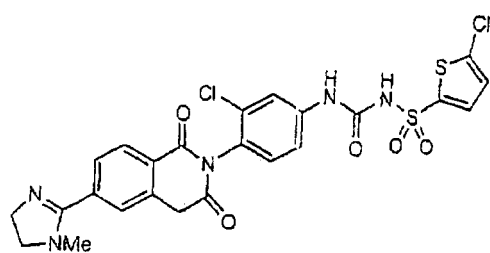
Ejemplo 188



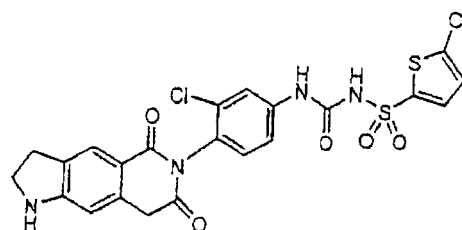
Ejemplo 189



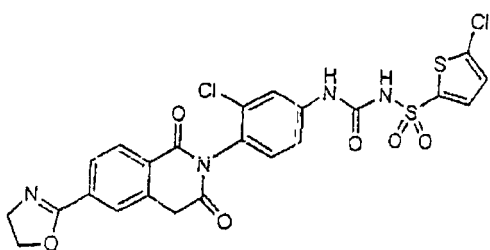




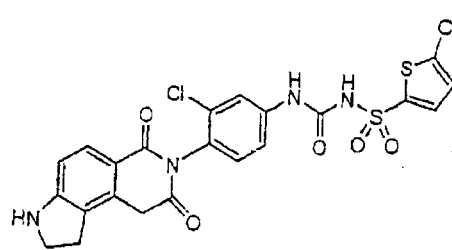
Ejemplo 207



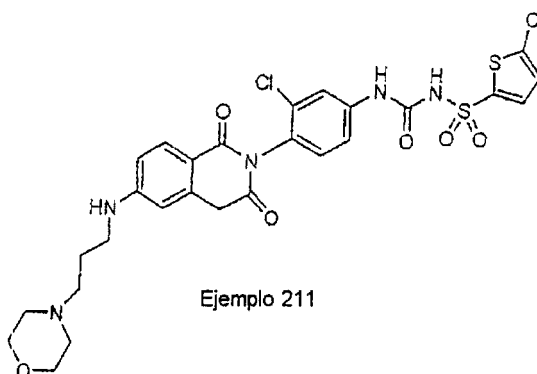
Ejemplo 208



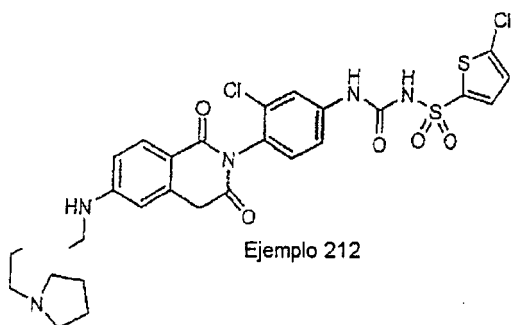
Ejemplo 209



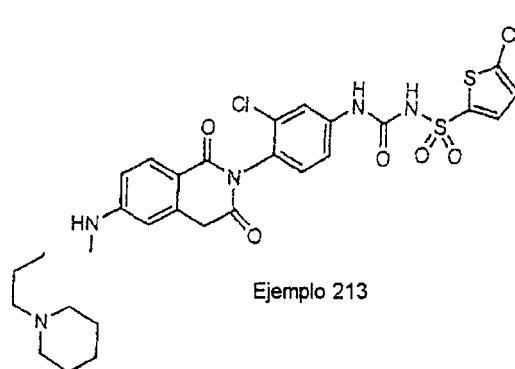
Ejemplo 210



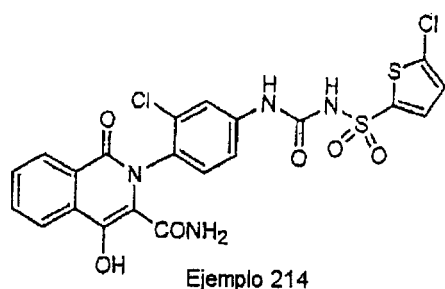
Ejemplo 211



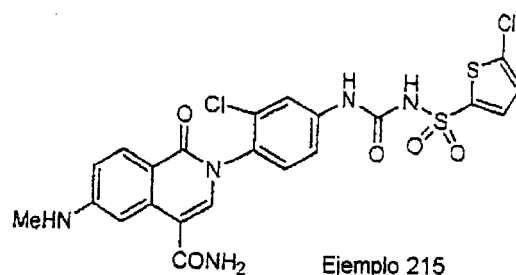
Ejemplo 212



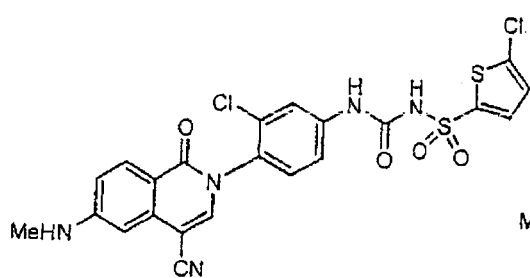
Ejemplo 213



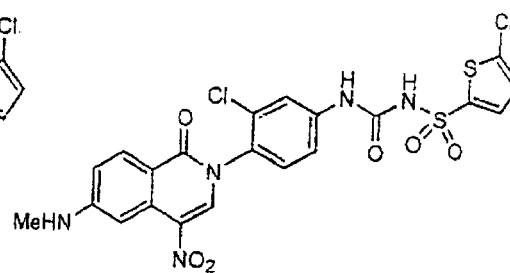
Ejemplo 214



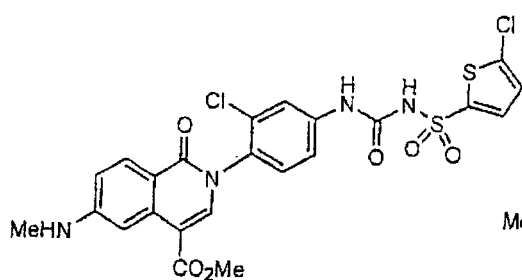
Ejemplo 215



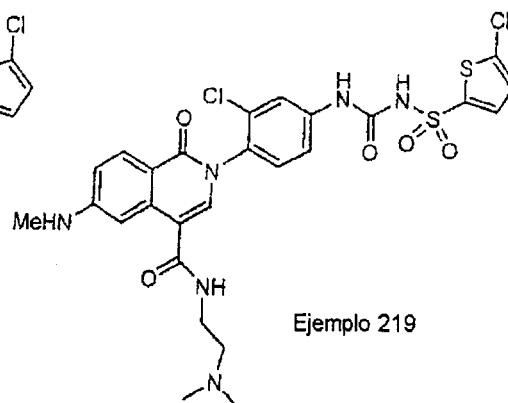
Ejemplo 216



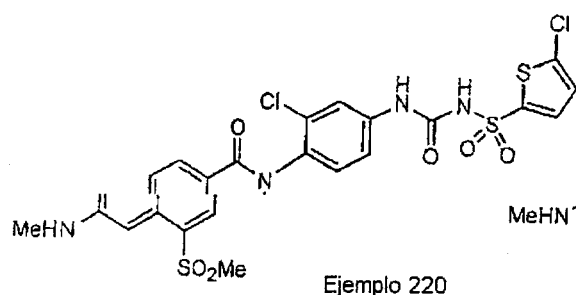
Ejemplo 217



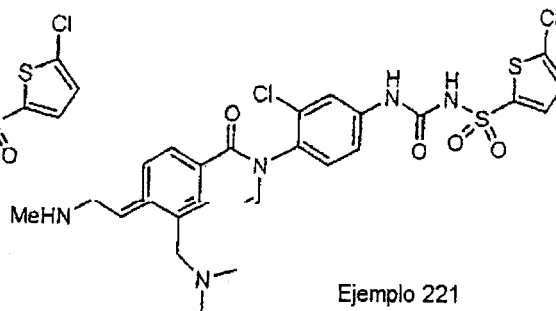
Ejemplo 218



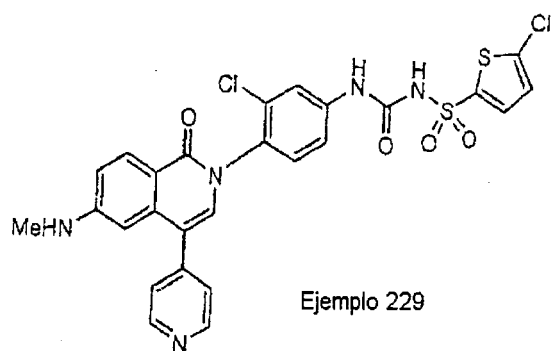
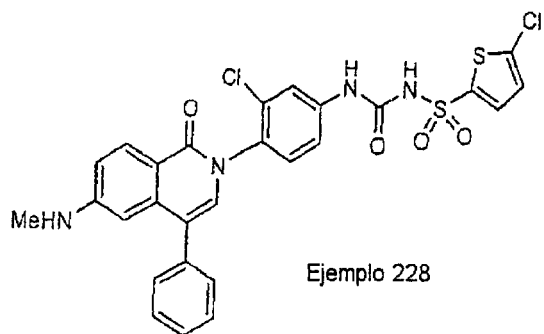
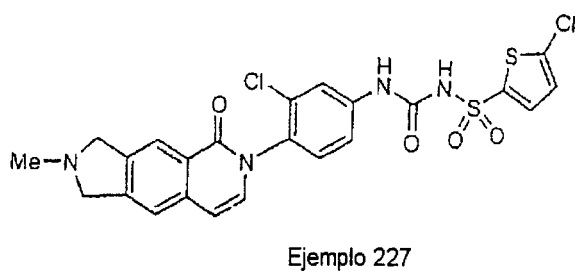
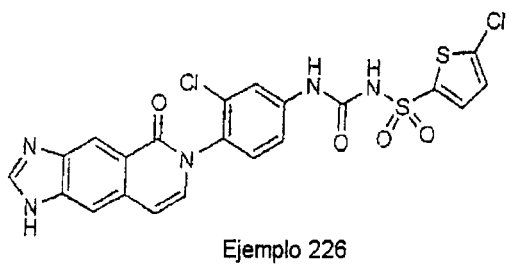
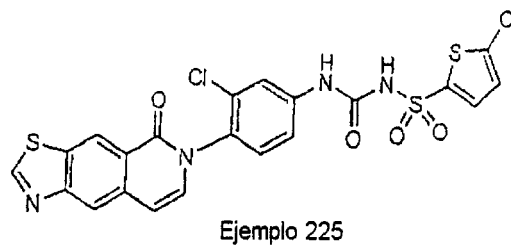
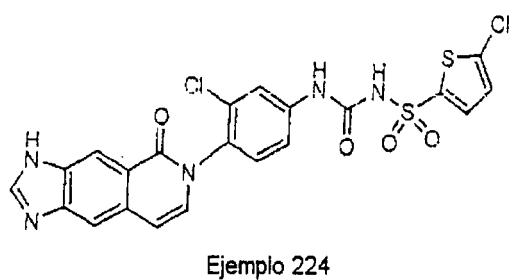
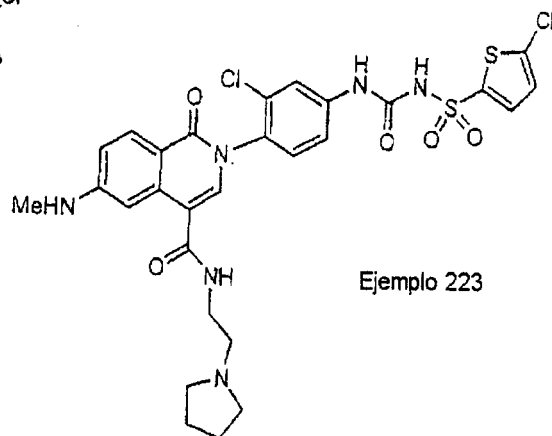
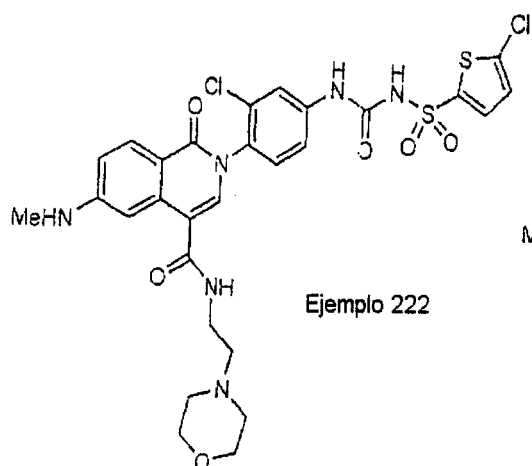
Ejemplo 219

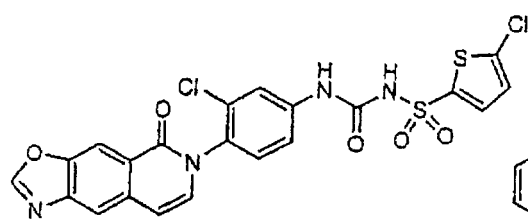


Ejemplo 220

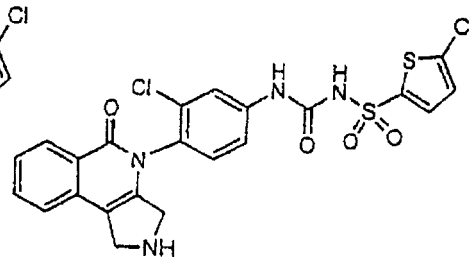


Ejemplo 221

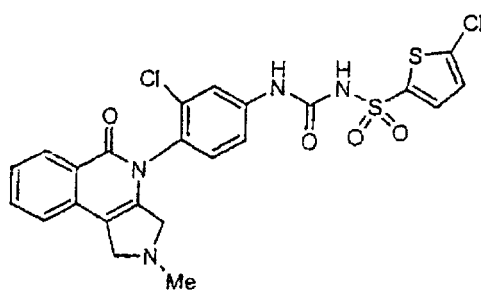




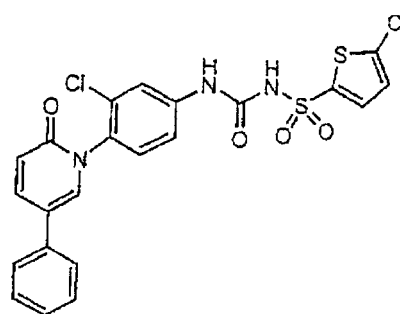
Ejemplo 230



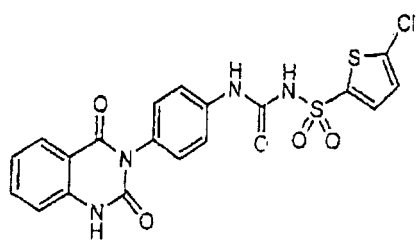
Ejemplo 231



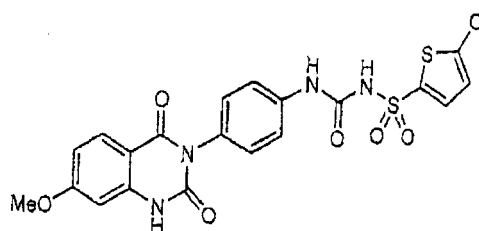
Ejemplo 232



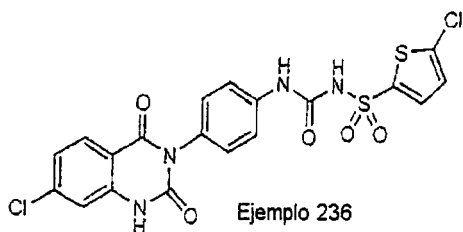
Ejemplo 233



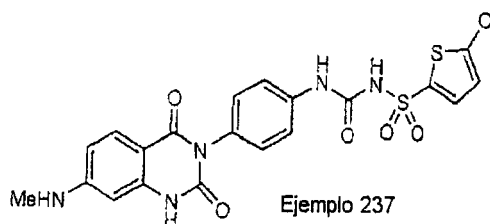
Ejemplo 234



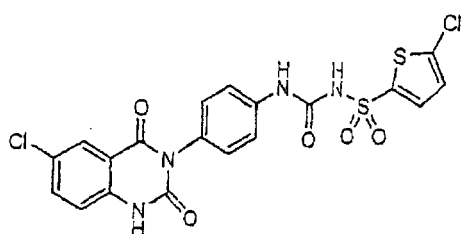
Ejemplo 235



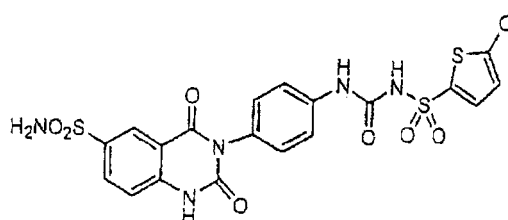
Ejemplo 236



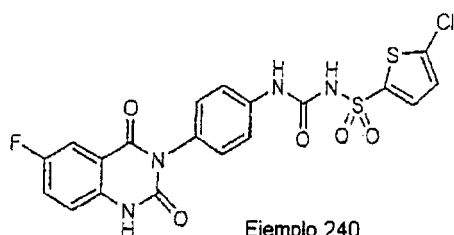
Ejemplo 237



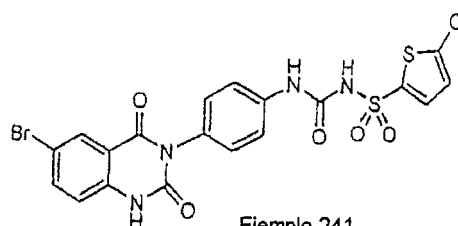
Ejemplo 238



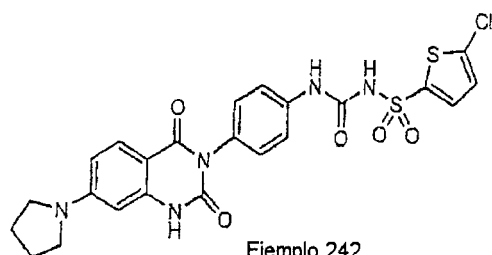
Ejemplo 239



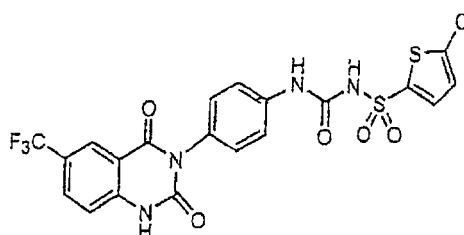
Ejemplo 240



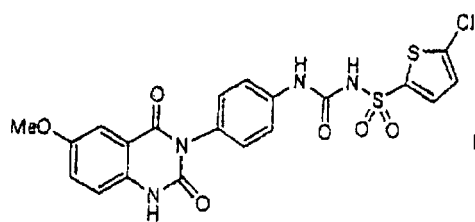
Ejemplo 241



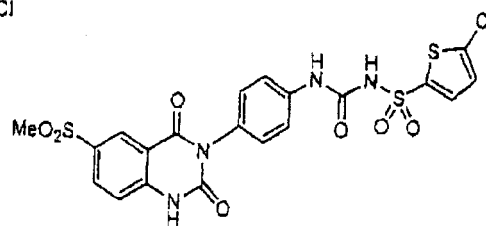
Ejemplo 242



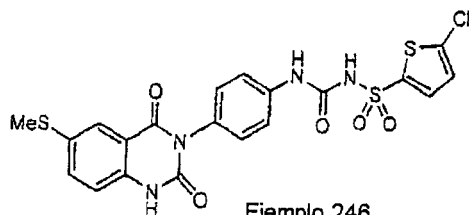
Ejemplo 243



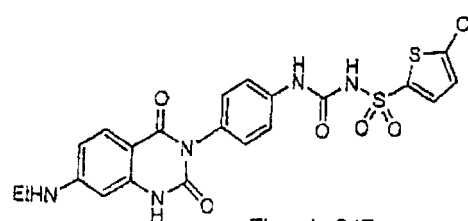
Ejemplo 244



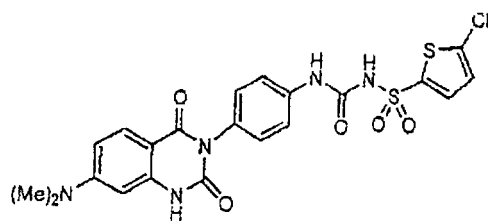
Ejemplo 245



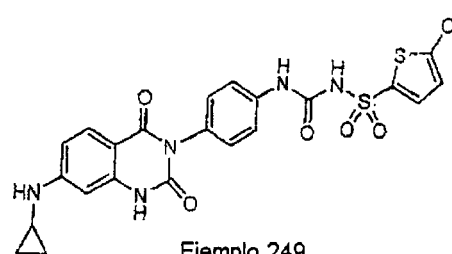
Ejemplo 246



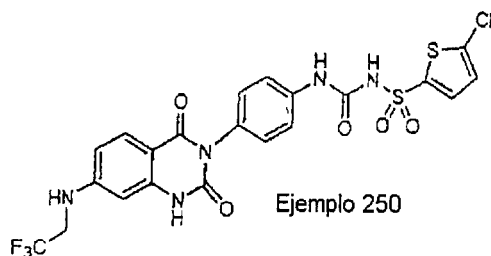
Ejemplo 247



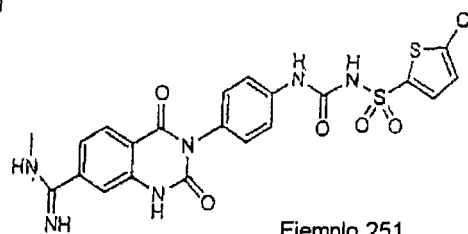
Ejemplo 248



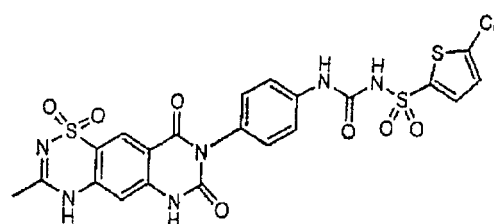
Ejemplo 249



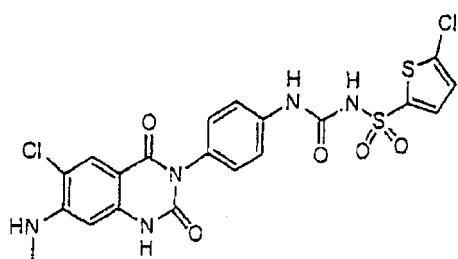
Ejemplo 250



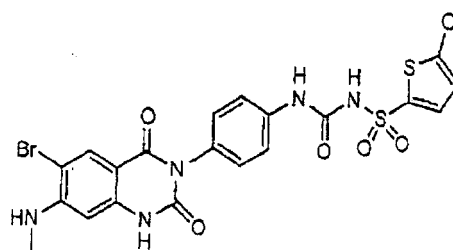
Ejemplo 251



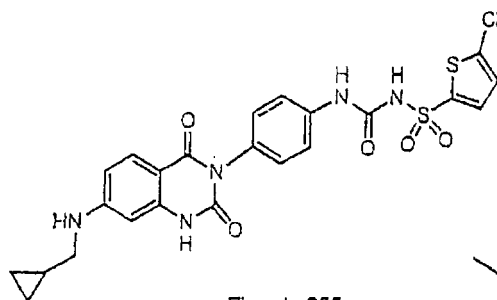
Ejemplo 252



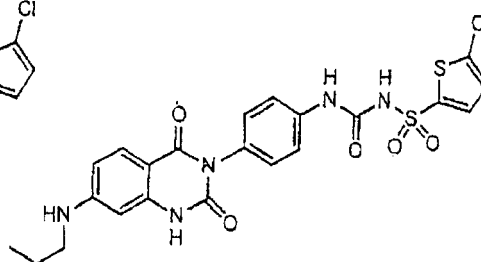
Ejemplo 253



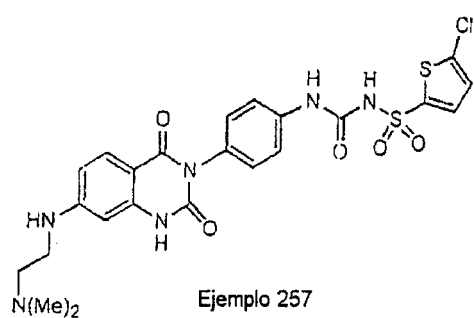
Ejemplo 254



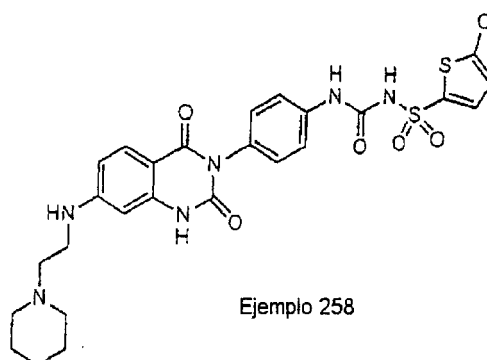
Ejemplo 255



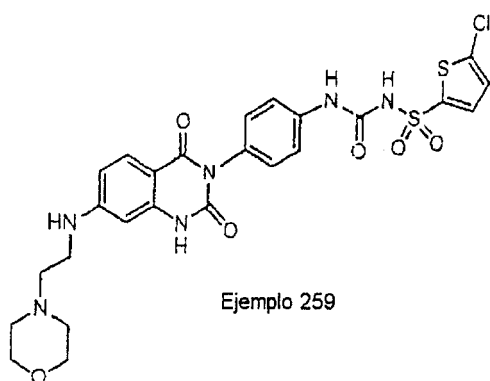
Ejemplo 256



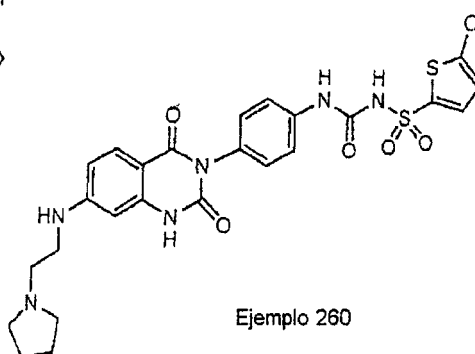
Ejemplo 257



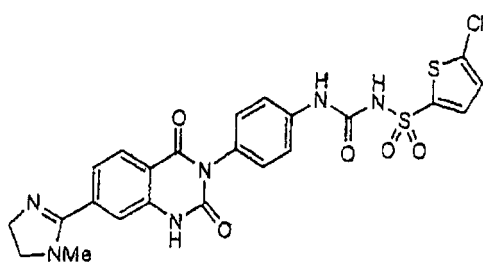
Ejemplo 258



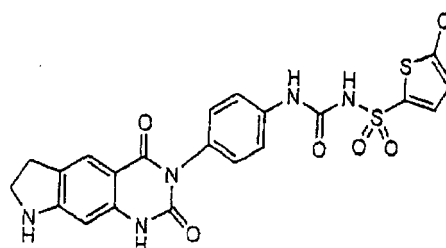
Ejemplo 259



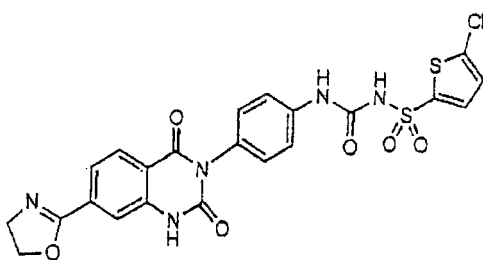
Ejemplo 260



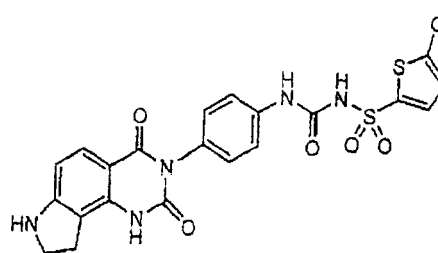
Ejemplo 261



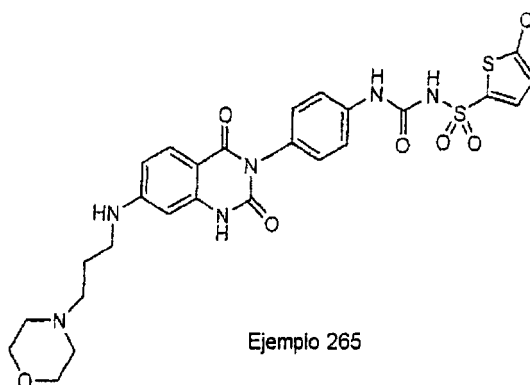
Ejemplo 262



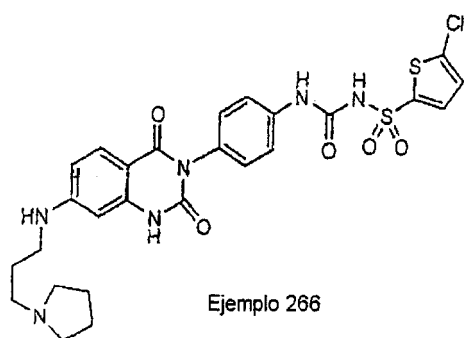
Ejemplo 263



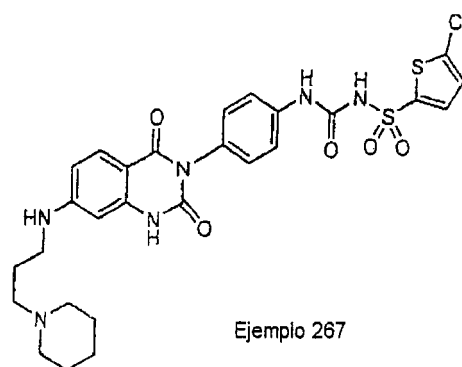
Ejemplo 264



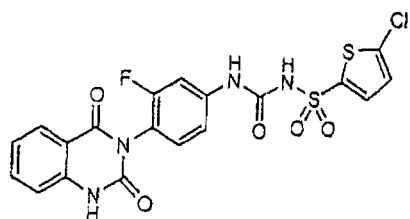
Ejemplo 265



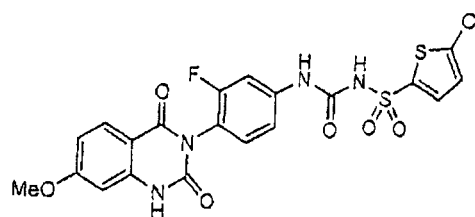
Ejemplo 266



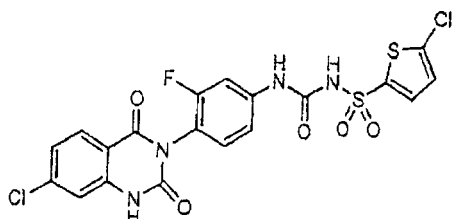
Ejemplo 267



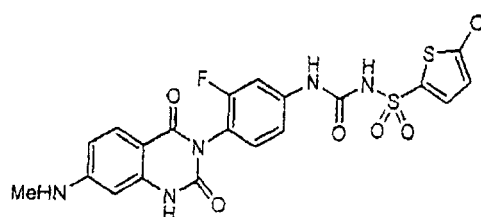
Ejemplo 268



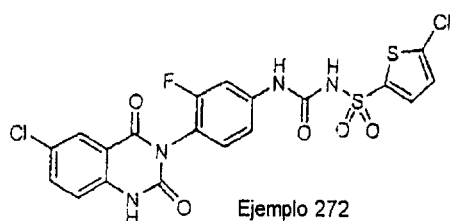
Ejemplo 269



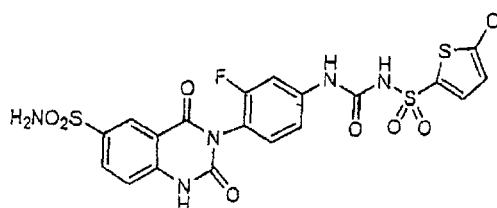
Ejemplo 270



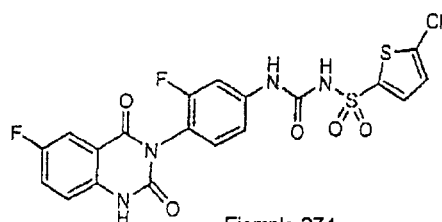
Ejemplo 271



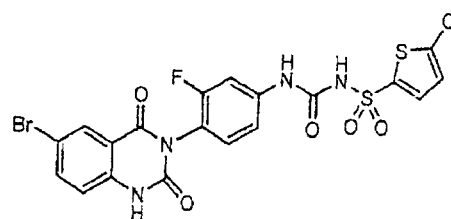
Ejemplo 272



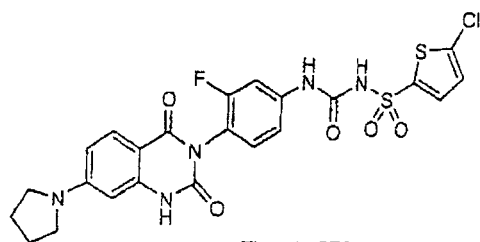
Ejemplo 273



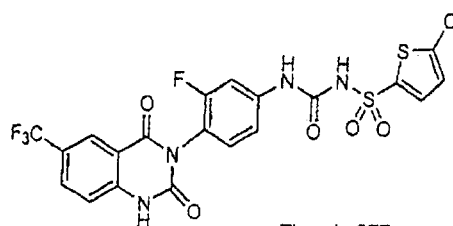
Ejemplo 274



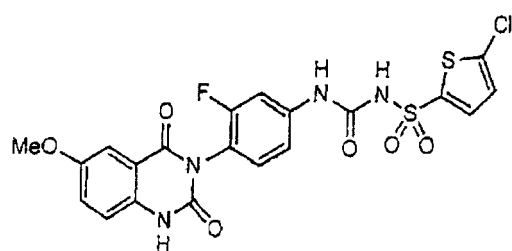
Ejemplo 275



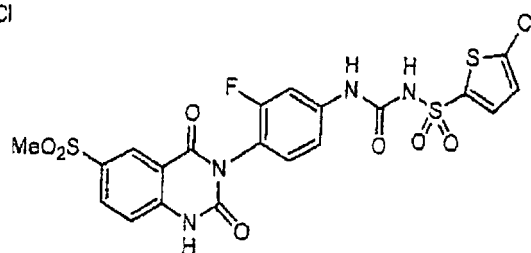
Ejemplo 276



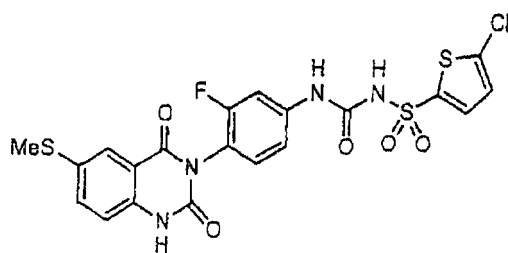
Ejemplo 277



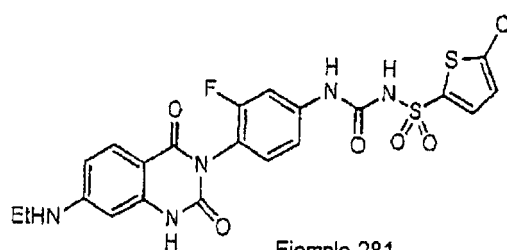
Ejemplo 278



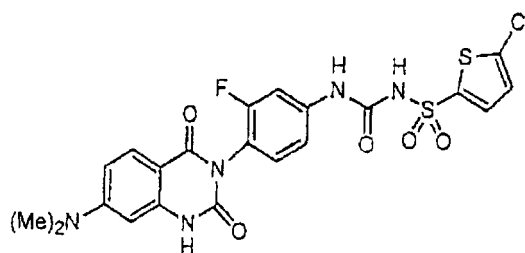
Ejemplo 279



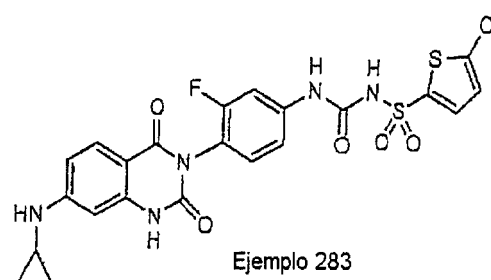
Ejemplo 280



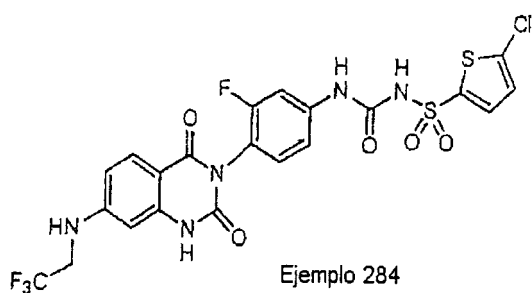
Ejemplo 281



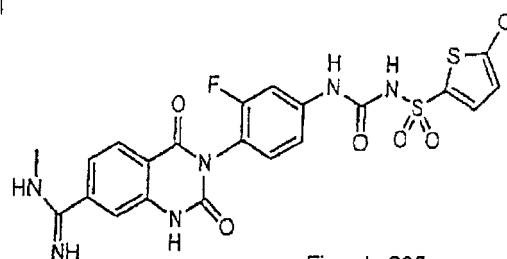
Ejemplo 282



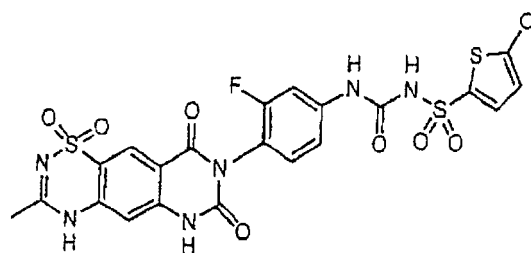
Ejemplo 283



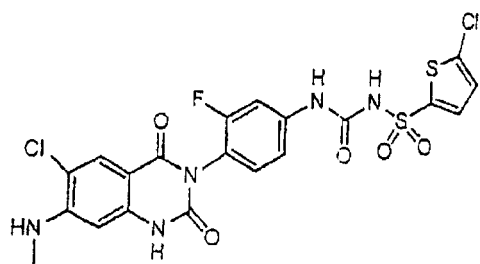
Ejemplo 284



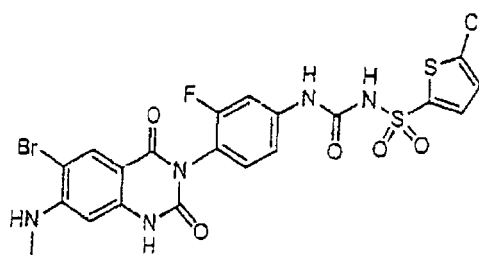
Ejemplo 285



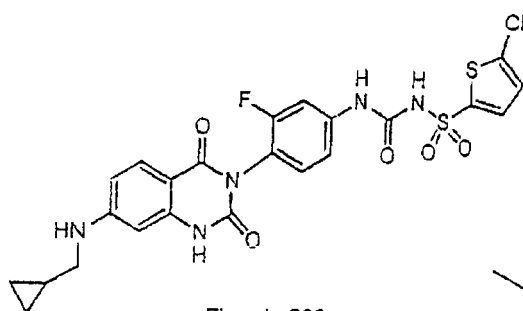
Ejemplo 286



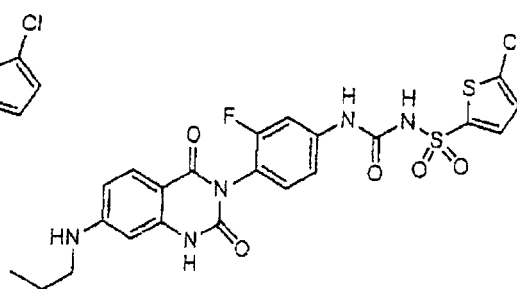
Ejemplo 287



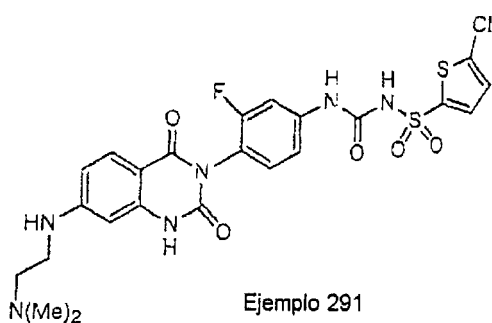
Ejemplo 288



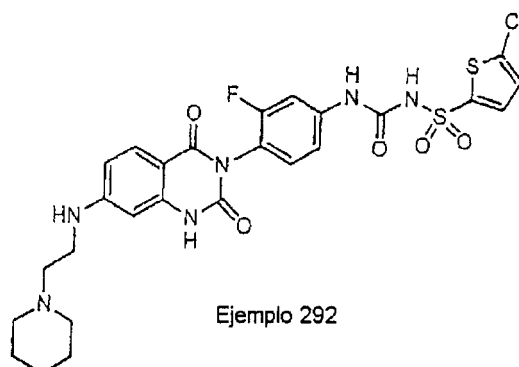
Ejemplo 289



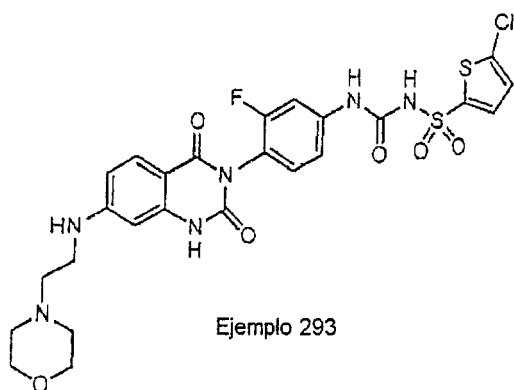
Ejemplo 290



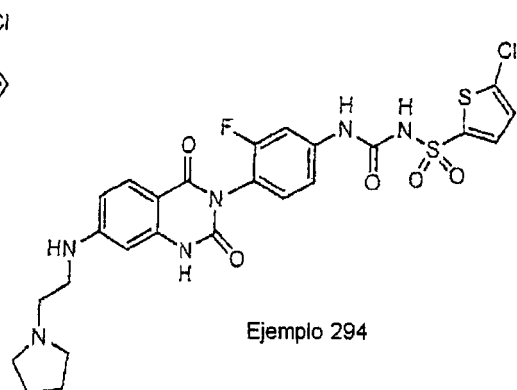
Ejemplo 291



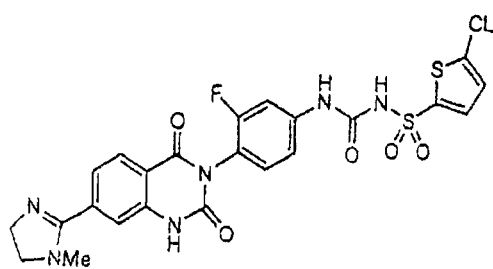
Ejemplo 292



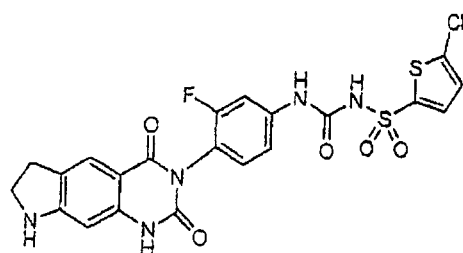
Ejemplo 293



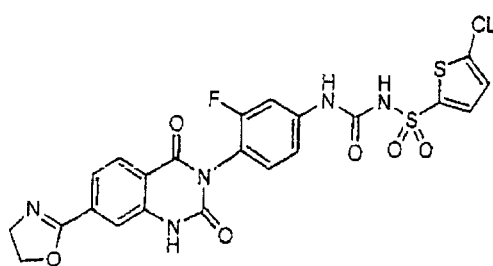
Ejemplo 294



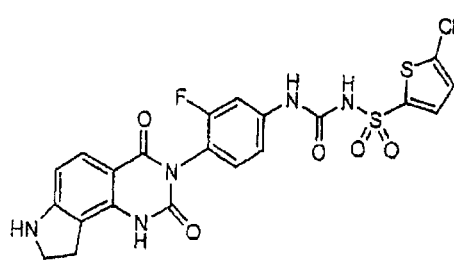
Ejemplo 295



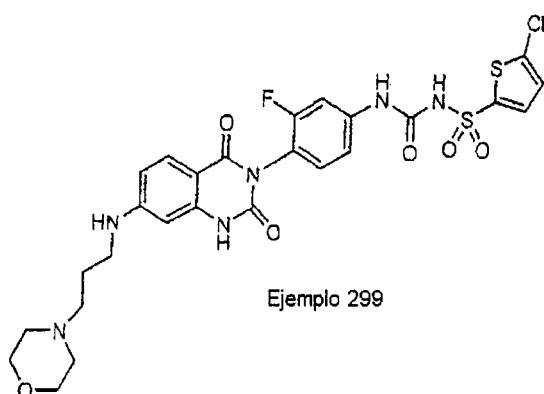
Ejemplo 296



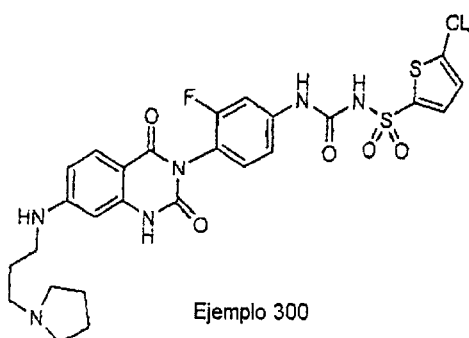
Ejemplo 297



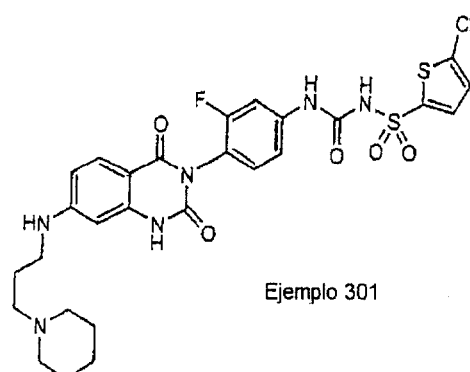
Ejemplo 298



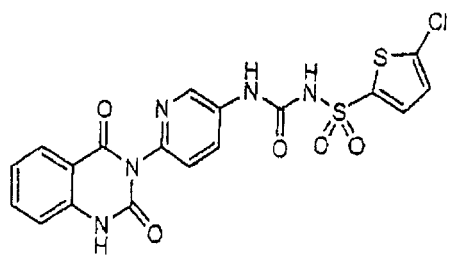
Ejemplo 299



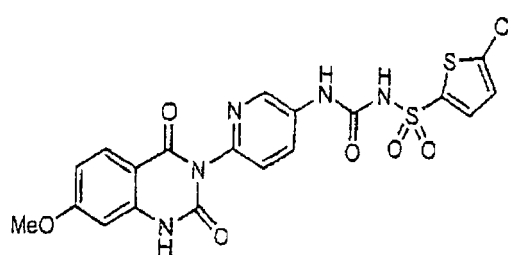
Ejemplo 300



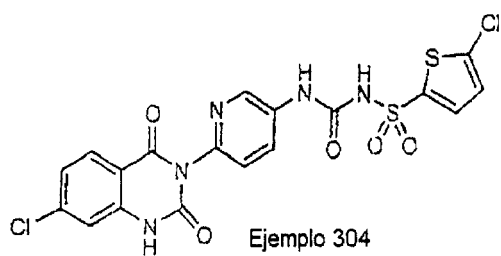
Ejemplo 301



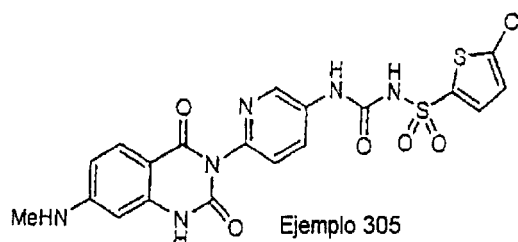
Ejemplo 302



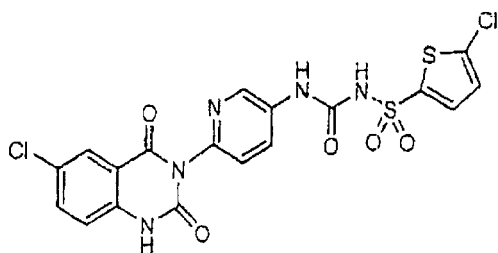
Ejemplo 303



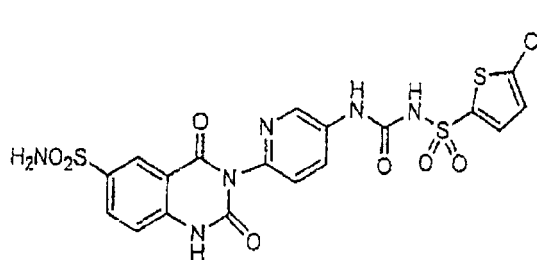
Ejemplo 304



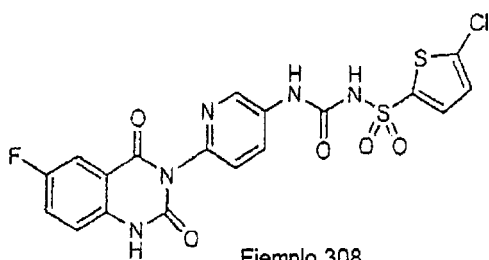
Ejemplo 305



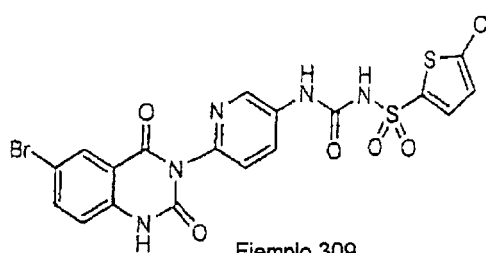
Ejemplo 306



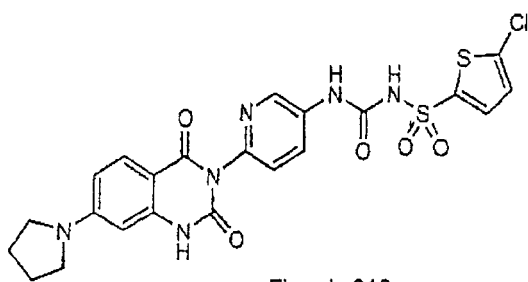
Ejemplo 307



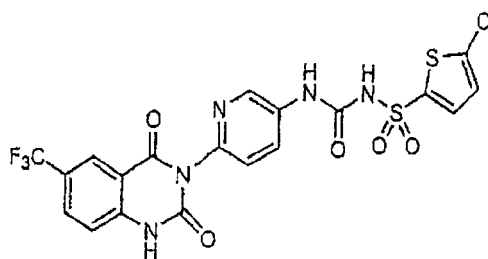
Ejemplo 308



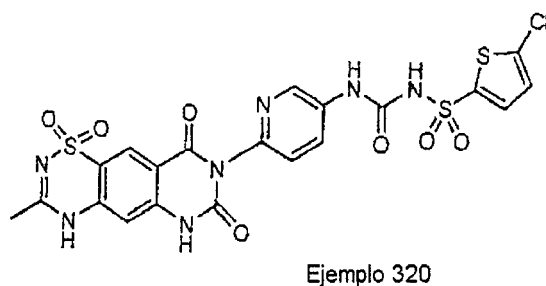
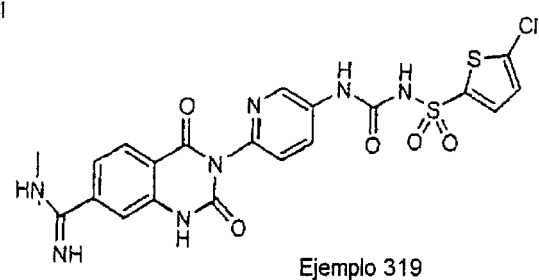
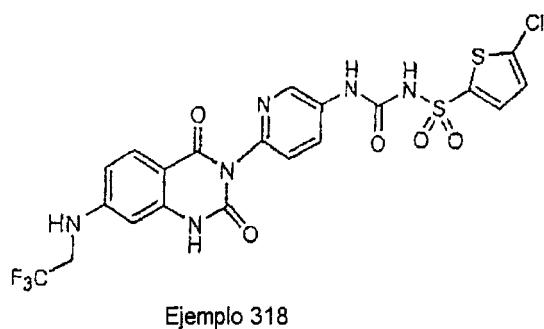
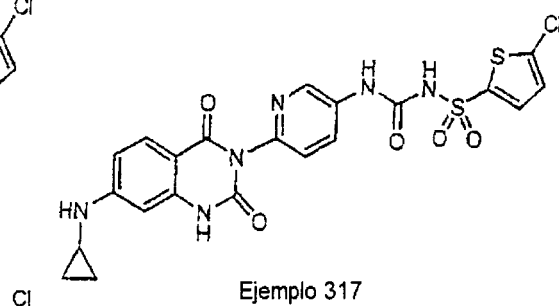
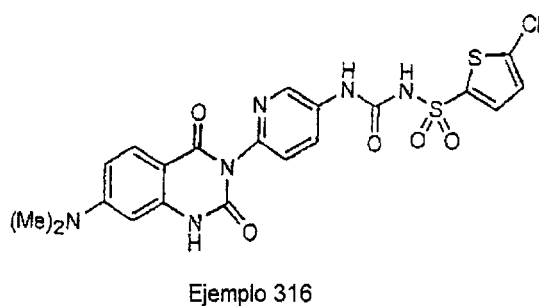
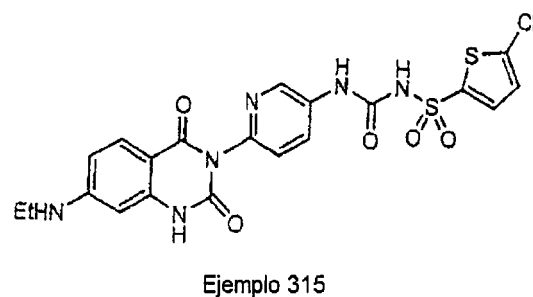
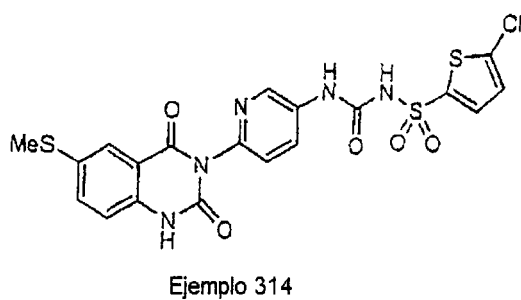
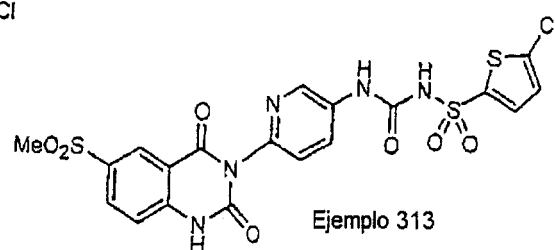
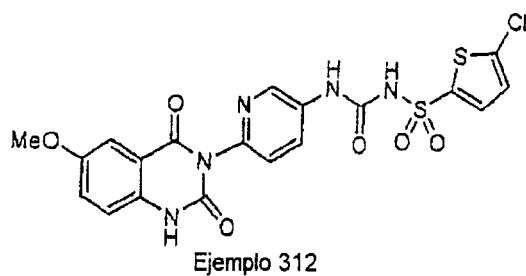
Ejemplo 309

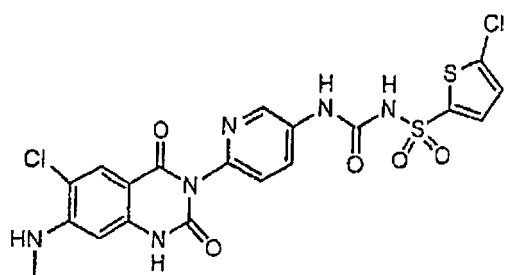


Ejemplo 310

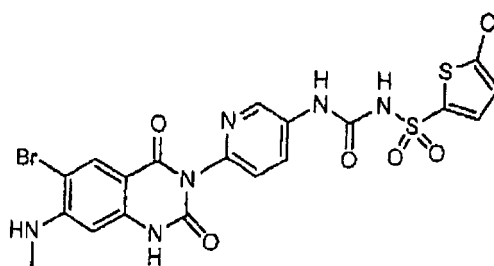


Ejemplo 311

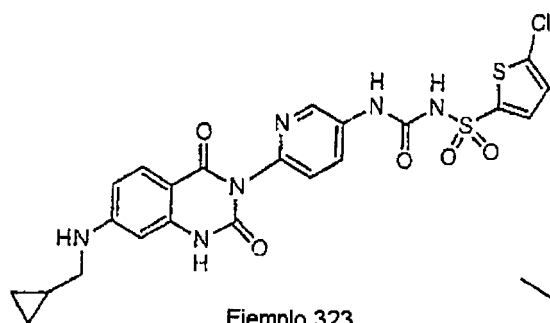




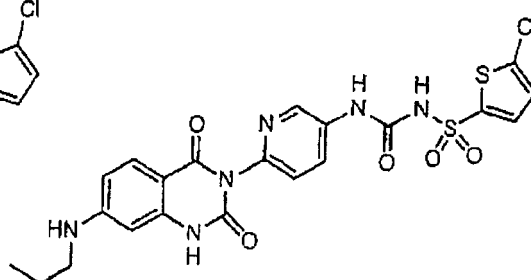
Ejemplo 321



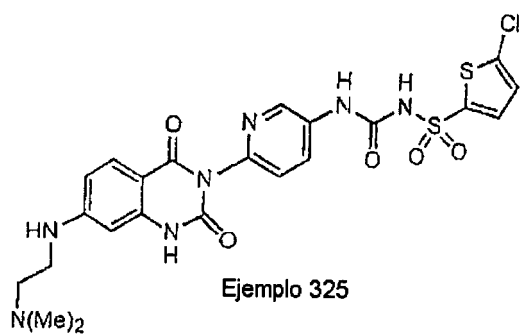
Ejemplo 322



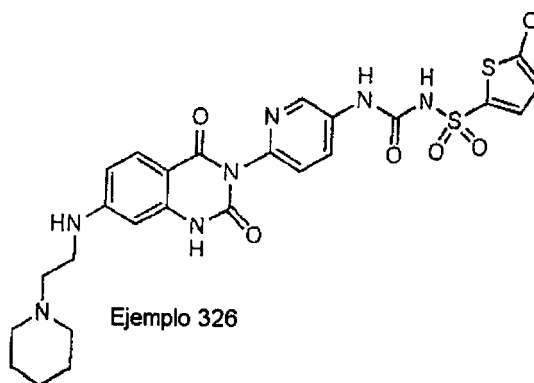
Ejemplo 323



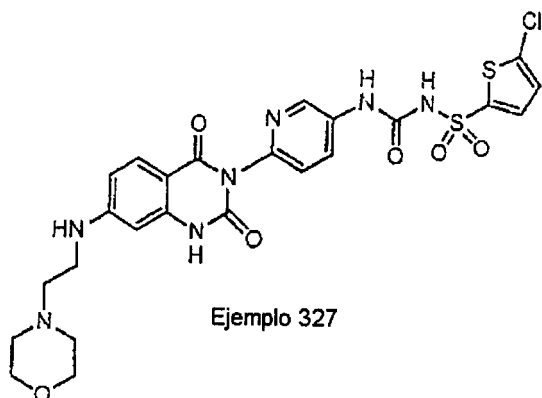
Ejemplo 324



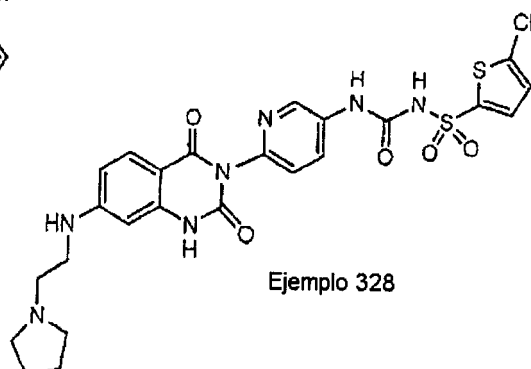
Ejemplo 325



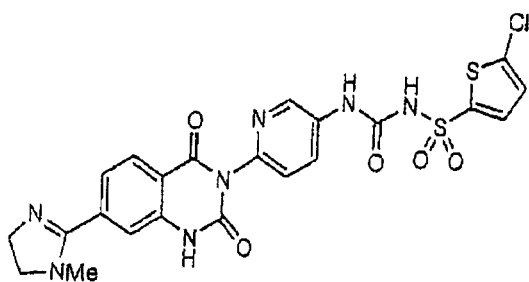
Ejemplo 326



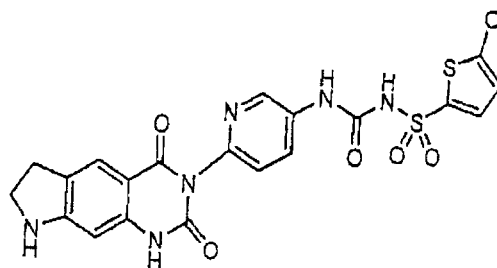
Ejemplo 327



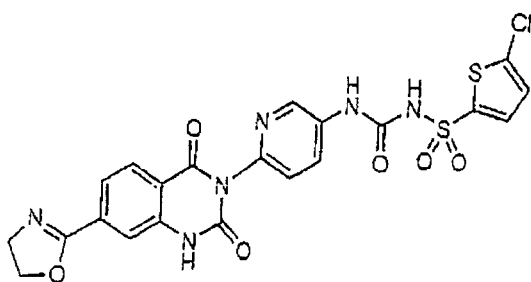
Ejemplo 328



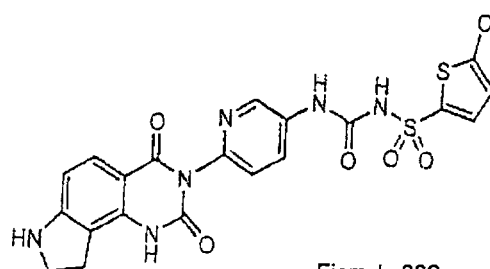
Ejemplo 329



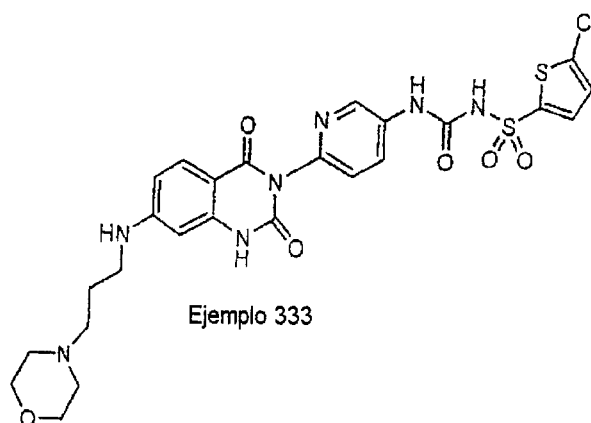
Ejemplo 330



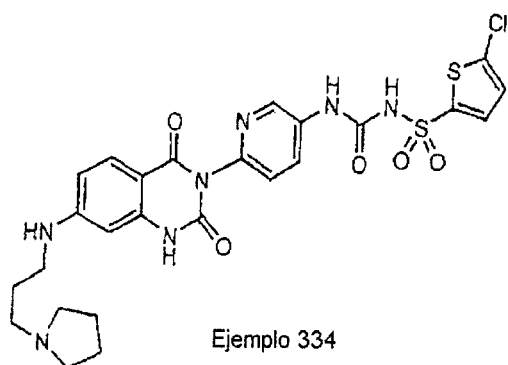
Ejemplo 331



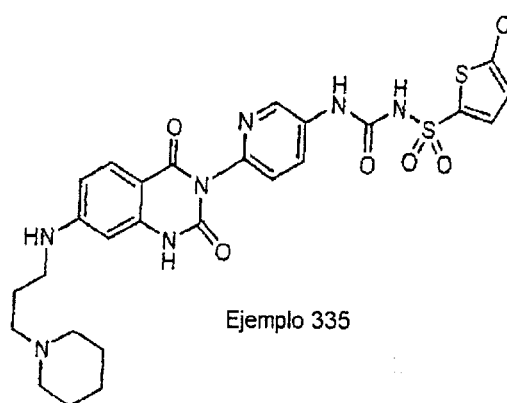
Ejemplo 332



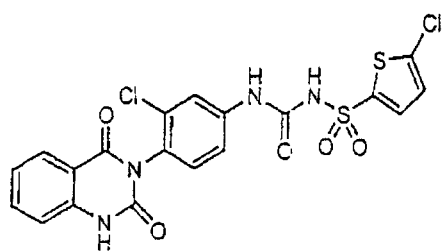
Ejemplo 333



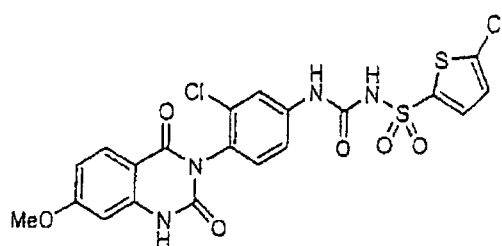
Ejemplo 334



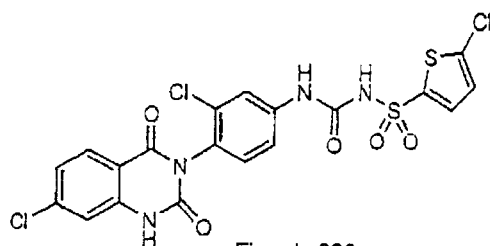
Ejemplo 335



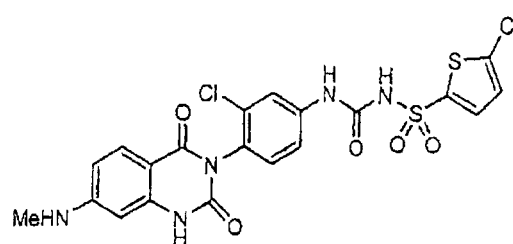
Ejemplo 336



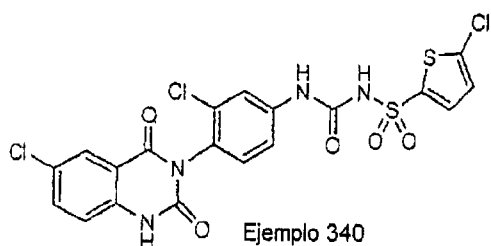
Ejemplo 337



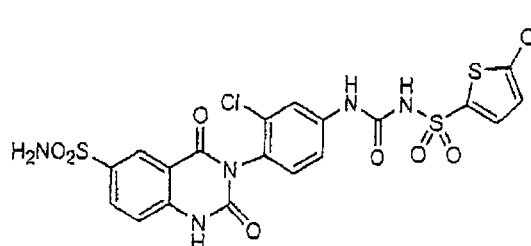
Ejemplo 338



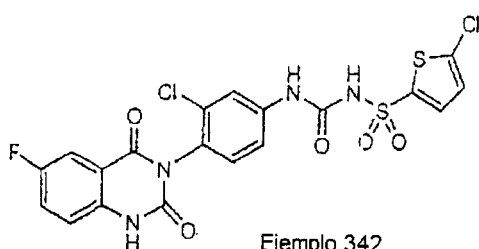
Ejemplo 339



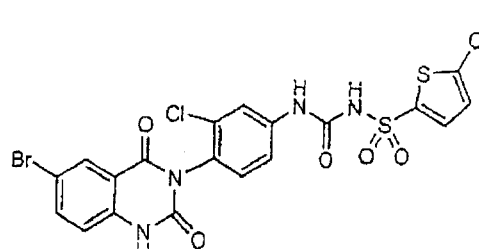
Ejemplo 340



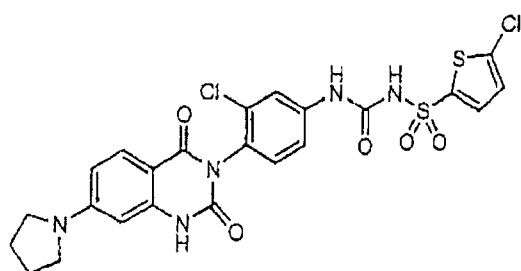
Ejemplo 341



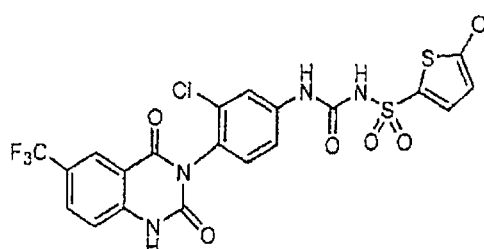
Ejemplo 342



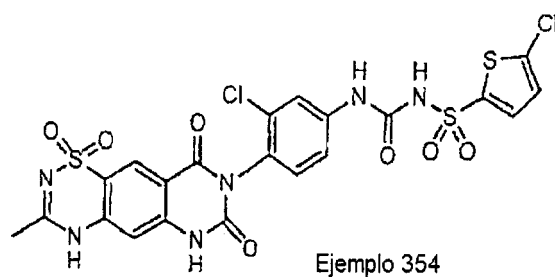
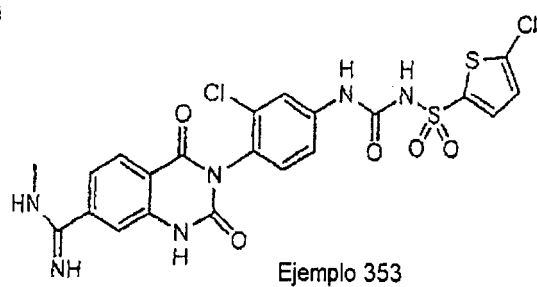
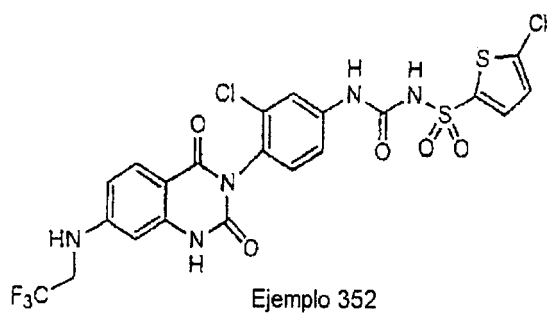
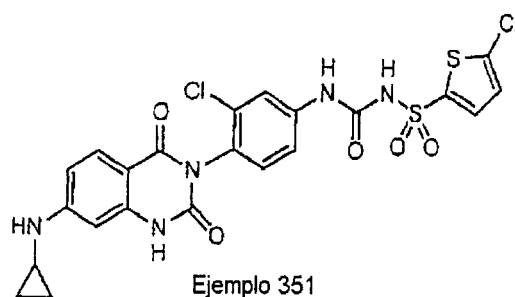
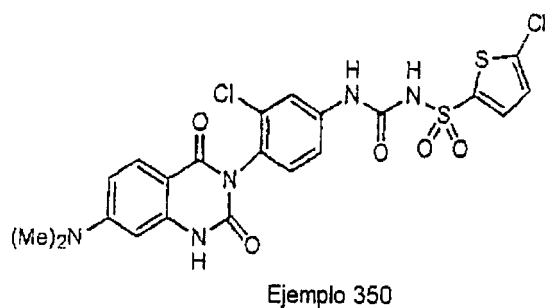
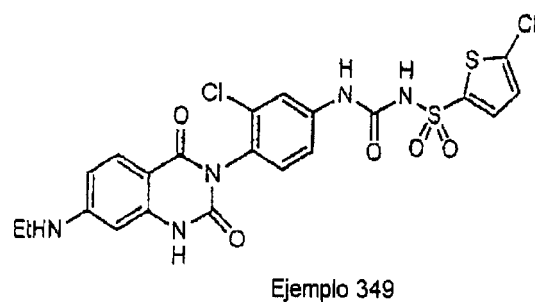
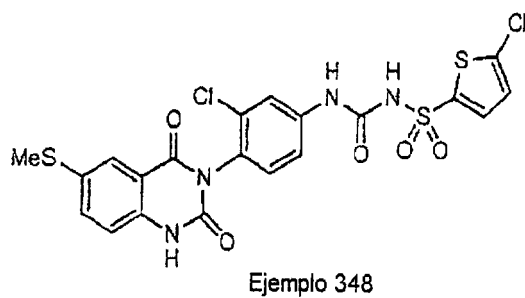
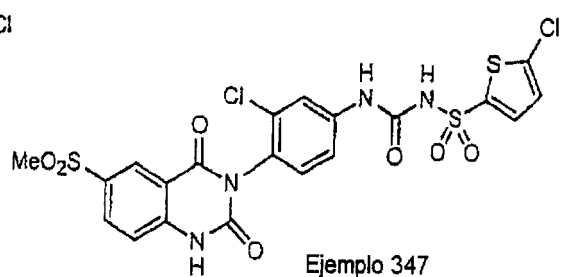
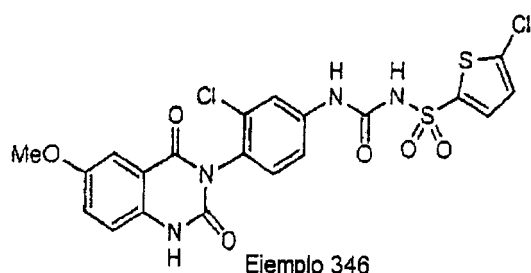
Ejemplo 343

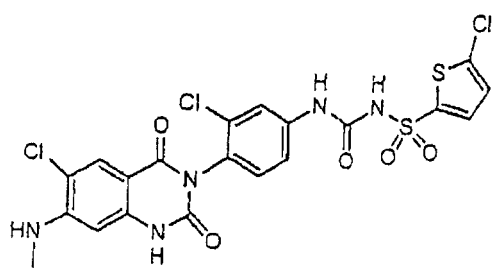


Ejemplo 344

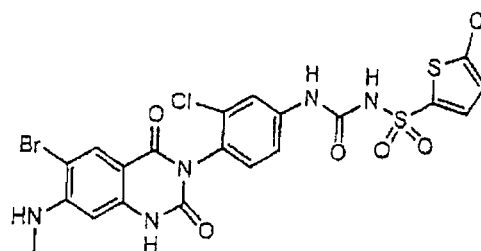


Ejemplo 345

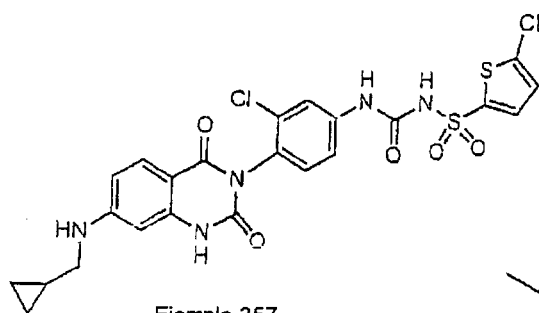




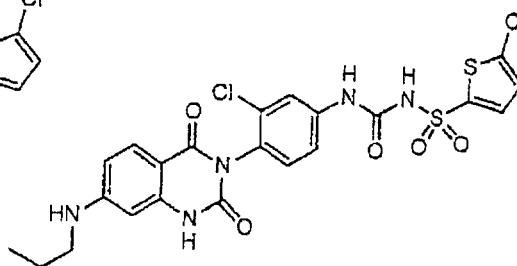
Ejemplo 355



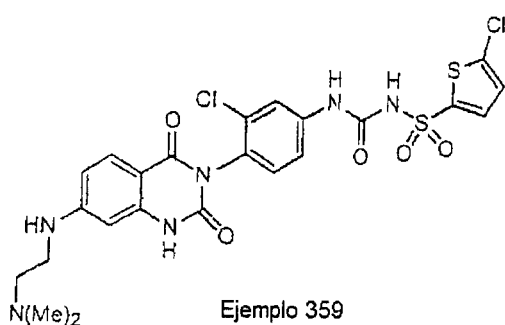
Ejemplo 356



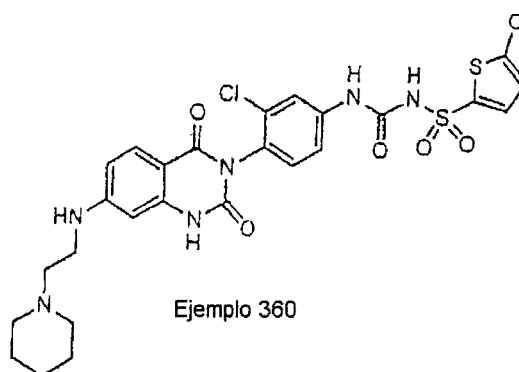
Ejemplo 357



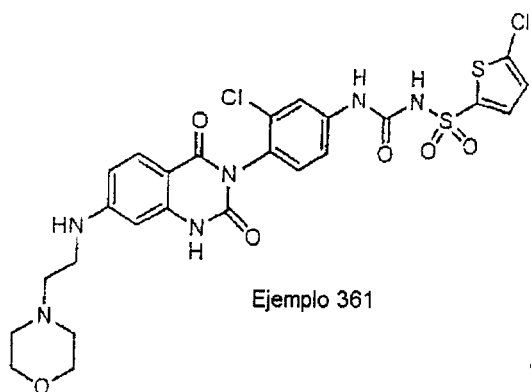
Ejemplo 358



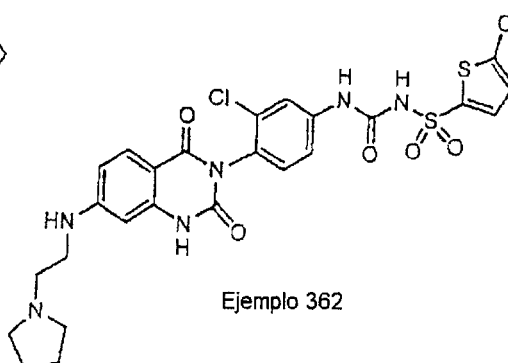
Ejemplo 359



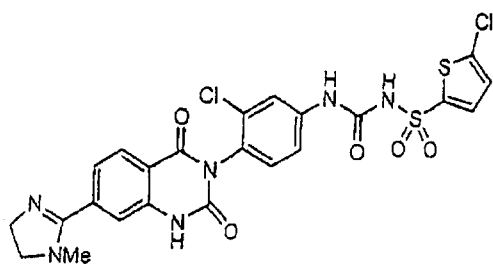
Ejemplo 360



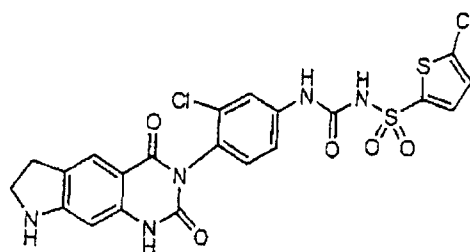
Ejemplo 361



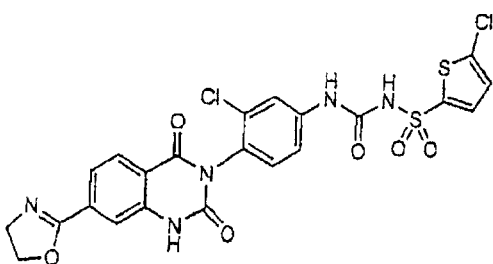
Ejemplo 362



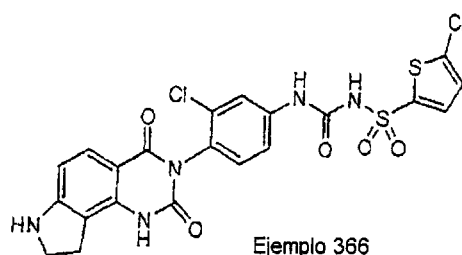
Ejemplo 363



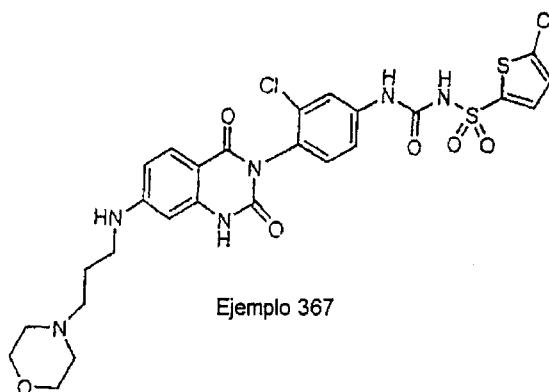
Ejemplo 364



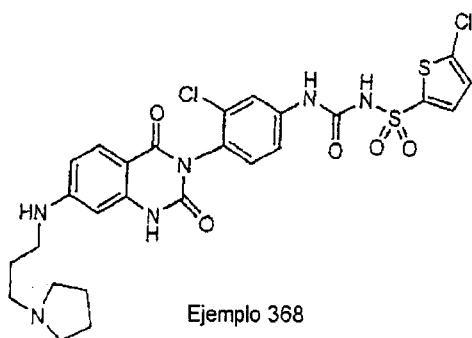
Ejemplo 365



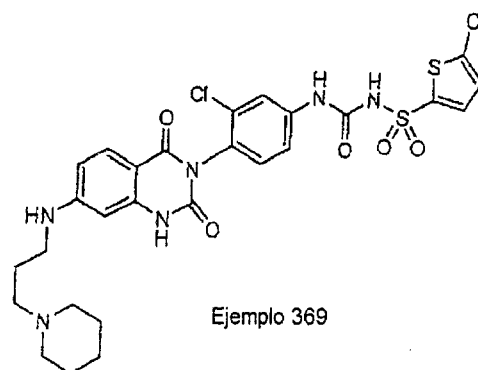
Ejemplo 366



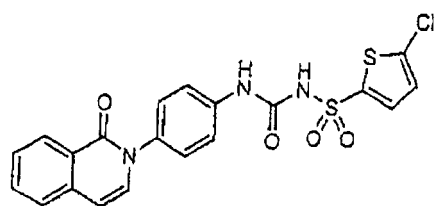
Ejemplo 367



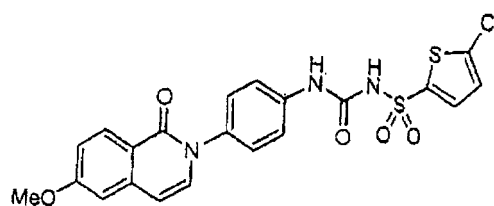
Ejemplo 368



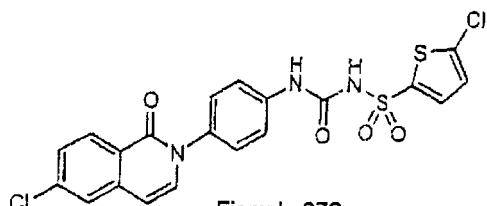
Ejemplo 369



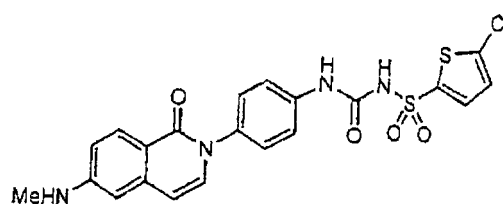
Ejemplo 370



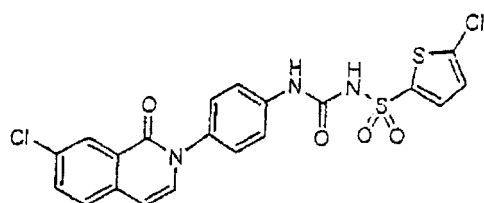
Ejemplo 371



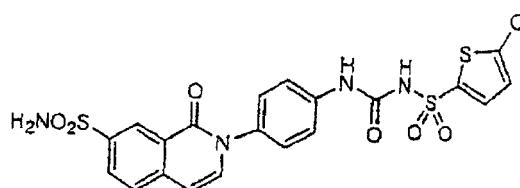
Ejemplo 372



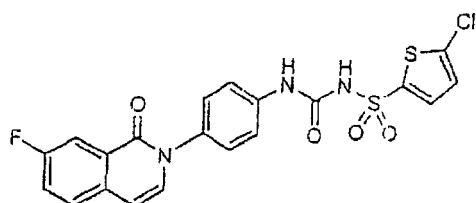
Ejemplo 373



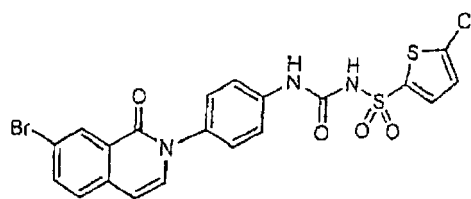
Ejemplo 374



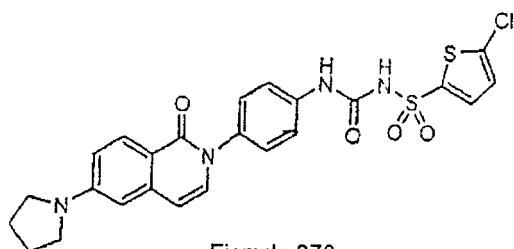
Ejemplo 375



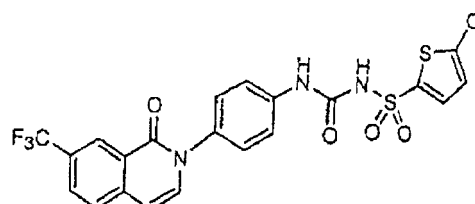
Ejemplo 376



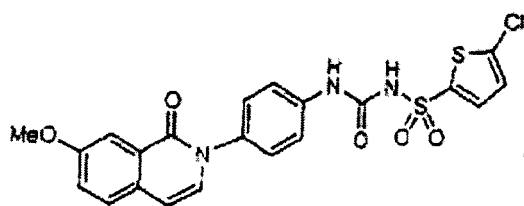
Ejemplo 377



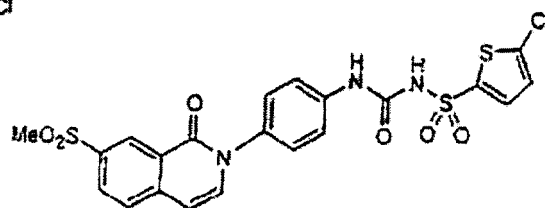
Ejemplo 378



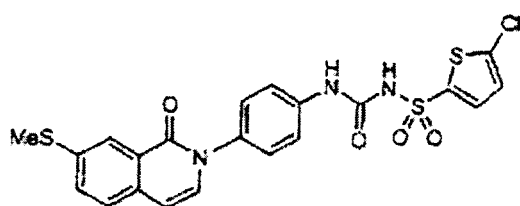
Ejemplo 379



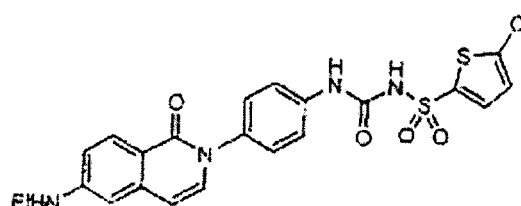
Ejemplo 380



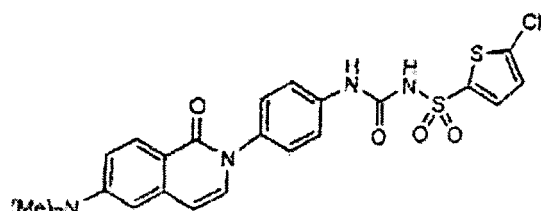
Ejemplo 381



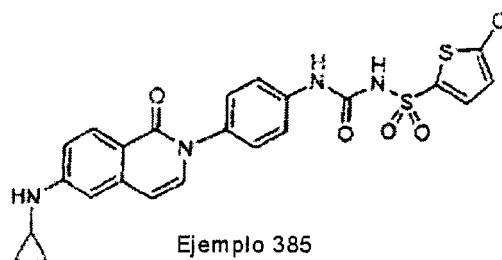
Ejemplo 382



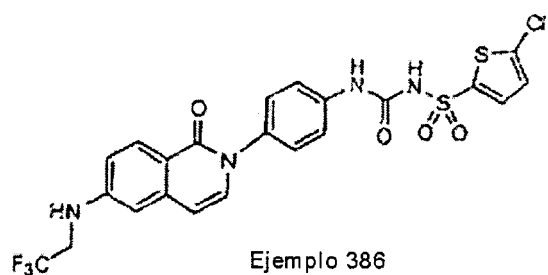
Ejemplo 383



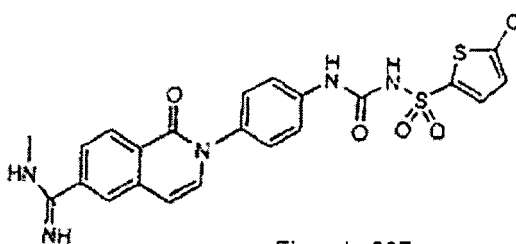
Ejemplo 384



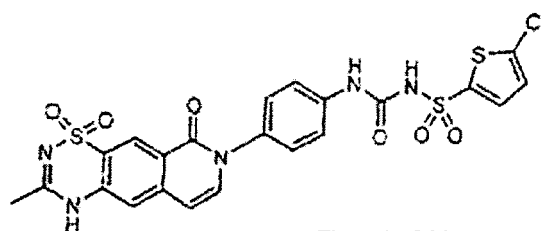
Ejemplo 385



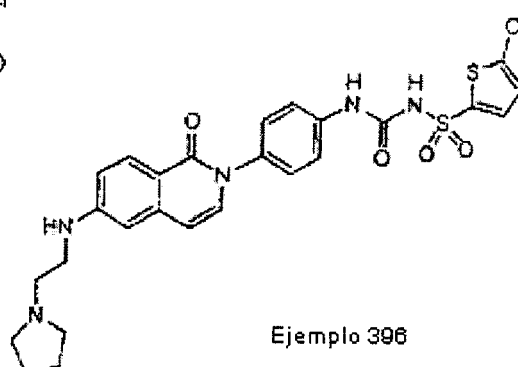
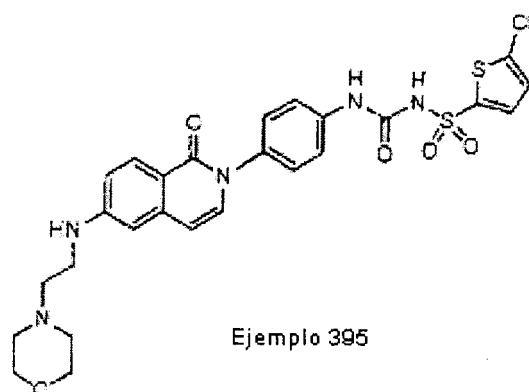
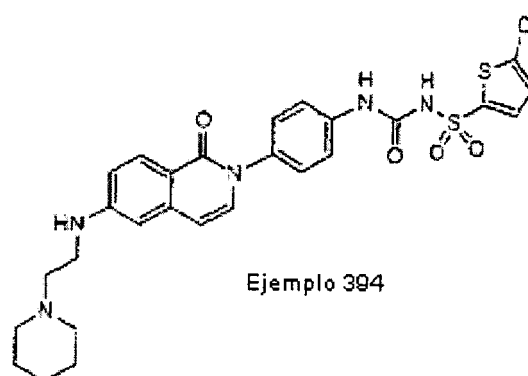
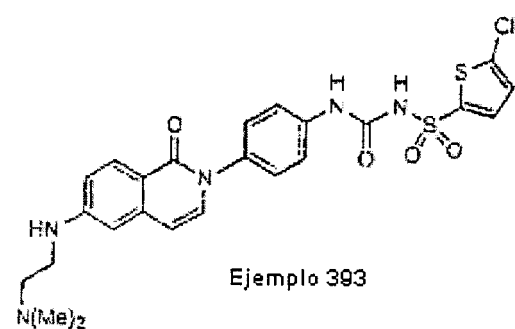
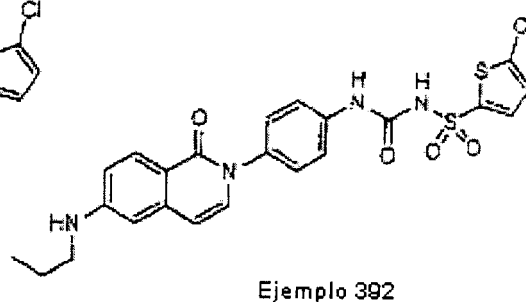
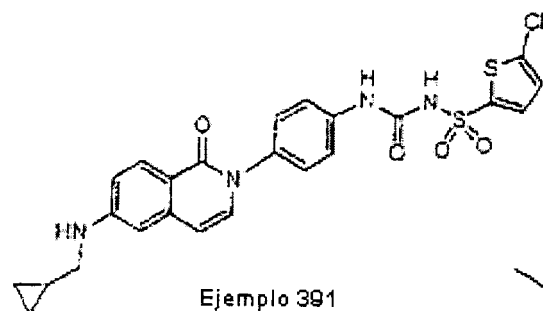
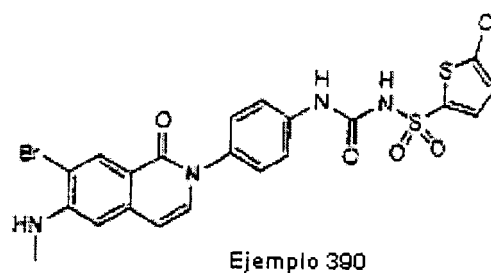
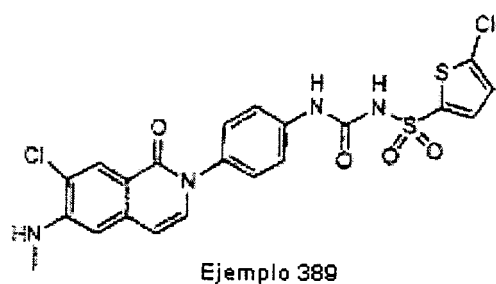
Ejemplo 386

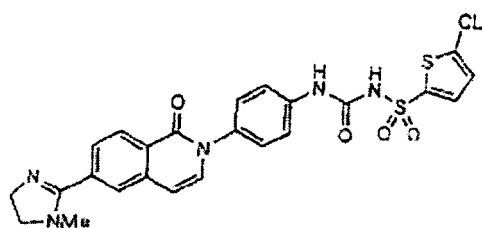


Ejemplo 387

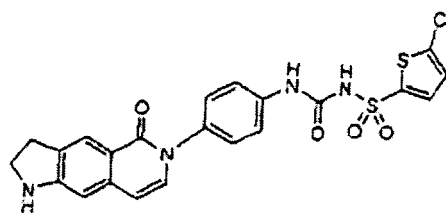


Ejemplo 388

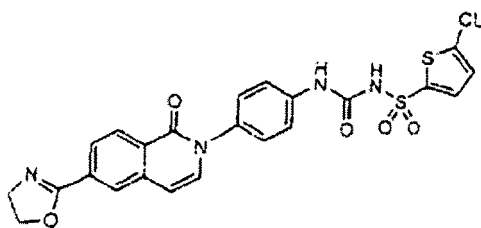




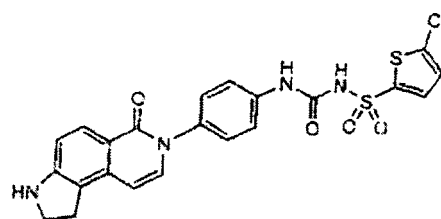
Ejemplo 397



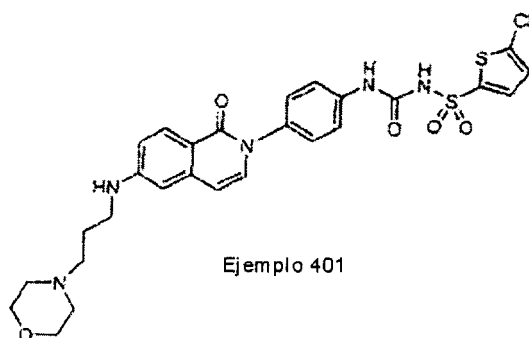
Ejemplo 398



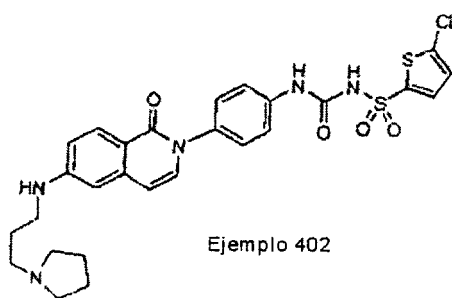
Ejemplo 399



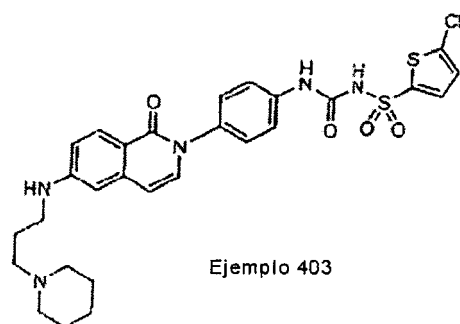
Ejemplo 400



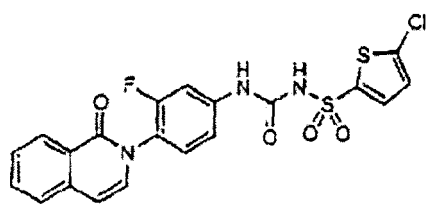
Ejemplo 401



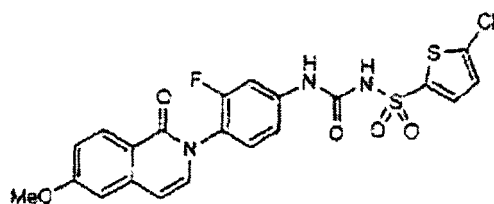
Ejemplo 402



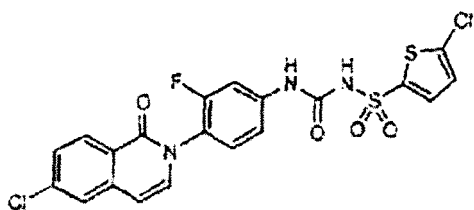
Ejemplo 403



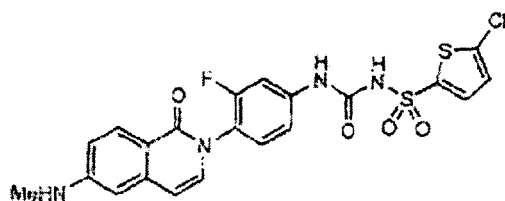
Ejemplo 404



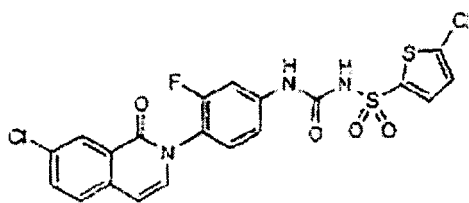
Ejemplo 405



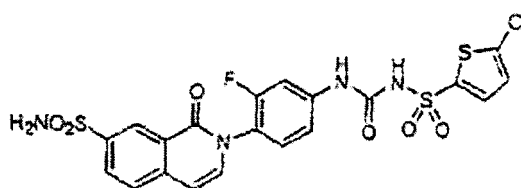
Ejemplo 406



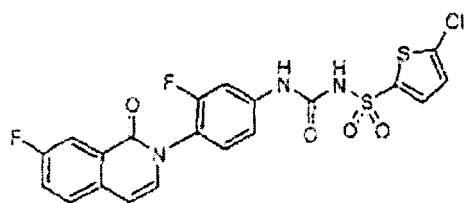
Ejemplo 407



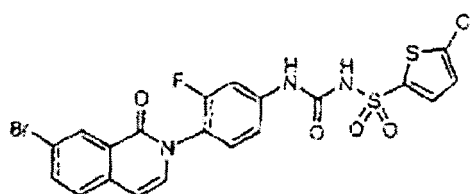
Ejemplo 408



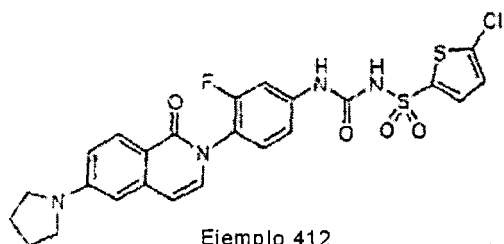
Ejemplo 409



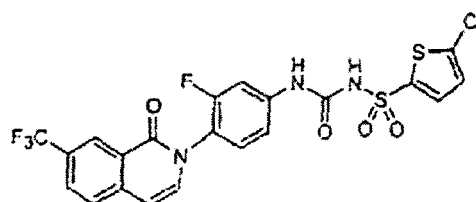
Ejemplo 410



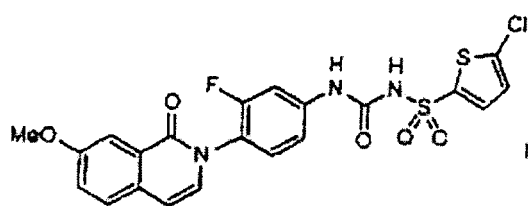
Ejemplo 411



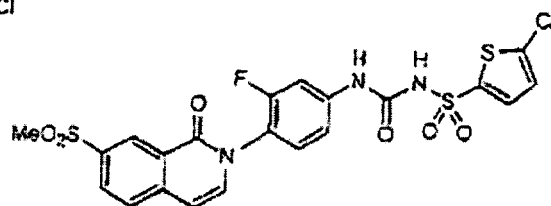
Ejemplo 412



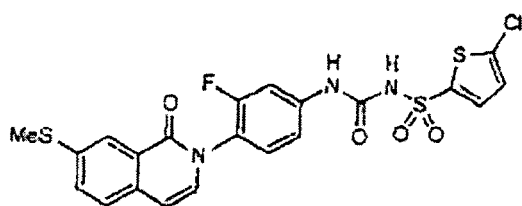
Ejemplo 413



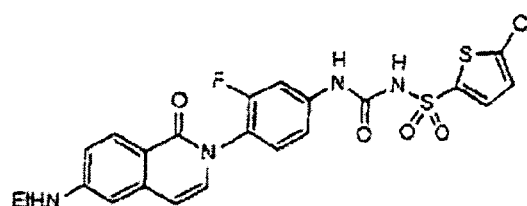
Ejemplo 414



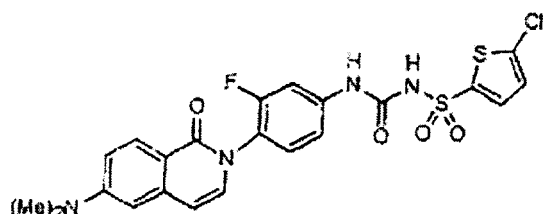
Ejemplo 415



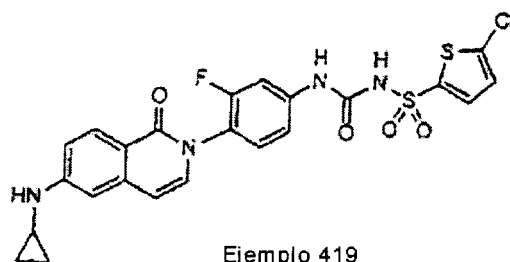
Ejemplo 416



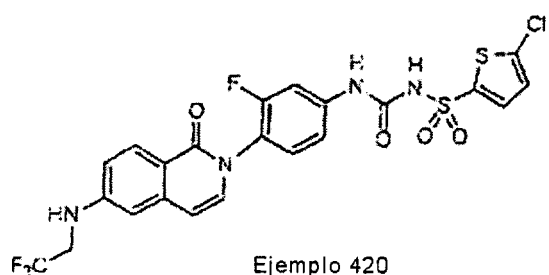
Ejemplo 417



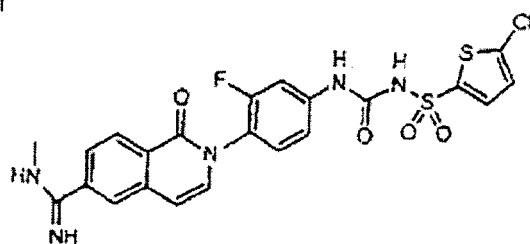
Ejemplo 418



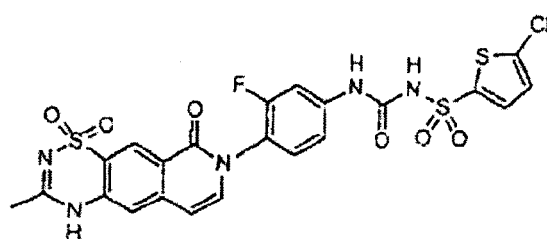
Ejemplo 419



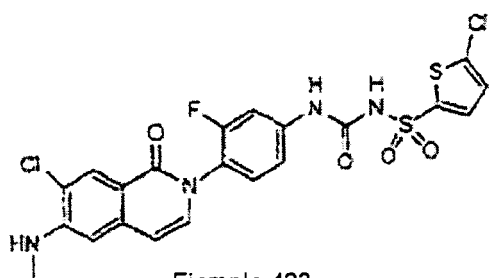
Ejemplo 420



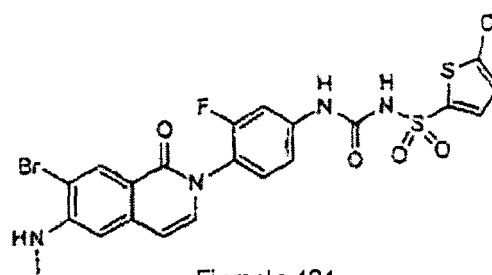
Ejemplo 421



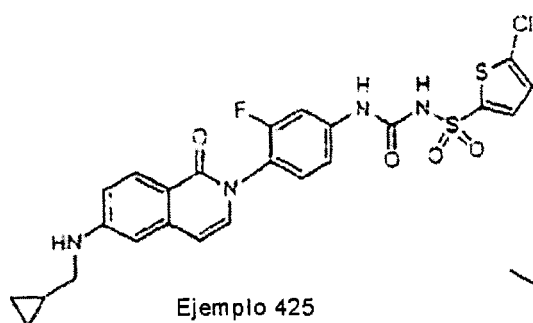
Ejemplo 422



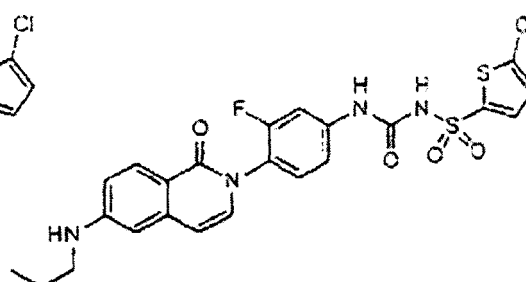
Ejemplo 423



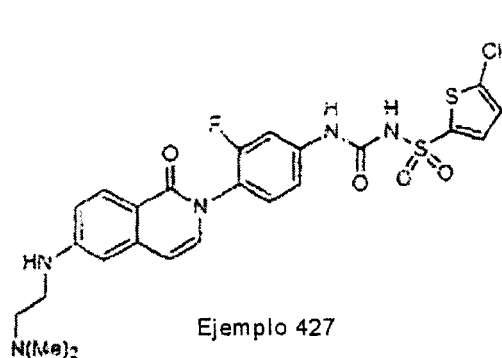
Ejemplo 424



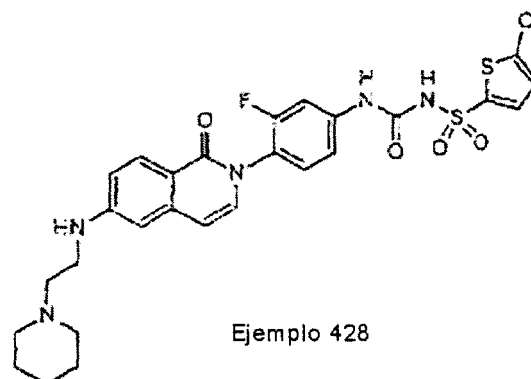
Ejemplo 425



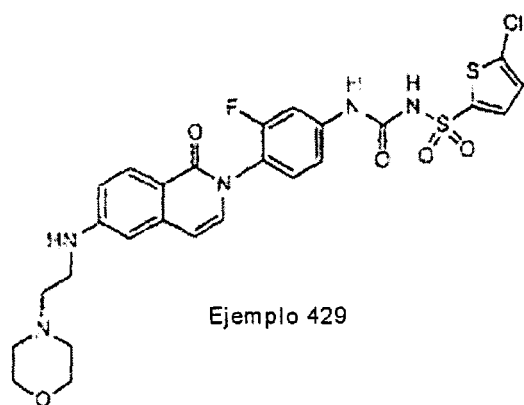
Ejemplo 426



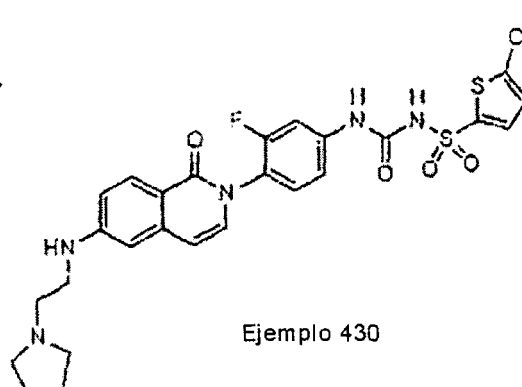
Ejemplo 427



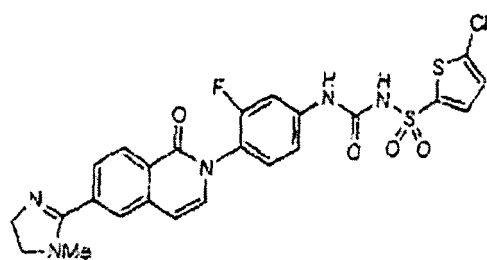
Ejemplo 428



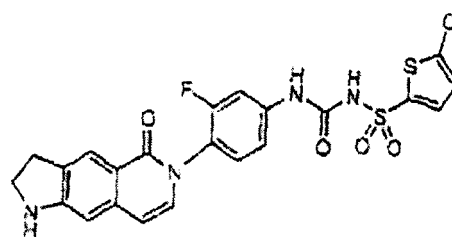
Ejemplo 429



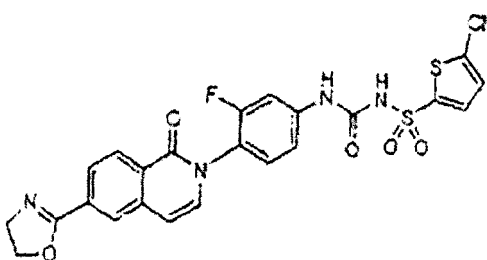
Ejemplo 430



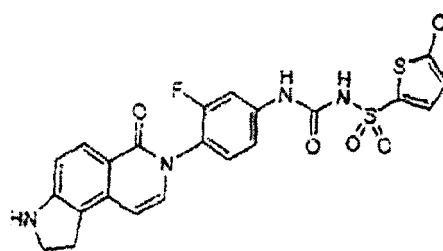
Ejemplo 431



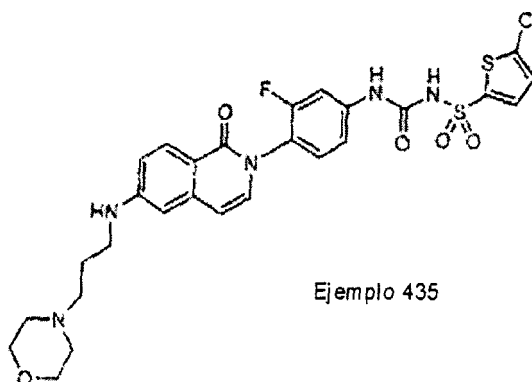
Ejemplo 432



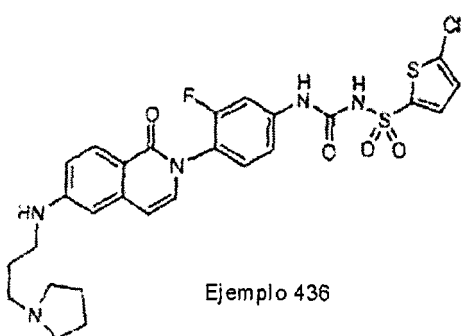
Ejemplo 433



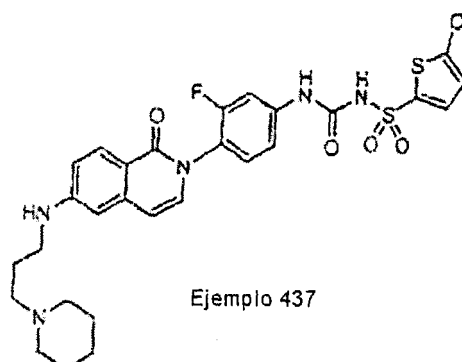
Ejemplo 434



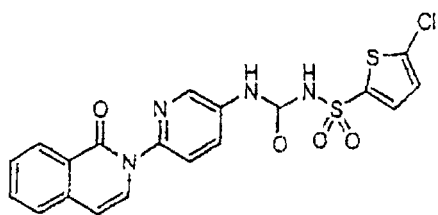
Ejemplo 435



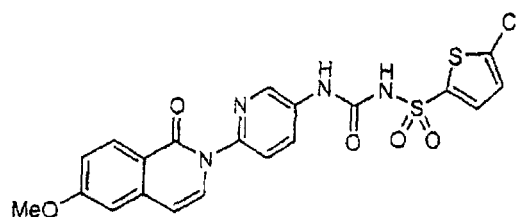
Ejemplo 436



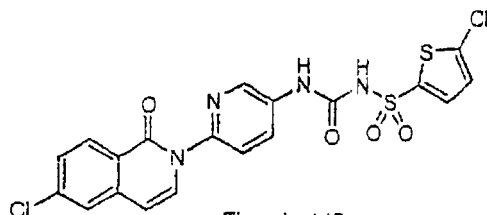
Ejemplo 437



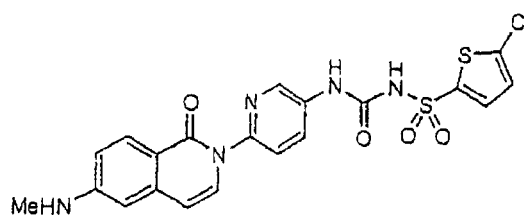
Ejemplo 438



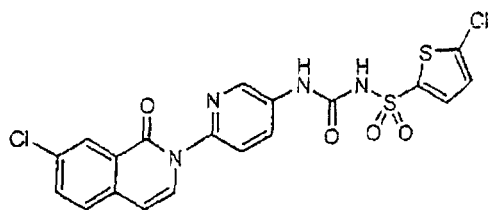
Ejemplo 439



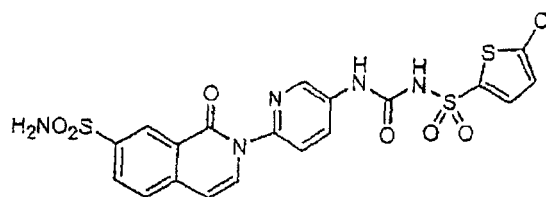
Ejemplo 440



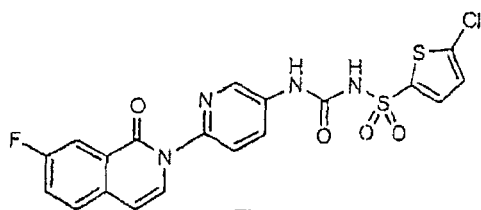
Ejemplo 441



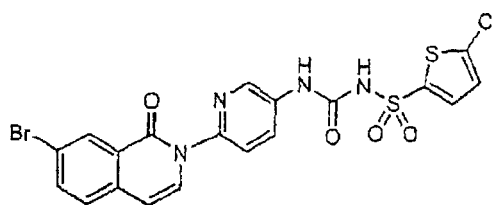
Ejemplo 442



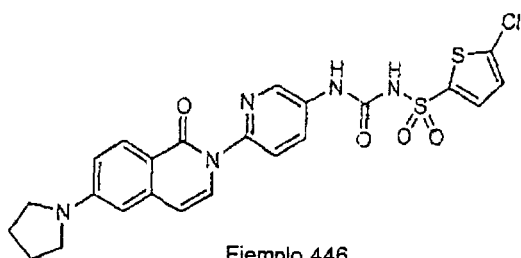
Ejemplo 443



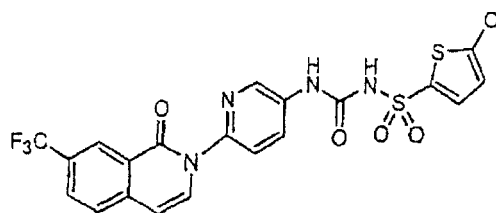
Ejemplo 444



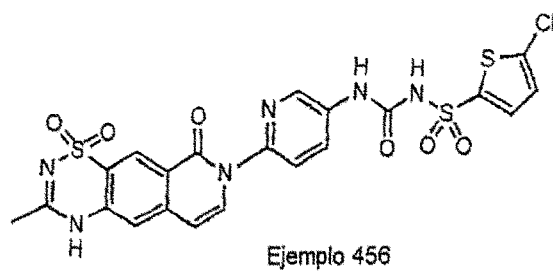
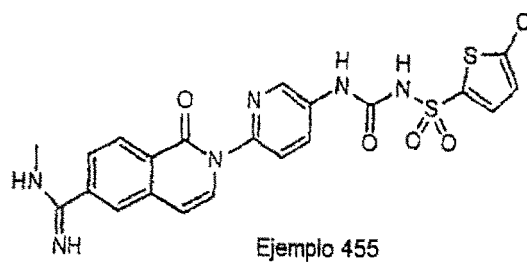
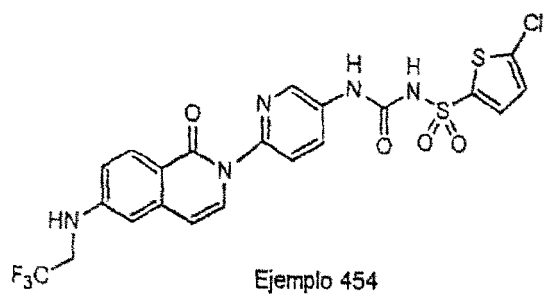
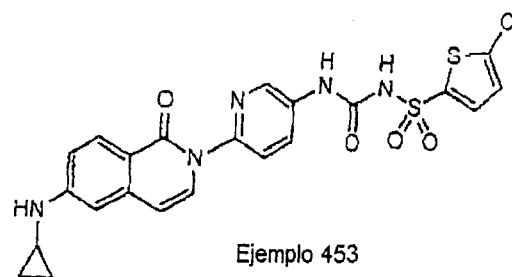
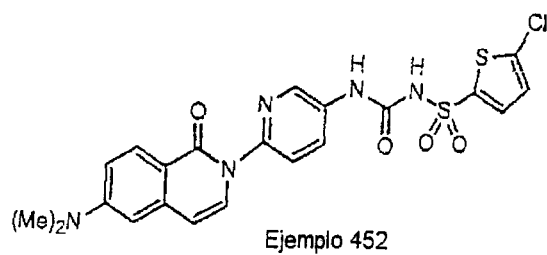
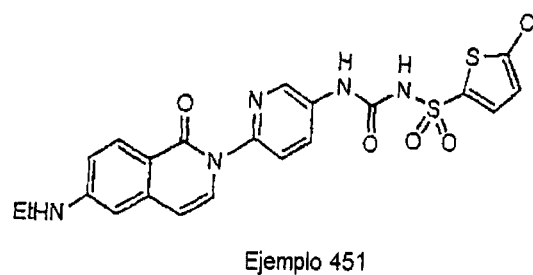
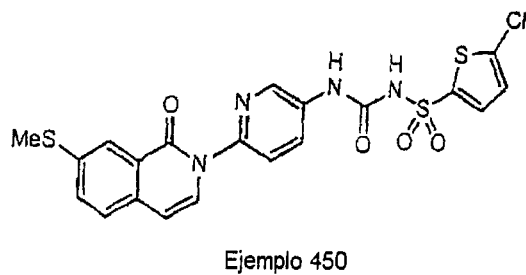
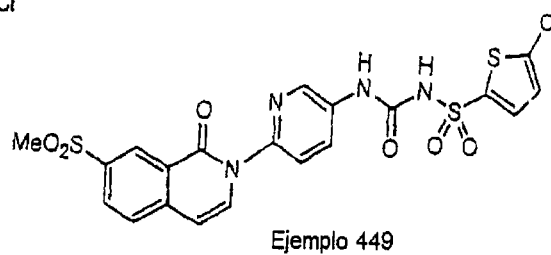
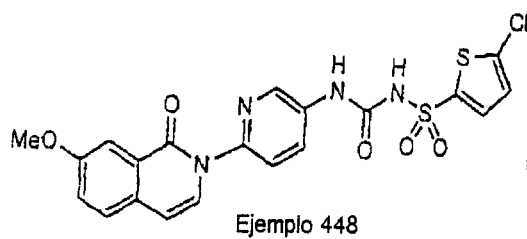
Ejemplo 445

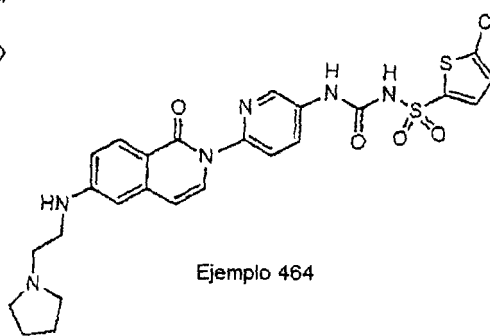
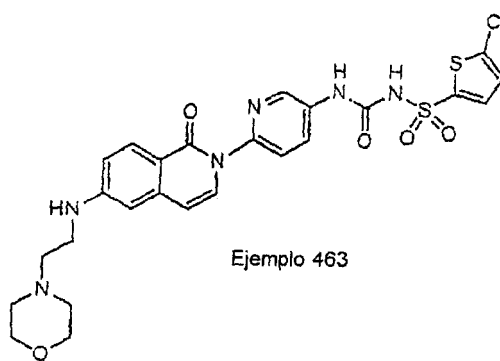
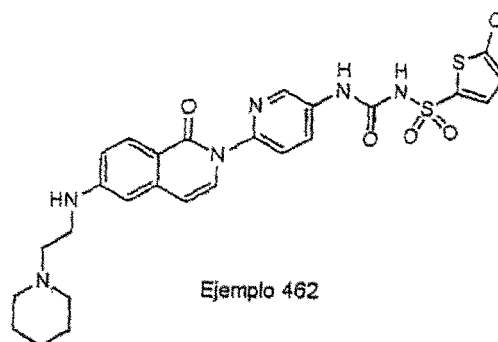
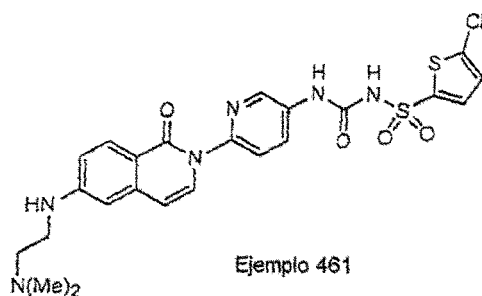
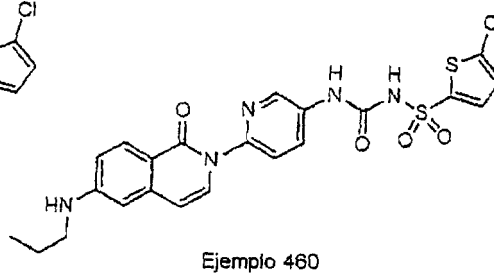
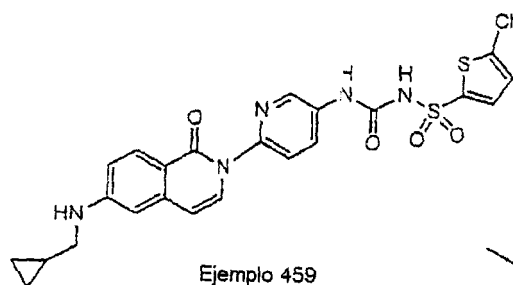
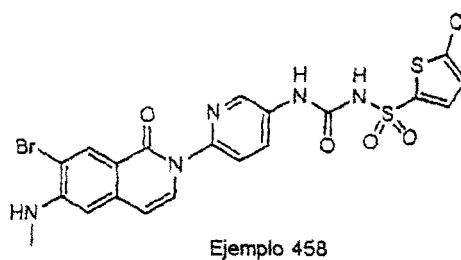
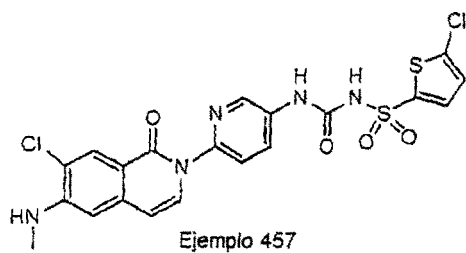


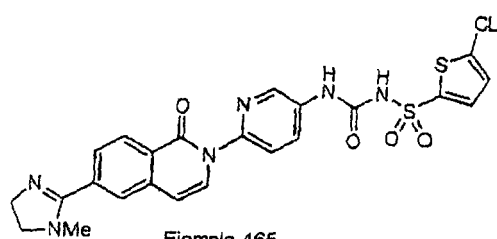
Ejemplo 446



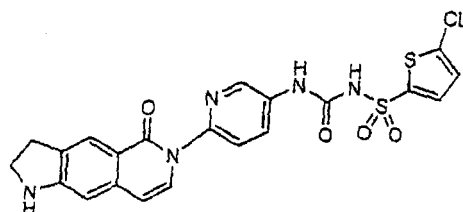
Ejemplo 447



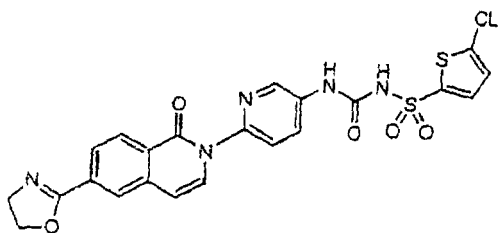




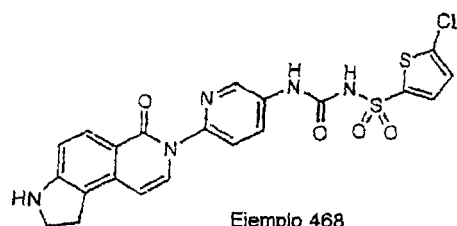
Ejemplo 465



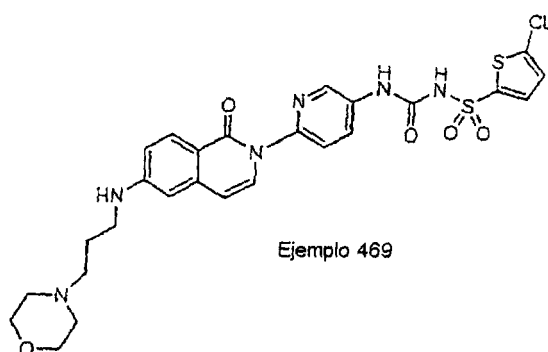
Ejemplo 466



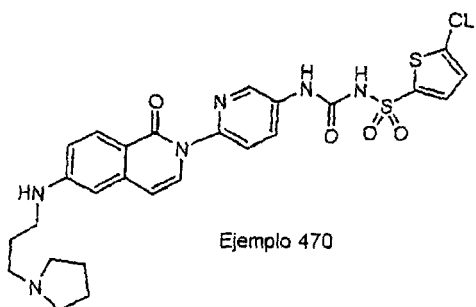
Ejemplo 467



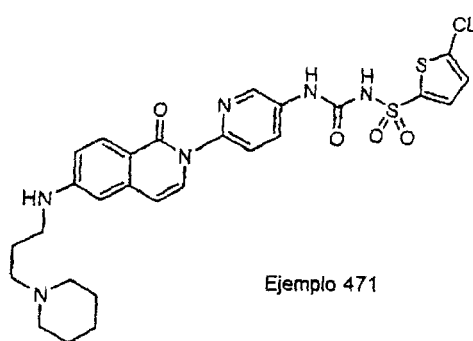
Ejemplo 468



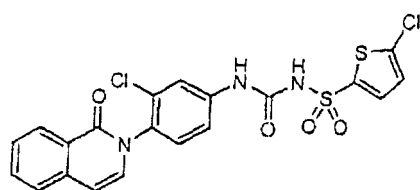
Ejemplo 469



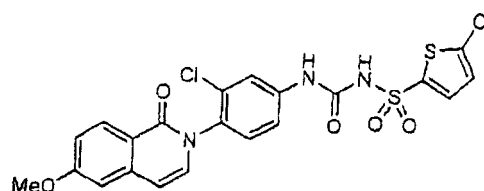
Ejemplo 470



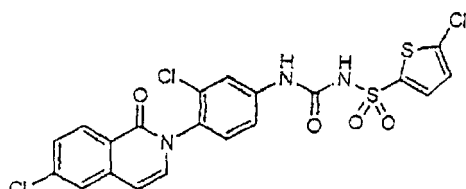
Ejemplo 471



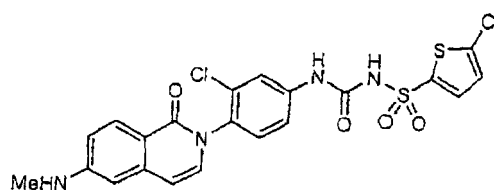
Ejemplo 472



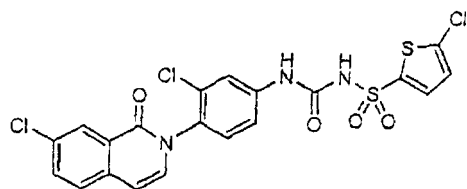
Ejemplo 473



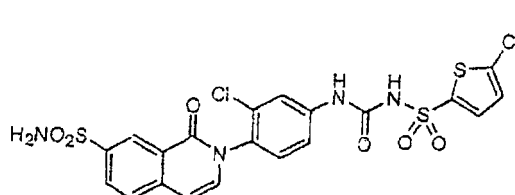
Ejemplo 474



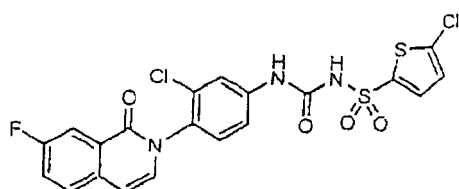
Ejemplo 475



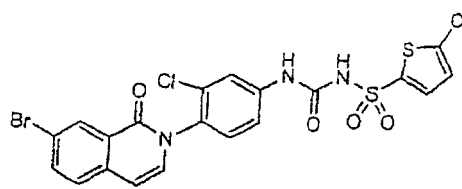
Ejemplo 476



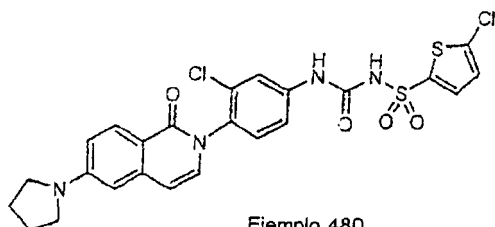
Ejemplo 477



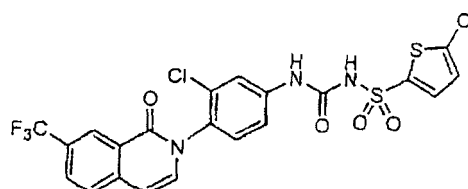
Ejemplo 478



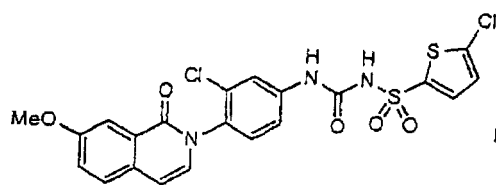
Ejemplo 479



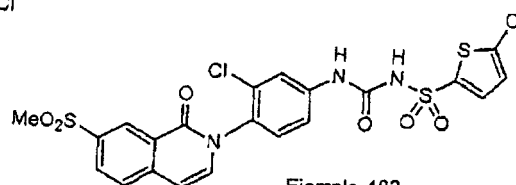
Ejemplo 480



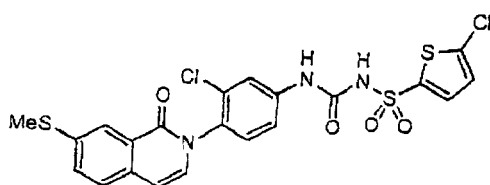
Ejemplo 481



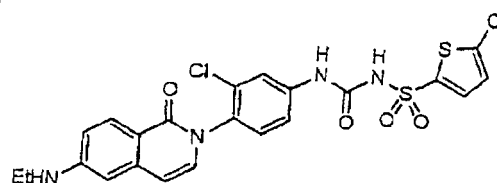
Ejemplo 482



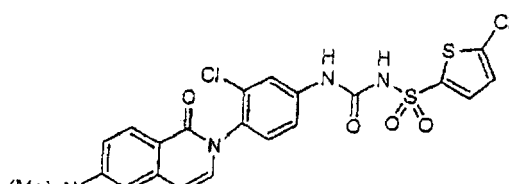
Ejemplo 483



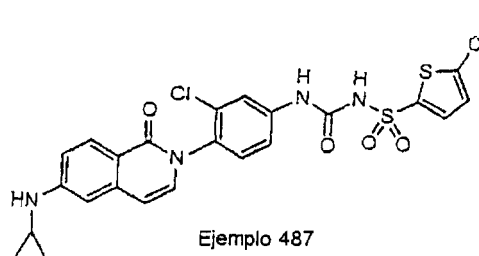
Ejemplo 484



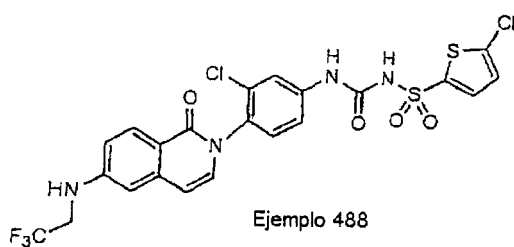
Ejemplo 485



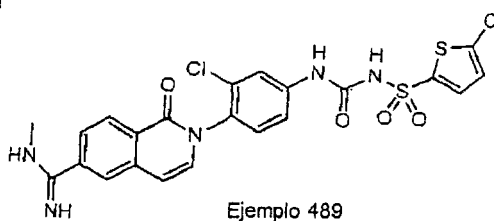
Ejemplo 486



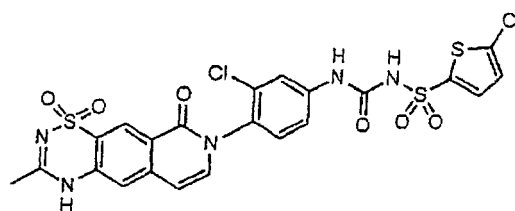
Ejemplo 487



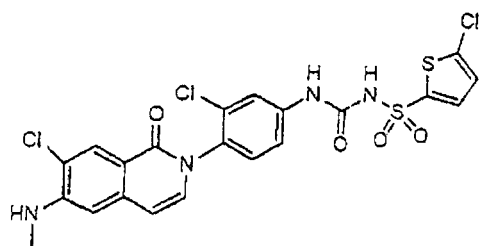
Ejemplo 488



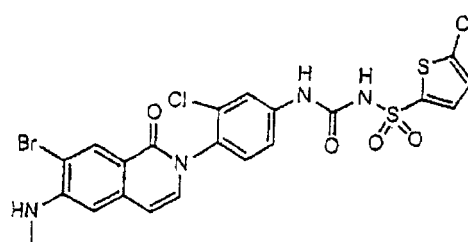
Ejemplo 489



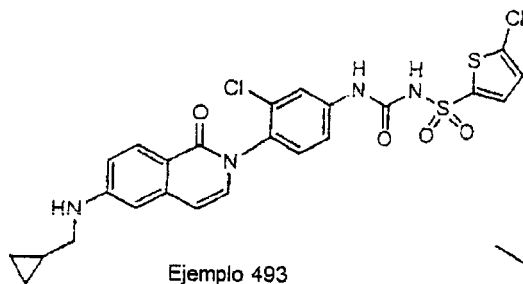
Ejemplo 490



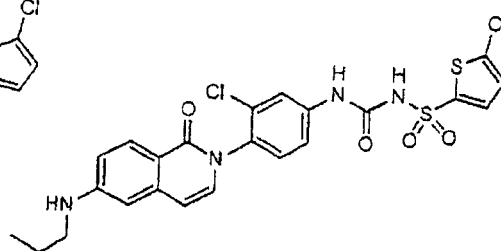
Ejemplo 491



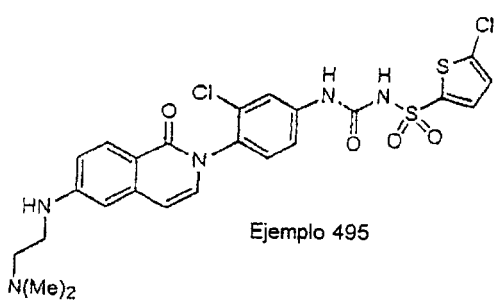
Ejemplo 492



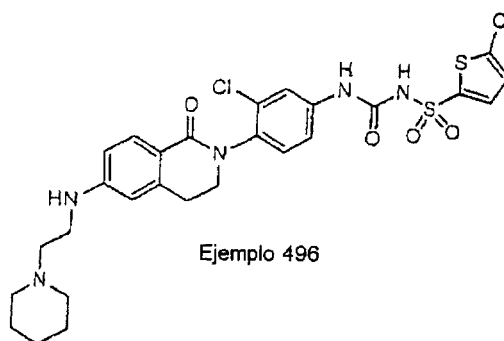
Ejemplo 493



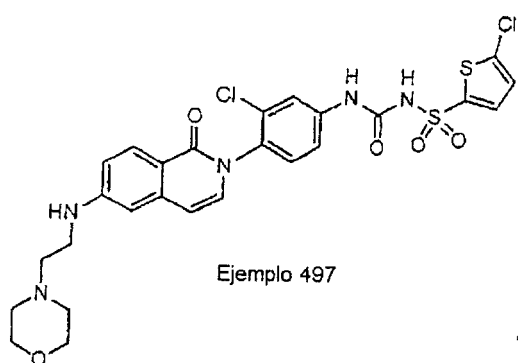
Ejemplo 494



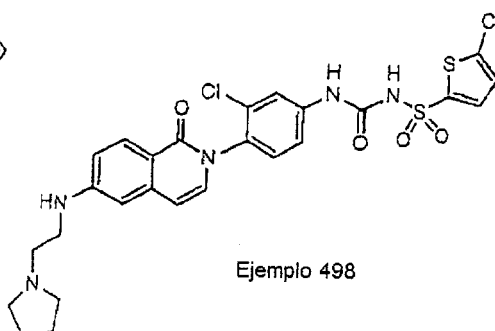
Ejemplo 495



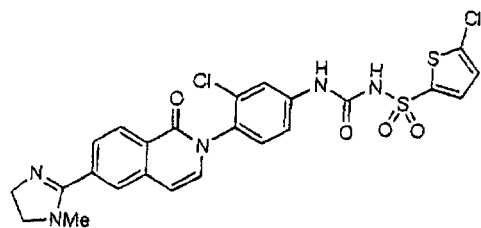
Ejemplo 496



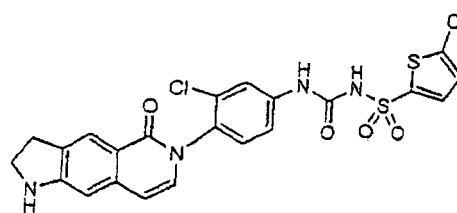
Ejemplo 497



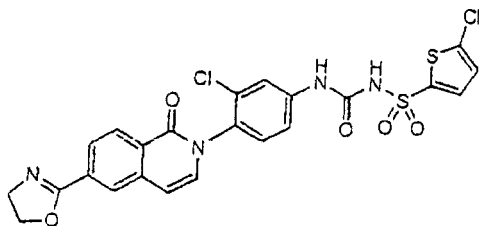
Ejemplo 498



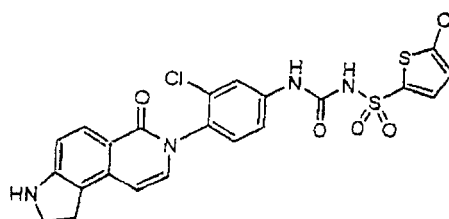
Ejemplo 499



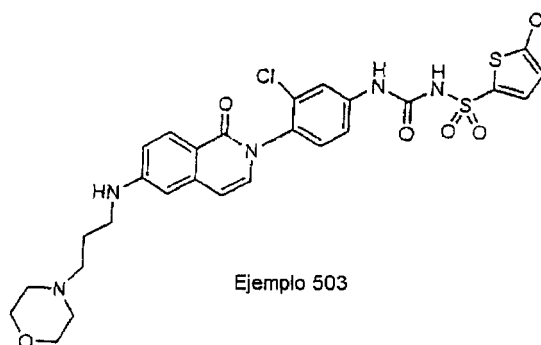
Ejemplo 500



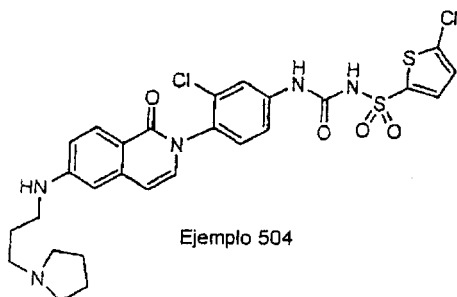
Ejemplo 501



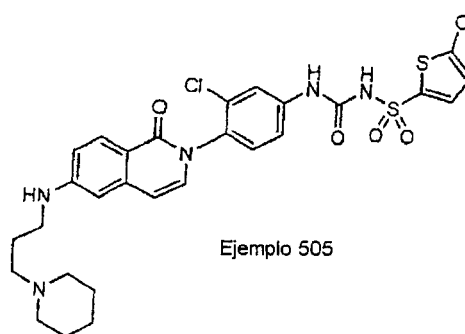
Ejemplo 502



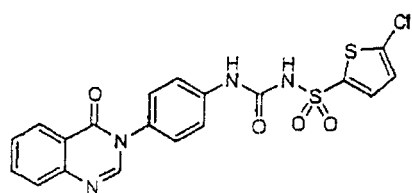
Ejemplo 503



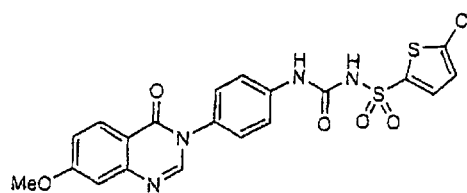
Ejemplo 504



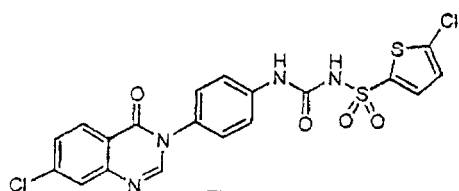
Ejemplo 505



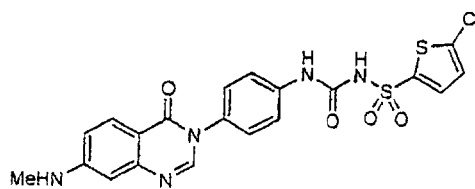
Ejemplo 506



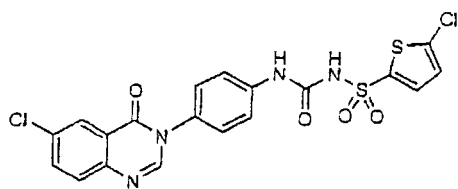
Ejemplo 507



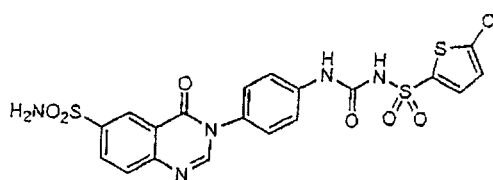
Ejemplo 508



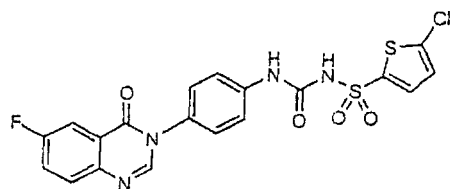
Ejemplo 509



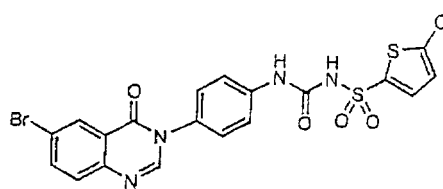
Ejemplo 510



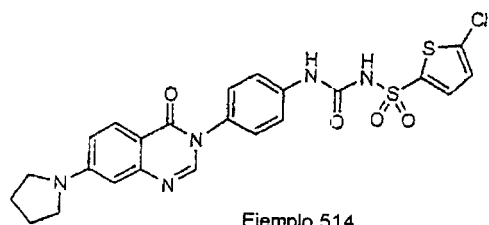
Ejemplo 511



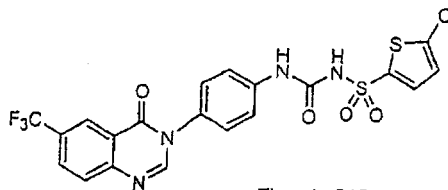
Ejemplo 512



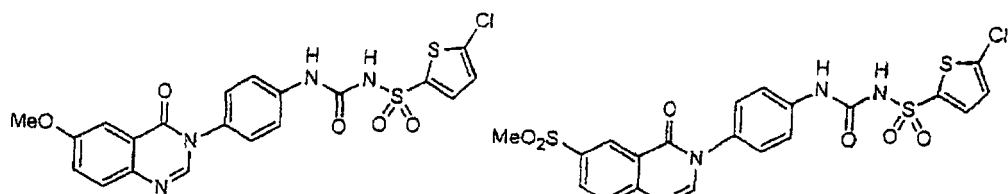
Ejemplo 513



Ejemplo 514

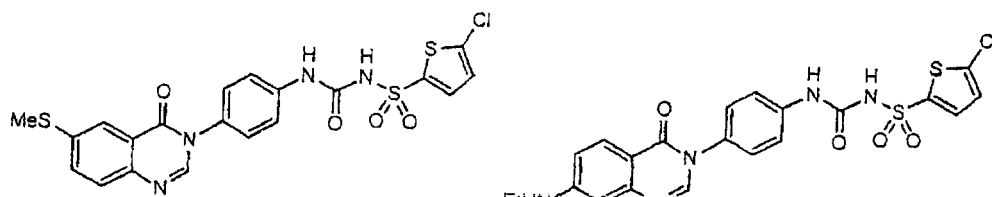


Ejemplo 515



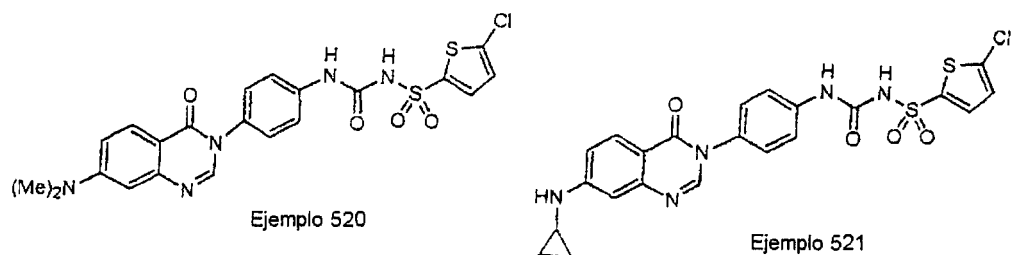
Ejemplo 516

Ejemplo 517



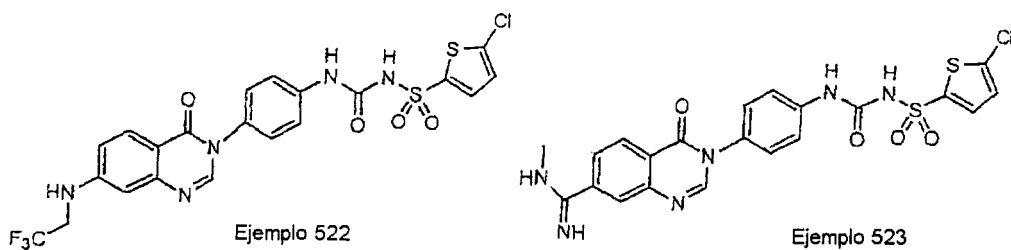
Ejemplo 518

Ejemplo 519



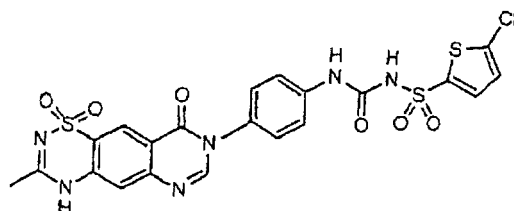
Ejemplo 520

Ejemplo 521

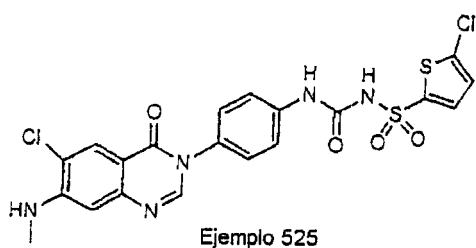


Ejemplo 522

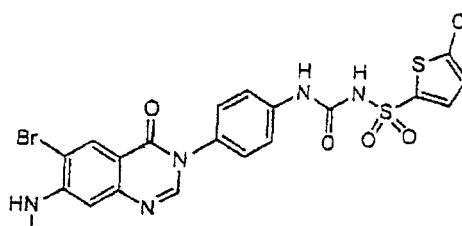
Ejemplo 523



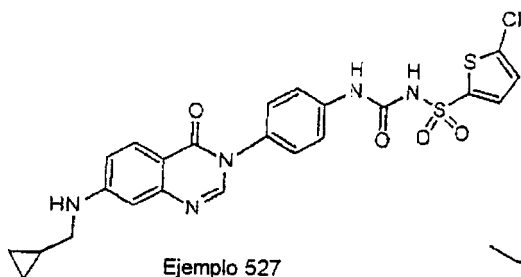
Ejemplo 524



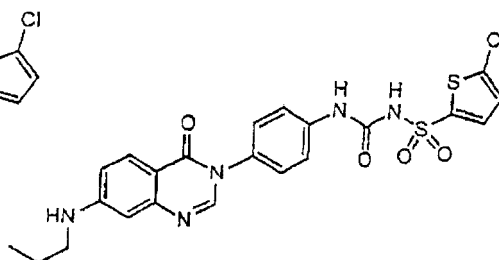
Ejemplo 525



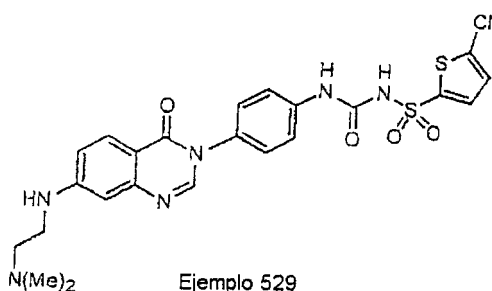
Ejemplo 526



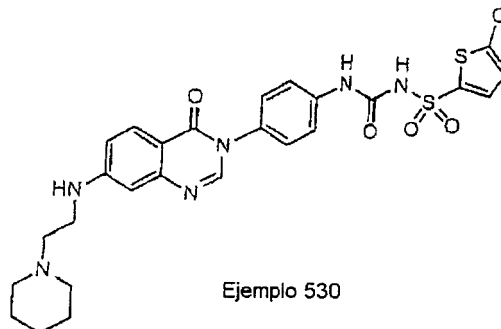
Ejemplo 527



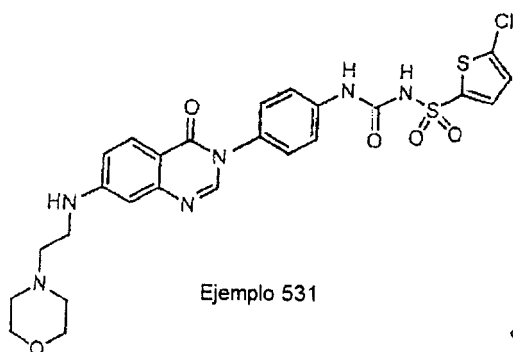
Ejemplo 528



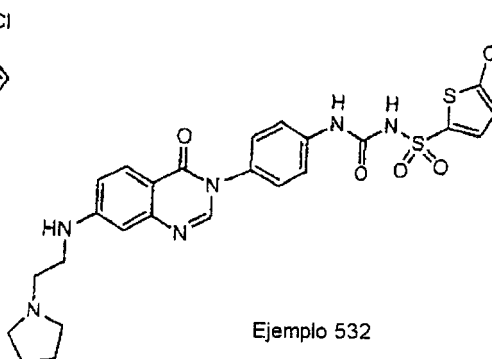
Ejemplo 529



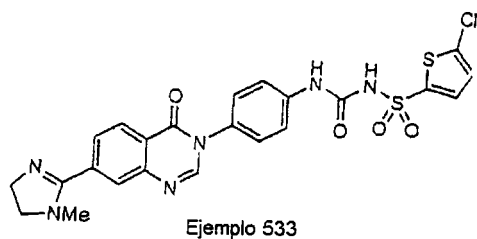
Ejemplo 530



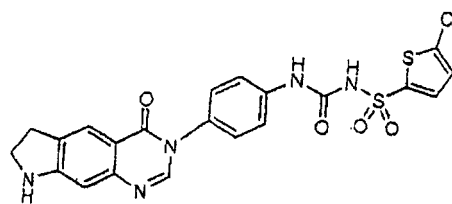
Ejemplo 531



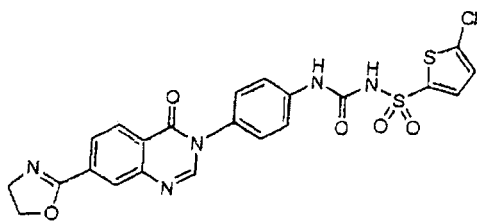
Ejemplo 532



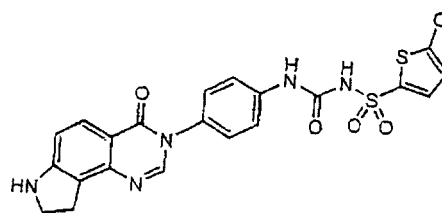
Ejemplo 533



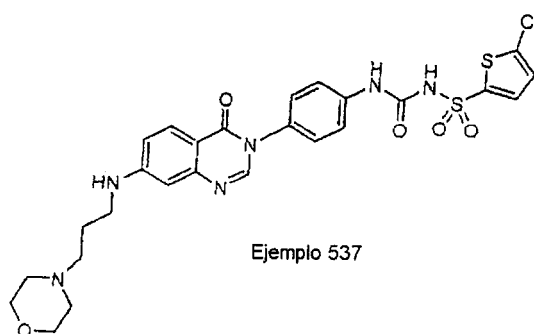
Ejemplo 534



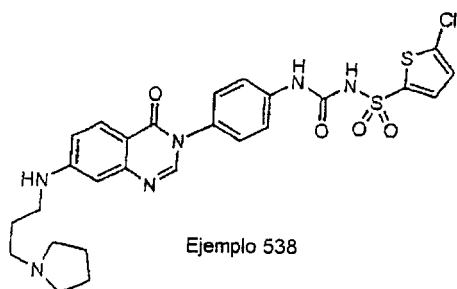
Ejemplo 535



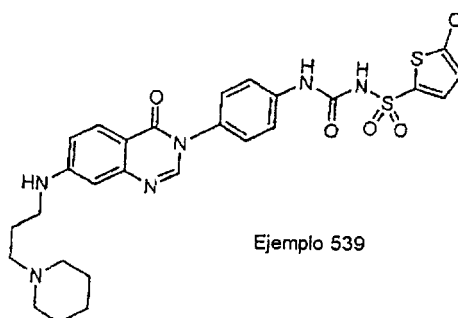
Ejemplo 536



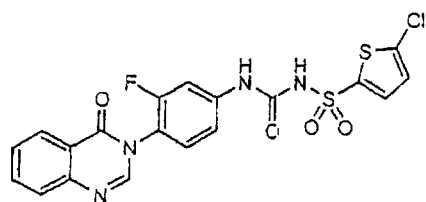
Ejemplo 537



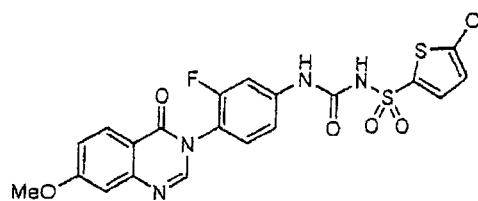
Ejemplo 538



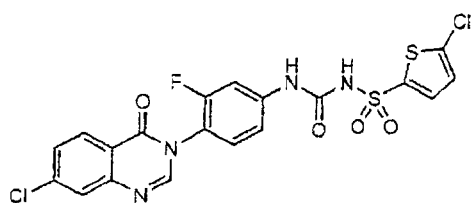
Ejemplo 539



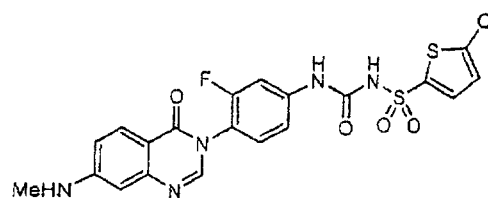
Ejemplo 540



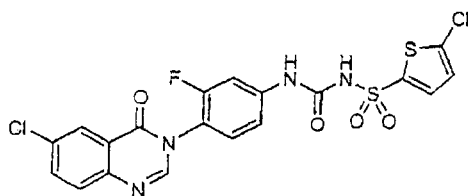
Ejemplo 541



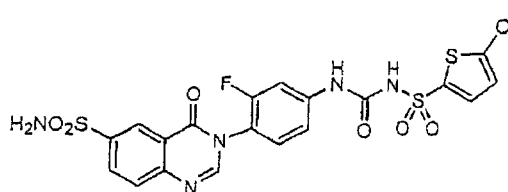
Ejemplo 542



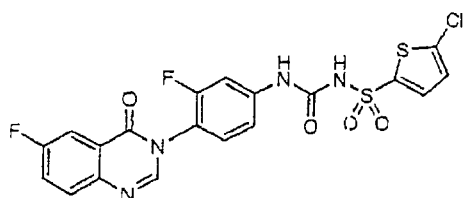
Ejemplo 543



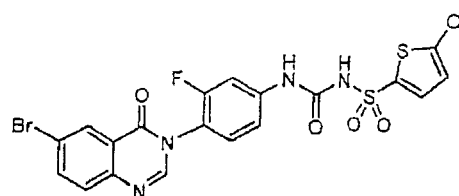
Ejemplo 544



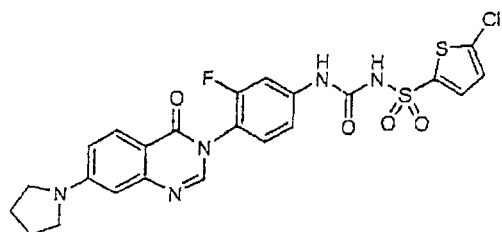
Ejemplo 545



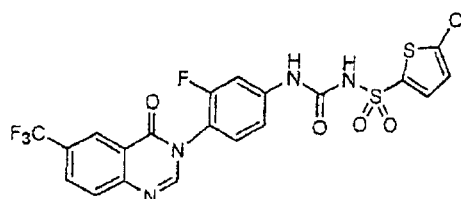
Ejemplo 546



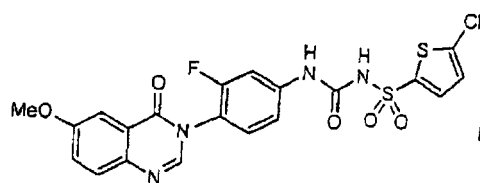
Ejemplo 547



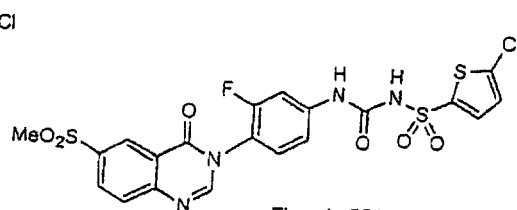
Ejemplo 548



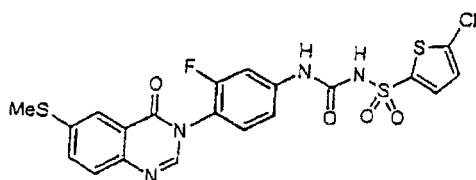
Ejemplo 549



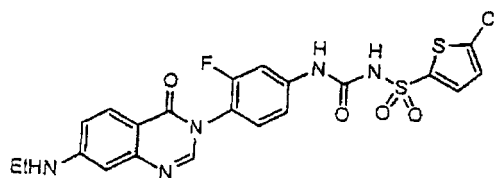
Ejemplo 550



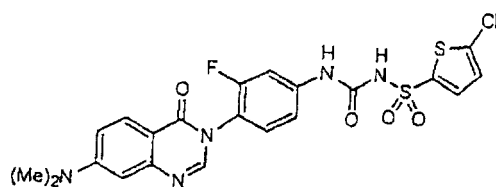
Ejemplo 551



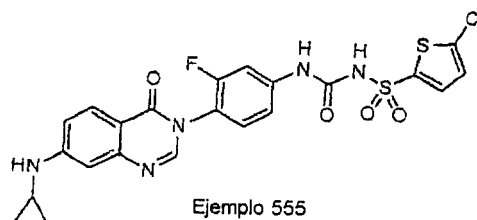
Ejemplo 552



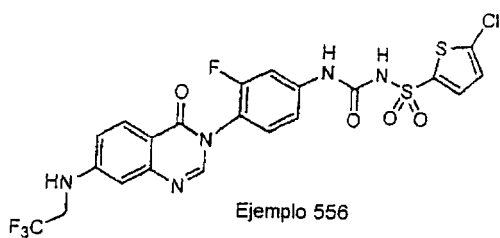
Ejemplo 553



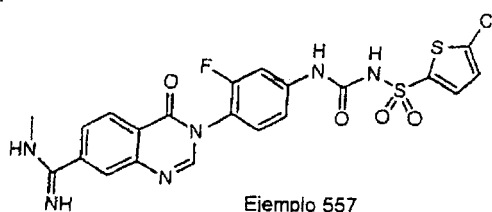
Ejemplo 554



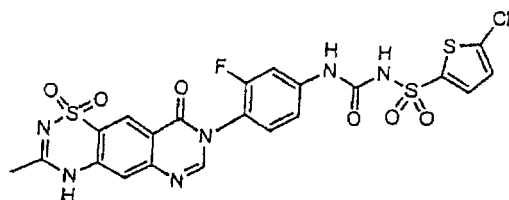
Ejemplo 555



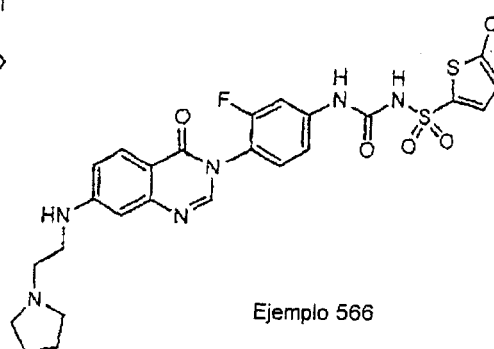
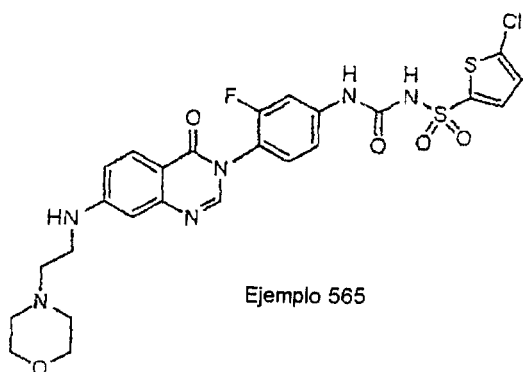
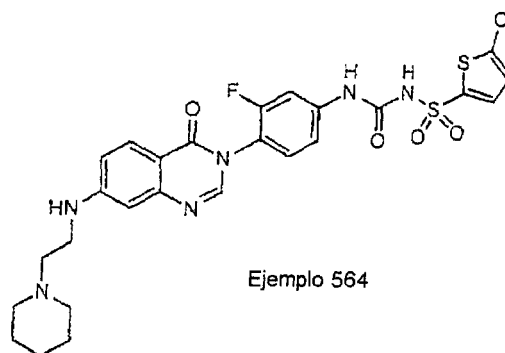
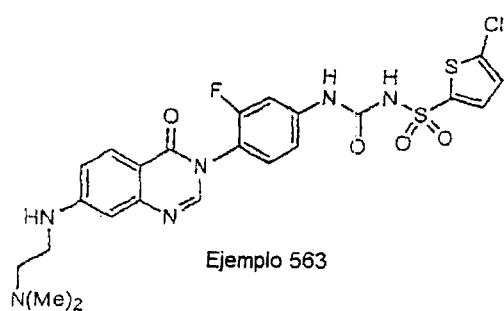
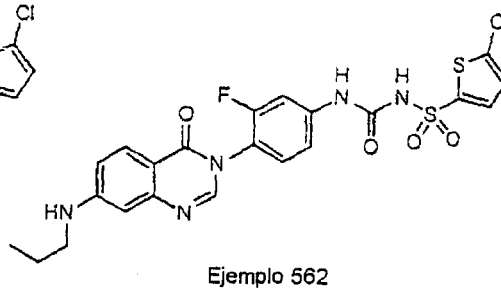
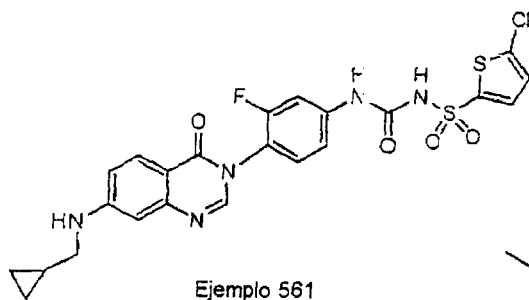
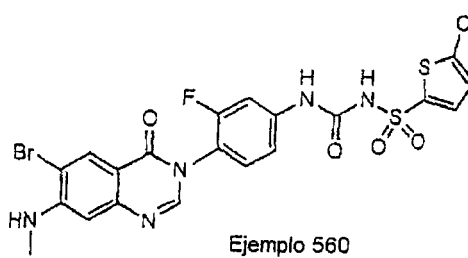
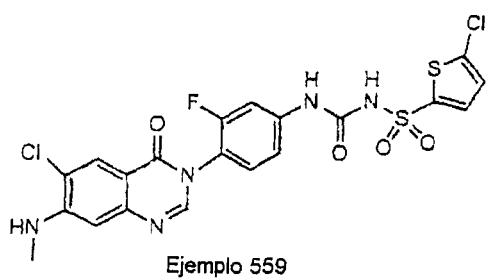
Ejemplo 556

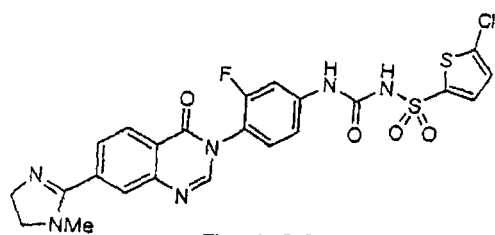


Ejemplo 557

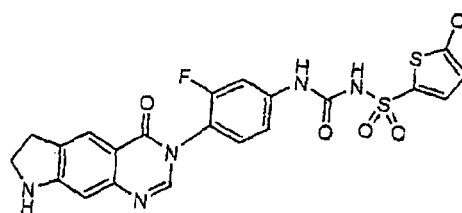


Ejemplo 558

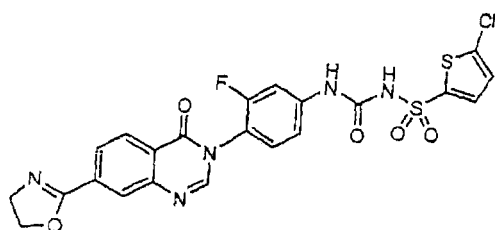




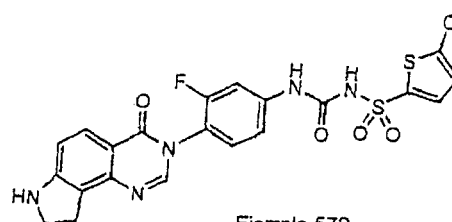
Ejemplo 567



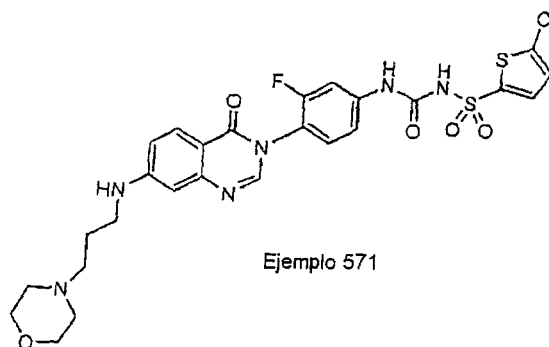
Ejemplo 568



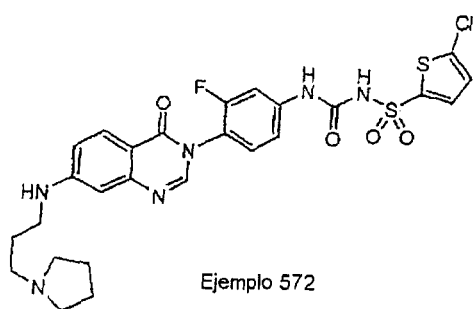
Ejemplo 569



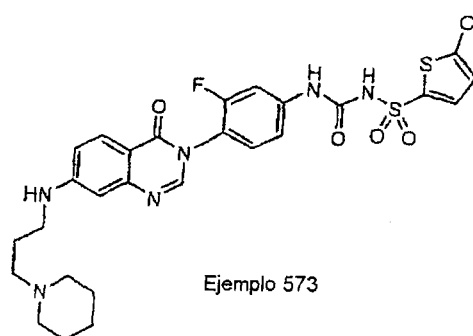
Ejemplo 570



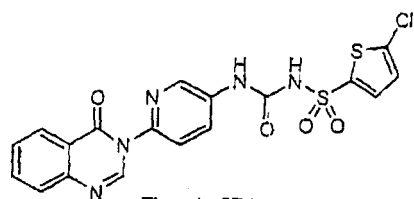
Ejemplo 571



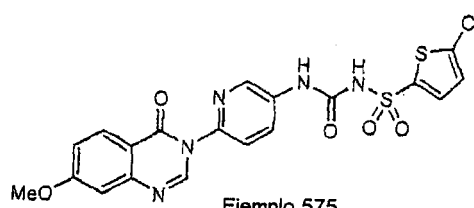
Ejemplo 572



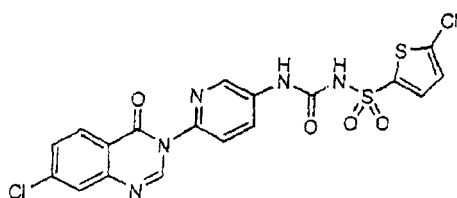
Ejemplo 573



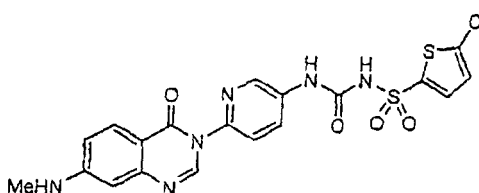
Ejemplo 574



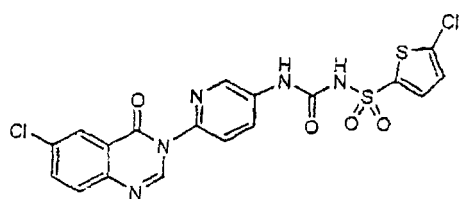
Ejemplo 575



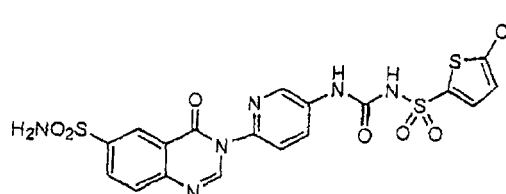
Ejemplo 576



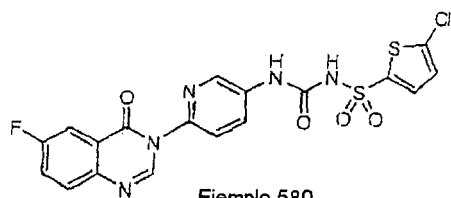
Ejemplo 577



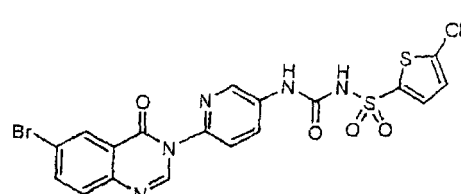
Ejemplo 578



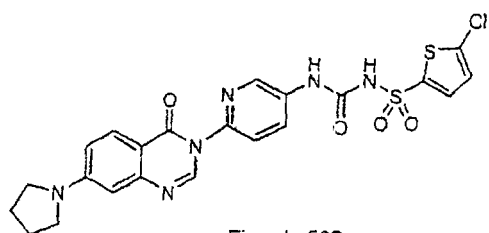
Ejemplo 579



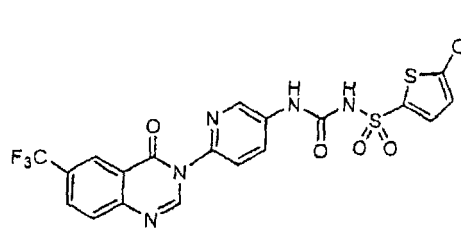
Ejemplo 580



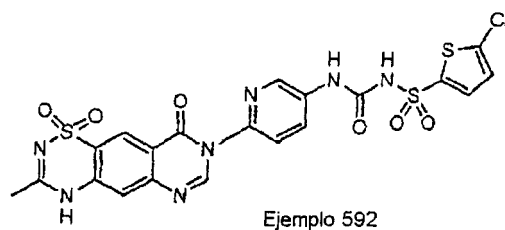
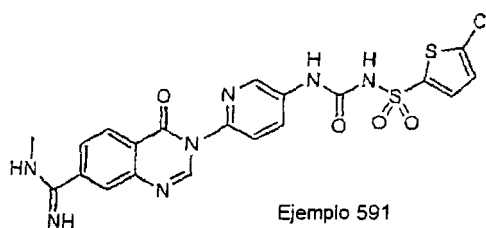
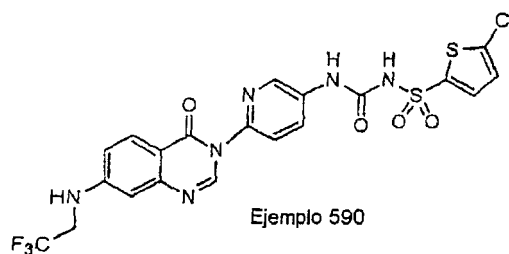
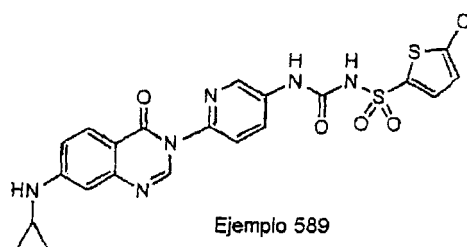
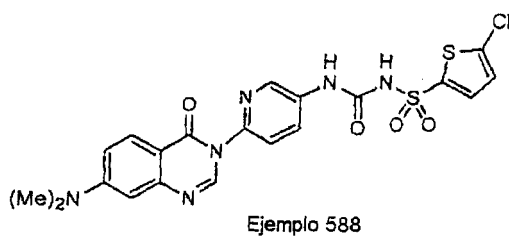
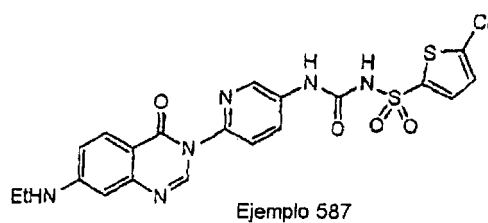
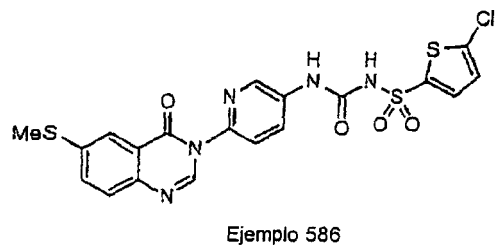
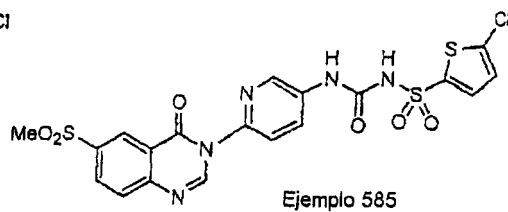
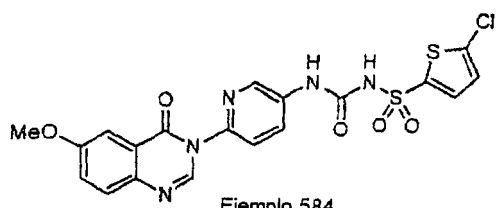
Ejemplo 581

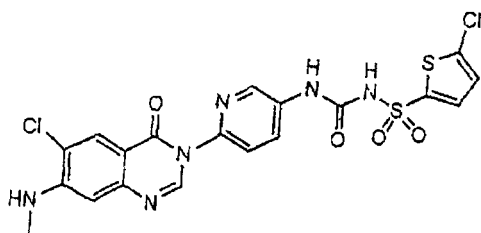


Ejemplo 582

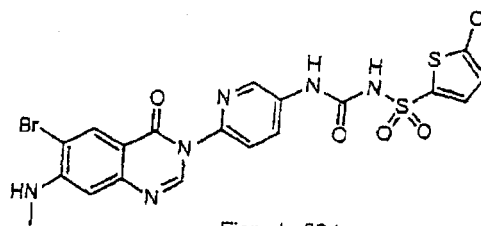


Ejemplo 583

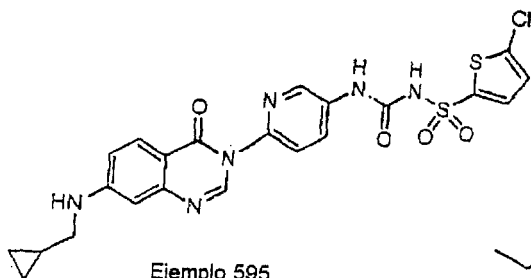




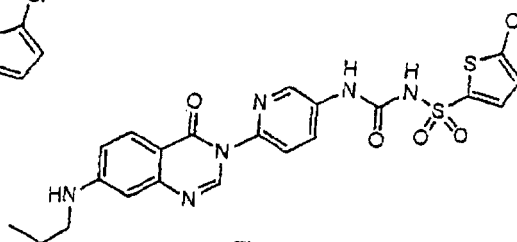
Ejemplo 593



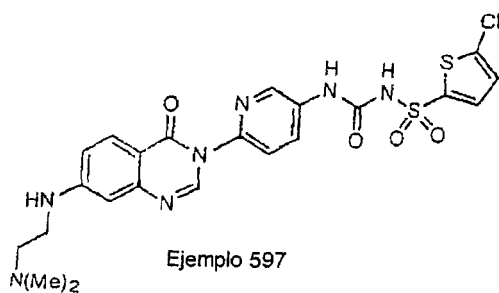
Ejemplo 594



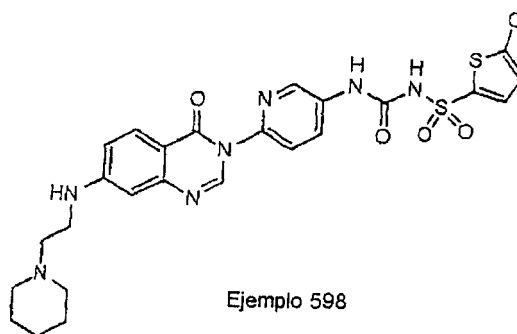
Ejemplo 595



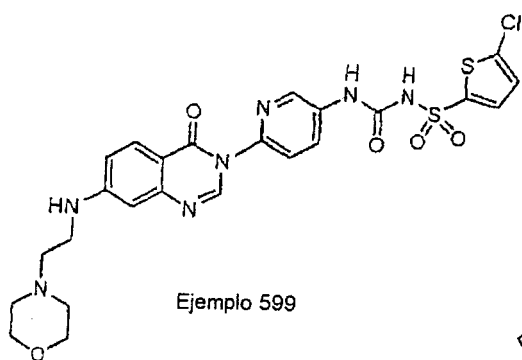
Ejemplo 596



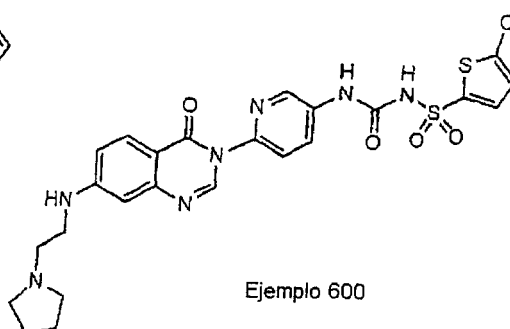
Ejemplo 597



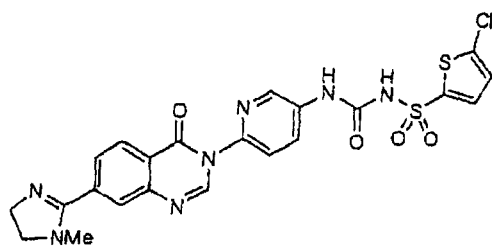
Ejemplo 598



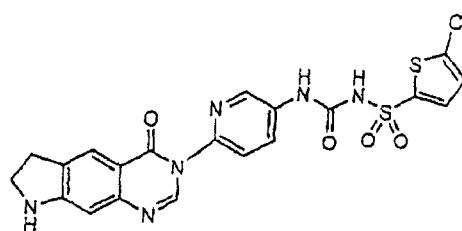
Ejemplo 599



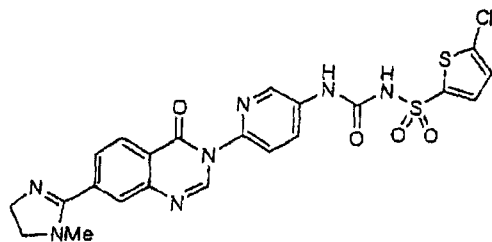
Ejemplo 600



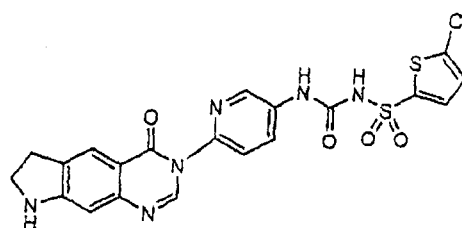
Ejemplo 601



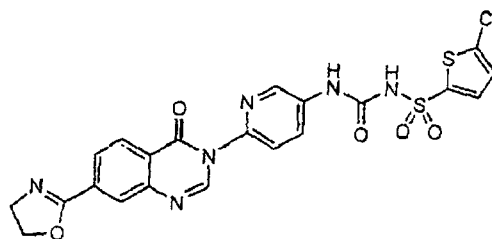
Ejemplo 602



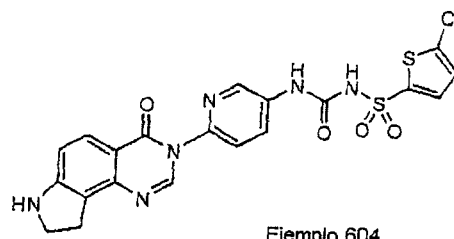
Ejemplo 601



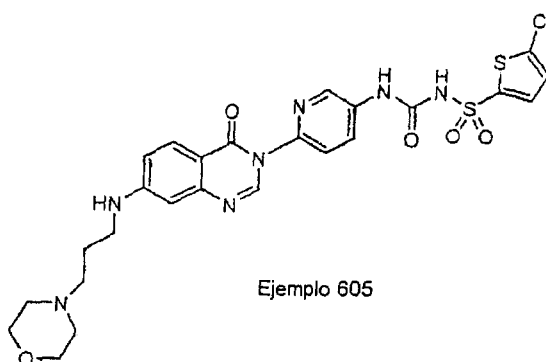
Ejemplo 602



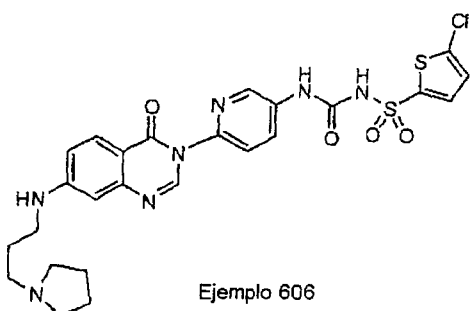
Ejemplo 603



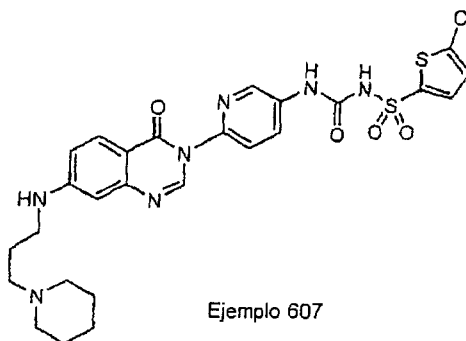
Ejemplo 604



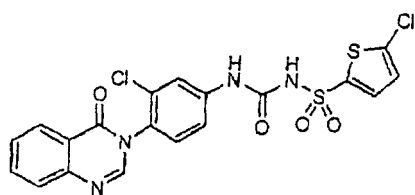
Ejemplo 605



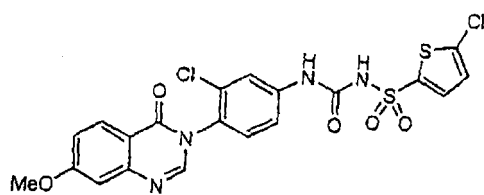
Ejemplo 606



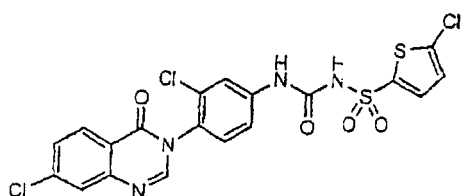
Ejemplo 607



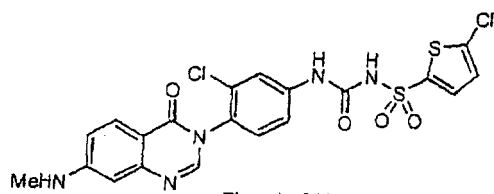
Ejemplo 608



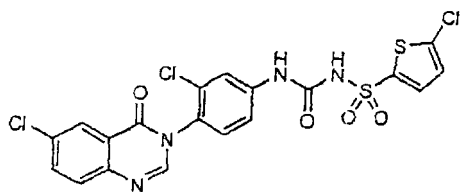
Ejemplo 609



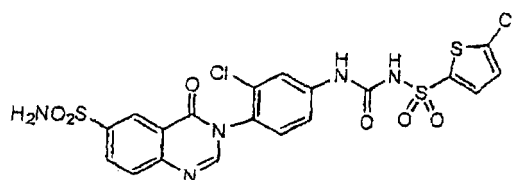
Ejemplo 610



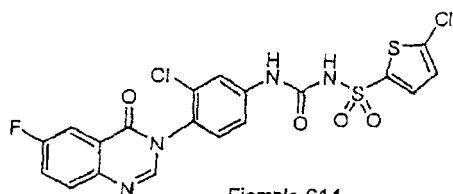
Ejemplo 611



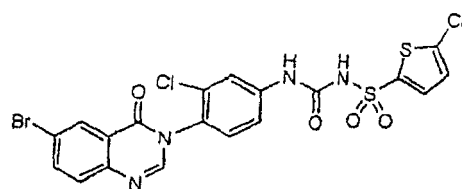
Ejemplo 612



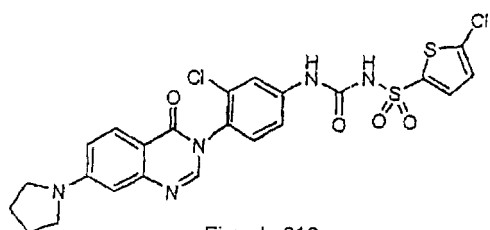
Ejemplo 613



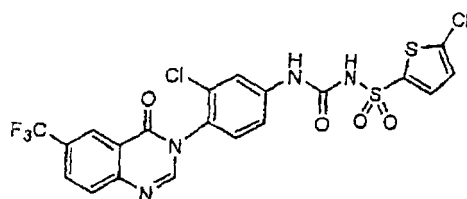
Ejemplo 614



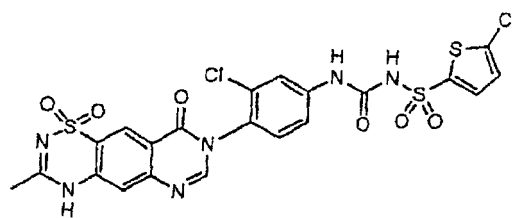
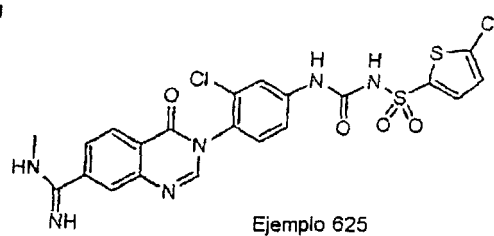
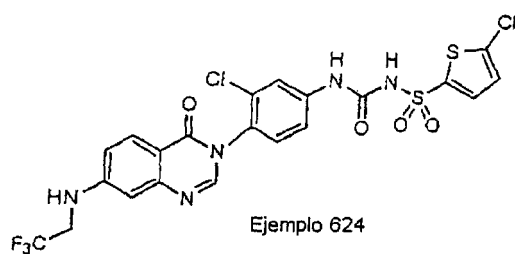
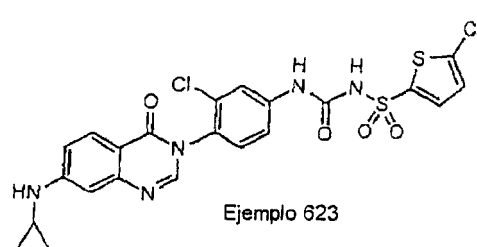
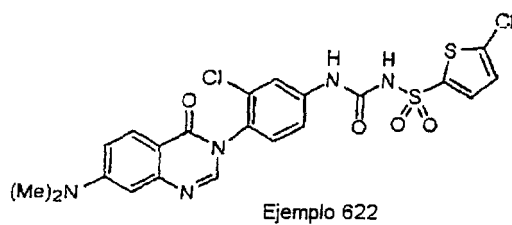
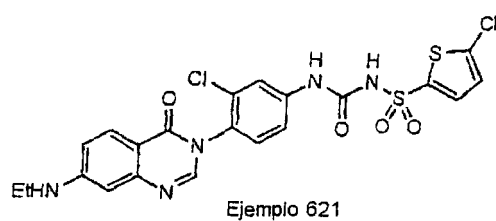
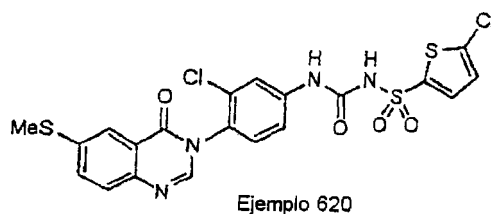
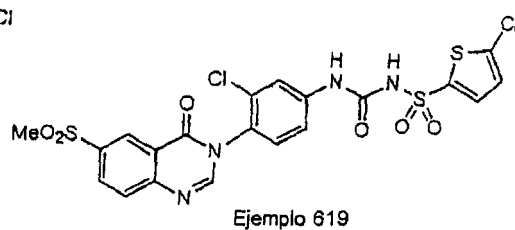
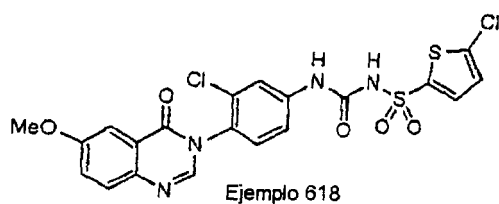
Ejemplo 615

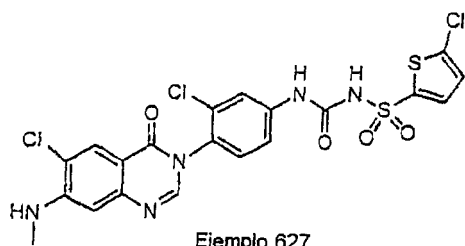


Ejemplo 616

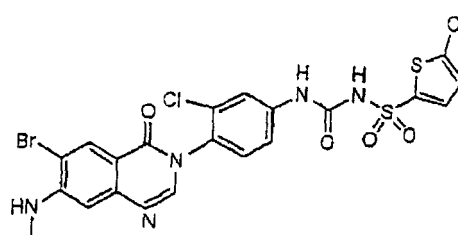


Ejemplo 617

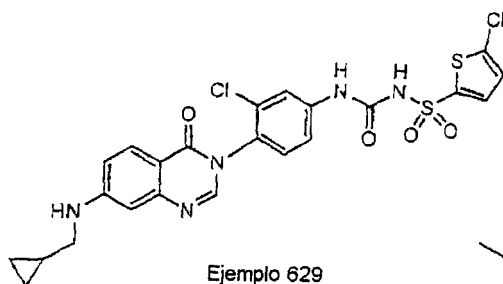




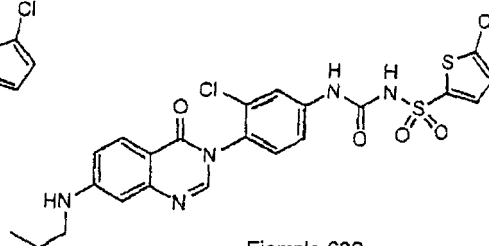
Ejemplo 627



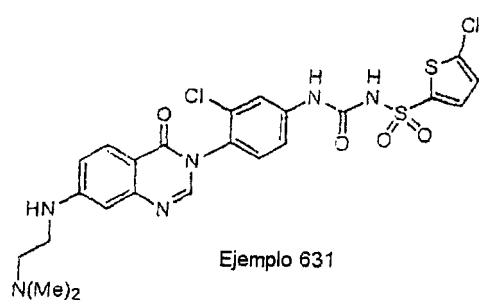
Ejemplo 628



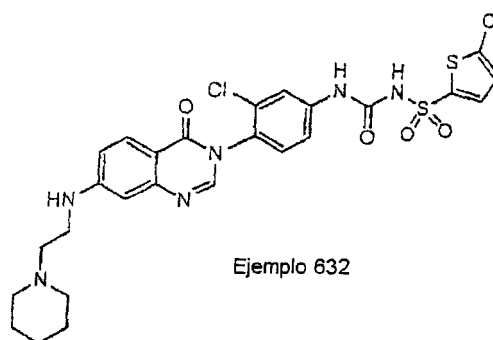
Ejemplo 629



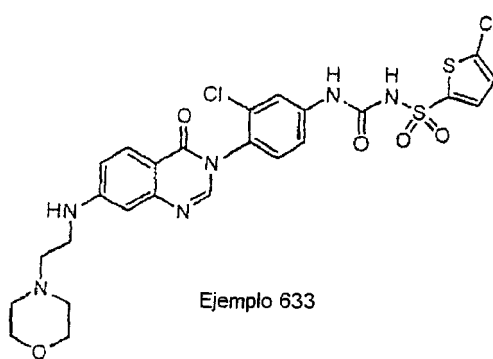
Ejemplo 630



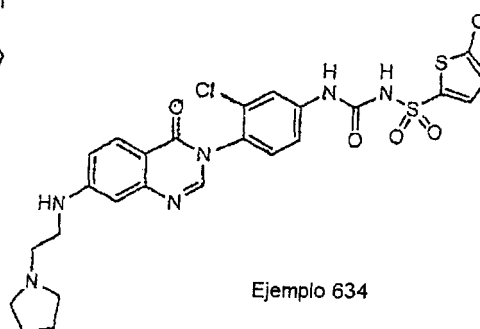
Ejemplo 631



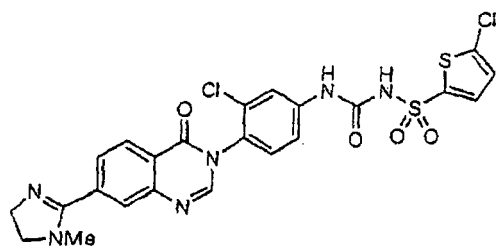
Ejemplo 632



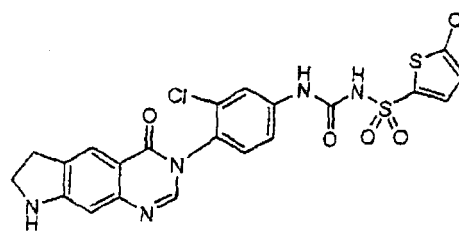
Ejemplo 633



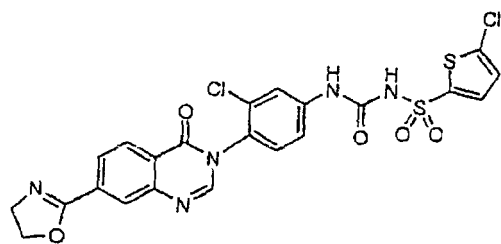
Ejemplo 634



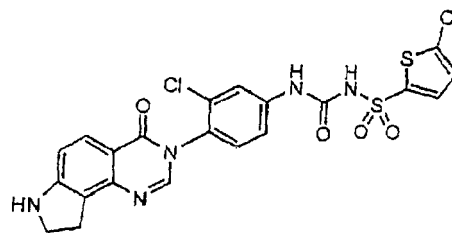
Ejemplo 635



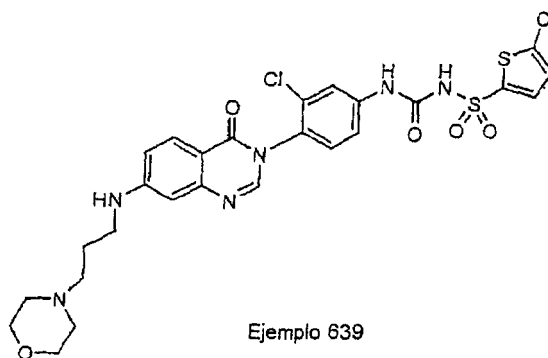
Ejemplo 636



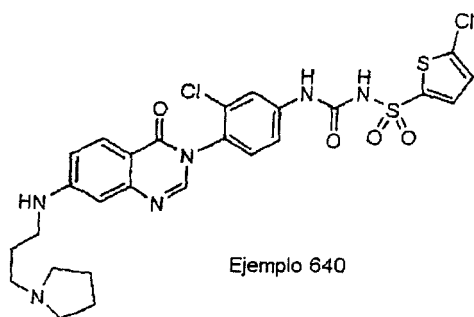
Ejemplo 637



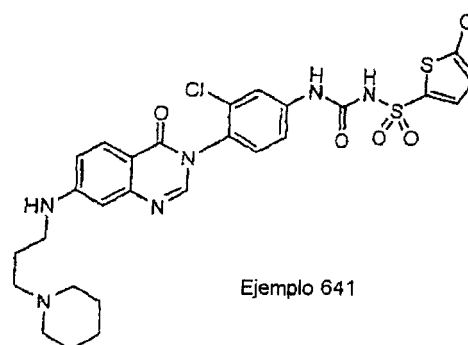
Ejemplo 638



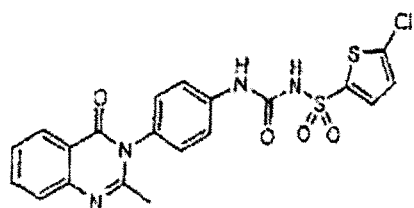
Ejemplo 639



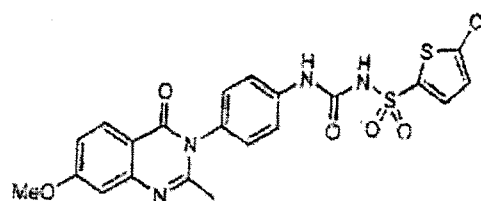
Ejemplo 640



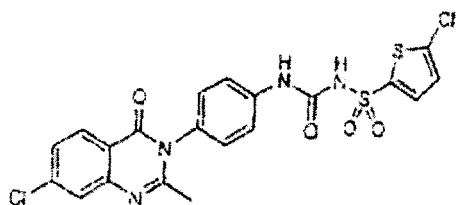
Ejemplo 641



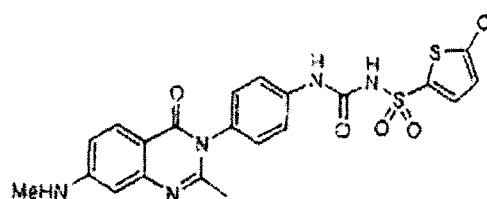
Ejemplo 642



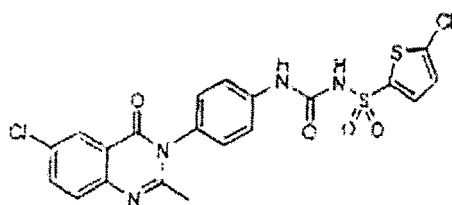
Ejemplo 643



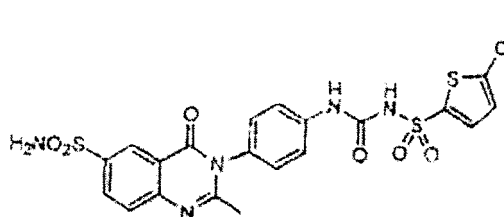
Ejemplo 644



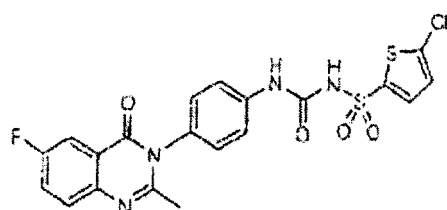
Ejemplo 645



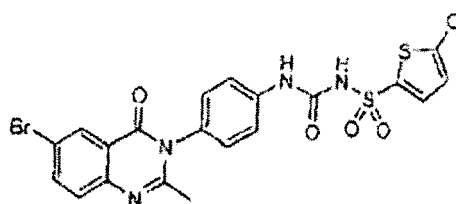
Ejemplo 646



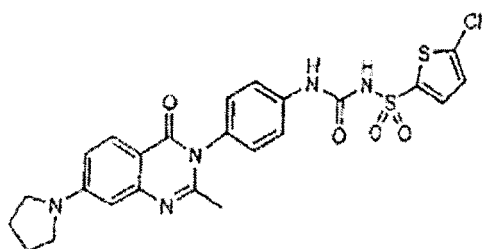
Ejemplo 647



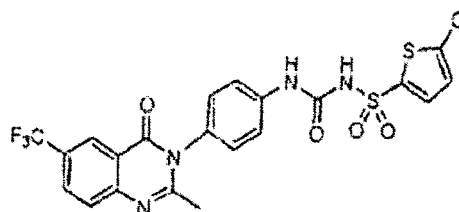
Ejemplo 648



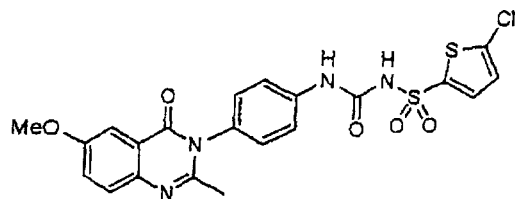
Ejemplo 649



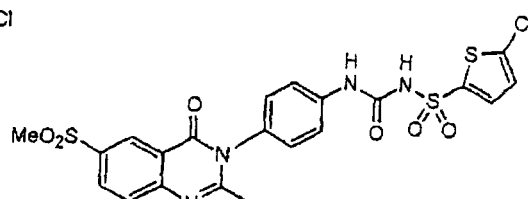
Ejemplo 650



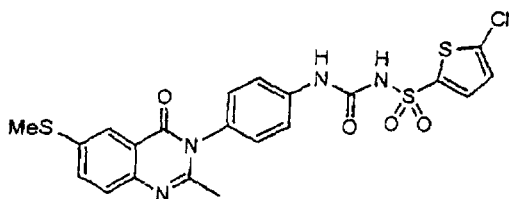
Ejemplo 651



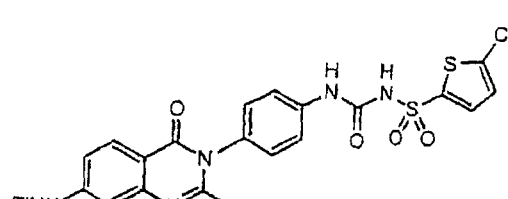
Ejemplo 652



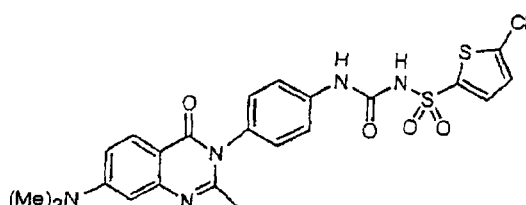
Ejemplo 653



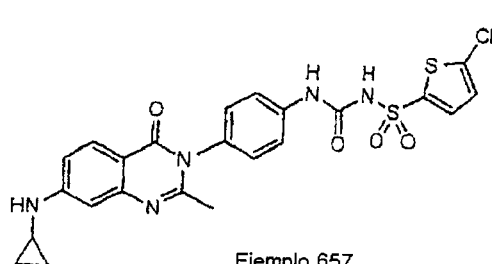
Ejemplo 654



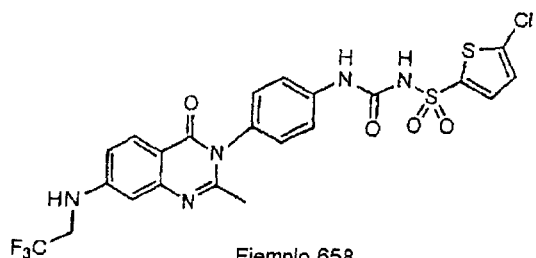
Ejemplo 655



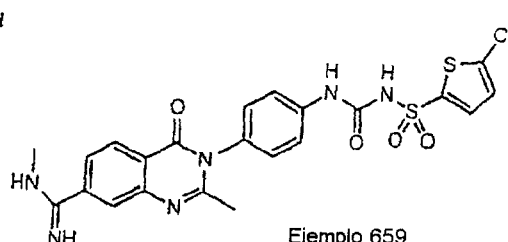
Ejemplo 656



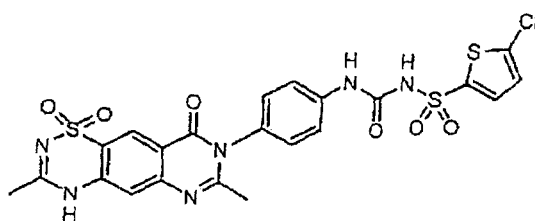
Ejemplo 657



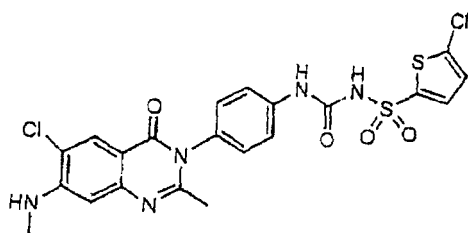
Ejemplo 658



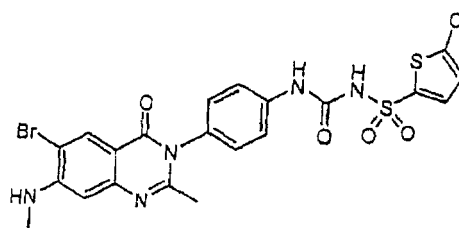
Ejemplo 659



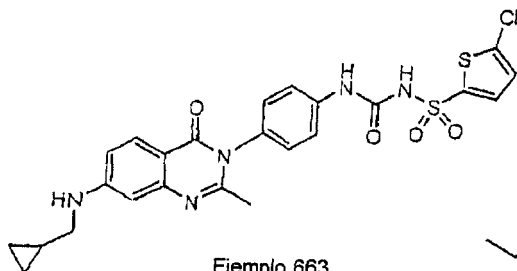
Ejemplo 660



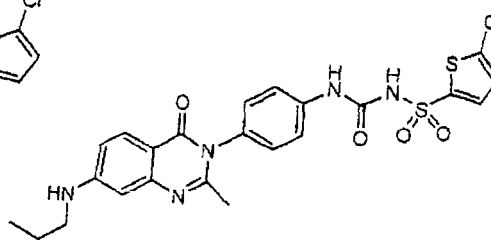
Ejemplo 661



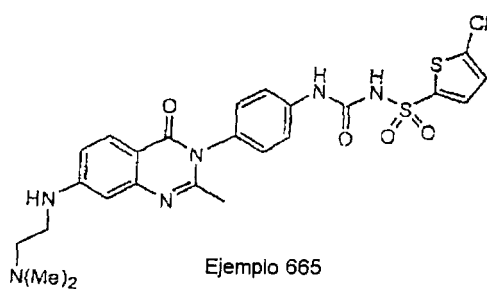
Ejemplo 662



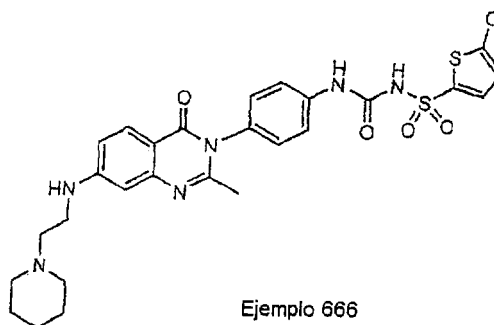
Ejemplo 663



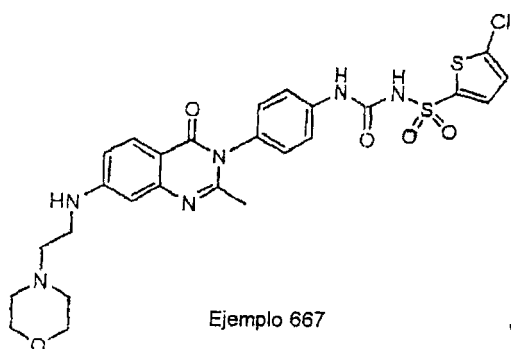
Ejemplo 664



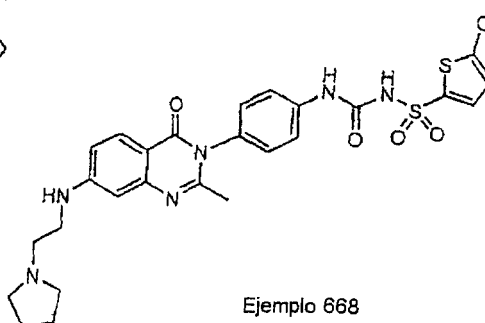
Ejemplo 665



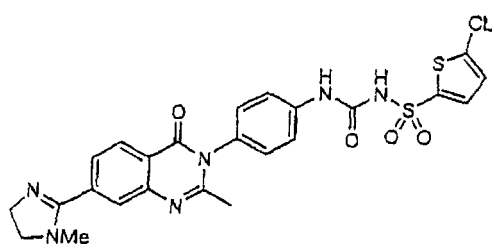
Ejemplo 666



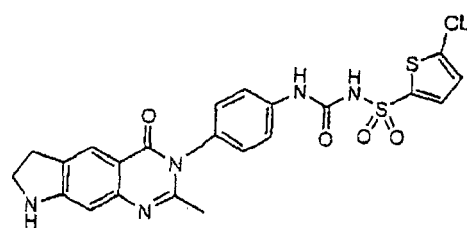
Ejemplo 667



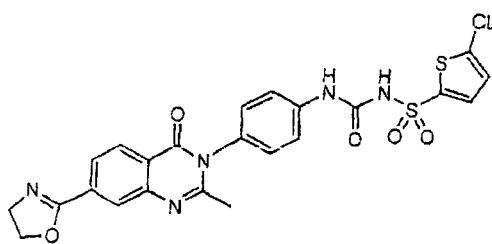
Ejemplo 668



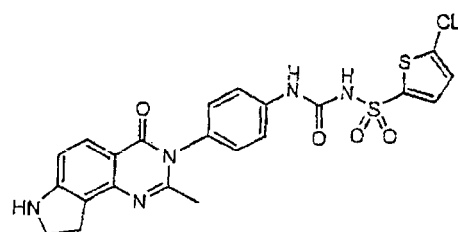
Ejemplo 669



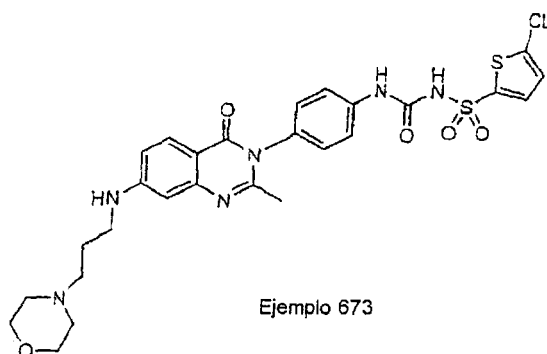
Ejemplo 670



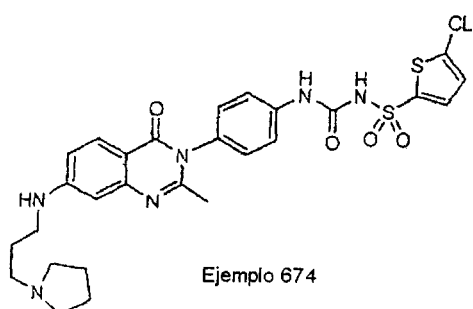
Ejemplo 671



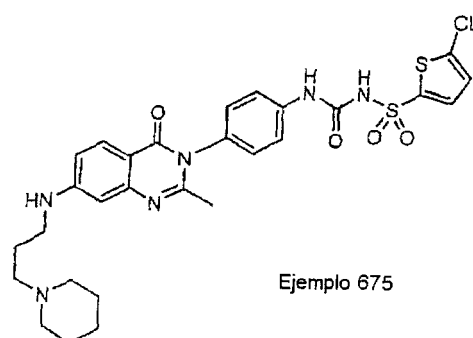
Ejemplo 672



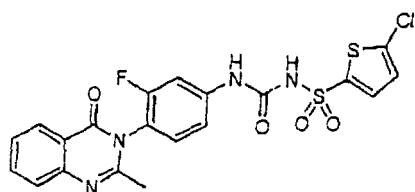
Ejemplo 673



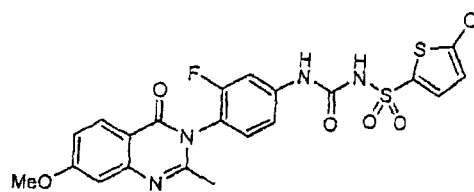
Ejemplo 674



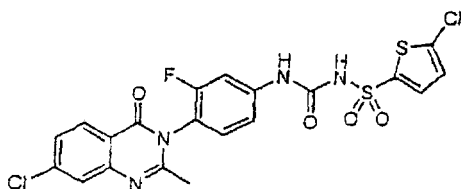
Ejemplo 675



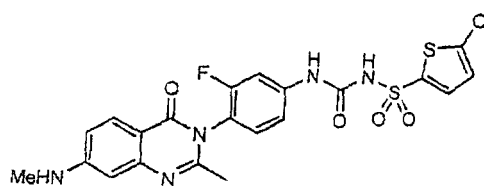
Ejemplo 676



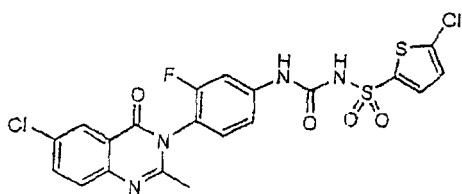
Ejemplo 677



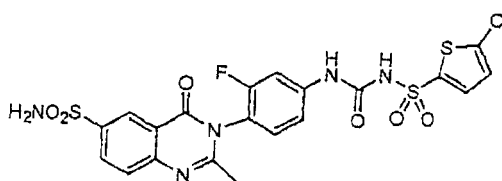
Ejemplo 678



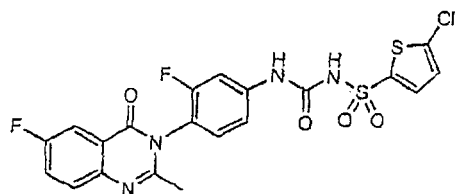
Ejemplo 679



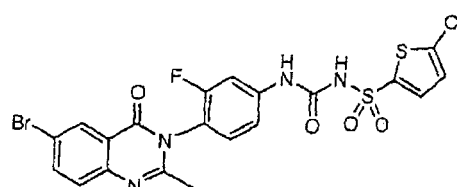
Ejemplo 680



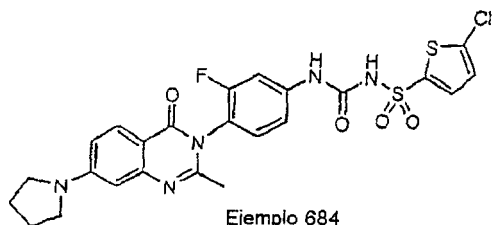
Ejemplo 681



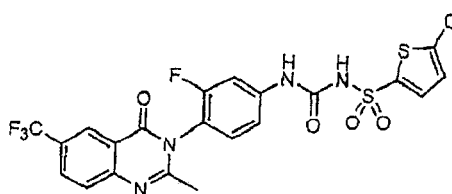
Ejemplo 682



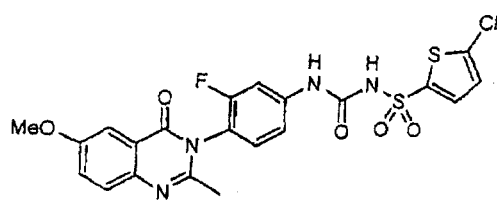
Ejemplo 683



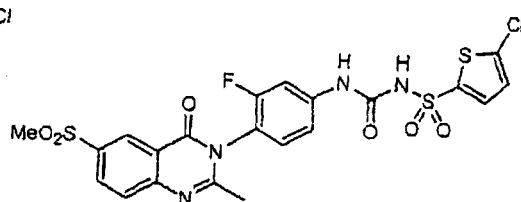
Ejemplo 684



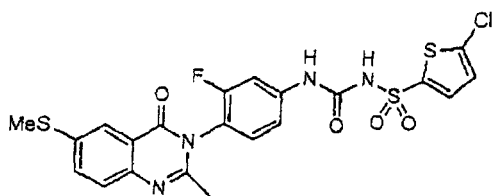
Ejemplo 685



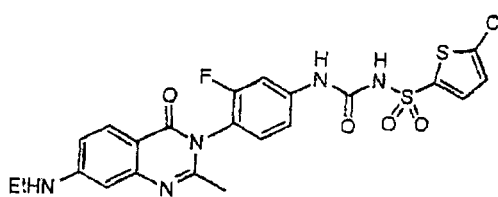
Ejemplo 686



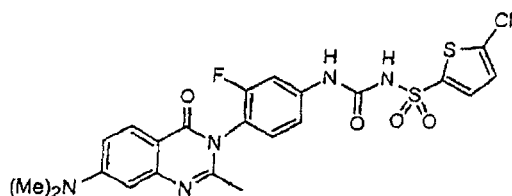
Ejemplo 687



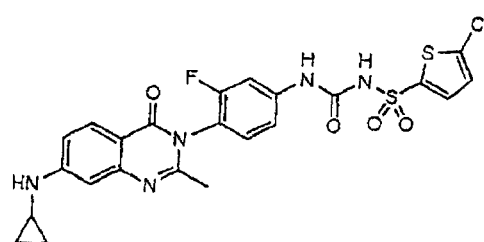
Ejemplo 688



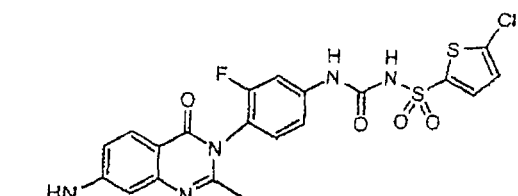
Ejemplo 689



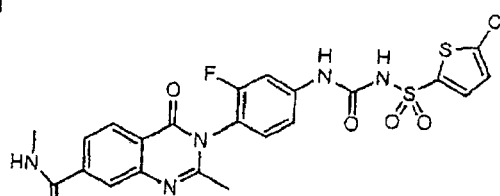
Ejemplo 690



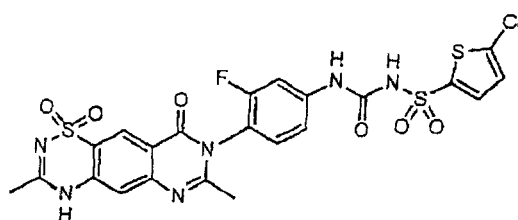
Ejemplo 691



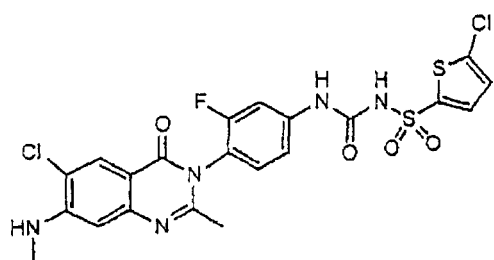
Ejemplo 692



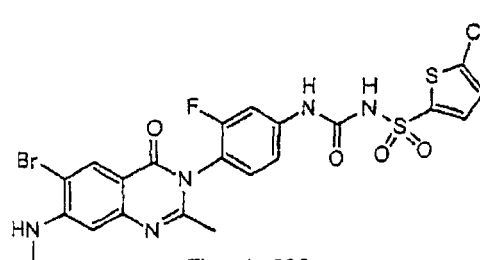
Ejemplo 693



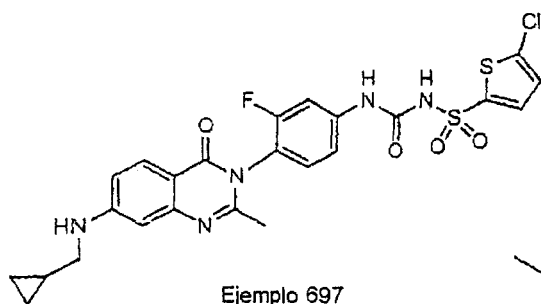
Ejemplo 694



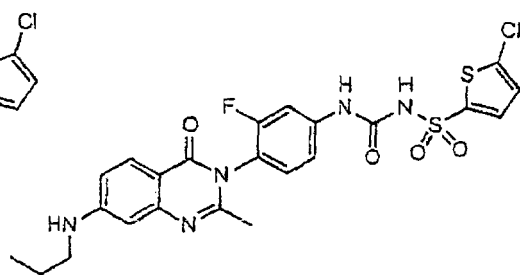
Ejemplo 695



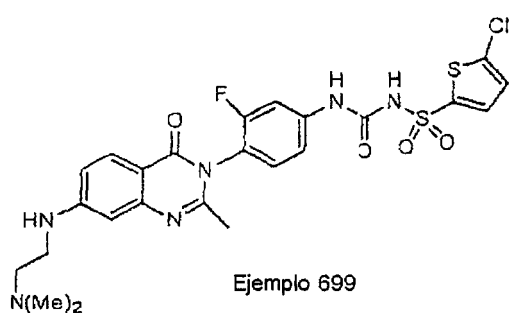
Ejemplo 696



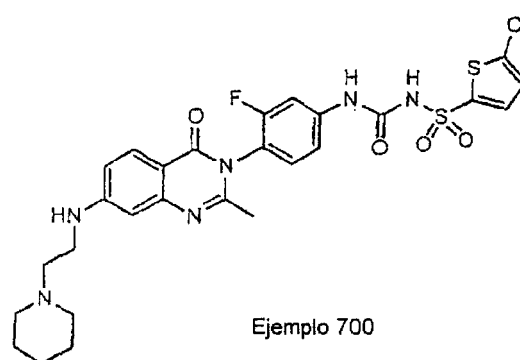
Ejemplo 697



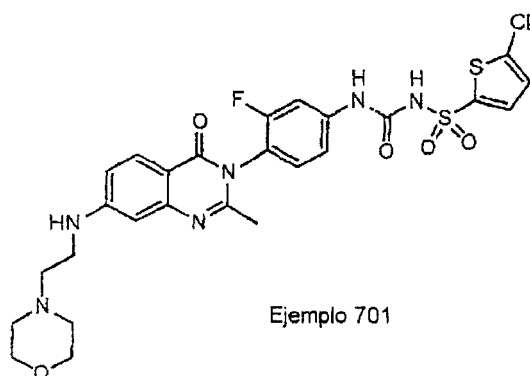
Ejemplo 698



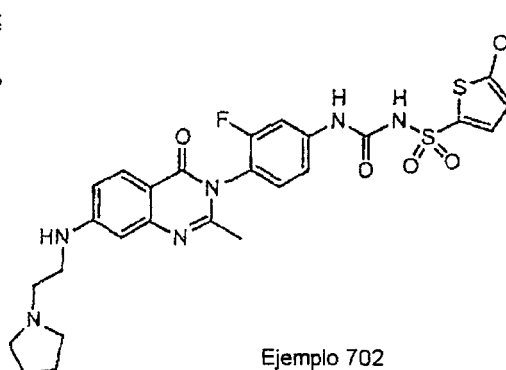
Ejemplo 699



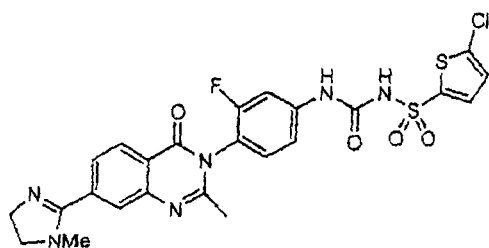
Ejemplo 700



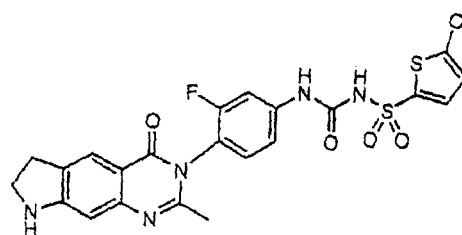
Ejemplo 701



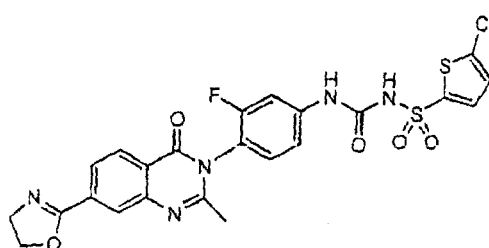
Ejemplo 702



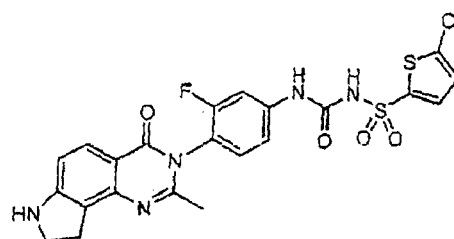
Ejemplo 703



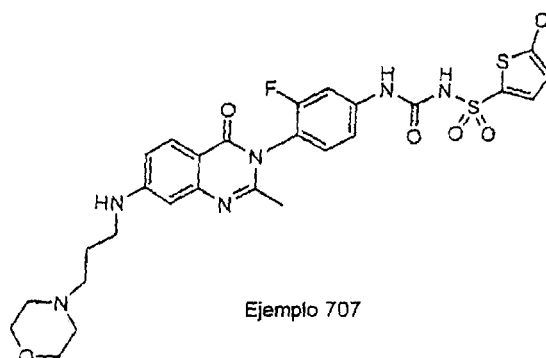
Ejemplo 704



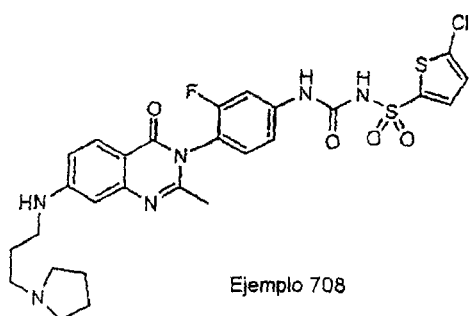
Ejemplo 705



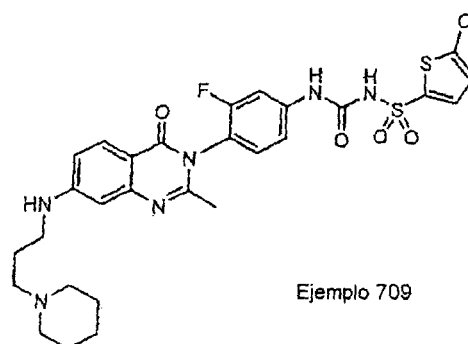
Ejemplo 706



Ejemplo 707

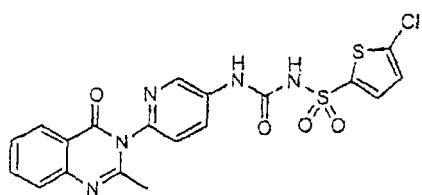


Ejemplo 708

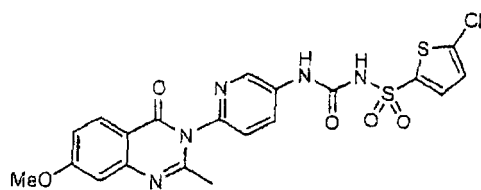


Ejemplo 709

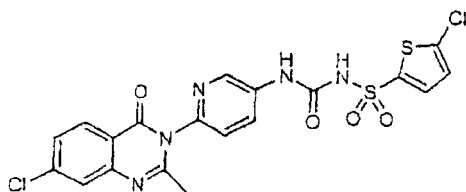
ES 2 272 742 T3



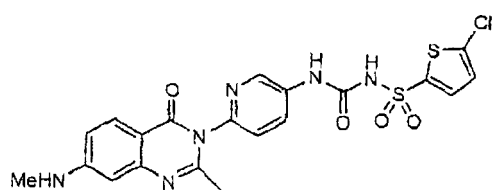
Ejemplo 710



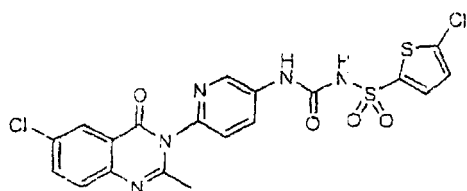
Ejemplo 711



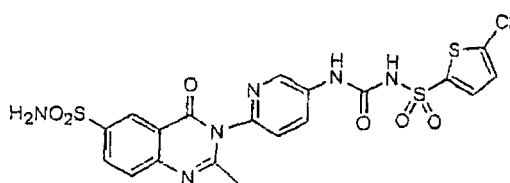
Ejemplo 712



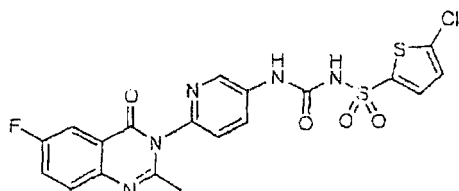
Ejemplo 713



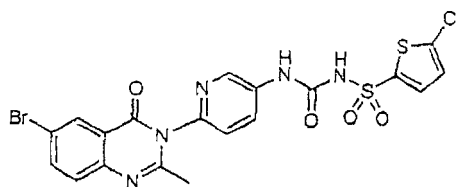
Ejemplo 714



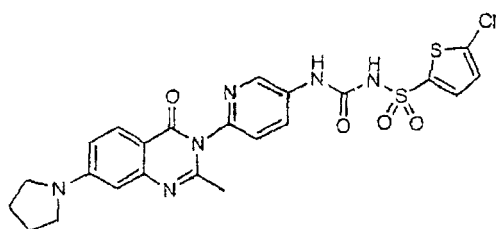
Ejemplo 715



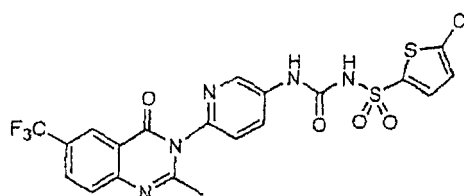
Ejemplo 716



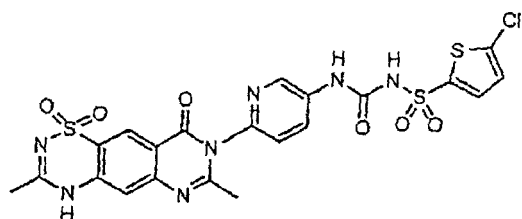
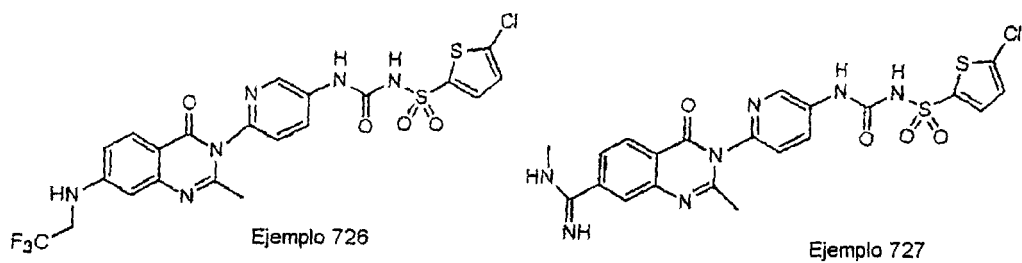
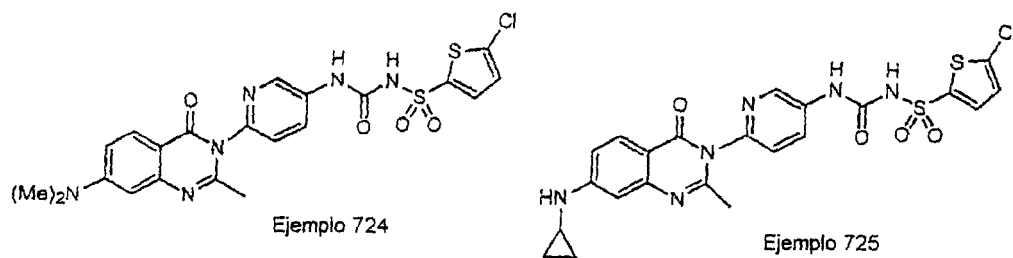
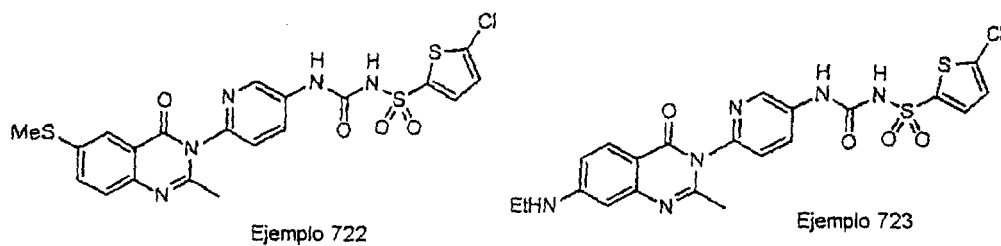
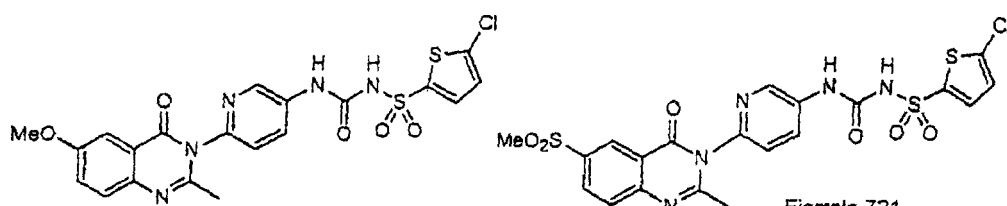
Ejemplo 717

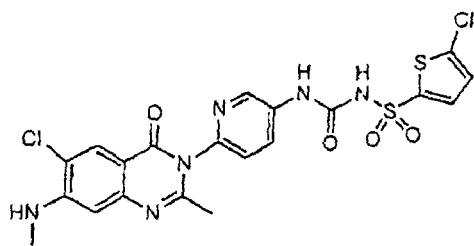


Ejemplo 718

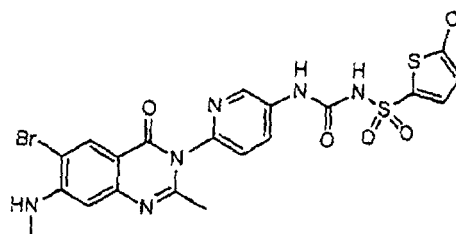


Ejemplo 719

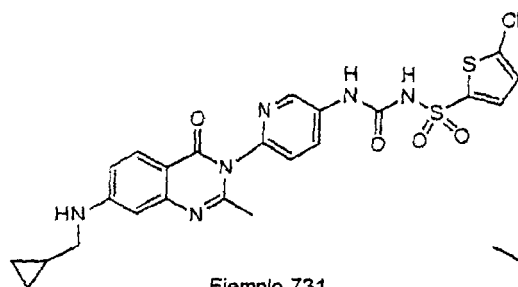




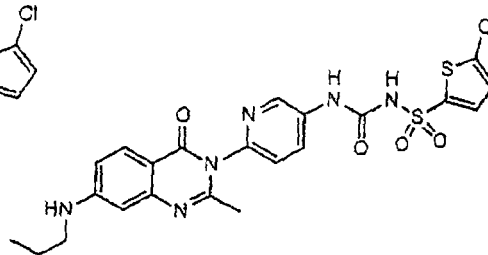
Ejemplo 729



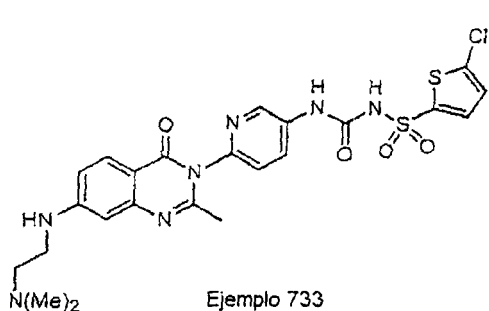
Ejemplo 730



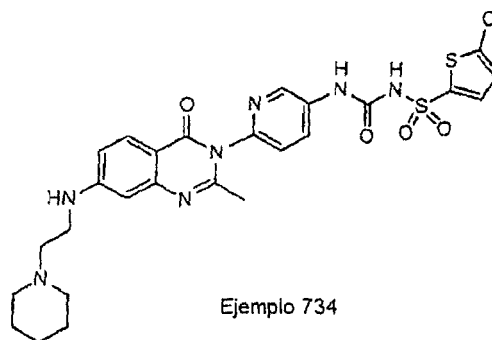
Ejemplo 731



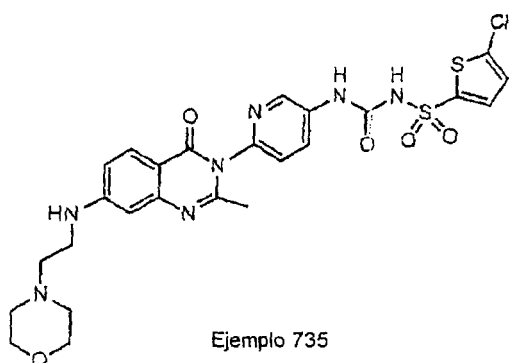
Ejemplo 732



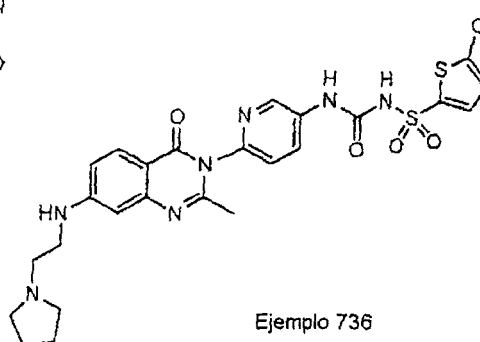
Ejemplo 733



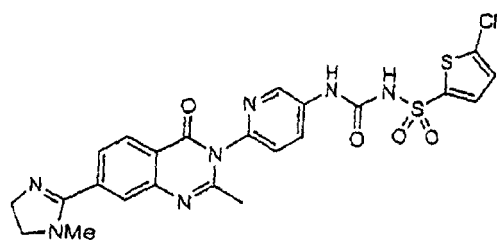
Ejemplo 734



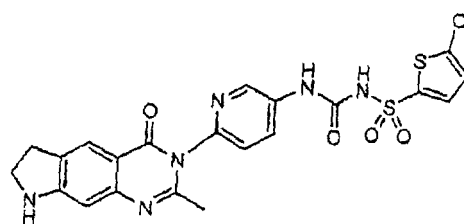
Ejemplo 735



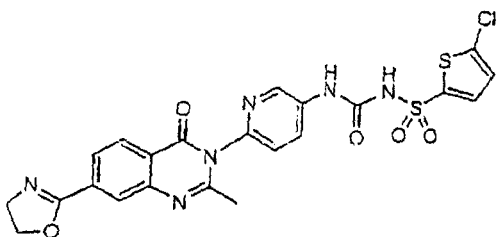
Ejemplo 736



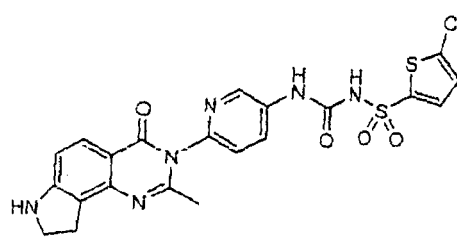
Ejemplo 737



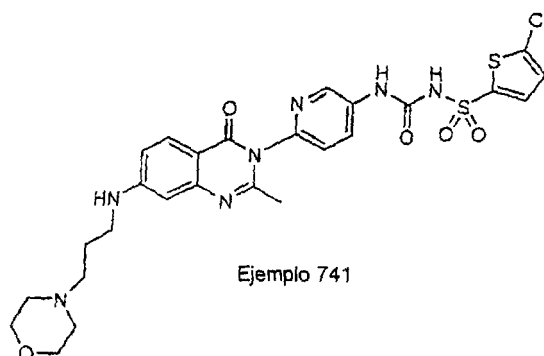
Ejemplo 738



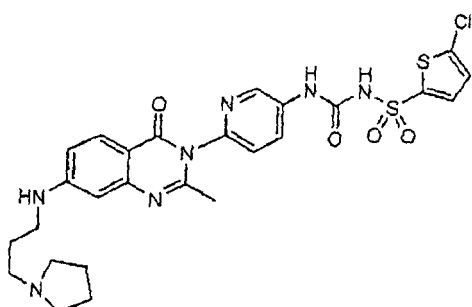
Ejemplo 739



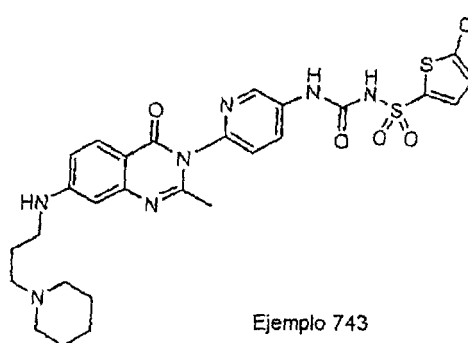
Ejemplo 740



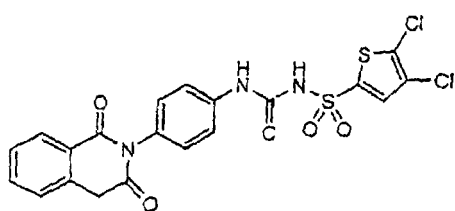
Ejemplo 741



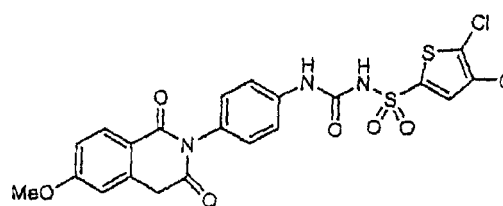
Ejemplo 742



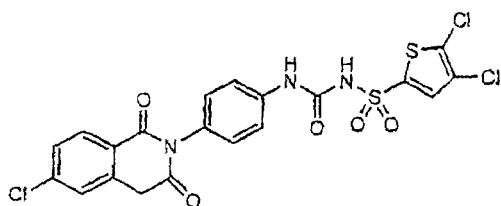
Ejemplo 743



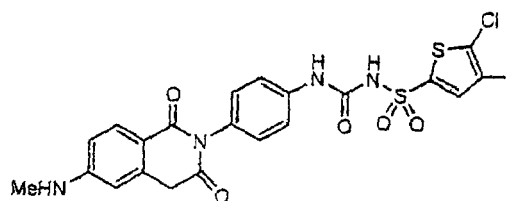
Ejemplo 744



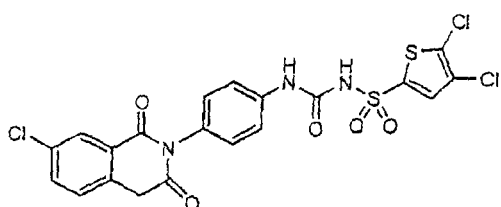
Ejemplo 745



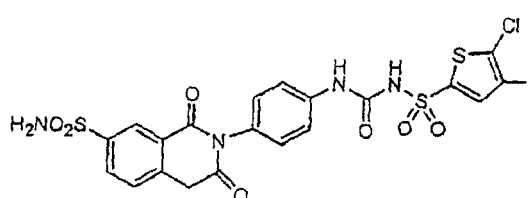
Ejemplo 746



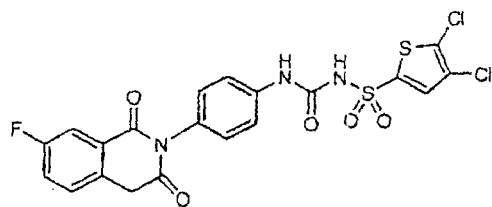
Ejemplo 747



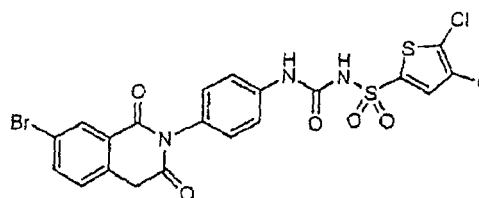
Ejemplo 748



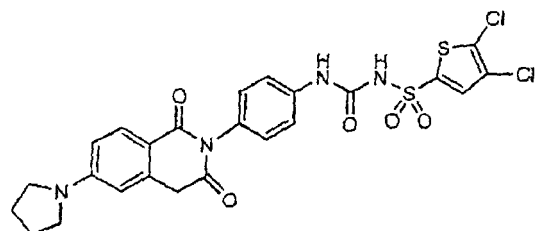
Ejemplo 749



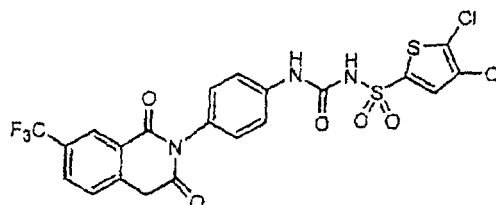
Ejemplo 750



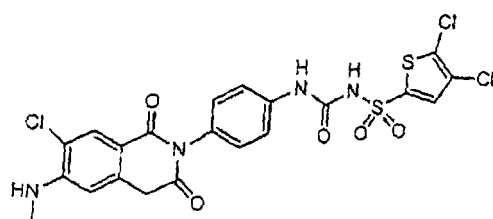
Ejemplo 751



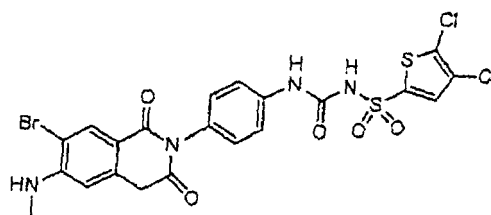
Ejemplo 752



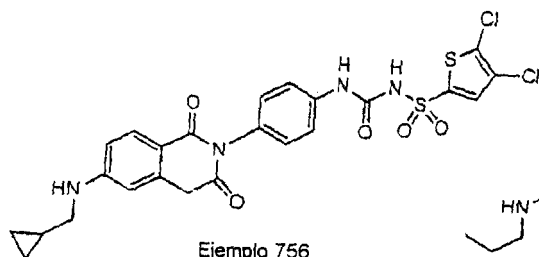
Ejemplo 753



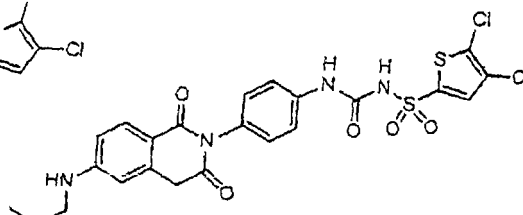
Ejemplo 754



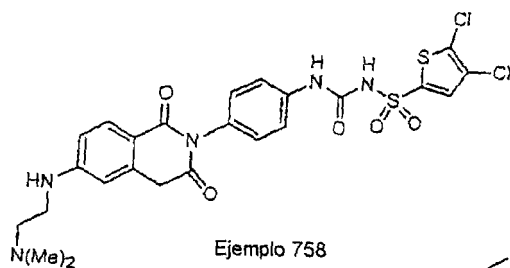
Ejemplo 755



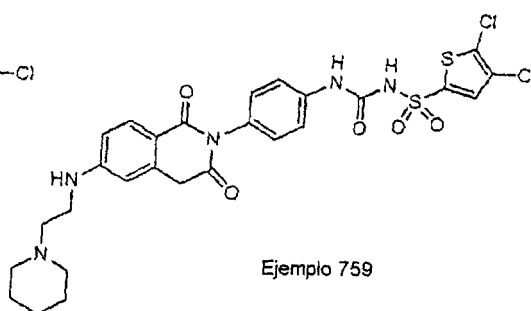
Ejemplo 756



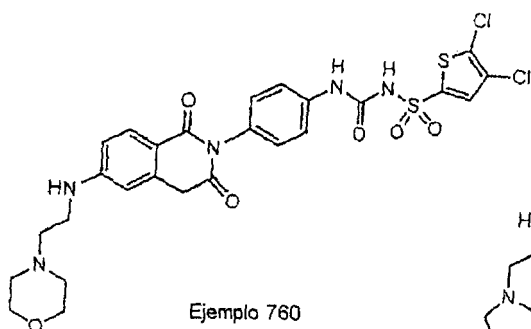
Ejemplo 757



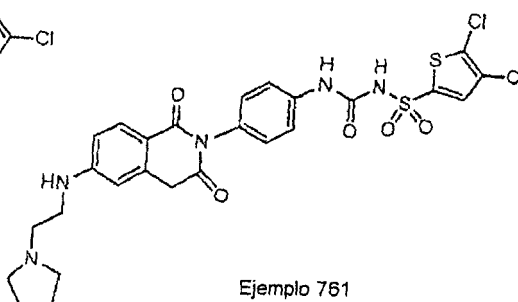
Ejemplo 758



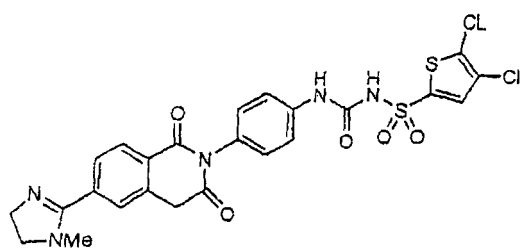
Ejemplo 759



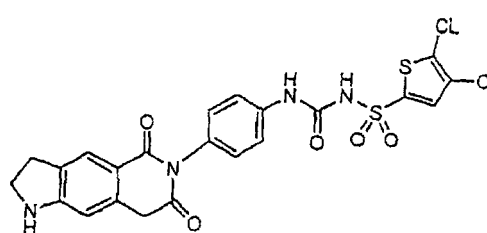
Ejemplo 760



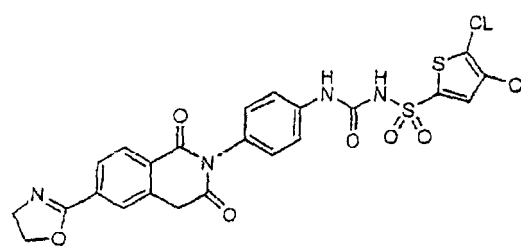
Ejemplo 761



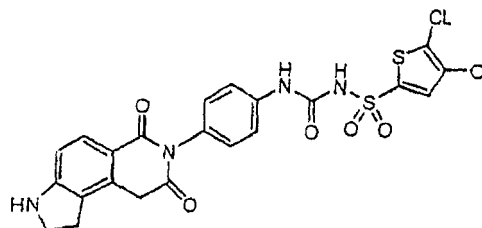
Ejemplo 762



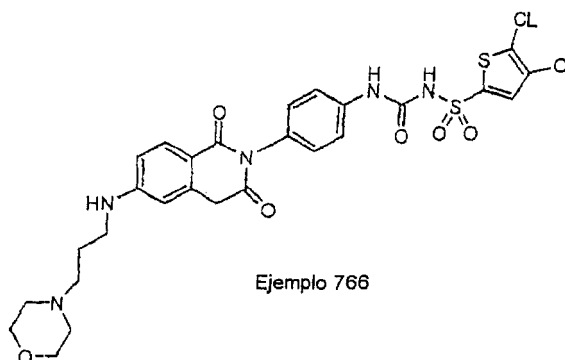
Ejemplo 763



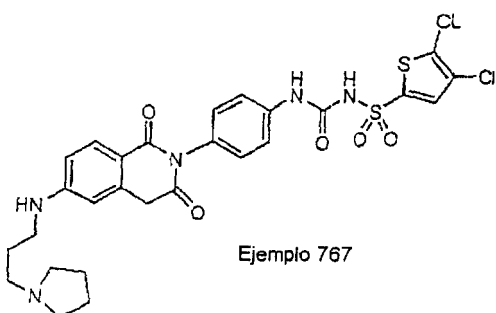
Ejemplo 764



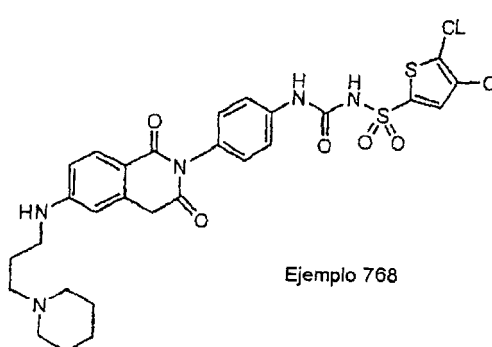
Ejemplo 765



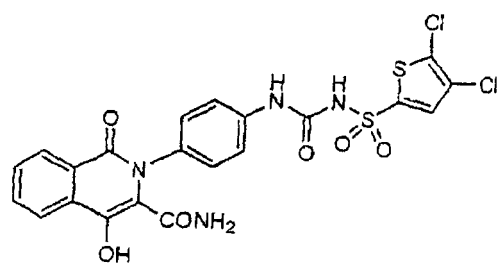
Ejemplo 766



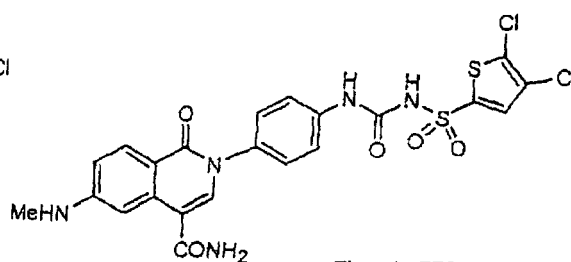
Ejemplo 767



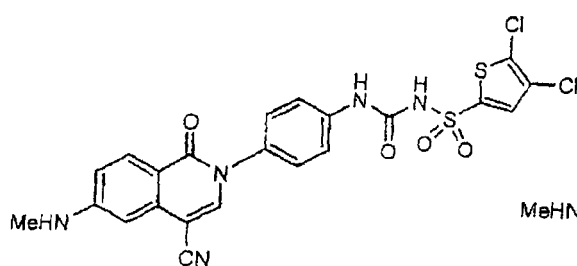
Ejemplo 768



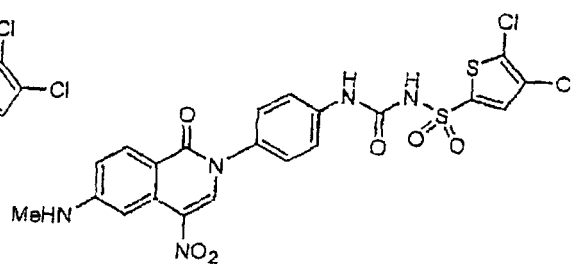
Ejemplo 769



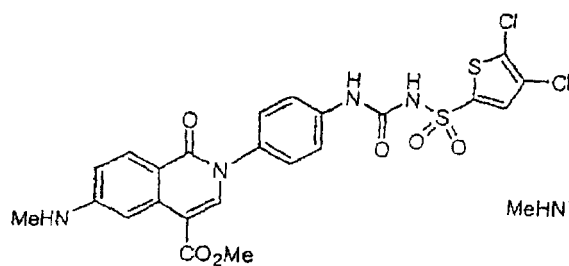
Ejemplo 770



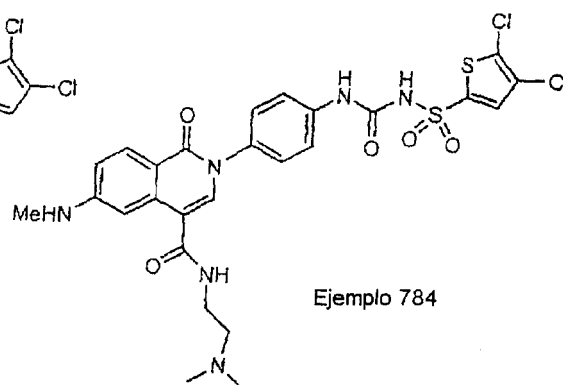
Ejemplo 781



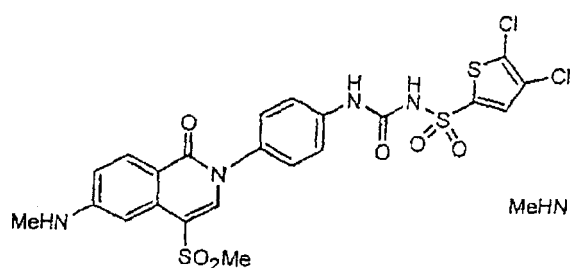
Ejemplo 782



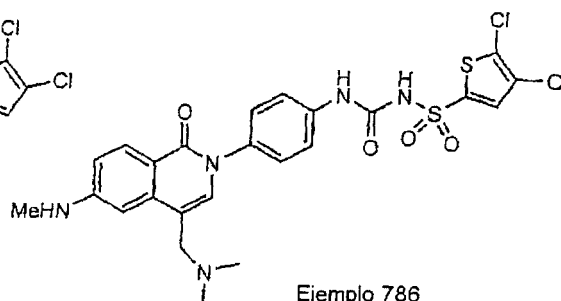
Ejemplo 783



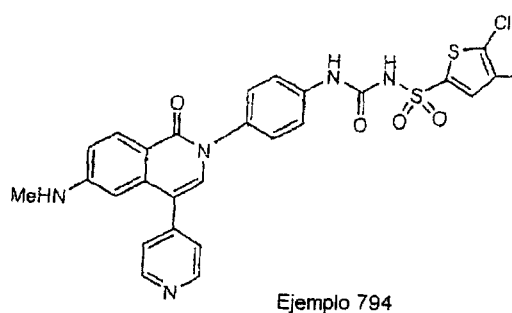
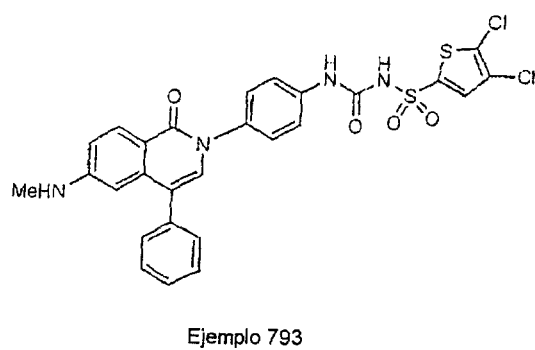
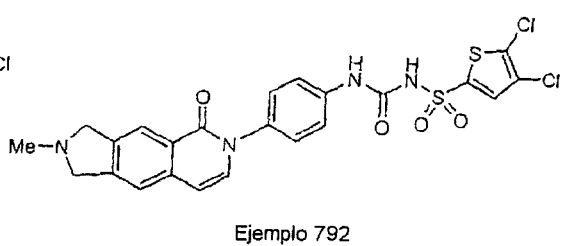
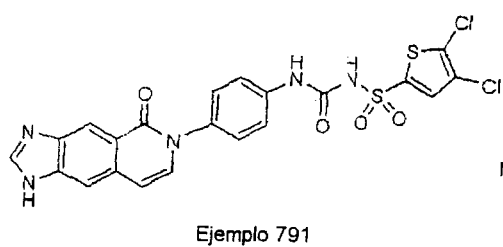
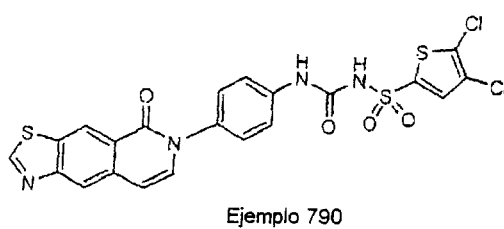
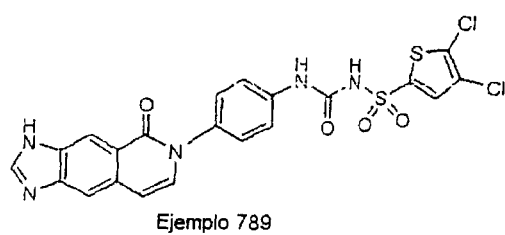
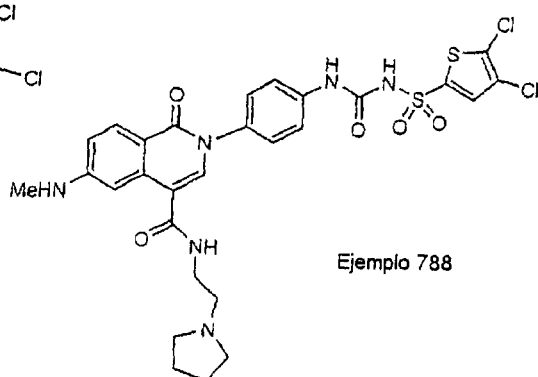
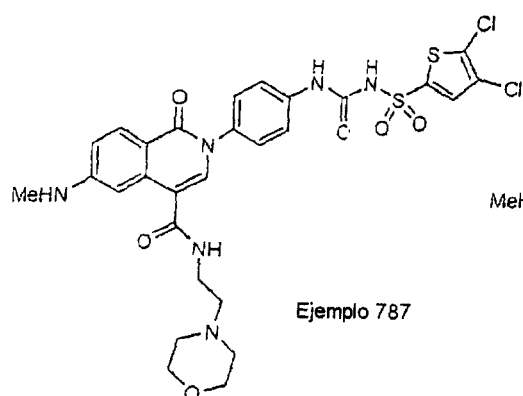
Ejemplo 784

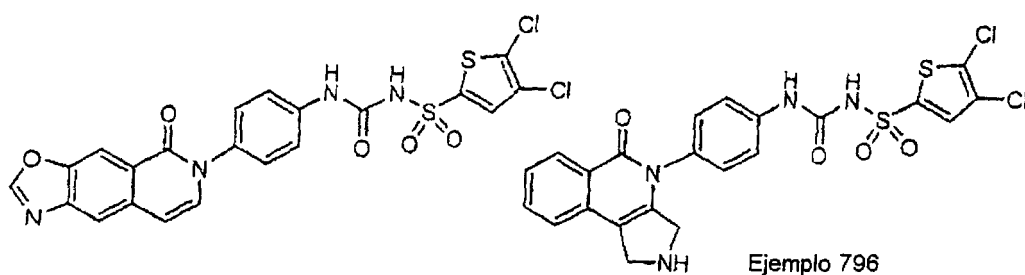


Ejemplo 785



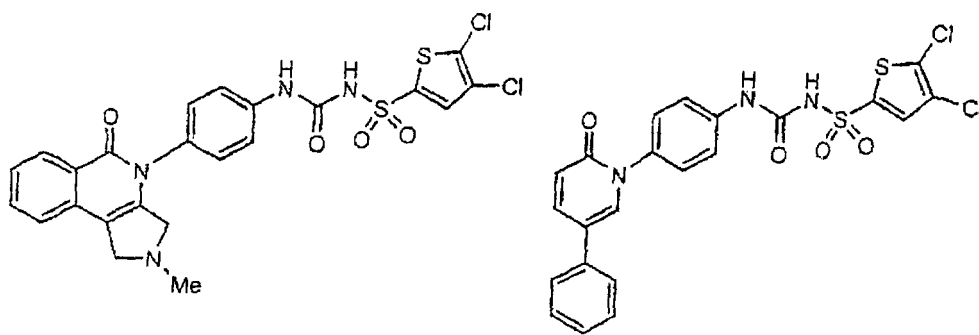
Ejemplo 786





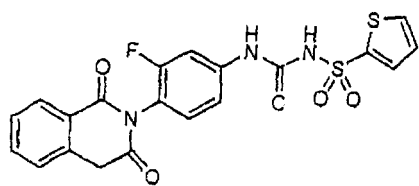
Ejemplo 795

Ejemplo 796

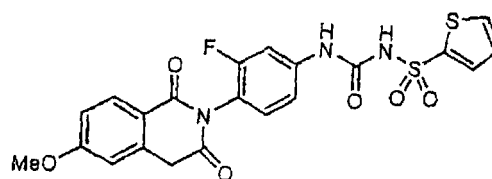


Ejemplo 797

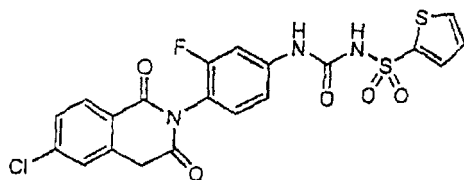
Ejemplo 798



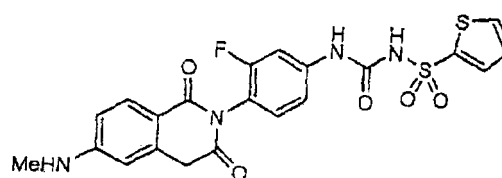
Ejemplo 799



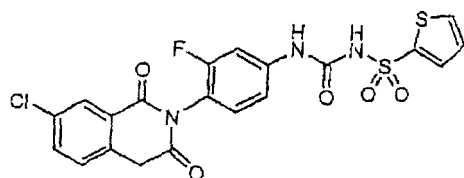
Ejemplo 800



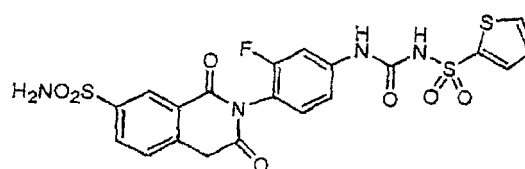
Ejemplo 801



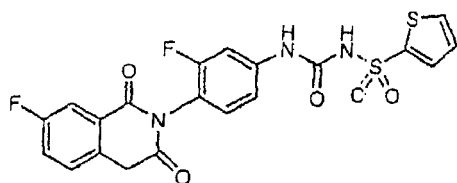
Ejemplo 802



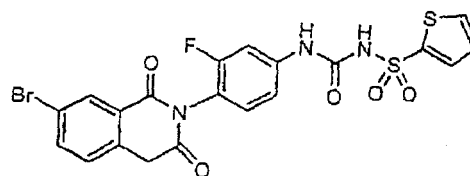
Ejemplo 803



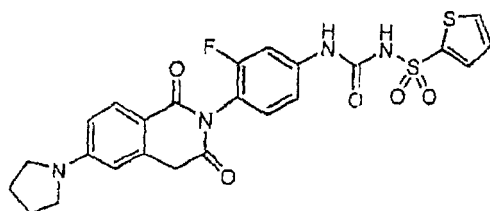
Ejemplo 804



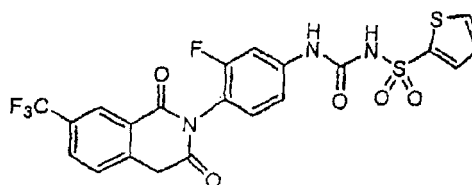
Ejemplo 805



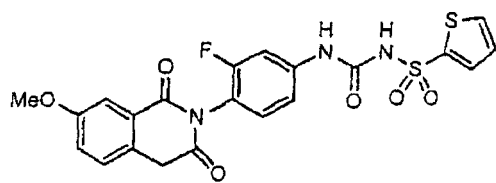
Ejemplo 806



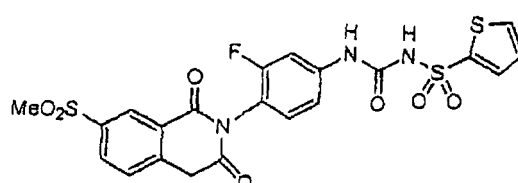
Ejemplo 807



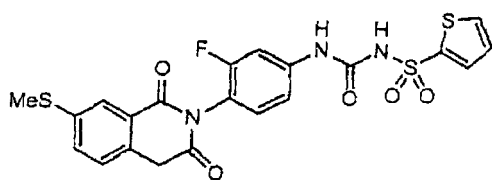
Ejemplo 808



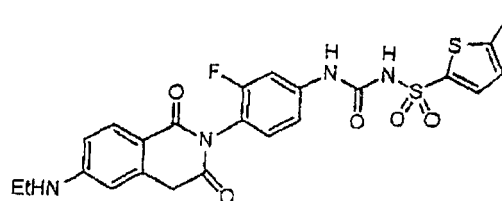
Ejemplo 809



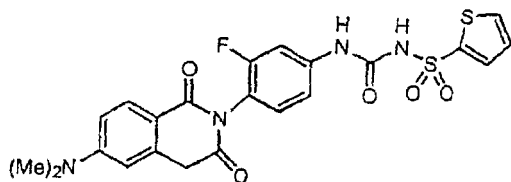
Ejemplo 810



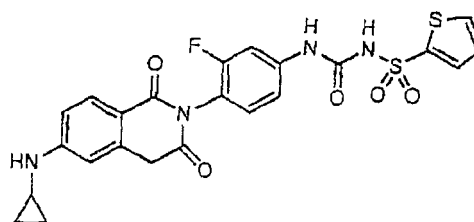
Ejemplo 811



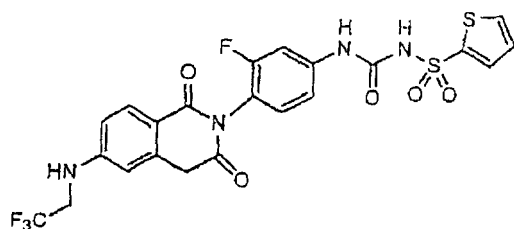
Ejemplo 812



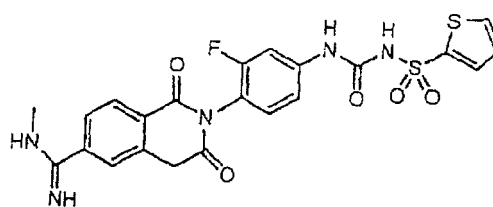
Ejemplo 813



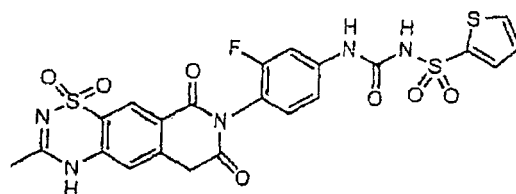
Ejemplo 814



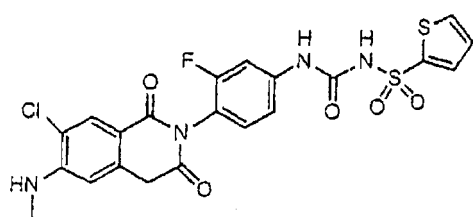
Ejemplo 815



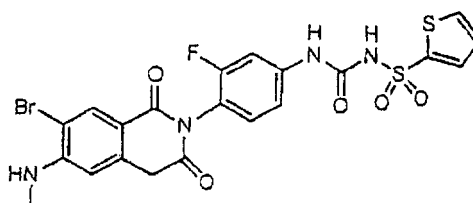
Ejemplo 816



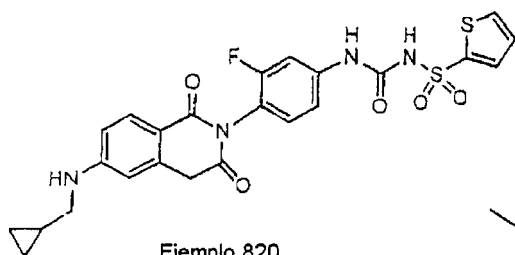
Ejemplo 817



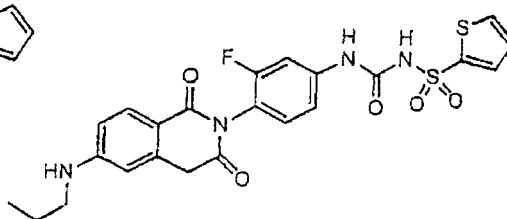
Ejemplo 818



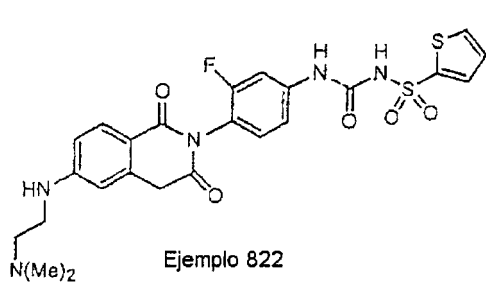
Ejemplo 819



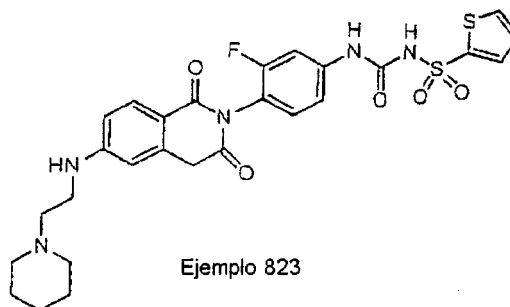
Ejemplo 820



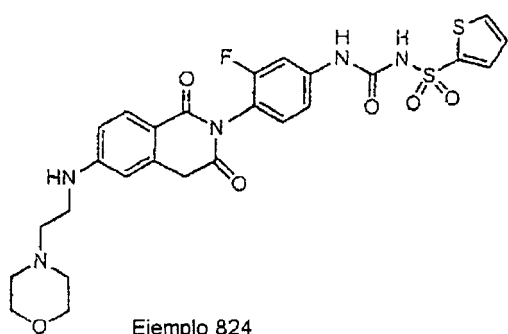
Ejemplo 821



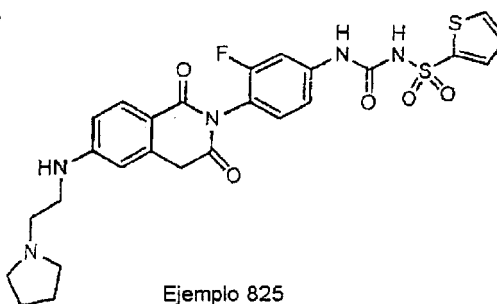
Ejemplo 822



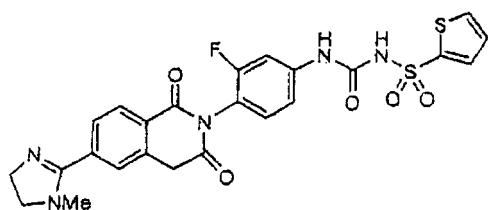
Ejemplo 823



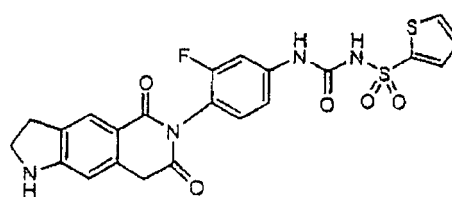
Ejemplo 824



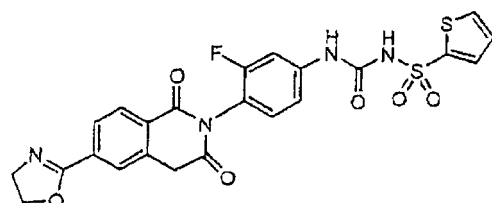
Ejemplo 825



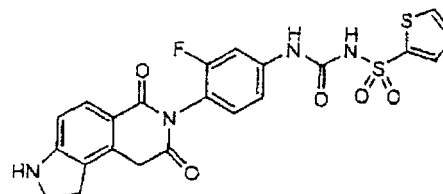
Ejemplo 826



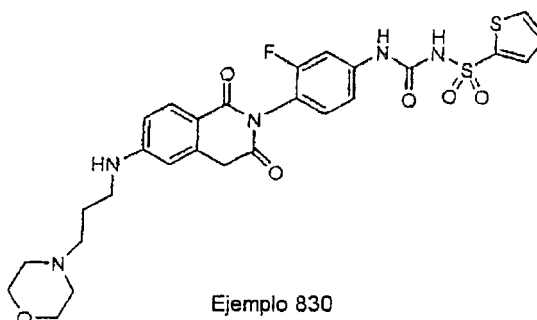
Ejemplo 827



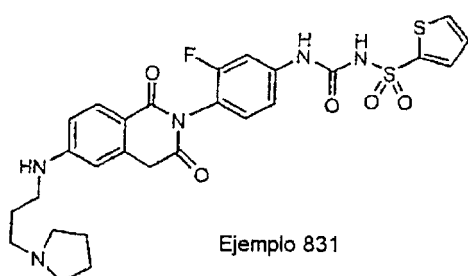
Ejemplo 828



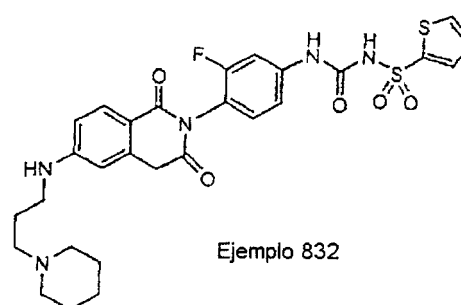
Ejemplo 829



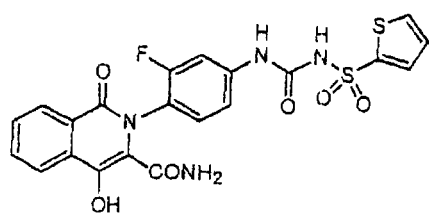
Ejemplo 830



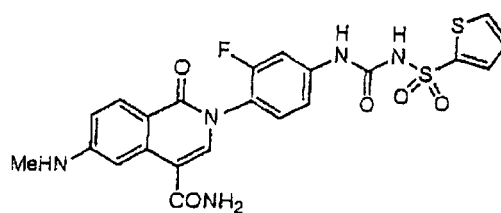
Ejemplo 831



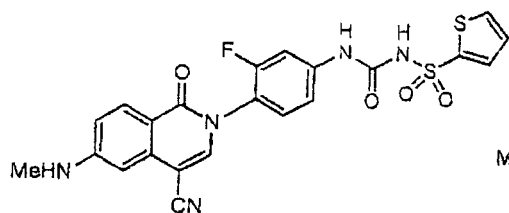
Ejemplo 832



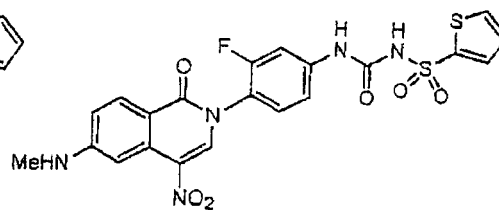
Ejemplo 833



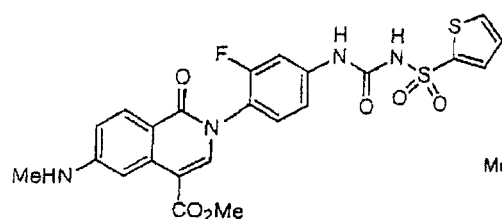
Ejemplo 834



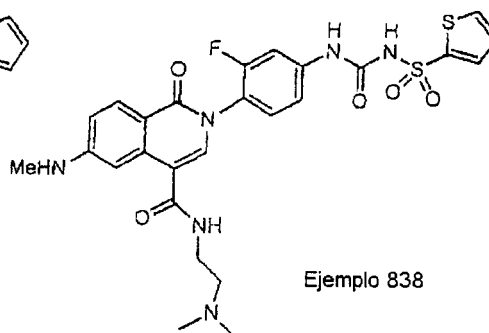
vEjemplo 835



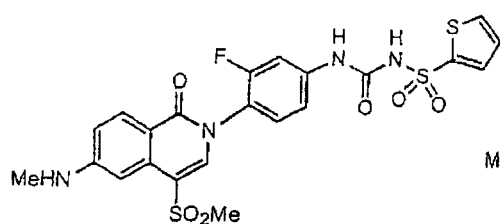
Ejemplo 836



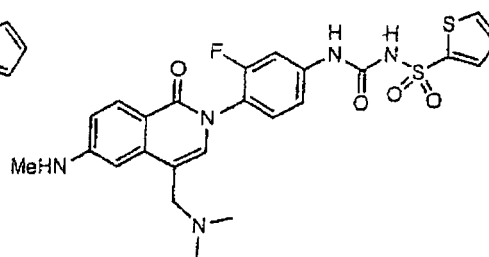
Ejemplo 837



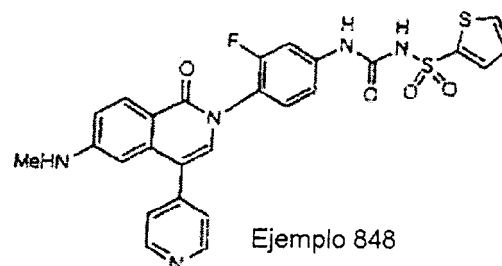
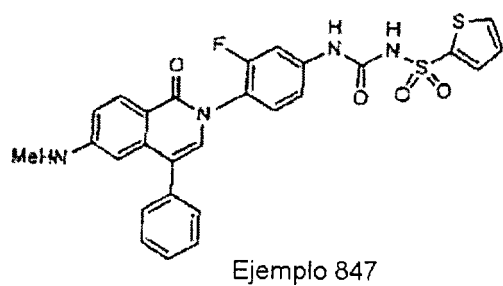
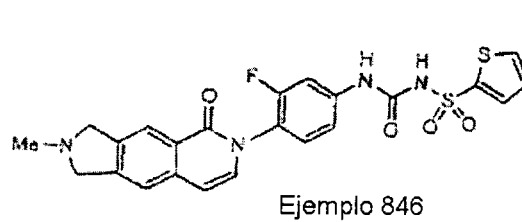
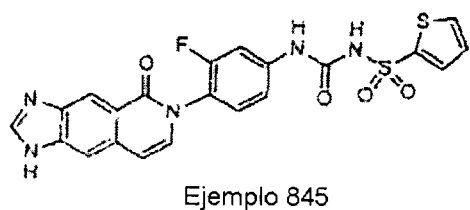
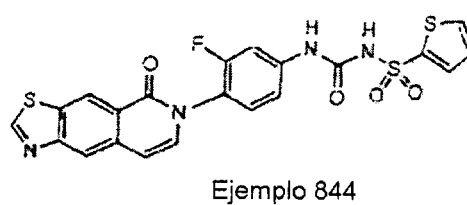
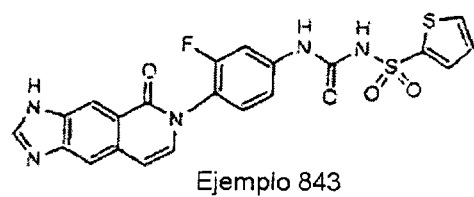
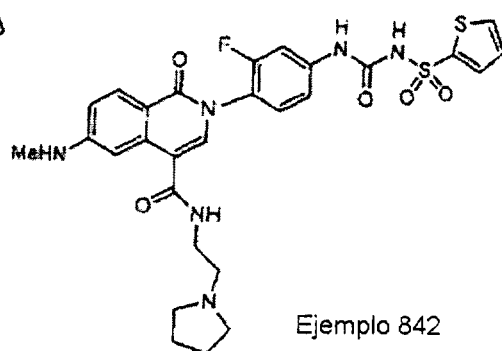
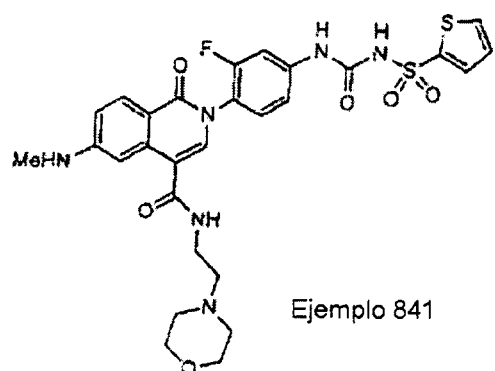
Ejemplo 838

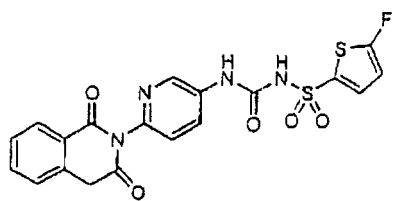


Ejemplo 839

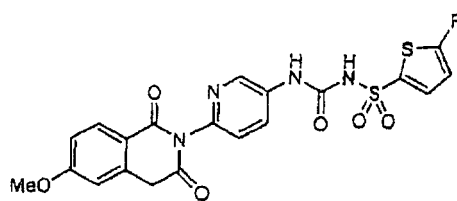


Ejemplo 840

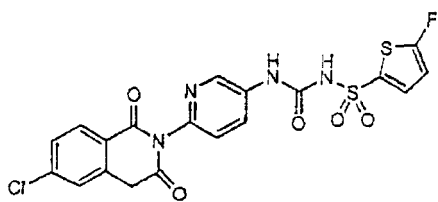




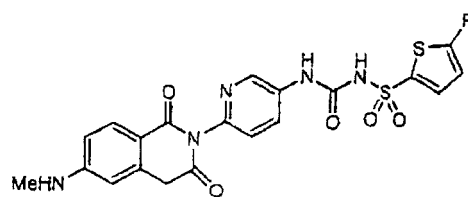
Ejemplo 849



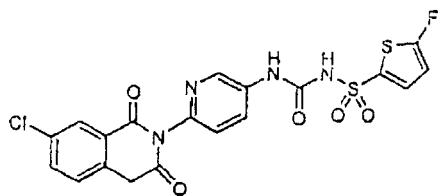
Ejemplo 850



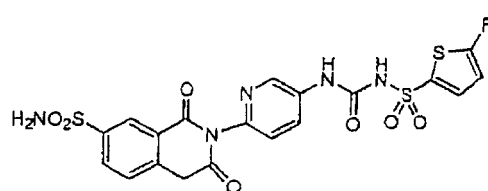
Ejemplo 851



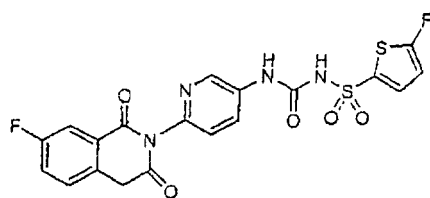
Ejemplo 852



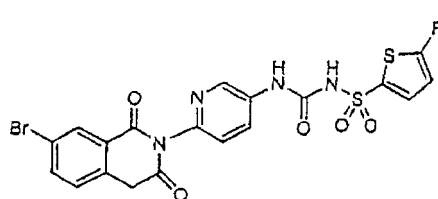
Ejemplo 853



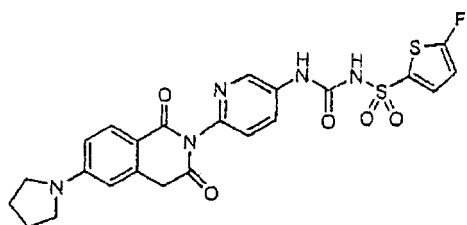
Ejemplo 854



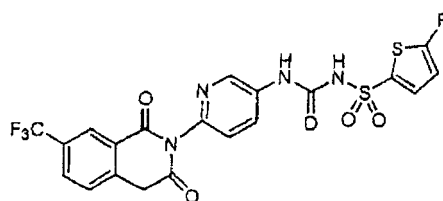
Ejemplo 855



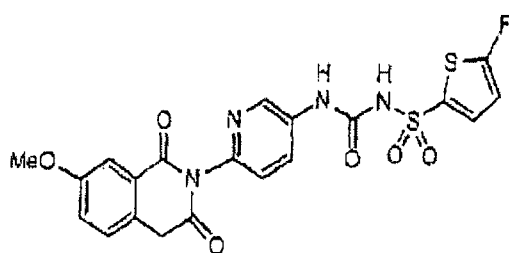
Ejemplo 856



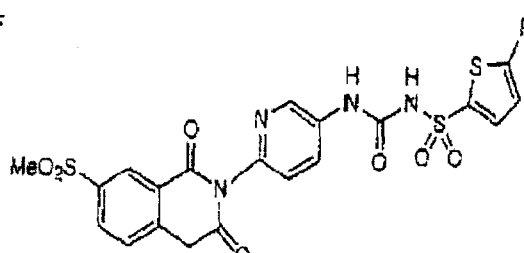
Ejemplo 857



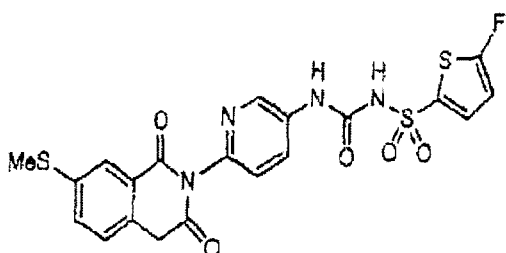
Ejemplo 858



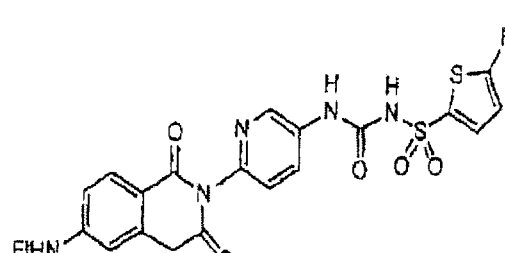
Ejemplo 859



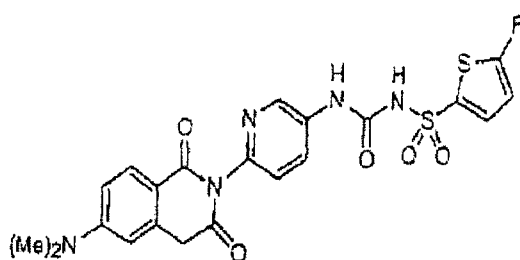
Ejemplo 860



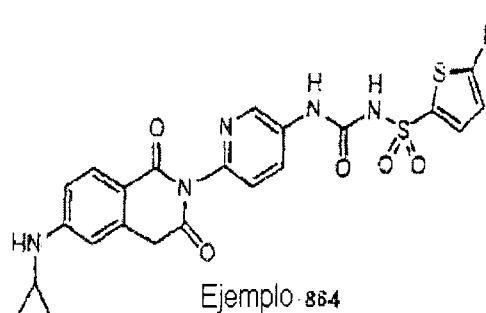
Ejemplo 861



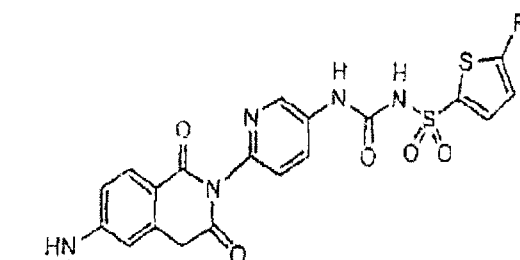
Ejemplo 862



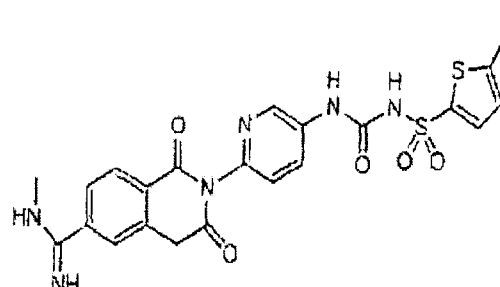
Ejemplo 863



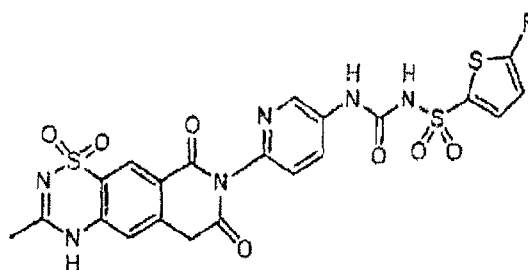
Ejemplo 864



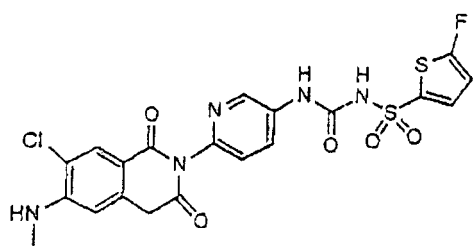
Ejemplo 865



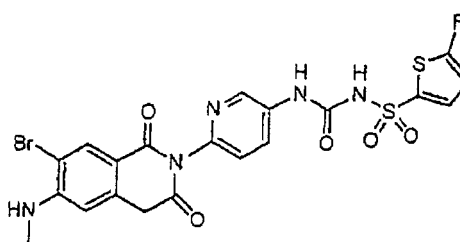
Ejemplo 866



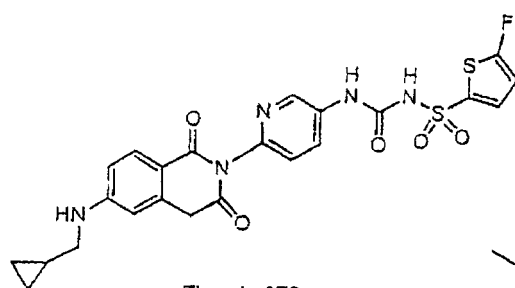
Ejemplo 867



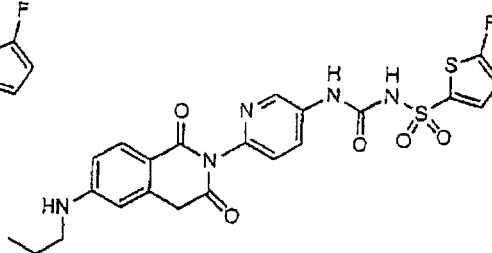
Ejemplo 868



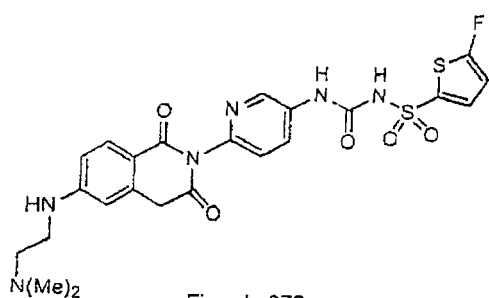
Ejemplo 869



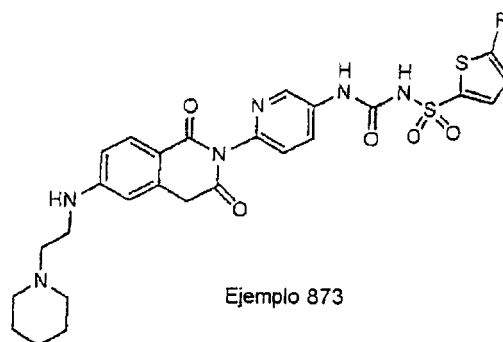
Ejemplo 870



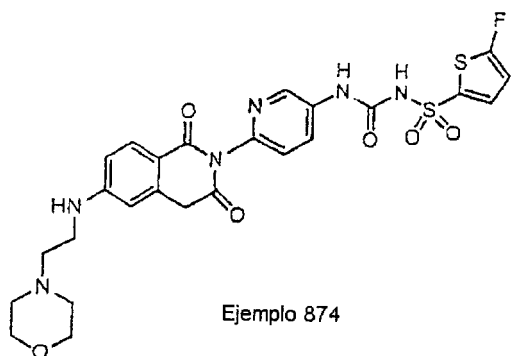
Ejemplo 871



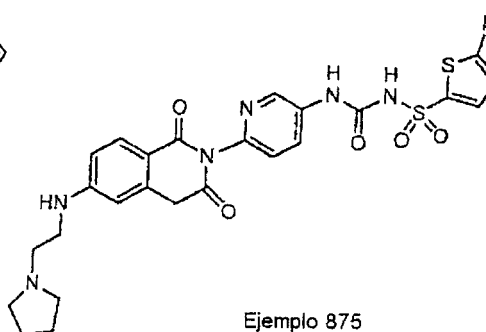
Ejemplo 872



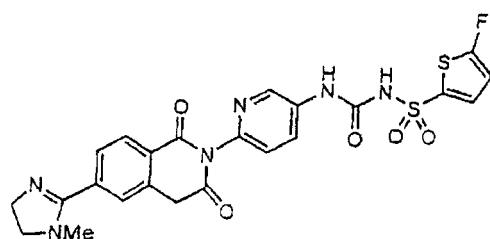
Ejemplo 873



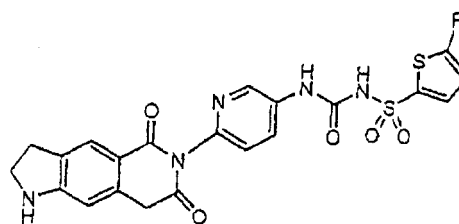
Ejemplo 874



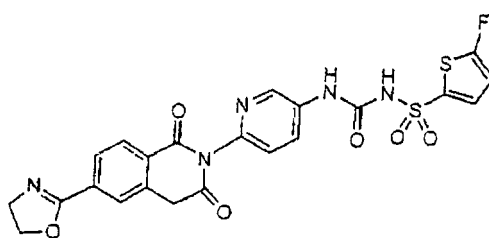
Ejemplo 875



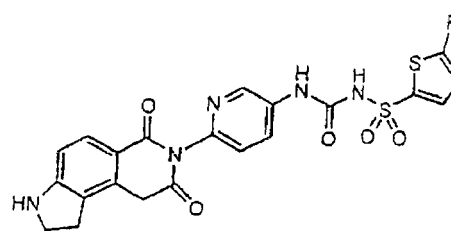
Ejemplo 876



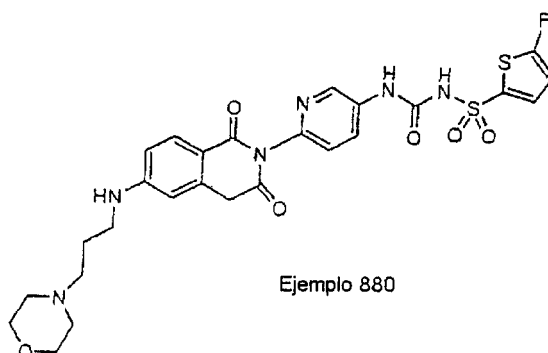
Ejemplo 877



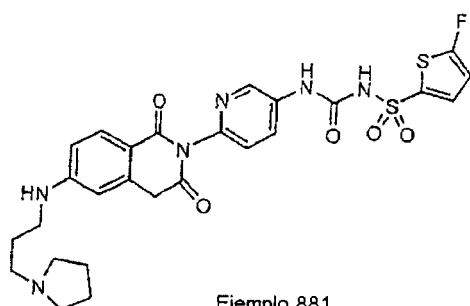
Ejemplo 878



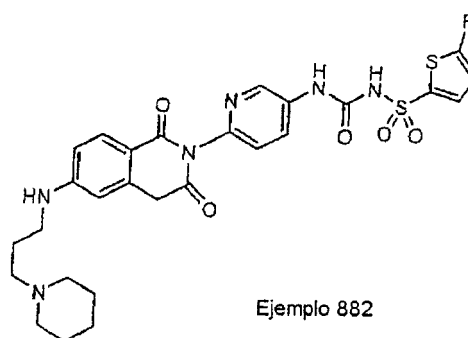
Ejemplo 879



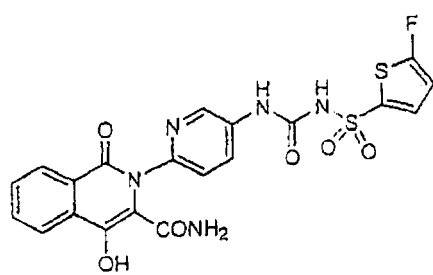
Ejemplo 880



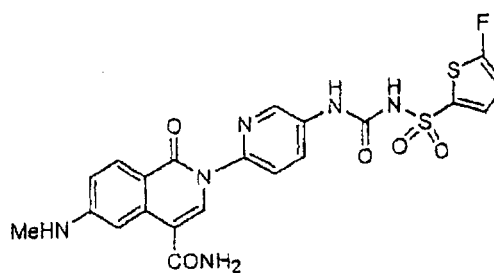
Ejemplo 881



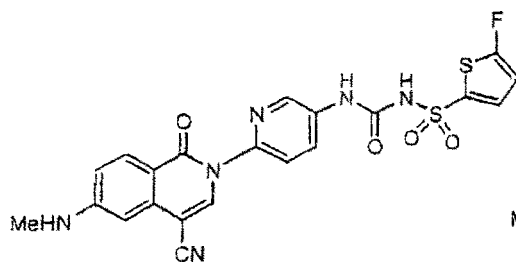
Ejemplo 882



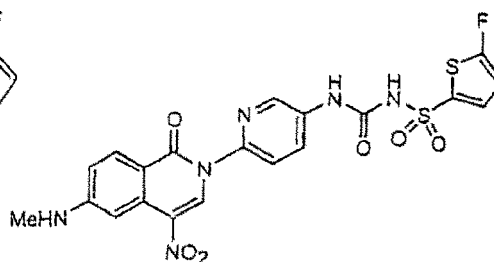
Ejemplo 883



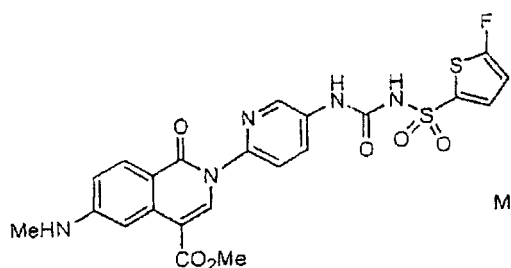
Ejemplo 884



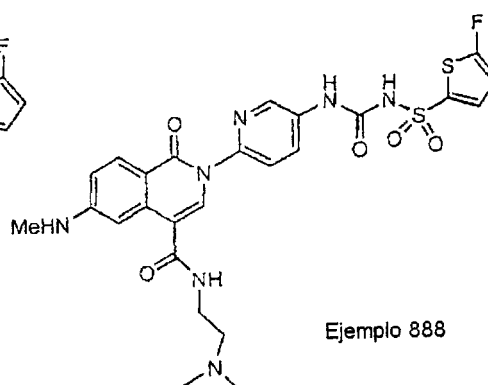
Ejemplo 885



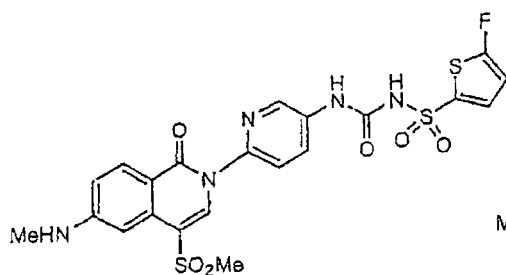
Ejemplo 886



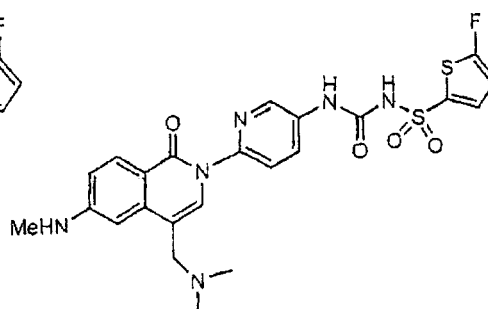
Ejemplo 887



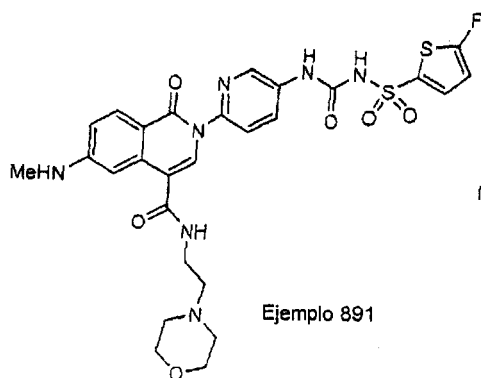
Ejemplo 888



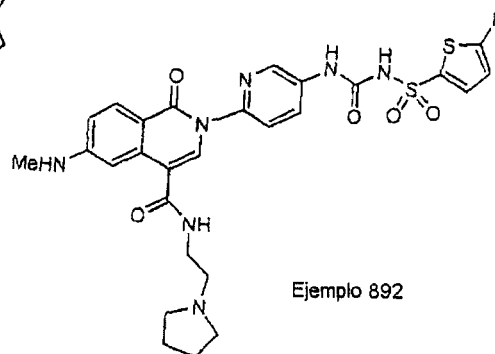
Ejemplo 889



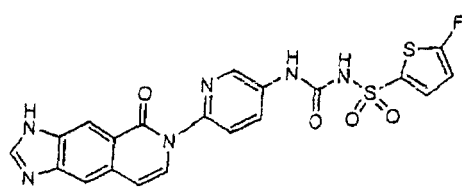
Ejemplo 890



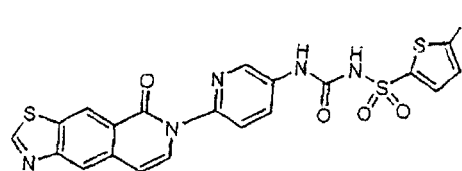
Ejemplo 891



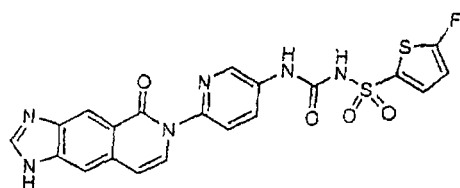
Ejemplo 892



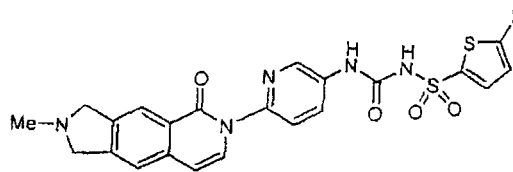
Ejemplo 893



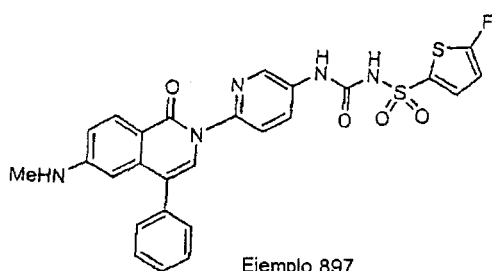
Ejemplo 894



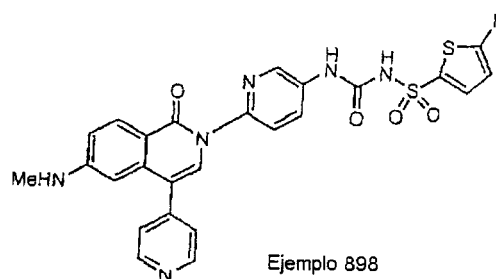
Ejemplo 895



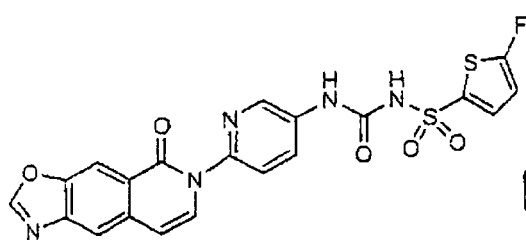
Ejemplo 896



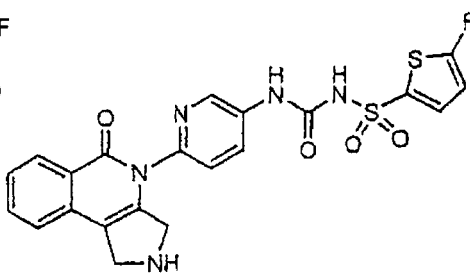
Ejemplo 897



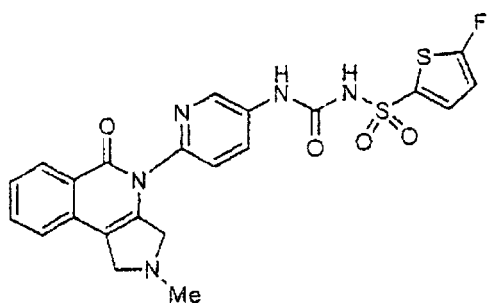
Ejemplo 898



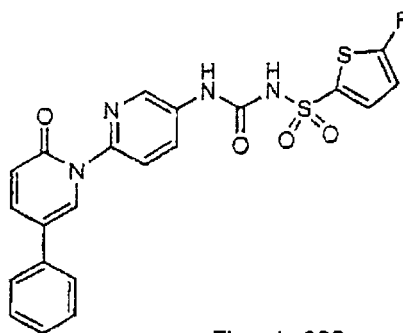
Ejemplo 899



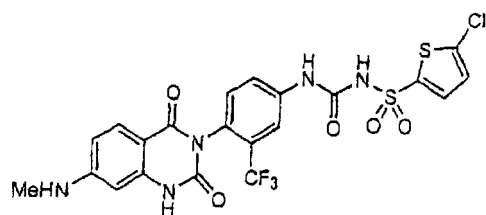
Ejemplo 900



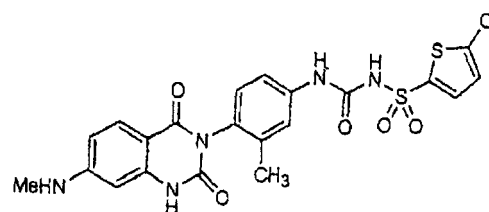
Ejemplo 901



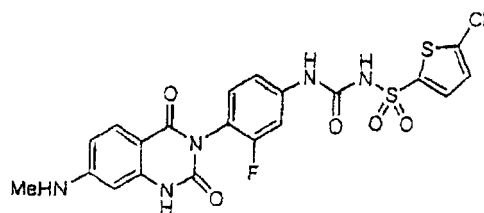
Ejemplo 902



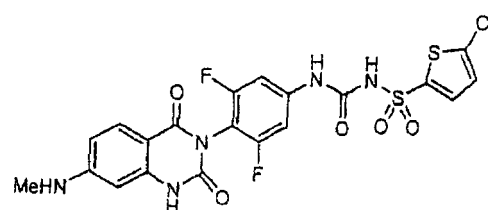
Ejemplo 903



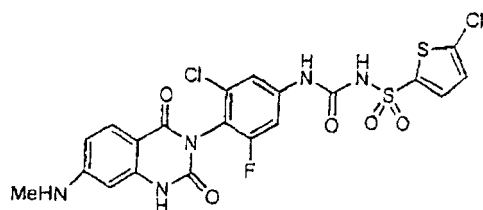
Ejemplo 904



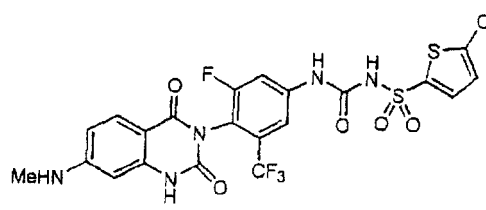
Ejemplo 905



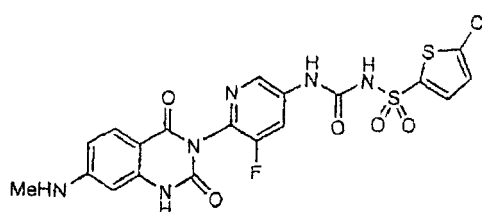
Ejemplo 906



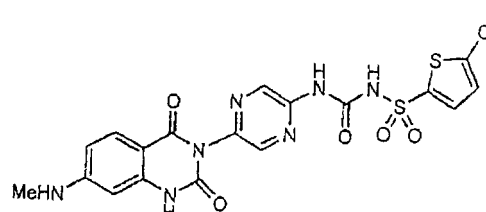
Ejemplo 907



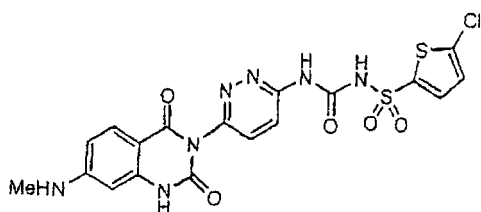
Ejemplo 908



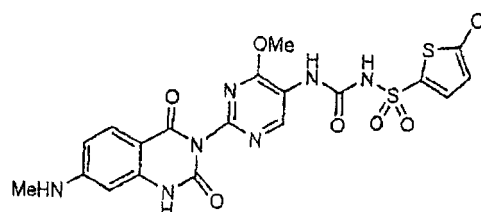
Ejemplo 909



Ejemplo 910

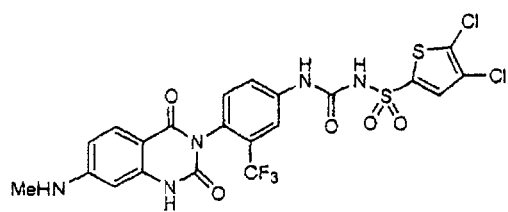


Ejemplo 911

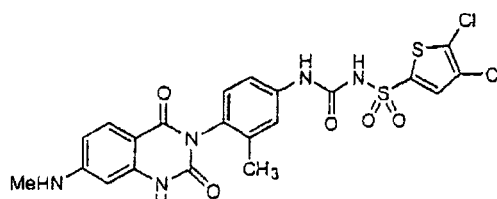


Ejemplo 912

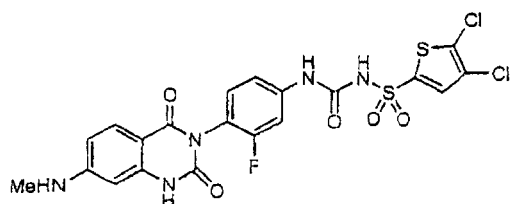
ES 2 272 742 T3



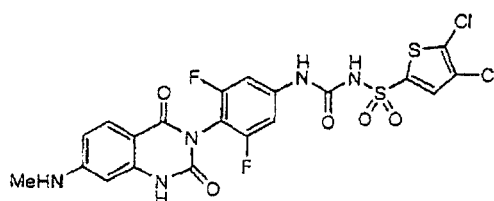
Ejemplo 913



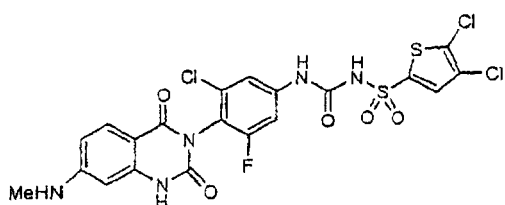
Ejemplo 914



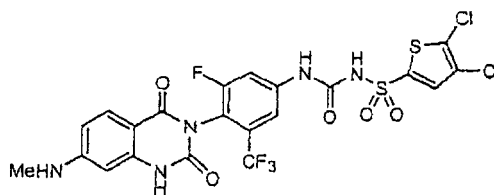
Ejemplo 915



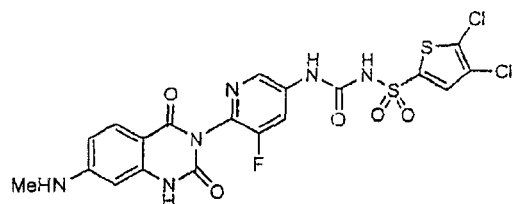
Ejemplo 916



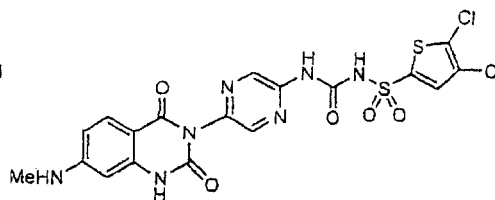
Ejemplo 917



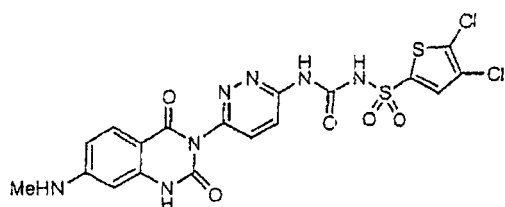
Ejemplo 918



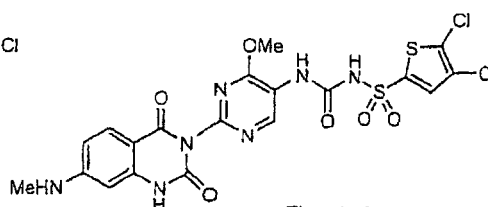
Ejemplo 919



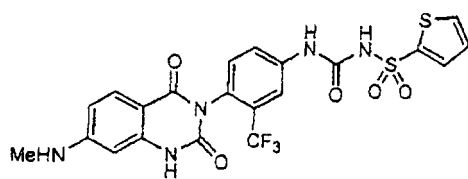
Ejemplo 920



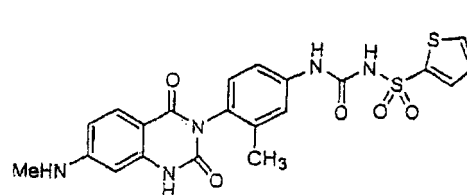
Ejemplo 921



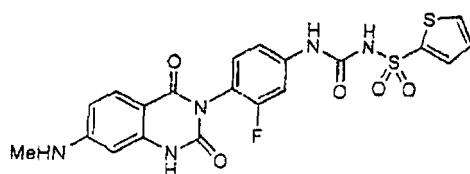
Ejemplo 922



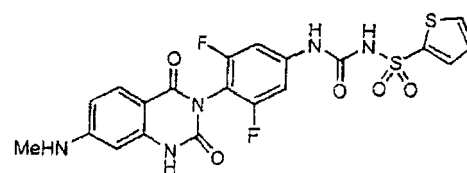
Ejemplo 923



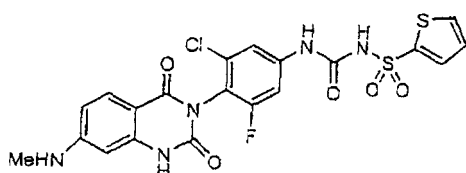
Ejemplo 924



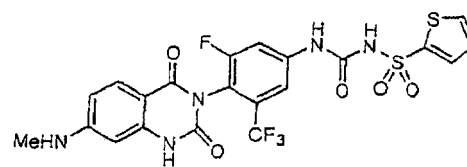
Ejemplo 925



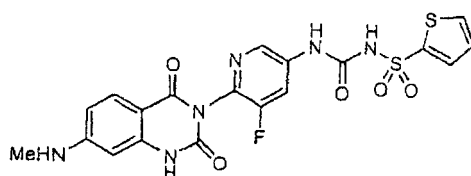
Ejemplo 926



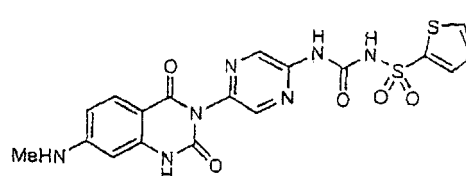
Ejemplo 927



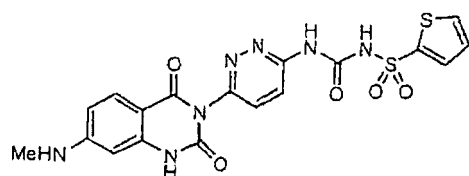
Ejemplo 928



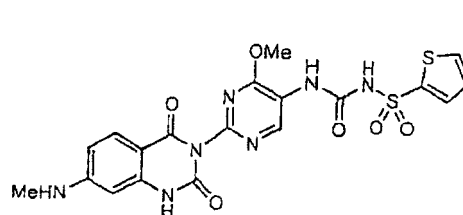
Ejemplo 929



Ejemplo 930

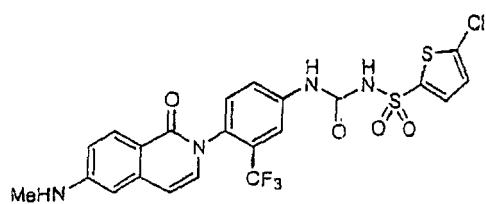


Ejemplo 931

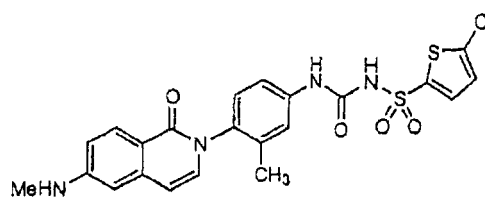


Ejemplo 932

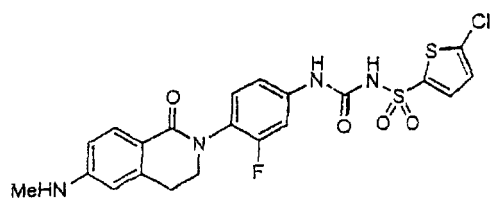
ES 2 272 742 T3



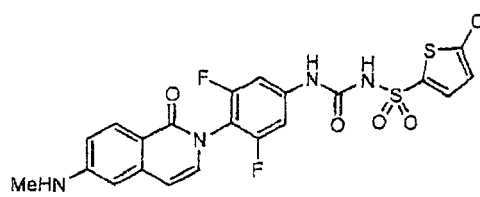
Ejemplo 933



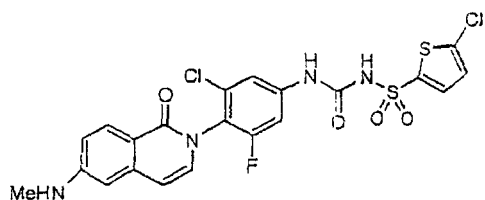
Ejemplo 934



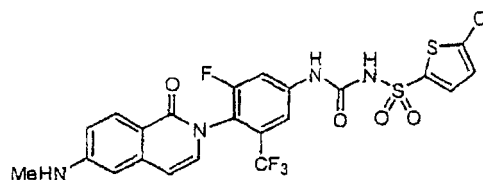
Ejemplo 935



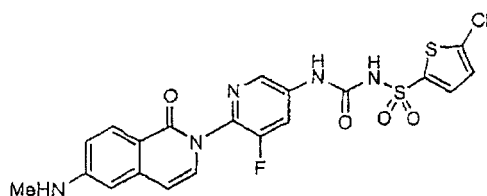
Ejemplo 936



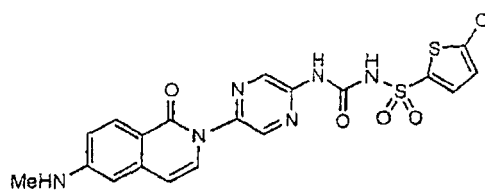
Ejemplo 937



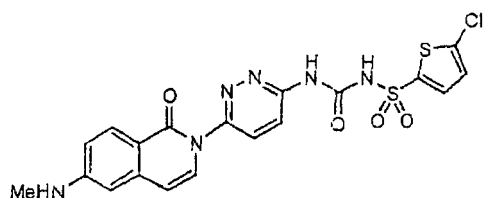
Ejemplo 938



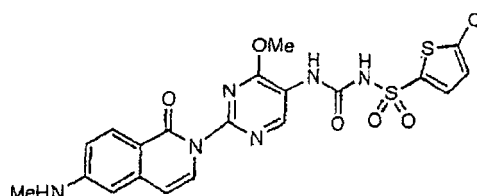
Ejemplo 939



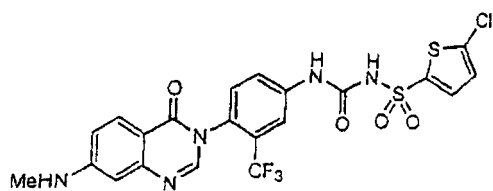
Ejemplo 940



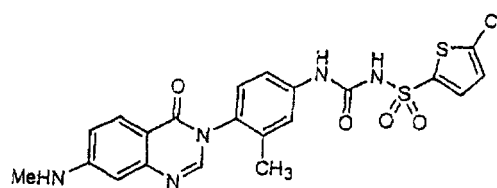
Ejemplo 941



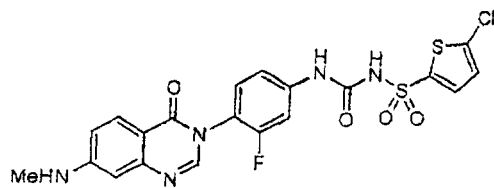
Ejemplo 942



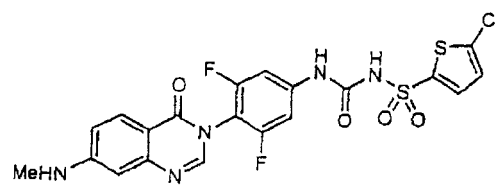
Ejemplo 943



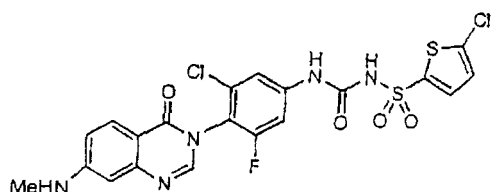
Ejemplo 944



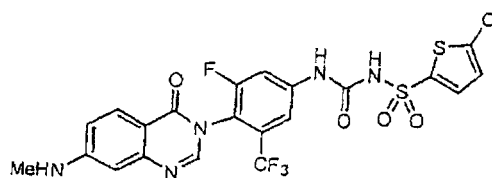
Ejemplo 945



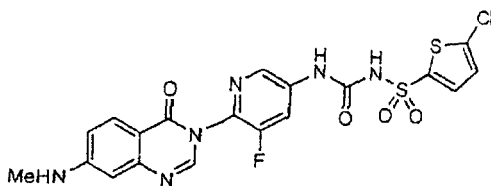
Ejemplo 946



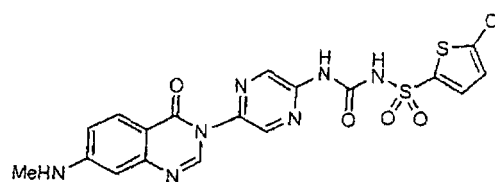
Ejemplo 947



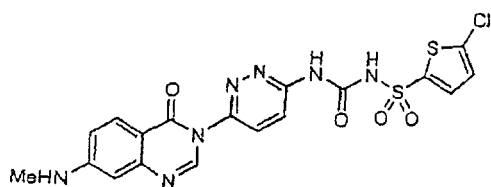
Ejemplo 948



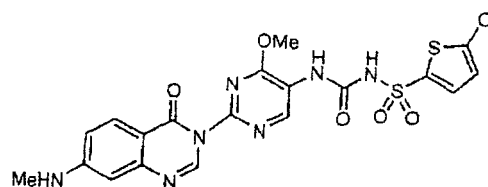
Ejemplo 949



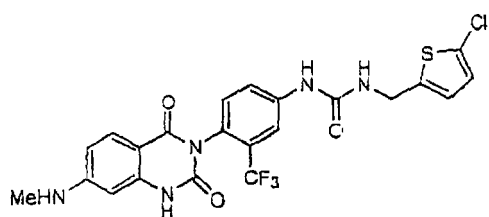
Ejemplo 950



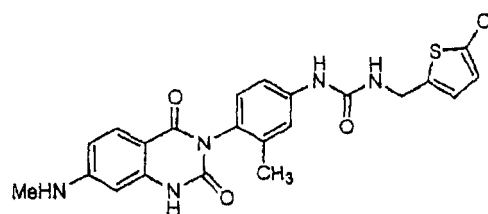
Ejemplo 951



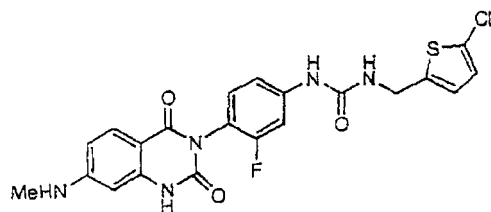
Ejemplo 952



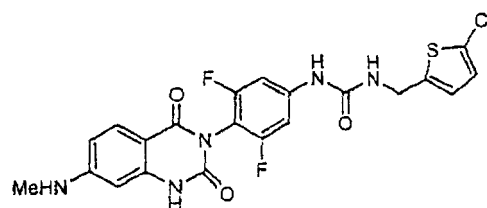
Ejemplo 953



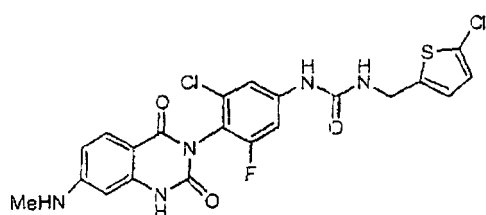
Ejemplo 954



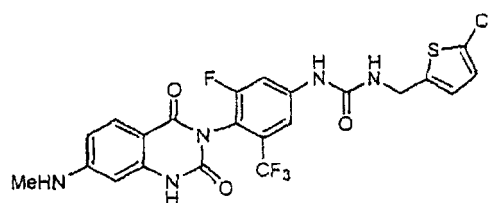
Ejemplo 955



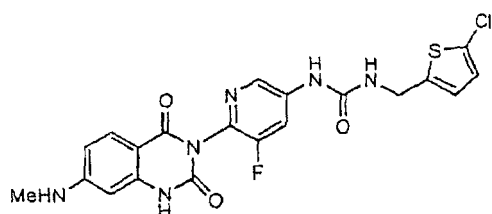
Ejemplo 956



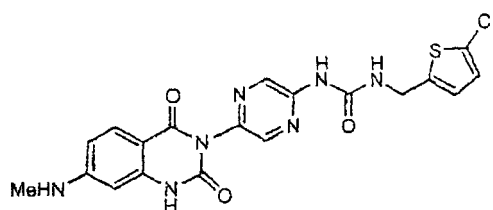
Ejemplo 957



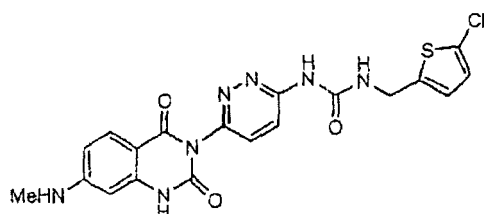
Ejemplo 958



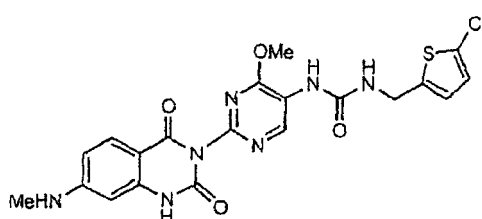
Ejemplo 959



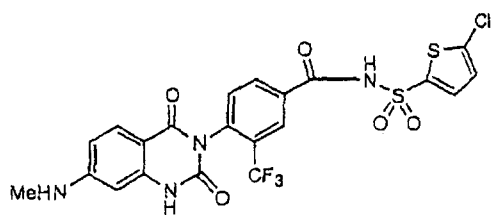
Ejemplo 960



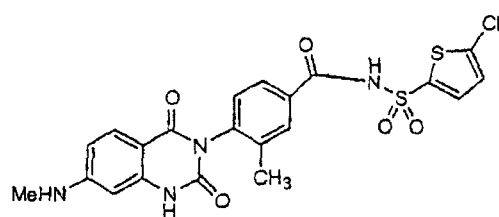
Ejemplo 961



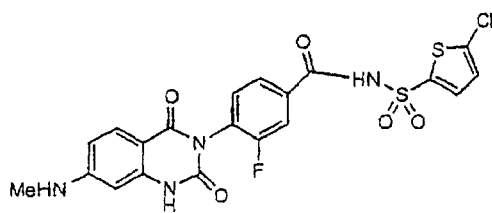
Ejemplo 962



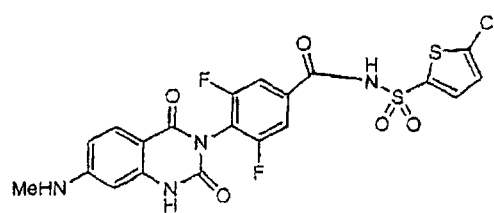
Ejemplo 963



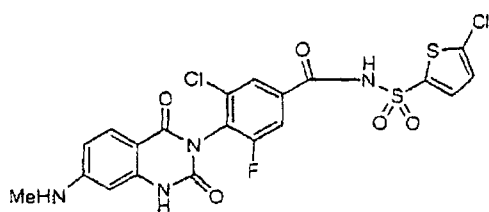
Ejemplo 964



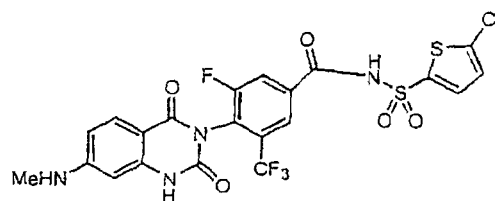
Ejemplo 965



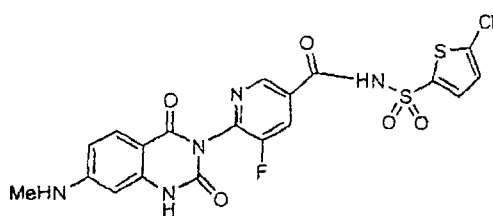
Ejemplo 966



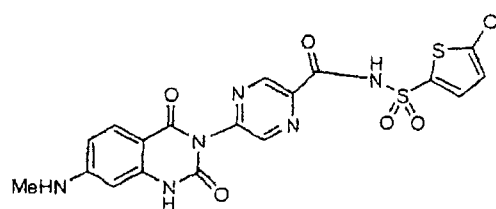
Ejemplo 967



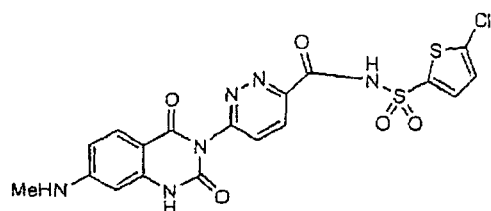
Ejemplo 968



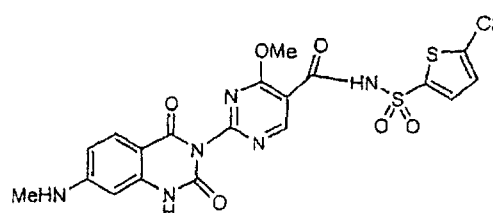
Ejemplo 969



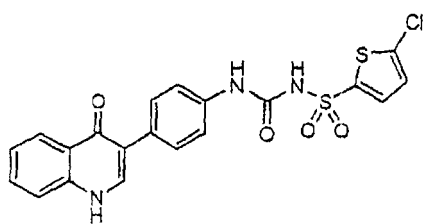
Ejemplo 970



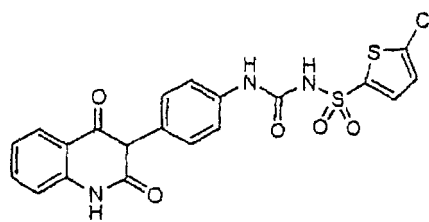
Ejemplo 971



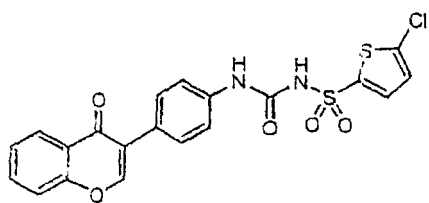
Ejemplo 972



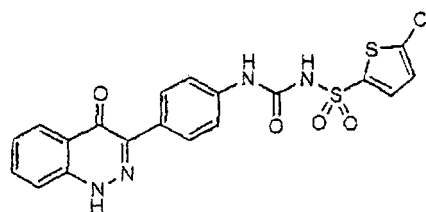
Ejemplo 973



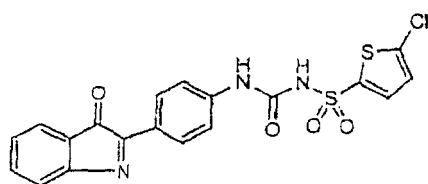
Ejemplo 974



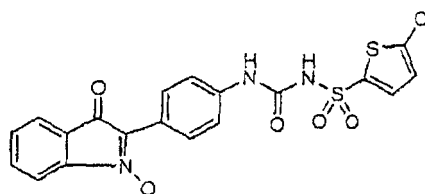
Ejemplo 975



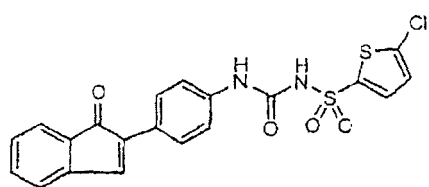
Ejemplo 976



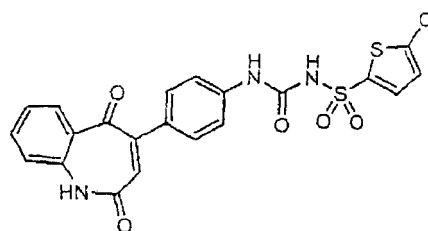
Ejemplo 977



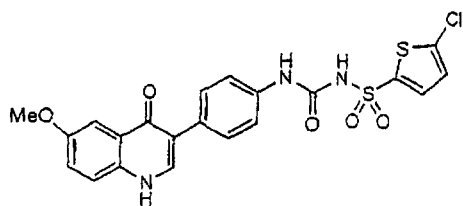
Ejemplo 978



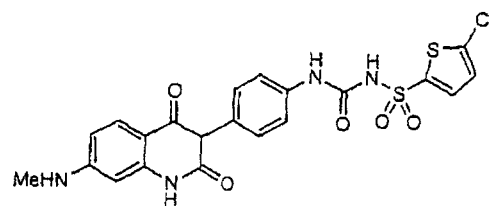
Ejemplo 979



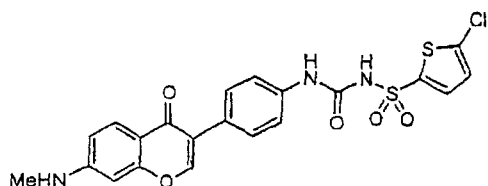
Ejemplo 980



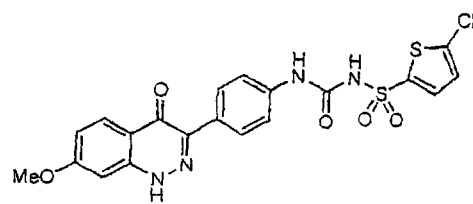
Ejemplo 981



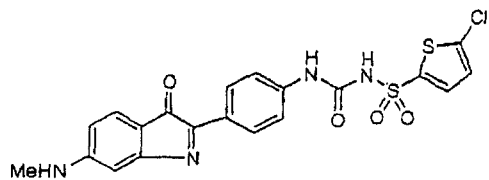
Ejemplo 982



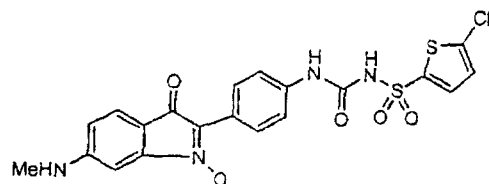
Ejemplo 983



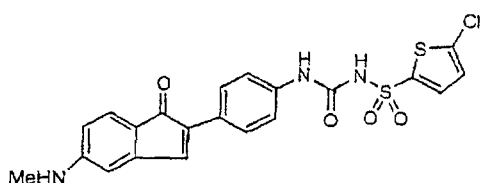
Ejemplo 984



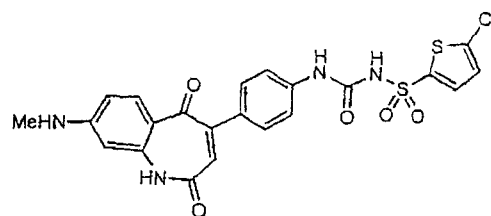
Ejemplo 985



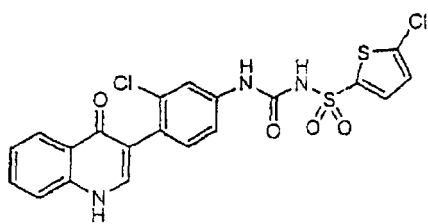
Ejemplo 986



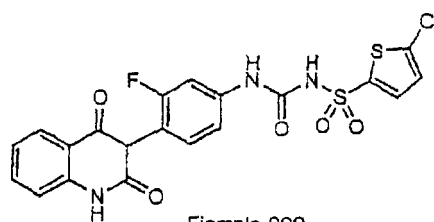
Ejemplo 987



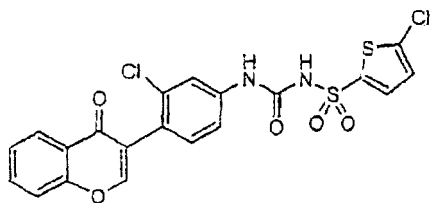
Ejemplo 988



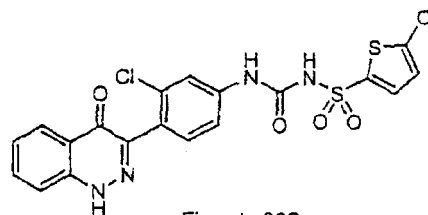
Ejemplo 989



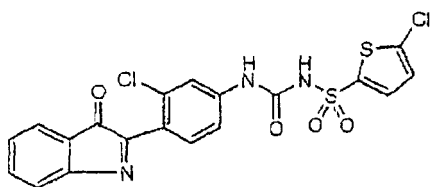
Ejemplo 990



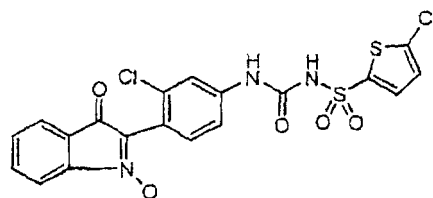
Ejemplo 991



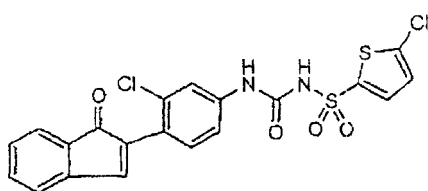
Ejemplo 992



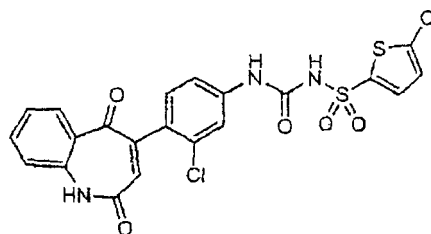
Ejemplo 993



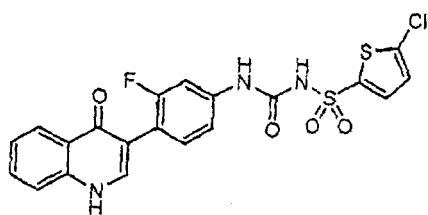
Ejemplo 994



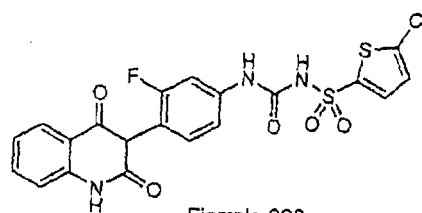
Ejemplo 995



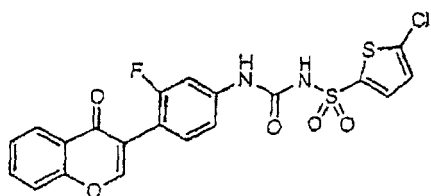
Ejemplo 996



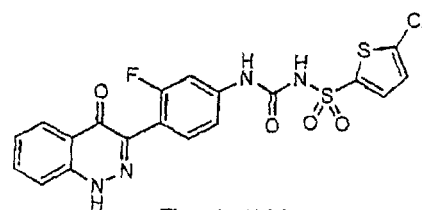
Ejemplo 997



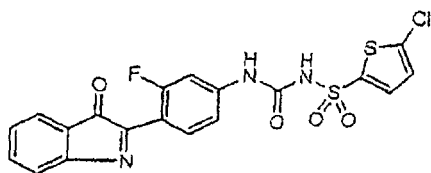
Ejemplo 998



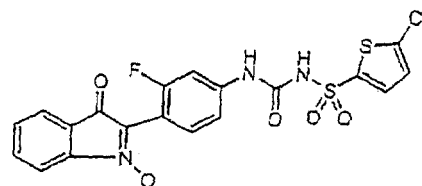
Ejemplo 999



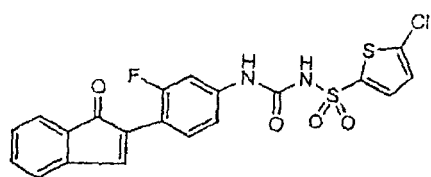
Ejemplo 1000



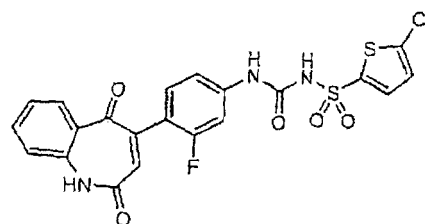
Ejemplo 1001



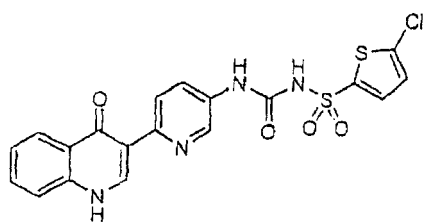
Ejemplo 1002



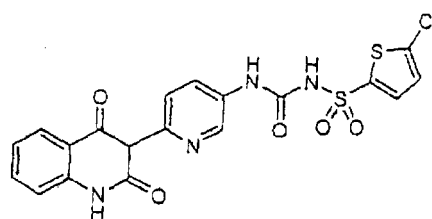
Ejemplo 1003



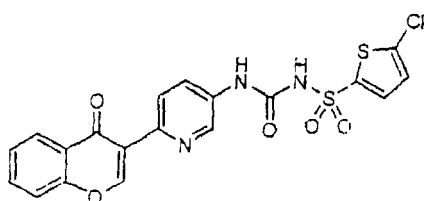
Ejemplo 1004



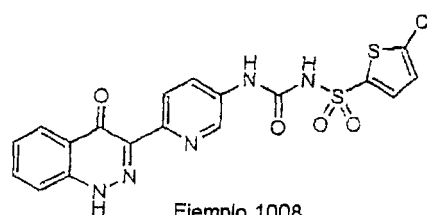
Ejemplo 1005



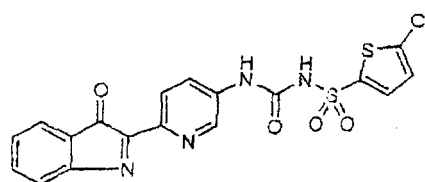
Ejemplo 1006



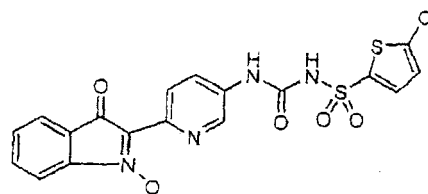
Ejemplo 1007



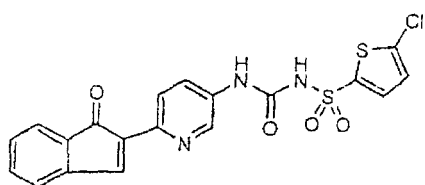
Ejemplo 1008



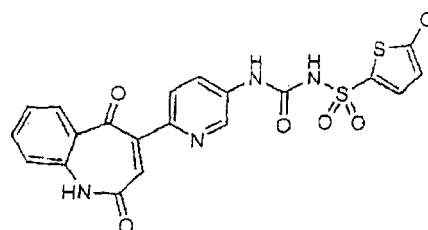
Ejemplo 1009



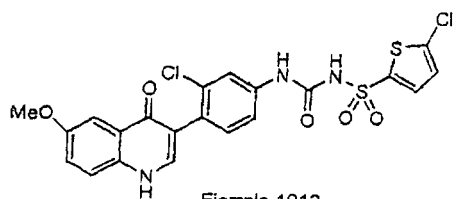
Ejemplo 1010



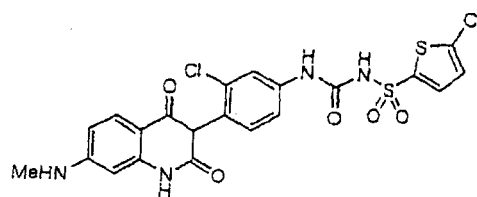
Ejemplo 1011



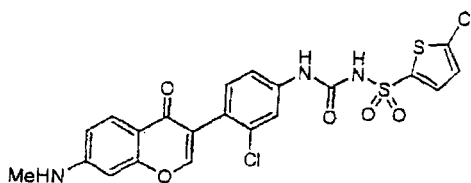
Ejemplo 1012



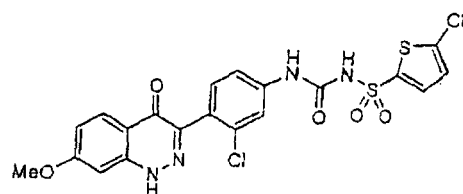
Ejemplo 1013



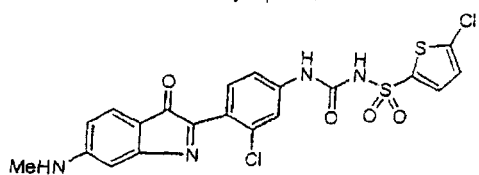
Ejemplo 1014



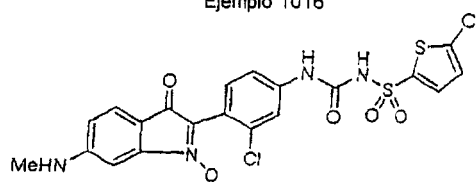
Ejemplo 1015



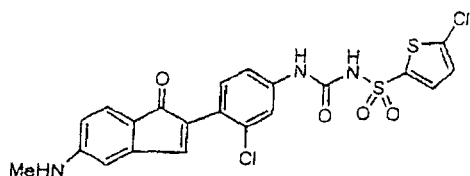
Ejemplo 1016



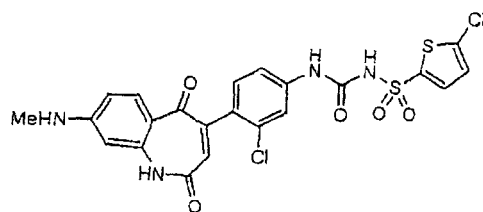
Ejemplo 1017



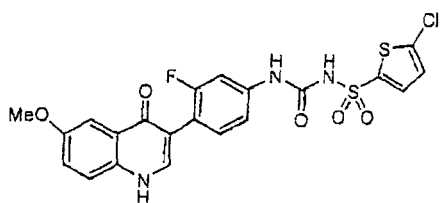
Ejemplo 1018



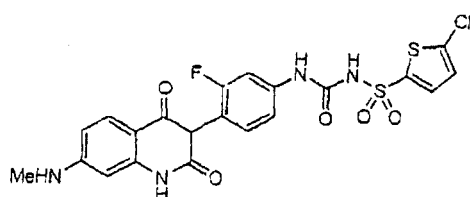
Ejemplo 1019



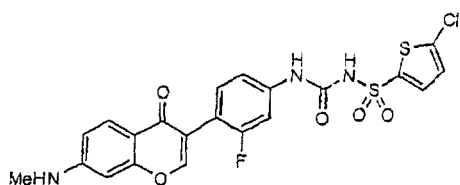
Ejemplo 1020



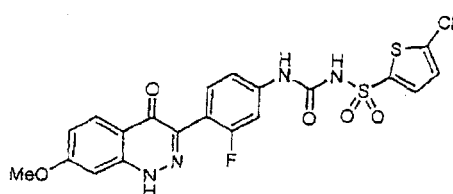
Ejemplo 1021



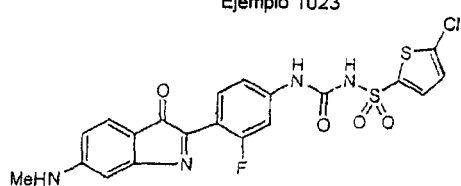
Ejemplo 1022



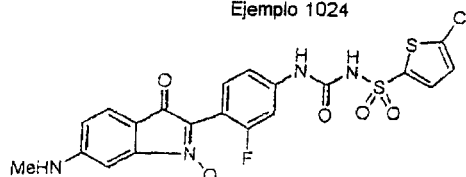
Ejemplo 1023



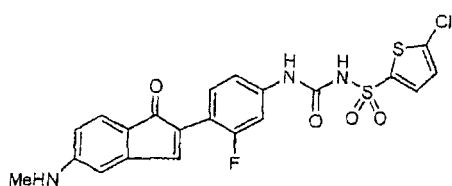
Ejemplo 1024



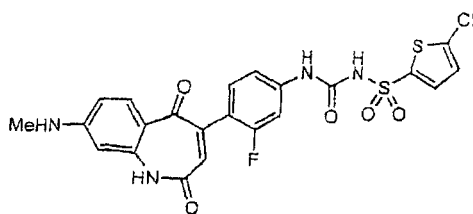
Ejemplo 1025



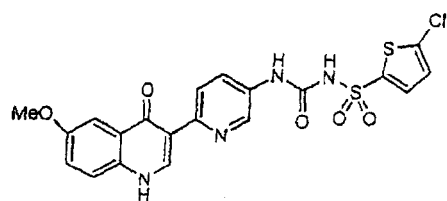
Ejemplo 1026



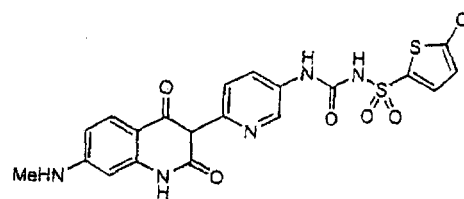
Ejemplo 1027



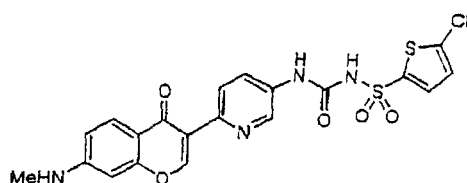
Ejemplo 1028



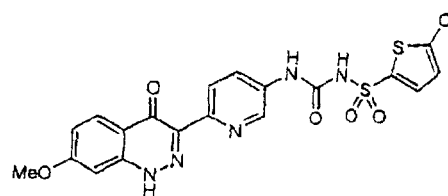
Ejemplo 1029



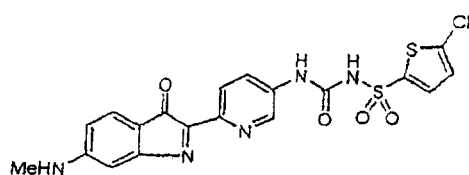
Ejemplo 1030



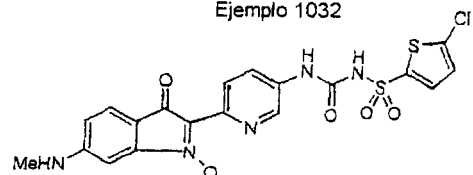
Ejemplo 1031



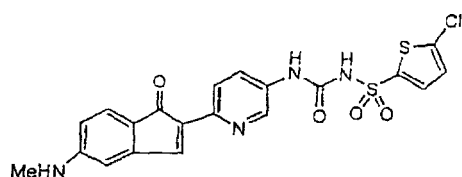
Ejemplo 1032



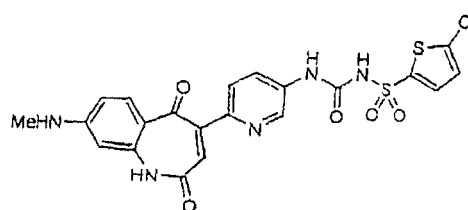
Ejemplo 1033



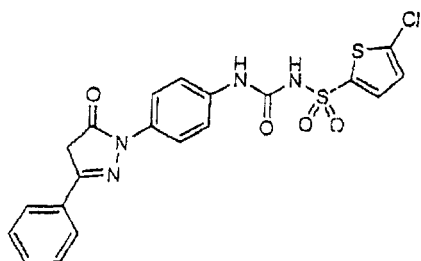
Ejemplo 1034



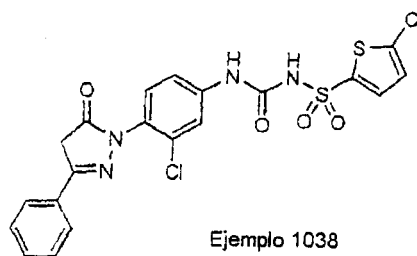
Ejemplo 1035



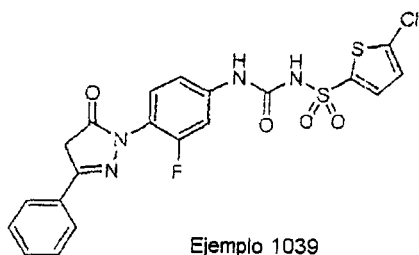
Ejemplo 1036



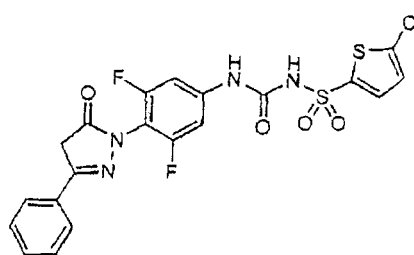
Ejemplo 1037



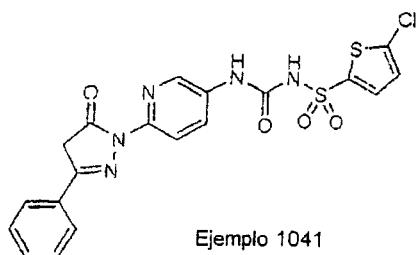
Ejemplo 1038



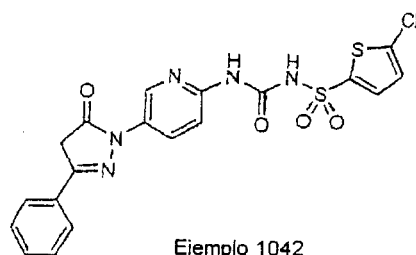
Ejemplo 1039



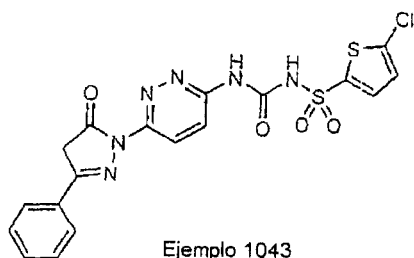
Ejemplo 1040



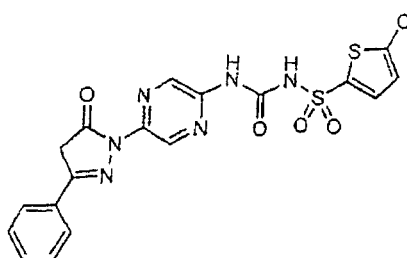
Ejemplo 1041



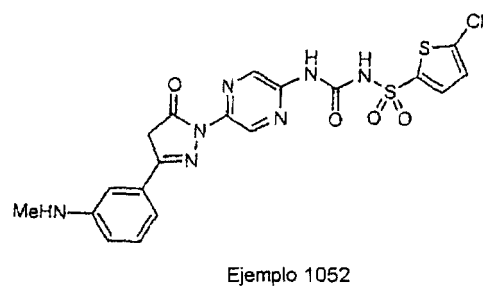
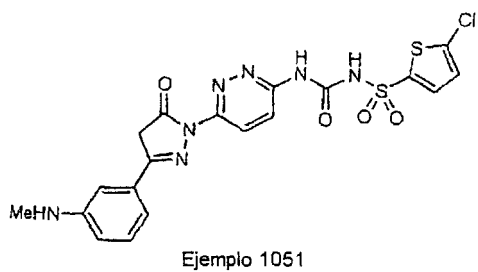
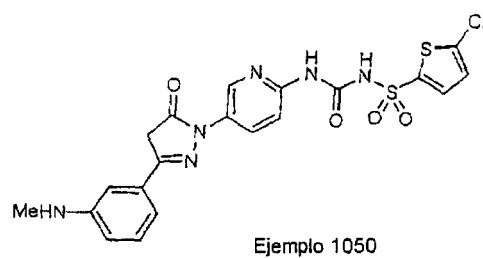
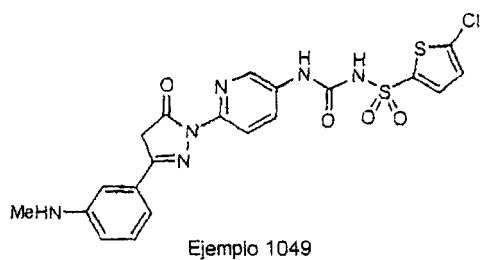
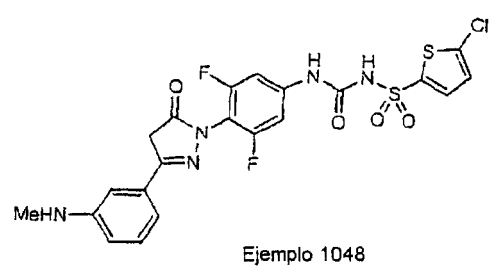
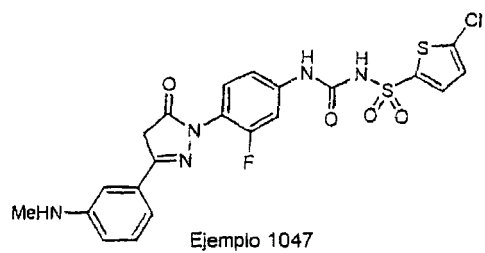
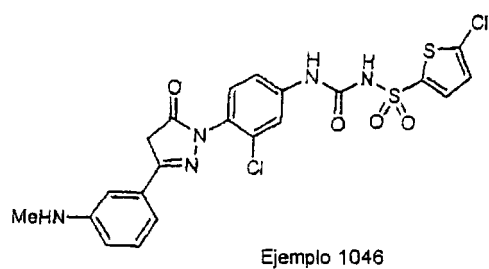
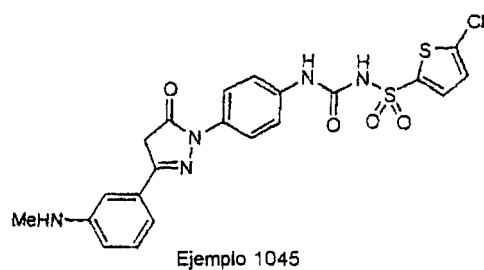
Ejemplo 1042

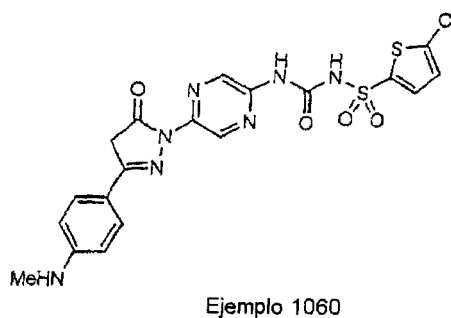
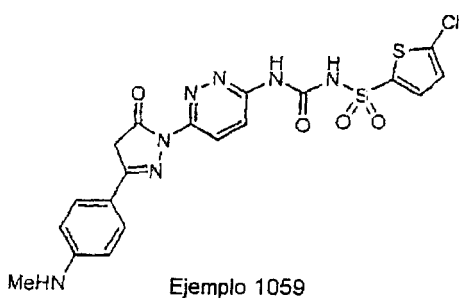
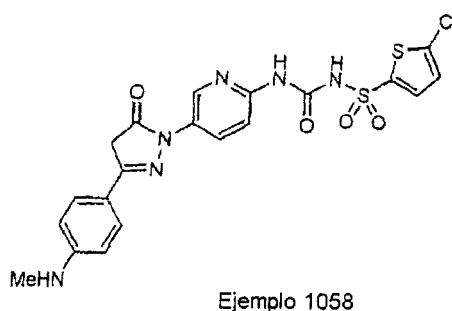
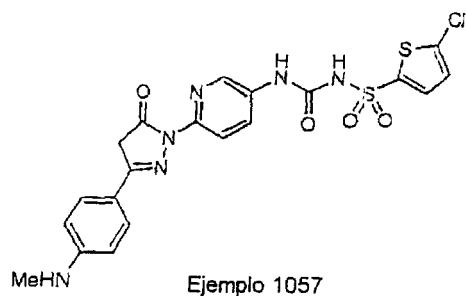
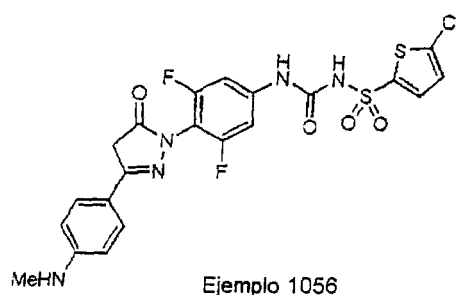
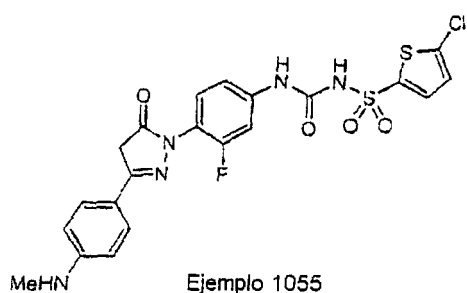
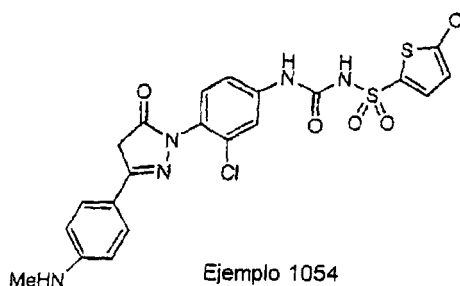
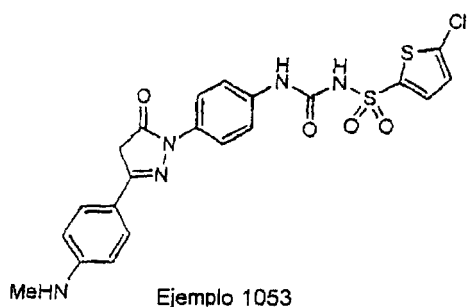


Ejemplo 1043



Ejemplo 1044





Preparación de los compuestos de la invención

Un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) se puede preparar mediante diversos procedimientos, como se apunta en los siguientes documentos: *J. Med. Chem.*, 33, 23-93-2407 (1990); *Biorg. & Med. Chem. Letts.*, Vol. 2, N° 9, págs. 987-992 (1992); *J. Med. Chem.*, 35, 3012-3016 (1992); Patente de EE.UU. N° 5.234.955 (1993), Patente de EE.UU. N° 5.354.778 (1994); Patente de EE.UU. N° 5.565.494 (1996); Patente de EE.UU. N° 5.594.028 (1997); Patente de EE.UU. N° 5.302.724 (1994); y documento WO 97/08145, que se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia. Se pueden utilizar otros procedimientos sintéticos muy conocidos para heterociclos y carbociclos, así como modificaciones de los procedimientos incorporados anteriormente.

Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) se pueden aislar usando técnicas de aislamiento y purificación típicas conocidas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, procedimientos cromatográficos y de recristalización.

En los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) de la invención, los átomos de carbono a los cuales están unidos cuatro sustituyentes no idénticos son asimétricos. Por consiguiente, un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) puede existir en forma de enantiómeros, diastereoisómeros o sus mezclas. Los enantiómeros y diastereoisómeros se pueden separar mediante procedimientos cromatográficos o de cristalización, o mediante otros procedimientos conocidos en la técnica.

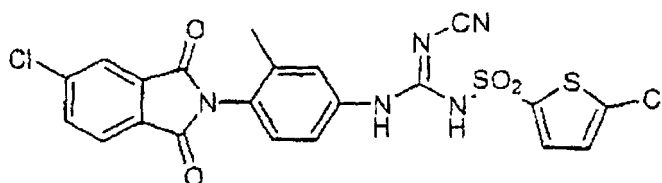
El átomo de carbono asimétrico, cuando está presente en un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) de la invención, puede estar en una de las dos configuraciones (R o S) y ambas están dentro del alcance de la presente invención. La presencia de pequeñas cantidades del enantiómero o el diastereoisómero contrario en el producto purificado final no afecta a la aplicación terapéutica o diagnóstica de tales compuestos.

Según la invención, los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) se pueden tratar adicionalmente para formar sales farmacéuticamente aceptables. El tratamiento de un compuesto de la invención con un ácido o una base puede formar, respectivamente, una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, cada una como se ha definido anteriormente. Se pueden usar diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos definidos en el presente documento, para llevar a cabo la conversión a la sal.

La invención también se refiere a isómeros, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII). Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) también pueden existir en diversas formas isoméricas y tautoméricas, incluyendo sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales isómeros y tautómeros.

Esta invención también engloba profármacos derivados de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII). El término "profármaco" se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de una molécula del fármaco precursor que requiere la biotransformación, espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) de esta invención que tienen grupos escindibles en condiciones metabólicas. Los profármacos se convierten en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo* cuando experimentan la solvolisis en condiciones fisiológicas o experimentan la degradación enzimática. Los compuestos profármaco de esta invención se pueden denominar simples, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación necesarias para liberar el fármaco activo dentro del organismo, y que indican el número de funciones presentes en una forma tipo precursora. Las formas profármaco a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos, o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgard, *Design of Prodrugs*, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, págs. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). Los profármacos conocidos habitualmente en la técnica incluyen derivados de ácido muy conocidos por los facultativos en la materia, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante la reacción de los ácidos precursores con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante la reacción del compuesto ácido precursor con una amina, o grupos básicos reaccionados para formar un derivado básico acilado. Además, los derivados profármaco de esta invención se pueden combinar con otras características del presente documento pensados para aumentar su biodisponibilidad.

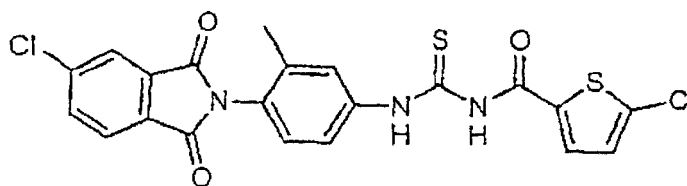
Ejemplo 1



Preparación de 5-cloro-2-{4-[(5-cloro(2-tienil))sulfonylamino]-(cianoimino)metilamino}-2-metilfenil}benzo[c]azolidin-1,3-diona

Una disolución de N-(4-amino-2-metilfenil)-4-cloroftalimida (0,14 g, 0,5 mmol) y N-cianoditioiminocarbonato de dimetilo (0,13 g, 1 mmol) en piridina (1,3 ml) se agitó a 115°C durante 8 h. A continuación la mezcla de reacción se enfrió y se concentró a vacío. A una disolución de este intermedio en bruto (56 mg, 0,11 mol) en piridina (0,7 ml) se le añadió DBU (33 µl, 0,22 mmol) y 5-clorotiofen-2-sulfonamida (44 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 115°C durante 23 h con la adición de DMAP (10 mg) después de 2 h. La acidificación y la purificación por HPLC dio (2Z)-2-aza-3-[[5-cloro(2-tienil)sulfonylamino]-3-[[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzoc]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino]prop-2-enonitrilo (14 mg, 24%). ES-MS (M+H)+ = 534, 536 (Cl). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,03 (s, 3H), 7,06-7,07 (d, 1H), 7,18-7,20 (d, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,93-7,94 (2H), 8,03 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 1061



Preparación de (5-cloro(2-tienil))-N-([4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolin-2-il)-3-metilfenil]amino)tioxometilcarboxamida

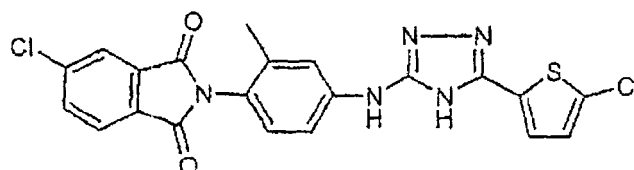
A. Síntesis de cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo

A una disolución enfriada de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (0,16 g, 1,0 mmol) en EtOAc (3 ml) y DMF (1 gota) se le añadió cloruro de oxalilo puro (92 μ l, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 2 h y se concentró a vacío para dar cloruro de 5-clorotiofen-2-carbonilo en bruto.

B. Síntesis de (5-cloro(2-tienil))-N-([4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolin-2-il)-3-metilfenil]amino)tioxometilcarboxamida

A una suspensión de KSCN (29 mg, 0,3 mmol) en acetonitrilo seco (0,2 ml) se le añadió una disolución del cloruro del ácido en bruto (36 mg, 0,2 mmol) en CH_3CN (0,2 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Este aciltioisocianato se añadió *in situ* a una suspensión de N-(4-amino-2-metilfenil)-4-cloroftalimida (58 mg, 0,2 mmol) en CH_3CN . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y se secó para dar (5-cloro(2-tienil))-N-([4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolin-2-il)-3-metilfenil]amino)tioxometilcarboxamida pura (66 mg, 70%). ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 490, 492 (Cl).

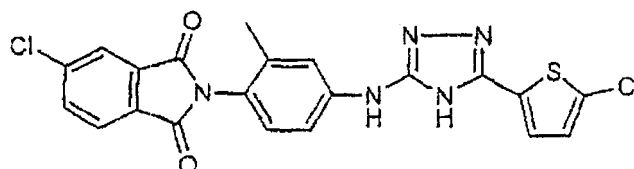
Ejemplo 1062



Preparación de 5-cloro-2-(4-([5-(5-cloro(2-tienil))(4H-1,2,4-triazol-3-il)]amino)-2-metilfenil)benzo[c]azolin-1,3-diona

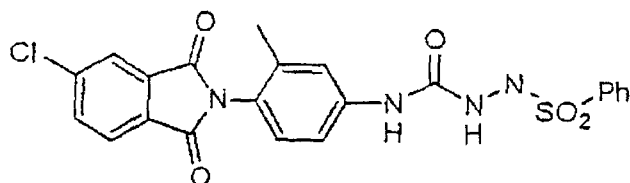
A una suspensión de (5-cloro(2-tienil))-N-([4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolin-2-il)-3-metilfenil]amino)tioxometilcarboxamida (15 mg, 0,030 mmol) y diclorhidrato de hidracina (4 mg, 0,038 mmol) en DMF (0,3 ml) se le añadió HgO (7 mg, 0,032 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, y se purificó por HPLC para dar el producto deseado 5-cloro-2-(4-([5-(5-cloro(2-tienil))(4H-1,2,4-triazol-3-il)]amino)-2-metilfenil)benzo[c]azolin-1,3-diona (2 mg) (ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 470, 472) y el intermedio de aminoguanidina N-((1E)-2-aza-1-([4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino)-2-aminovinil)(5-cloro(2-tienil))carboxamida (2 mg) ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 488, 490 (2Cl).

Ejemplo 1063



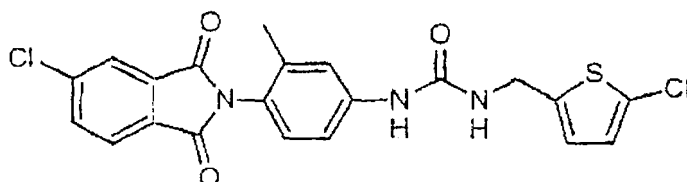
La preparación de 3-(4-([5-(5-cloro(2-tienil))-4H-1,2,4-triazol-3-il]amino)fenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona se llevó a cabo usando la misma metodología que la mostrada en los Ejemplos 1061 y 1062, usando 3-(4-aminofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona como la anilina en la etapa B del Ejemplo 1061. ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 437, 439 (Cl).

Ejemplo 1064



A una disolución de trifosgeno (22 mg, 0,074 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió una suspensión de N-(4-amino-2-metilfenil)-4-cloroftalimida (57 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y dietilisopropilamina (70 μl) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, y a continuación se añadió una suspensión de bencenosulfonilhidrazida (52 mg, 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y DIEA (35 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar N-[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzocyclo[3.3.1]hept-2-yl)-3-metilfenil][2-(fenilsulfonyl)hidracino]-carboxamida (43 mg, 46%). ES-MS (M+H)⁺ = 485, 487. RMN ¹H (DMSO- d_6): δ 2,00 (s, 3H), 7,13-7,15 (d, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,55-7,67 (m, 3H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,93 (s, 2H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 1065



Preparación de [(5-cloro(2-tienil))metil]amino}-N-[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzocyclo[3.3.1]hept-2-yl)-3-metilfenil]carboxamida

A. Síntesis de 5-cloro-2-[(1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1(3,7)]decil)metil]tiofeno

A una suspensión de hexametilentetramina (HMTA) (3,12 g, 22,2 mmol) en CHCl_3 (35 ml) se le añadió 2-cloro-5-clorometiltiofeno (1,02 ml, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, se enfrió, y se filtró para dar el sólido blanco 5-cloro-2-[(1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1(3,7)]decil)metil]tiofeno (2,28 g, 88%). ES-MS (M)⁺ = 271, 273 (Cl). RMN ¹H (DMSO- d_6): δ 4,27 (s, 2H), 4,39-4,57 (ABc, 6H), 5,06 (s, 6H), 7,21-7,24 (ABc, 2H).

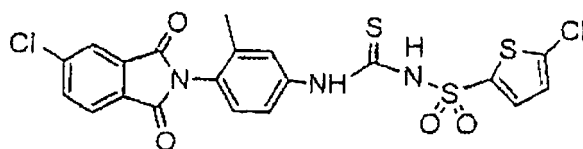
B. Síntesis de (5-cloro-2-tienil)metilamina

A una disolución de 5-cloro-2-[(1,3,5,7-tetraazatriciclo[3.3.1.1(3,7)]decil)metil]tiofeno (2,15 g, 7 mmol) en metanol (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió HCl concentrado (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h, se echó en agua y se lavó con éter etílico. La fase acuosa se basificó con NaOH 4 N y se extrajo en éter etílico, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar (5-cloro-2-tienil)metilamina (0,8 g, 78%).

C. Síntesis de [(5-cloro(2-tienil))metil]amino}-N-[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzocyclo[3.3.1]hept-2-yl)-3-metilfenil]carboxamida

A una disolución de trifosgeno (22 mg, 0,074 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadió una suspensión de N-(4-amino-2-metilfenil)-4-cloroftalimida (57 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y dietilisopropilamina (70 μl) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, y a continuación se añadió una disolución de (5-cloro-2-tienil)metilamina de la etapa B (47 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) y DIEA (35 μl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar [(5-cloro(2-tienil))metil]amino}-N-[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzocyclo[3.3.1]hept-2-yl)-3-metilfenil]carboxamida (18 mg, 20%). ES-MS (M+H)⁺ = 460, 462 (Cl). RMN ¹H (DMSO- d_6): δ 2,02 (s, 3H), 4,34-4,36 (d, 2H), 6,77-6,80 (t, 1H), 6,82-6,93 (2d, 2H), 7,14-7,16 (d, 1H), 7,29-7,32 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,93 (ABc, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

Ejemplo 1066



Preparación de 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]tioxyethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione

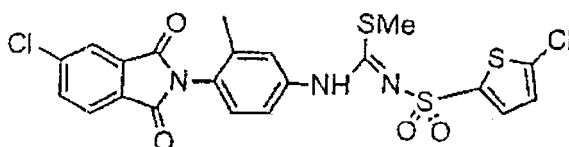
A. Síntesis de 4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-yl)-3-methylbenzenoisothiocyanate

A una suspensión de 150 mg (0,52 mmol) de 2-(4-amino-2-methylphenyl)-5-chlorobenzo[c]azolidin-1,3-dione en 2 ml de acetona, se le añadió 41 μ l (0,54 mmol) de tiofosgeno. La suspensión amarilla se disolvió, tras lo cual se formó un precipitado blanco. Después de 1 h, este sólido se recogió por filtración y se secó para dar 127 mg (74%) del producto deseado.

B. Síntesis de 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]tioxyethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione

A una suspensión de 51 mg (0,156 mmol) del isotiocianato preparado anteriormente y 31 mg (0,156 mmol) de 5-clorotiofenosulfonamida en 300 μ l de DMSO se le añadió 26 μ l de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Después de unos pocos minutos la mezcla de reacción se diluyó con 1,2 ml de agua y se acidificó con ácido acético a pH 4. Cuando se formó un precipitado, se recogió y se secó para dar 77 mg (94%) del compuesto del título. ES-MS (M+H)⁺ = 525,8 (2Cl).

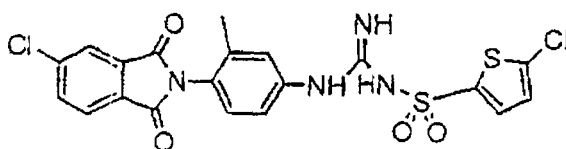
Ejemplo 1067



Preparación de 2-{4-[(1Z)-2-aza-2-[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]-1-methylthiovinyl]amino}-2-methylphenyl]-5-chlorobenzo[c]azolidin-1,3-dione

A una disolución de 20 mg (0,038 mmol) de 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]tioxyethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione en 780 μ l de acetona y 63 μ l de NaHCO₃ 0,6 M se le añadió 5,9 μ l de yoduro de metilo. Después de 2 h, la mezcla de reacción se acidificó con ácido acético y el precipitado se recogió y se secó para dar 13 mg (63%) del compuesto del título.

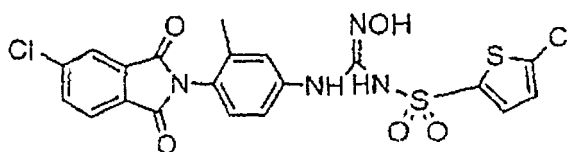
Ejemplo 1068



Preparación de 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]iminoethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione

Una fracción de 15 mg de la 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]tioxyethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione se disolvió en 120 μ l de DMF que contenía 6,6 mg de hidróxido de amonio concentrado y se añadió 6 mg de óxido mercúrico. Después de agitar durante 18 h, el sulfuro mercúrico se filtró y la disolución se purificó por HPLC de fase inversa para dar 1 mg (7%) de un sólido blanco. ES-MS (M+H)⁺ = 509 (2Cl).

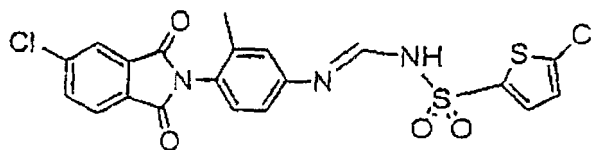
Ejemplo 1069



Preparación de 5-cloro-2-{4-[[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino](hydroxyimino)ethyl]amino]-2-methylphenyl}benzo[c]azolidin-1,3-dione

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1068 con un rendimiento del 10% después de la purificación. ES-MS (M+H)⁺ = 525 (2Cl).

Ejemplo 1070



Preparación de 5-cloro-2-[4-((1E)-1-aza-2-etoxivinil)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona

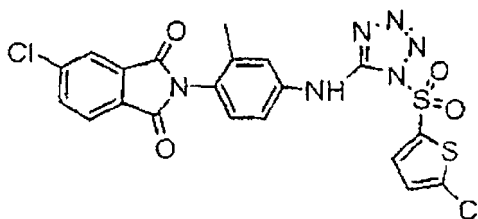
A. Síntesis de 2-[4-((1E)-1-aza-2-etoxivinil)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona

Una fracción de 50 mg (0,175 mmol) de 2-(4-amino-2-metilfenil)-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona en 2 ml de orto-formato de trietilo se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h y a continuación se destiló para dar un sólido, 598 mg (100%).

B. Síntesis de 5-cloro-2-[4-((1E)-1-aza-2-etoxivinil)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona

Una muestra de 100 mg de 2-[4-((1E)-1-aza-2-etoxivinil)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona más 58 mg (0,29 mmol) de 5-clorotiofenosulfonamida se suspendió en 1,2 ml de MeOH, se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h, y el metanol se destiló. El sólido remanente se trituró con ACN/MeOH, se filtró, y se concentró para dar 104 mg (87%) del compuesto del título. ES-MS (M+H)⁺ = 494.

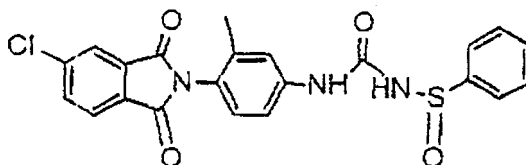
Ejemplo 1071



Preparación de 5-cloro-2-[4-((1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1-((5-cloro(2-tienil))sulfonil)amino)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona

El compuesto del título se preparó de manera similar al Ejemplo 1068 para dar un rendimiento del 18% después de la purificación por RP-HPLC. ES-MS (M+H)⁺ = 535 (2Cl).

Ejemplo 1072



5-cloro-2-[4-((1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-1-((5-cloro(2-tienil))sulfonil)amino)-2-metilfenil]-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona

A. Síntesis de clorofenilsulfóxido

A 2 g (12 mmol) de ácido bencenosulfínico sódico se le añadió 5 ml de cloruro de tionilo y se agitó a 0°C durante 4 h. El producto se aisló por destilación bulbo a bulbo (180°C a 4 mm de Hg (5,3 mbar)) para dar 1,25 g (64%) del cloruro bencenosulfínico líquido.

B. Síntesis de bencenosulfnamida

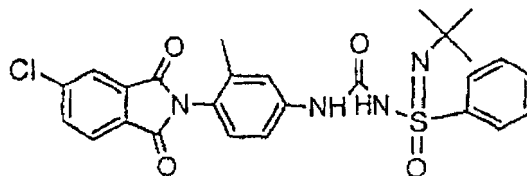
El clorofenilsulfóxido (500 mg, 3,2 mmol) se disolvió en 5 ml de éter dietílico a 0°C y se burbujeó amoníaco anhidro a través de él hasta que no se formó más precipitado. La disolución se filtró y se concentró para dar un sólido que se recrystalizó en agua para dar 152 mg (35%) de bencenosulfnamida.

ES 2 272 742 T3

C. *Síntesis de 5-cloro-2-[4-({1-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil](1,2,3,4-tetrazol-5-il)}amino)-2-metilfenil]benzo[c]azolidin-1,3-diona*

Una fracción de 16 mg de bencenosulfonamida y 47 mg de 2-(4-amino-2-metilfenil)-5-clorobenzo[c]azolidin-1,3-diona se disolvió en 232 μ l de CAN, seguido de 18 μ l de DBU. La reacción se agitó a 23°C durante 1 h y se purificó por RP-HPLC para dar 20 mg (38%) del material deseado. ES-MS (M+H)+ = 454 (2Cl).

Ejemplo 1073



*Preparación de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-*t*-butilfenilsulfonimidoil)carboxamida*

A. *Síntesis de (terc-butil)(fenilsulfonil)amina*

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 B, se usó *terc*-butilamina (5 equivalentes) para preparar el compuesto del título con un rendimiento del 75%. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,67 (m, 2); 7,45 (m, 3) 4,83 (sa, 1); 1,39 (s, 9).

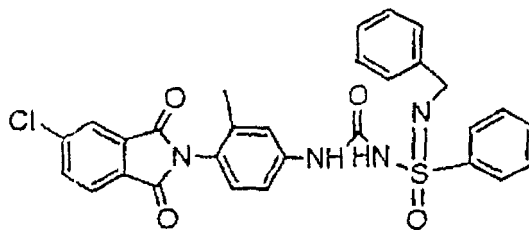
B. *Síntesis de (terc-butil)(feniliminosulfonil)amina*

A una fracción de 50 mg (0,25 mmol) de (*terc*-butil)(fenilsulfonil)amina en 5 ml de THF anhidro se le añadió 58 mg (0,26 mmol) de N-clorosacarina en atmósfera de argón. Después de unos pocos minutos la mezcla de reacción se enfrió a -78°C, y se burbujeó amoníaco anhidro a través de ella. Después de calentar a 23°C el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en agua, y se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 5%, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar 37 mg (68%) del compuesto del título. ES-MS (M+H)+ = 236.

C. *Síntesis de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-*t*-butilfenilsulfonimidoil)carboxamida*

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072C, el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 2% después de la purificación por RP-HPLC. ES-MS (M+H)+ = 525.

Ejemplo 1074



Preparación de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-bencilfenilsulfonimidoil)carboxamida

A. *Síntesis de (bencil)(fenilsulfonil)amina*

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa B, se usó bencilamina (5 equivalentes) para preparar el compuesto del título con un rendimiento del 74%. ES-MS (M+H)+ = 232,1. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,67 (m, 2); 7,51 (m, 3); 7,28 (m, 5); 4,28 (ABX, 1); 4,23 (ABX, 1); 3,89 (X, 1).

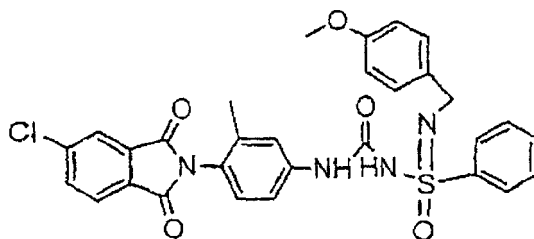
B. *Síntesis de (bencil)(feniliminosulfonil)amina*

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa C, el compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo.

C. {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-bencilfenilsulfonimidoil)carboxamida

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa C, el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34% después de la purificación por RP-HPLC. ES-MS (M+H)+ = 559.

Ejemplo 1075



Preparación de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-p-metoxibencilfenilsulfonimidoil)carboxamida

A. Síntesis de (p-metoxibencil)(feniliminosulfonil)amina

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa B, se usó p-metoxibencilamina (5 equivalentes) para preparar el compuesto del título con un rendimiento del 66%. ES-MS (M+H)+ = 262. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,97 (m, 2); 7,49 (m, 3); 7,18 (d, 2); 6,81 (d, 2); 4,20 (m, 2); 3,8 (dd, 1); 3,74 (s, 3).

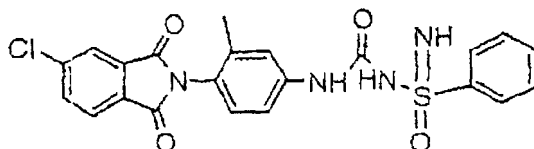
B. Síntesis de (p-metoxibencil)(feniliminosulfonil)amina

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa C, el compuesto del título se preparó con un rendimiento cuantitativo. El material se usó en la siguiente etapa sin purificar.

C. Síntesis de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(N-bencilfenilsulfonimidoil)carboxamida

De una manera similar que para la preparación del Ejemplo 1072 Etapa C, el compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17% después de la purificación por RP-HPLC. ES-MS (M+H)+ = 589.

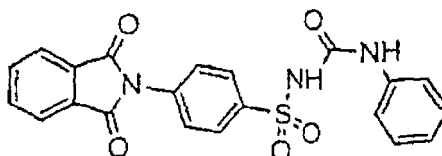
Ejemplo 1076



Preparación de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]amino}-N-(fenilsulfonimidoil)carboxamida

A 10 mg (0,016 mmol) de {[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]-amino}-N-(N-p-metoxibencilfenilsulfonimidoil)carboxamida disueltos en 380 μl de CAN, seguido de 96 μl de agua se le añadió 70 mg (0,13 mmol) de nitrato amónico cérrico. Después de 20 min, la reacción se completó y se purificó por RP-HPLC para dar 1,8 mg (23%) después de la liofilización. ES-MS (M+H)+ = 469 (Cl).

Ejemplo 1077



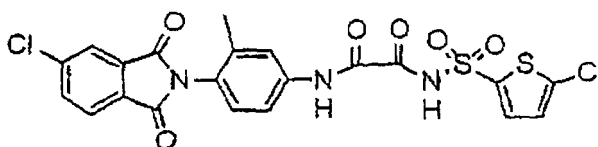
*Preparación de N-[[4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)fenil]sulfonil(fenilamino)carboxamida**A. Síntesis de 4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)bencenosulfonamida*

5 A una disolución de 1,0 g (5,8 mmol) de *p*-aminofenilsulfonamida en 3,6 ml de piridina se le añadió 878 μ l (6,1 mmol) de dicloruro ftálico. Después de calentar a 60°C durante 18 h, la disolución se echó en HCl 1 N, se enfrió a 0°C, el precipitado se recogió por filtración, y se secó a vacío para dar 1,58 g (90%) del compuesto del título.

B. Síntesis de N-[[4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)fenil]sulfonil](fenilamino)carboxamida

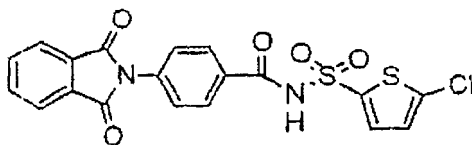
10 A una disolución de 4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)bencenosulfonamida en 660 μ l de DMSO se le añadió 60 mg (0,40 mmol) de DBU, seguido de 36 μ l (0,33 mmol) de fenilsulfonilisocianato. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se echó en HCl 1 N, se enfrió, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío para dar 137 mg (100%) del compuesto del título.

15 Ejemplo 1078

*Preparación de N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-N'-[4-(5-cloro-1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)-3-metilfenil]etano-1,2-diamida*

25 200 mg (1,0 mmol) de 5-clorotiofenosulfonamida se suspendieron en 0,5 ml de cloruro de oxalilo y se calentaron a temperatura de reflujo durante 6 h. El disolvente se retiró a vacío y 36 mg del sólido resultante se disolvieron en 240 μ l de acetonitrilo y se trataron con 40 mg (0,14 mmol) de 2-(4-amino-2-metilfenil)-5-clorobenzo[c]azolin-1,3-diona. Después de agitar durante 1 h, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por RP-HPLC para dar 33 mg (44%) del compuesto del título. ES-MS (M+H)+ = 538(2Cl).

35 Ejemplo 1079

*Preparación de [4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)fenil]-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-carboxamida**A. Síntesis de N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil](4-nitrofenil)carboxamida*

45 Una fracción de 85 mg (0,43 mmol) de 5-clorotiofenosulfonamida disuelta en 2 ml de acetona se trató con 110 μ l de NaOH 4 N (0,43 mmol), seguido de la adición de 80 mg (0,43 mmol) de cloruro de 4-nitrobenzoilo. Después de agitar durante 12 h, la disolución se acidificó con HCl 1 N y el precipitado se recogió por filtración y se secó. La 50 recrystalización en EtOAc/hexano dio 120 mg (81%) del compuesto del título. ES-MS (M+H)+ = 347 (Cl).

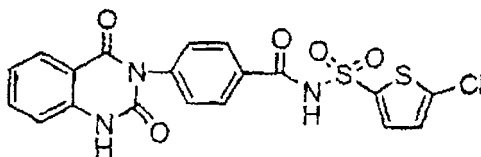
B. Síntesis de (4-aminofenil)-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]carboxamida

55 Una fracción de 74 mg (0,21 mmol) de [4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)fenil]-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-carboxamida, y 192 mg (0,84 mmol) de dicloruro de estaño dihidratado se combinaron y se disolvieron en 1,4 ml de EtOAc. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, se filtró a través de Celite, y se concentró a vacío para dar un sólido que se purificó en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 10% para dar un rendimiento 60 cuantitativo del compuesto del título. ES-MS (M+H)+ = 317 (Cl).

C. Síntesis de [4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)fenil]-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]carboxamida

65 Una fracción de 22 mg (0,070) de (4-aminofenil)-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]carboxamida se combinó con 15 mg (0,10 mmol) de anhídrido ftálico en 140 μ l de DMF. Después de 18 h calentando a 110°C, la mezcla se enfrió y se purificó por RP-HPLC, para dar 20 mg (55%) del compuesto deseado. ES-MS (M+H)+ = 447 (Cl).

Ejemplo 1080

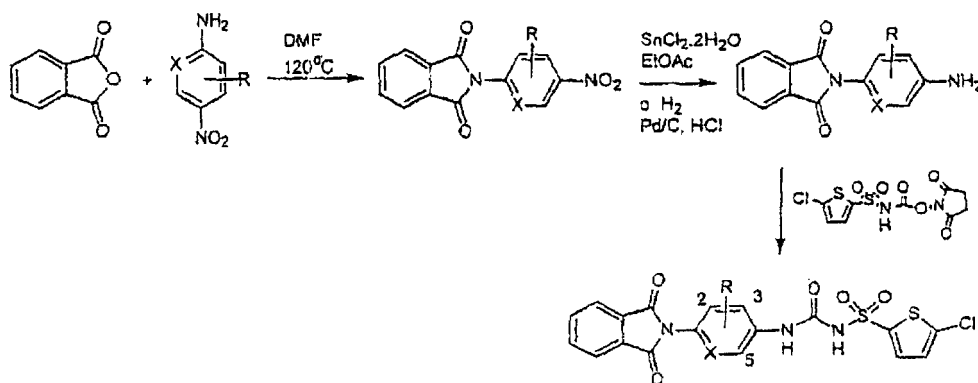


[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]carboxamida

Una fracción de 44 mg (0,14) de (4-aminofenil)-N-[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]carboxamida se combinó con 25 mg (0,14 mmol) de 2-isocianatobenzoato de metilo en 500 μ l de THF, seguido de la adición de 1 equivalente de TEA (24 μ l) y 1 equivalente de DBU. Después de 18 h, la mezcla se purificó por RP-HPLC, para dar 21 mg (34%) del compuesto deseado. ES-MS (M+H)⁺ = 462 (Cl).

Esquema 1

Síntesis general de compuestos de ftalimida



Procedimiento general para la síntesis de compuestos objetivo ftalimida

A. Procedimiento general para la reacción con anhídrido ftálico

Una mezcla de anhídrido ftálico (0,96 g, 6,5 mmol) y la nitroanilina sustituida (5 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120°C durante 22 h. A continuación la reacción se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando mezclas de CH₂Cl₂/hexano como eluyente para dar el producto puro con un rendimiento del 35-65%, dependiendo de los sustituyentes.

B-1. Procedimiento de reducción general 1

Una suspensión del intermedio nitrofenilo (0,75 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (3 mmol) en acetato de etilo (4,5 ml) se calentó a 70°C durante 2 h. A continuación la mezcla de reacción se echó en hielo (25 ml), se basificó con NaHCO₃ al 5% (13 ml), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar el producto de anilina puro con muy buenos rendimientos, normalmente >90%.

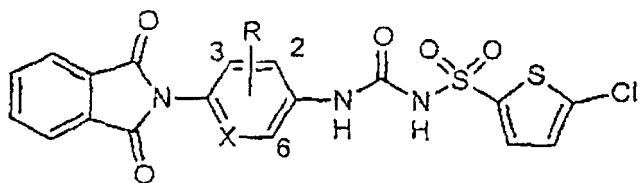
B-2. Procedimiento de reducción general 2

A una suspensión del intermedio nitrofenilo (0,8 mmol) en metanol (3 ml), acetato de etilo (2 ml) y HCl 2 N (0,4 ml, 0,8 mmol) se le añadió Pd/C al 10% (43 mg, 0,04 mmol) en argón. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H₂ durante 2 h, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar la sal clorhidrato de anilina con muy buenos rendimientos.

C. Procedimiento general para el acoplamiento del intermedio de anilina con 5-clorotiofenosulfonamidas para formar sulfonilureas

A una suspensión de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (40 mg, 0,2 mmol) y DSC (61 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) se le añadió DBU (60 μ l, 0,4 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación la anilina de la etapa B (0,2 mmol) se añadió como un sólido con acetonitrilo adicional (1 ml), y la reacción se calentó a 70°C y se agitó durante otras 17 h. La acidificación y la purificación por HPLC del producto de reacción en bruto dieron los compuestos finales con rendimientos variables (20-70%).

Ejemplo 7 y Ejemplos 1081-1093



Los compuestos objetivo anteriores se prepararon usando los procedimientos apuntados en el Esquema 1, etapas A-C, usando una variedad de nitroanilinas sustituidas, en las que R = 3-Cl; 3-CN; 3-CF₃; 3-F; 3-Br; 3-OMe; 3-iPr; 2-CF₃; 2-Cl, 5-Me; 2-NMe₂, 5-Cl; 2,5-diMe; 3,5-diMe; 3,5-diCl; 2-OMe, 5-Me; y X = N, R = H.

Ejemplo 7

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-clorofenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 496, 498 (2Cl)

Ejemplo 1081

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-cianofenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 487, 489 (Cl)

Ejemplo 1082

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-(trifluorometil)fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 530, 532 (Cl)

Ejemplo 1083

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-fluorofenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 530, 532 (Cl)

Ejemplo 1084

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-bromofenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 540, 542 (Cl, Br)

Ejemplo 1085

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-metoxifenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 492,0 (Cl)

Ejemplo 1086

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-3-(metiletil)fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 490,9 (Cl)

Ejemplo 1087

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-2-(trifluorometil)fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 463, 465 (Cl)

Ejemplo 1088

N-[4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-2-cloro-5-metilfenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 510, 512 (2Cl)

Ejemplo 1089

N-[2-(dimetilamino)-4-(1,3-dioxobenzocyclohexan-2-yl)-5-clorofenil][[(5-cloro(2-tienil))-sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 539, 541 (2Cl)

Ejemplo 1090

N-[4-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)-2,5-dimetilfenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 490,0 (Cl)

Ejemplo 1091

N-[4-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)-3,5-dimetilfenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 490,0 (Cl)

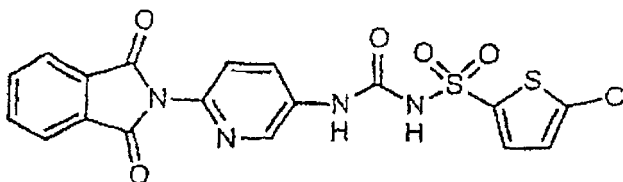
Ejemplo 1092

N-[4-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)-3,5-diclorofenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 529,9, 532,0 (2Cl)

Ejemplo 1093

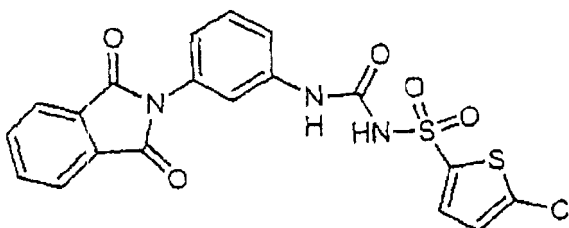
N-[4-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)-5-metil-2-metoxifenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino}carboxamida.
ES-MS (*M*+*H*)⁺ = 506, 507 (Cl)

Ejemplo 1094



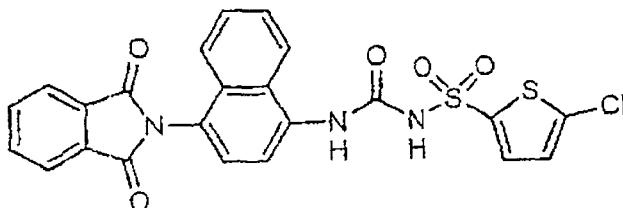
La preparación de *N*-[6-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)(3-piridil)][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino}carboxamida se realizó usando los procedimientos apuntados en el Esquema 1, etapas A-C usando 2-amino-5-nitropiridina. ES-MS (*M*+*H*)⁺ = 463, 465 (Cl).

Ejemplo 1095



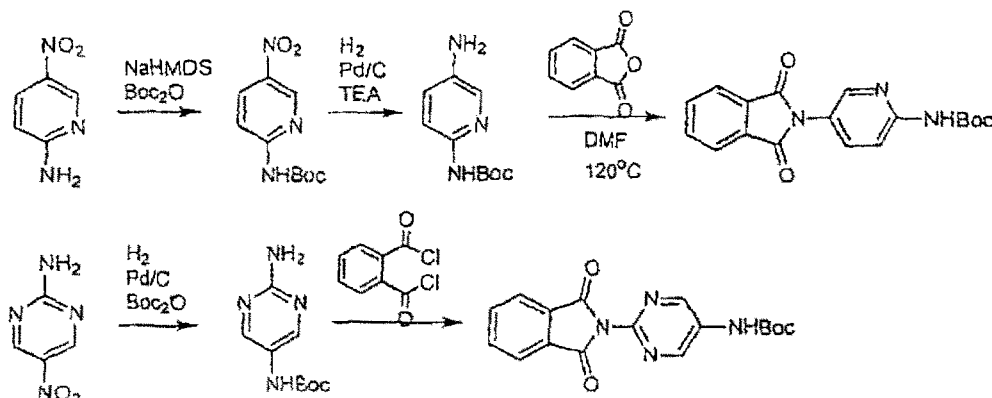
La preparación de *N*-[6-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)(3-fenil)][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino}carboxamida se realizó usando los procedimientos apuntados en el Esquema 1, etapas A-C. ES-MS (*M*+*H*)⁺ = 462,0 (Cl).

Ejemplo 1096

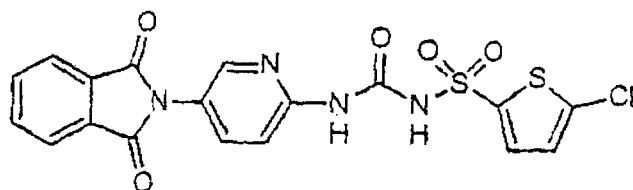


La preparación de *N*-[4-(1,3-dioxobenzo[*c*]azolidin-2-il)-4-naftil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]-amino}carboxamida se realizó usando los procedimientos apuntados en el Esquema 1, etapas A-C. ES-MS (*M*+*H*)⁺ = 511,9 (Cl).

Esquema 2



Ejemplo 1097



Preparación de N-[5-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)(2-piridil)][(5-cloro(2-tienil))-sulfonil]amino}carboxamida

A. Síntesis de (terc-butoxi)-N-(5-nitro(2-piridil))carboxamida

A una disolución de 2-amino-5-nitropiridina (0,555 g, 4 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaHMDS 1 M en THF (8 ml, 8 mmol). La suspensión roja oscura resultante se agitó durante 15 min, seguido de la adición de una disolución de anhídrido Boc (0,87 ml, 3,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, y se secó y se concentró a vacío para dar (terc-butoxi)-N-(5-nitro(2-piridil))carboxamida (0,63 g, 70%). ES-MS (M+H-tBu)+ = 184.

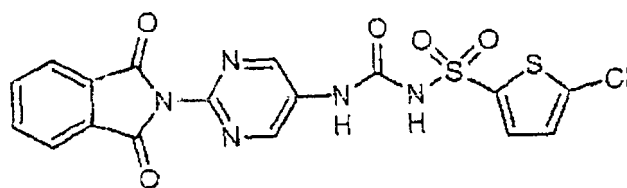
B. Síntesis de N-(5-amino(2-piridil))(terc-butoxi)carboxamida

A una suspensión de (terc-butoxi)-N-(5-nitro(2-piridil))carboxamida (0,27 g, 1,13 mmol) en metanol (2 ml), acetato de etilo (4 ml) y TEA (0,16 ml) se le añadió Pd/C al 10% (60 mg, 0,056 mmol) en argón. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H₂ durante 20 h, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar N-(5-amino(2-piridil))(terc-butoxi)carboxamida (0,226 g, 97%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,40 (s, 9H), 4,92 (sa, 2H), 6,89-6,91 (dd, 1H), 7,35-7,37 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

C. Síntesis de N-[5-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)(2-piridil)][(5-cloro(2-tienil))-sulfonil]amino}carboxamida

Se preparó N-[5-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)(2-piridil)][(5-cloro(2-tienil))-sulfonil]amino}carboxamida siguiendo el procedimiento del Esquema 1, etapa A, seguido de la desprotección con TFA, y del procedimiento de acoplamiento apuntado en el Esquema 1, etapa C. ES-MS (M+H)+ = 463, 465 (Cl).

Ejemplo 1098



Preparación de N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carboxamida

A. Síntesis de N-(2-aminopirimidin-5-il)(*tert*-butoxi)carboxamida

A una suspensión de 2-amino-5-nitropirimidina (0,25 g, 1,78 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió (*tert*-butoxi-carbonilo)formato de *tert*-butilo (0,5 ml, 2,18 mmol) y Pd/C al 10% (96 mg, 0,090 mmol) en argón. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H₂ durante 5 h, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar N-(2-aminopirimidin-5-il)(*tert*-butoxi)carboxamida en bruto (0,435 g). ES-MS (M+H)⁺ = 211.

B. Síntesis de (*tert*-butoxi)-N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]carboxamida

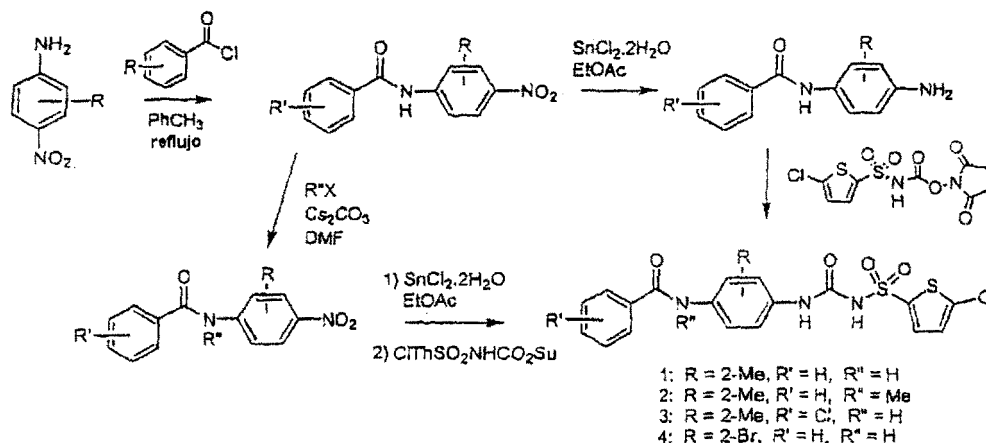
A una disolución de N-(2-aminopirimidin-5-il)(*tert*-butoxi)carboxamida (0,237 g, 1,0 mmol) en piridina (1 ml) se le añadió dicloruro de ftaloilo (0,144 ml, 1,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a 45°C durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar (*tert*-butoxi)-N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]carboxamida en bruto (0,31 g). ES-MS (M+H)⁺ = 341; (M+H-tBu)⁺ = 285.

C. Síntesis de N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carboxamida

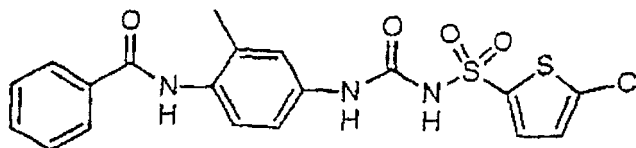
La desprotección con TFA de la (*tert*-butoxi)-N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]carboxamida y el acoplamiento con 5-clorotiofenosulfonamida (véase Esquema, 1 etapa C) dieron N-[2-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)pirimidin-5-il]([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carboxamida con un rendimiento del 27%. ES-MS (M+H)⁺ = 464, 466 (Cl).

Esquema 3

Sulfonilureas que contienen benzamida



Ejemplo 1099



Preparación de N-[4-([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carbonilamino]-2-metilfenil]-benzamida

A. Síntesis de N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida

A una suspensión de 2-metil-4-nitroanilina (0,76 g, 5 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió cloruro de benzoilo puro (0,59 ml, 5,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 h, se enfrió y se filtró para dar N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida (1,21 g, 95%) como un sólido beis. ES-MS (M+H)⁺ = 257.

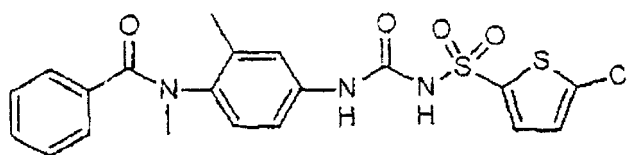
B. Síntesis de N-(4-amino-2-metilfenil)benzamida

Una suspensión de N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida (0,256 g, 1,0 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,89 g, 3,96 mmol) en acetato de etilo (6 ml) se calentó a 70°C durante 19 h. A continuación la mezcla de reacción se enfrió, se echó en 50 ml de hielo, se basificó con NaHCO₃ al 5% (20 ml), se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar N-(4-amino-2-metilfenil)-benzamida (0,22 g, 97%). ES-MS (M+H)⁺ = 227, (M+Na)⁺ = 249.

C. Síntesis de N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]benzamida

Una disolución de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (30 mg, 0,15 mmol) y DSC (46 mg, 0,18 mmol) en CH₃CN (1 ml) y DBU (45 µl) se calentó a 40°C durante 1 h. A esta mezcla se le añadió N-(4-amino-2-metilfenil)benzamida (34 mg, 0,15 mmol) con calentamiento adicional durante 3 días. La acidificación y la purificación por HPLC dieron N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]benzamida (24 mg, 35%). ES-MS (M+H)⁺ = 450, 452 (Cl).

Ejemplo 1100



Preparación de N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]-N-metilbenzamida

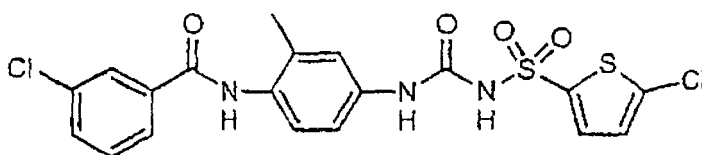
A. Síntesis de N-metil-N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida

A una disolución de N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida (Ejemplo 1099A) (0,38 g, 1,48 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,2 g, 3,68 mmol), seguido de yoduro de metilo (0,12 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar N-metil-N-(2-metil-4-nitrofenil)-benzamida (0,38 g, 95%). ES-MS (M+H)⁺ = 271.

B. Síntesis de N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]-N-metilbenzamida

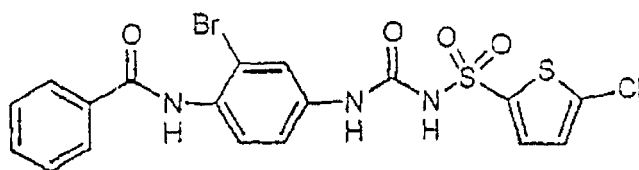
La N-metil-N-(2-metil-4-nitrofenil)benzamida se redujo y se acopló con 5-cloro-tiofenosulfonamida usando el mismo procedimiento que se ha mostrado en el Ejemplo 1099, etapas B y C, para dar N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]-N-metilbenzamida (44 mg, 31%). ES-MS (M+H)⁺ = 464, 466 (Cl).

Ejemplo 1101



La preparación de N-[4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)-2-metilfenil]-(3-clorofenil)-carboxamida se preparó usando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1099 etapas A-C, usando cloruro de 3-clorobenzilo en la primera etapa, en lugar de cloruro de benzoilo. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 43%. ES-MS (M+H)⁺ = 484, 486 (2Cl).

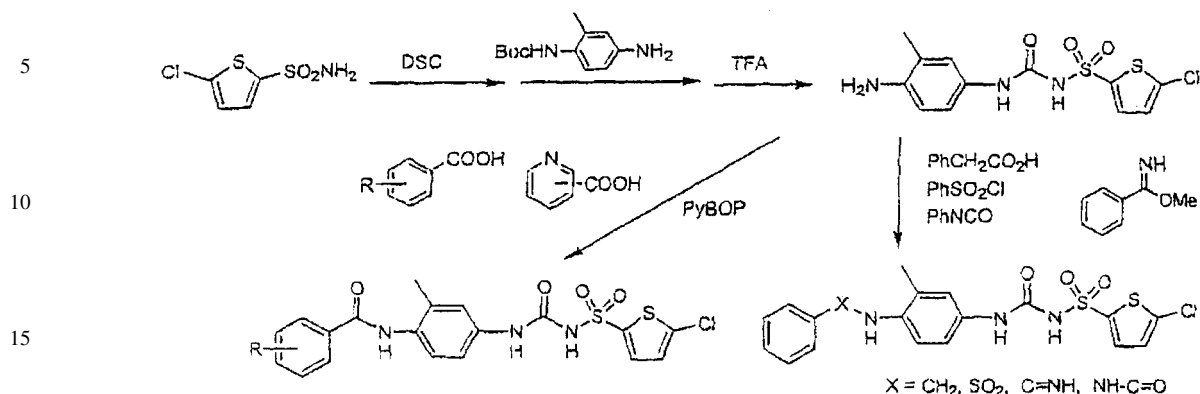
Ejemplo 1102



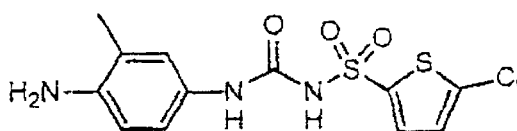
La preparación de N-[2-bromo-4-(((5-cloro(2-tienil)sulfonyl)amino)carbonilamino)fenil]benzamida se realizó usando un procedimiento similar al mostrado en el Ejemplo 1099 etapas A-C, usando 2-bromo-4-nitroanilina en la primera etapa, en lugar de 2-metil-4-nitroanilina. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 64%. ES-MS (M+H)⁺ = 514, 516, 518 (Cl, Br).

ES 2 272 742 T3

Esquema 4



Ejemplo 1103



Preparación de N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

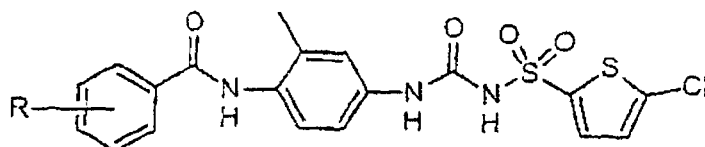
A. Síntesis de N-[4-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-3-metilfenil]{[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

Una disolución de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (0,2 g, 1,0 mmol) y DSC (0,307 g, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y DBU (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A esta mezcla se le añadió N-(4-amino-2-metilfenil)(*tert*-butoxi)carboxamida (0,26 g, 1 mmol), seguido de calentamiento a 40°C durante 2 h. La acidificación y la purificación por HPLC dieron N-[4-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-3-metilfenil]{[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida (0,28 g, 63%). ES-MS (M+Na)⁺ = 468, (M+H-tBu) = 390, 392 (Cl).

B. Síntesis de N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

A una disolución enfriada de N-[4-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-3-metilfenil]{[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida (0,246 g, 0,55 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió TFA puro (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 1,5 h, se concentró a vacío, se sometió a separación azeotrópica con heptano y se secó para dar N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}-carboxamida (0,26 g) como la sal simple de TFA. ES-MS (M+H)⁺ = 346.

Ejemplos 1104-1116



Los compuestos anteriores se prepararon según el Esquema 4 usando el siguiente procedimiento sintético general: 1,1 equivalentes de ácido benzoico y 1 equivalente de N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida se disolvieron en DMF (0,5 M) y se añadió 1,2 equivalentes de PyBOP. Después de 2 h, la mezcla de reacción se purificó directamente por RP-HPLC para dar los compuestos objetivo anteriores en los que R = *p*-CH₃, *p*-OCH₃, *p*-Cl, *o*-Cl, *o*-NO₂, *o*-OBn, *o*-OH, *m*-F, *m,p*-diCl, *o*-pir, *m*-pir y *p*-pir. El análogo *o*-NH₂ se obtuvo por reducción de *o*-NO₂ usando H₂/Pt/C en metanol.

Ejemplo 1104

N-[4-[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]carbonilamino)-2-metilfenil](4-metilfenil)-carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 464, 466 (Cl)

ES 2 272 742 T3

Ejemplo 1105

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](4-metoxifenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 480, 482 (Cl)

Ejemplo 1106

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](4-clorofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 483,9, 485,9, 487,9 (2Cl)

Ejemplo 1107

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](2-clorofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 484, 486 (2Cl)

Ejemplo 1108

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](2-nitrofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 495, 497 (Cl)

Ejemplo 1109

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil][2-(fenilmetoxi)-fenil]carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 556, 558 (Cl)

Ejemplo 1110

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil][2-hidroxifenil]-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 466, 468 (Cl)

Ejemplo 1111

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](3-fluorofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 468, 470 (Cl)

Ejemplo 1112

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](3,4-diclorofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 517,9, 519,9, 521,9 (3Cl)

Ejemplo 1113

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil]-2-piridilcarboxamida. ES-MS (*M*+*H*)⁺ =
451, 453 (Cl)

Ejemplo 1114

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil]-3-piridilcarboxamida. ES-MS (*M*+*H*)⁺ =
451, 453 (Cl)

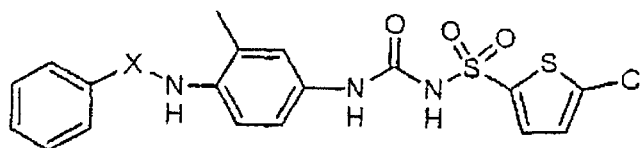
Ejemplo 1115

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil]-4-piridilcarboxamida. ES-MS (*M*+*H*)⁺ =
451, 453 (Cl)

Ejemplo 1116

N-[4-({[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carbonilamino)-2-metilfenil](2-aminofenil)-carboxamida. ES-MS
(*M*+*H*)⁺ = 465, 467 (Cl)

Ejemplo 1117-1120



Ejemplo 1117

1,0 equivalente de N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-carboxamida se trató con 1,0 equivalente de $\text{PhCH}_2\text{COOH}/\text{PyBOP}$ para dar $\text{X} = \text{CH}_2$, {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{3-metil-4-[bencilamino]fenil}carboxamida. ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 464, 466$ (Cl).

Ejemplo 1118

Alternativamente (para $\text{X} = \text{SO}_2$), los compuestos anteriores se prepararon según el Esquema 4 usando el siguiente procedimiento sintético general: 1,0 equivalente de N-(4-amino-3-metilfenil){[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-carboxamida disuelta en DMF (0,5 M) se trató con 1,0 equivalente de PhSO_2Cl y 1,2 equivalentes de DIEA para dar, después de la purificación por RP-HPLC, $\text{X} = \text{SO}_2$, {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{3-metil-4-[(fenilsulfonil)amino]fenil}carboxamida. ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 486, 488$ (Cl).

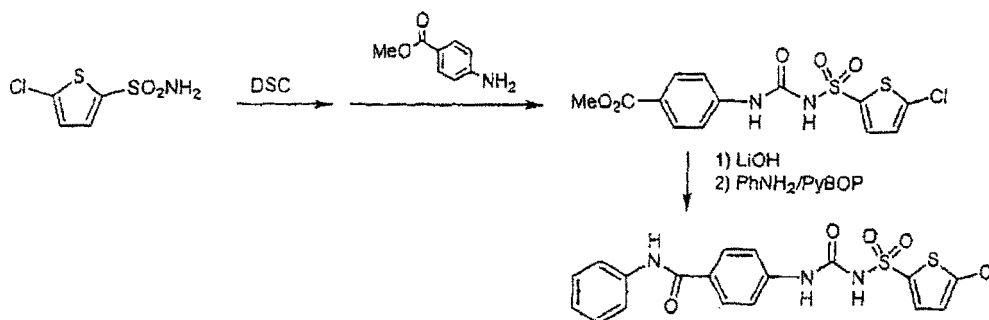
Ejemplo 1119

Para $\text{X} = \text{C}=\text{NH}$: El tratamiento con bencimidato de metilo-HCl (1,4 eq) en DMF dio la amidina $\text{X} = \text{C}=\text{NH}$, {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[(iminofenilmetil)amino]-3-metilfenil}carboxamida. ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 449, 451$ (Cl).

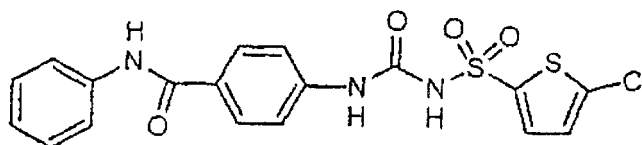
Ejemplo 1120

Para $\text{X} = \text{NH}-\text{C}=\text{O}$: El tratamiento con isocianato de fenilo (1,07 eq) en DMF para dar la urea $\text{X} = \text{NH}-\text{C}=\text{O}$, {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{3-metil-4-[(fenilamino)carbonilamino]fenil}carboxamida. ES-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 465, 467$ (Cl).

Esquema 5



Ejemplo 1121



Preparación de {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(N-fenilcarbamoil)fenil]carboxamida

A. Síntesis de 4-{[(5-cloro-2-tienil)sulfonil]amino}carbonilamino)benzoato de metilo

Una disolución de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (0,2 g, 1,0 mmol) y DSC (0,307 g, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y DBU (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A esta mezcla se le añadió 4-aminobenzoato de

metilo (0,15 g, 1,0 mmol). A continuación la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar 4-([[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]carbonilamino)benzoato de metilo (0,23 g, 61%). ES-MS (M+H)+ = 375, 377 (Cl).

B. Síntesis de ácido 4-([[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]carbonilamino)benzoico

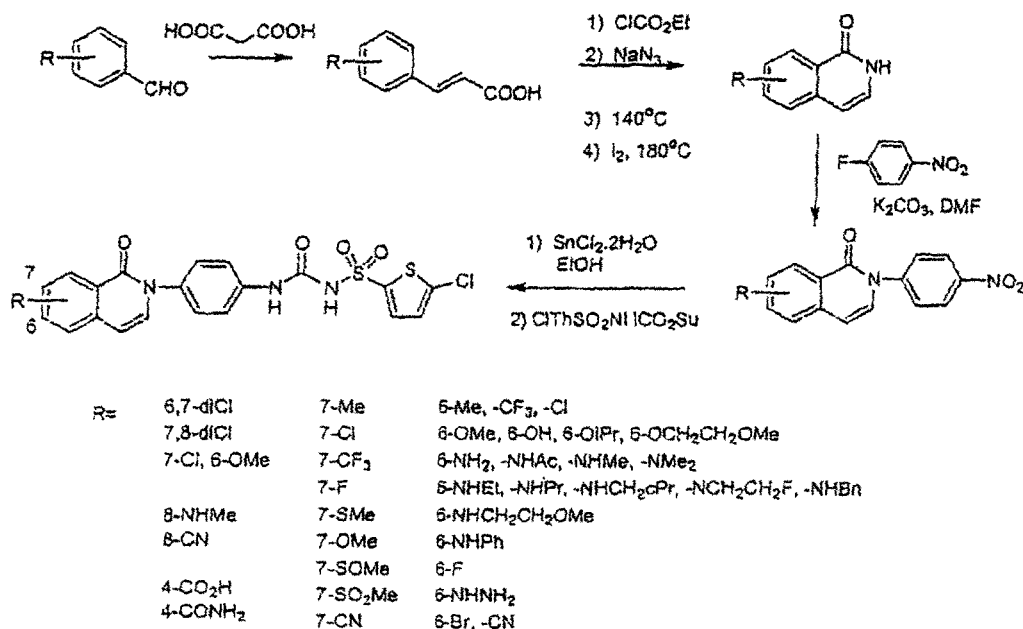
A una suspensión de 4-([[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]carbonilamino)benzoato de metilo (56 mg, 0,15 mmol) en metanol (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se le añadió LiOH 1 N (0,16 ml, 0,16 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, y a continuación se le añadió 0,32 ml adicionales de LiOH 1 N y la reacción se agitó a 40°C durante otras 21 h hasta que se hubo completado. La concentración a vacío dio ácido 4-([[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]carbonilamino)benzoico en bruto (69 mg). ES-MS (M+H)+ = 361.

C. Síntesis de {[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]-N-[4-(N-fenilcarbamoil)fenil]-carboxamida

A una disolución de ácido 4-([[(5-cloro-2-tienil)sulfonyl]amino]carbonilamino)benzoico (69 mg) en DMF (0,7 ml) se le añadió anilina (21 µl, 0,23 mmol), DIEA (3 eq.) y a continuación PyBOP (85 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 28 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar {[[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]-N-[4-(N-fenilcarbamoil)fenil]carboxamida (29 mg, 45%). ES-MS (M+H)+ = 436, 438 (Cl).

Esquema 6

Procedimiento general para la síntesis de sulfonilureas que contienen isoquinolinonas



Procedimiento general para la síntesis de sulfonilureas que contienen isoquinolinonas

A. Procedimiento general para la síntesis de ácidos cinámicos

A una disolución de ácido malónico (10,4 g, 0,1 mol) y benzaldehído (0,05 mol) en piridina (20 ml) se le añadió piperidina pura (0,75 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 17 h, se enfrió, y a continuación se añadió a 200 ml de agua fría. Esta mezcla se acidificó con HCl concentrado (25 ml) y el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con 5 × 10 ml de agua, y se secó para dar ácido cinámico puro con rendimientos típicos de >95%.

B-1. Procedimiento general 1 para la ciclación de ácidos cinámicos a isoquinolinonas

A una suspensión enfriada del ácido cinámico (25 mmol) en benceno (40 ml) y DMF (5 gotas) se le añadió cloruro de tionilo puro (2,2 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h, se enfrió, se concentró a vacío y se secó para dar el cloruro de ácido en bruto. A una disolución del cloruro de ácido en 1,2-diclorobenceno (22 ml) se le añadió NaN₃ (2,6 g, 40 mmol). Después de calentar a 140°C durante 6 h, se observó la conversión completa al isocianato, se le añadió I₂ catalítico y la reacción se calentó a 180°C durante 17 h. Los procedimientos de reacción incluyen la precipitación del producto con hexano o la concentración y cromatografía súbita usando EtOAc/CH₂Cl₂ como eluyente. Los rendimientos varían ampliamente dependiendo del sustituyente (5-80%).

ES 2 272 742 T3

B-2. Procedimiento general 2 para la ciclación de ácidos cinámicos a isoquinolinonas

A una disolución enfriada del ácido cinámico (16 mmol) en THF seco (35 ml) y trietilamina (2,9 ml, 20,8 mmol) se le añadió cloróformato de etilo puro (1,85 ml, 19,4 mmol) gota a gota durante varios minutos. La suspensión resultante se agitó en frío durante 1 h, y a continuación se añadió una disolución de NaN_3 (1,56 g, 24 mmol) en 10 ml de agua. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los procedimientos de reacción incluyen la recolección del precipitado de reacción, o la extracción del producto en CH_2Cl_2 , dando la azida de acilo pura con un rendimiento de >90%. Una disolución de la azida de acilo en 1,2-diclorobenceno (18 ml) se calentó a continuación a 140°C para formar el isocianato, seguido de la adición de yodo catalítico y el calentamiento a 180°C durante toda la noche. Los procedimientos fueron idénticos que para el procedimiento general B-1.

C. Procedimiento general para alquilación de isoquinolinona con 1-fluoro-4-nitrobenceno

A una disolución de la isoquinolinona (2,5 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,7 g, 5 mmol), seguido de fluoro-4-nitrobenceno puro (0,3 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h, se echó en agua fría y se filtró para dar el producto puro con rendimientos típicos del 85-95%.

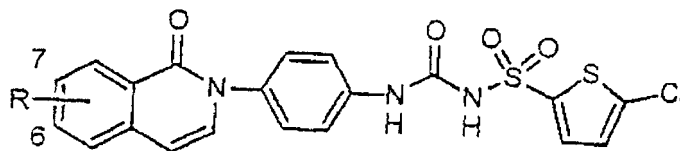
D. Procedimiento de reducción general

Una suspensión del intermedio nitrofenilo de C (0,75 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,68 g, 3 mmol) en etanol (8 ml) se agitó a 70°C durante 4 h. A continuación la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se mezcló con Celite, se basificó con Na_2CO_3 1 M (20 ml) y se filtró. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a vacío para dar el producto anilina con rendimientos típicos del 85-95%.

E. Procedimiento general para el acoplamiento del intermedio de anilina con 5-clorotiofenosulfonamida

A una suspensión de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (40 mg, 0,2 mmol) y DSC (61 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo seco (1 ml) se le añadió DBU (60 μl , 0,4 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación la anilina de D (0,2 mmol) se añadió como un sólido con acetonitrilo adicional (1 ml), y la reacción se calentó a 70°C y se agitó durante otras 17 h. La acidificación y la purificación por HPLC de la reacción en bruto dieron el compuesto objetivo final con rendimientos variables (20-70%) dependiendo del sustituyente.

Ejemplos 371, 372, 374, 376, 379, 380 y 1122-1128



Los compuestos anteriores en los que, por ejemplo, R = 7- CH_3 , 7-Cl, 7-F, 7- CF_3 , 7- OCH_3 , 6- CH_3 , 6-Cl, 6-F, 6-Br, 6- CF_3 , 6- OCH_3 , y 6,7-diCl se sintetizaron a partir de benzaldehídos o ácidos cinámicos disponibles comercialmente usando el procedimiento general apuntado en el Esquema 6. El análogo 7,8-diCl se aisló como subproducto durante la síntesis del isómero 6,7.

Ejemplo 371

$\{[(5\text{-cloro}(2\text{-tienil}))\text{sulfonil}]\text{amino}\}\text{-N-[4-(6-metoxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))\text{-fenil}]\text{carboxamida}$. ES-MS ($M+H$) $^+$ = 490, 492 (Cl)

Ejemplo 372

$\{[(5\text{-cloro}(2\text{-tienil}))\text{sulfonil}]\text{amino}\}\text{-N-[4-(6-cloro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))\text{-fenil}]\text{carboxamida}$. ES-MS ($M+H$) $^+$ = 494, 496, 498 (2Cl)

Ejemplo 374

$\{[(5\text{-cloro}(2\text{-tienil}))\text{sulfonil}]\text{amino}\}\text{-N-[4-(7-cloro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))\text{-fenil}]\text{-carboxamida}$. ES-MS ($M+H$) $^+$ = 494, 496, 498 (2Cl)

Ejemplo 376

$\{[(5\text{-cloro}(2\text{-tienil}))\text{sulfonil}]\text{amino}\}\text{-N-[4-(7-fluoro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))\text{-fenil}]\text{-carboxamida}$. ES-MS ($M+H$) $^+$ = 478,0 (Cl)

Ejemplo 379

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(7-trifluorometil-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 528, 530 (Cl)

Ejemplo 380

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(7-metoxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 490, 492 (Cl)

Ejemplo 1122

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(7-metil-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]-carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 473,9, 475,9 (Cl)

Ejemplo 1123

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(6-metil-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 474, 476 (Cl)

Ejemplo 1124

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(6-fluoro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 477,9 (Cl)

Ejemplo 1125

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(6-bromo-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 537,9 (Cl)

Ejemplo 1126

[[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(6-trifluorometil-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))-fenil]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 528, 530 (Cl)

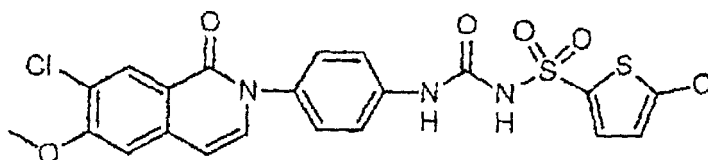
Ejemplo 1127

N-[4-(6,7-dicloro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]-amino]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 528, 530, 532 (3Cl)

Ejemplo 1128

N-[4-(7,8-dicloro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]-amino]carboxamida. ES-MS ($M+H$)⁺ = 528, 530, 532 (3Cl)

Ejemplo 1129



Preparación de [[5-cloro(2-tienil)sulfonyl]amino]-N-[4-(7-cloro-6-metoxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida

A. Síntesis de 4-cloro-3-metoxitolueno

A una disolución de 2-cloro-5-metilfenol (10,7 g, 75 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió carbonato de potasio (26 g, 188 mmol), seguido de yoduro de metilo puro (4,9 ml, 79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar 4-cloro-3-metoxitolueno (10,8 g, 92%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 2,26 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,71-6,73 (dd, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,22-7,24 (d, 1H).

B. Síntesis de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico

Al tolueno en bruto (7,8 g, 50 mmol) se le añadió una disolución de KMnO_4 (19,8 g, 125 mmol) en agua (300 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura de reflujo durante 17 h y se filtró en caliente a través de Celite, lavando la pasta con 200 ml de agua caliente. El filtrado claro se lavó con éter etílico (2×150 ml), se acidificó con HCl concentrado (9 ml) y se filtró para dar el sólido blanco ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico puro (5,36 g, 58%). ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 187.

C. Síntesis de (4-cloro-3-metoxifenil)metan-1-ol

A una disolución de ácido 4-cloro-3-metoxibenzoico (4,88 g, 26,2 mmol) en THF (50 ml) se le añadió el complejo borano-THF (52 ml de una disolución 1 M en THF, 52 mmol) a través de un embudo de adición durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h, se enfrió, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, Na_2CO_3 al 5% y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar (4-cloro-3-metoxifenil)metan-1-ol (4,5 g, 99%). ES-MS ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$ = 155, 157 (Cl).

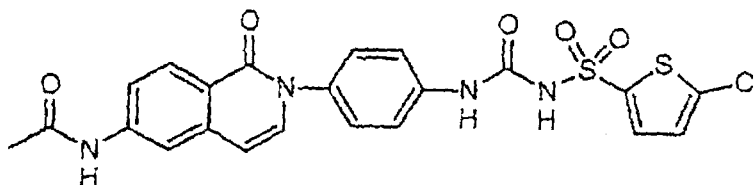
D. Síntesis de 4-cloro-3-metoxibenzaldehído

A una disolución de (4-cloro-3-metoxifenil)metan-1-ol (5,08 g, 29,4 mmol) en benceno (120 ml) se le añadió MnO_2 (5,65 g, 65 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 17 h, se enfrió, y se filtró a través de Celite, lavando la pasta con CH_2Cl_2 (300 ml). El filtrado se concentró a vacío para dar 4-cloro-3-metoxibenzaldehído (4,5 g, 89%).

E. Síntesis de {[5-cloro(2-tienil)]sulfonil}amino-N-[4-(7-cloro-6-metoxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida

La {[5-cloro(2-tienil)]sulfonil}amino-N-[4-(7-cloro-6-metoxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida se sintetizó a partir de benzaldehído usando el procedimiento general apuntado en el Esquema 6, etapas A-E. ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 489, 491 (Cl).

Ejemplo 1130



Preparación de N-[2-[4-({[5-cloro(2-tienil)]sulfonil}amino)carbonilamino]fenil]-1-oxo-6-2-hidroisoquinolil]acetamida

A. Síntesis de N-(3-formilfenil)acetamida

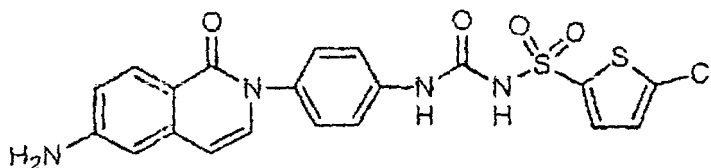
A una suspensión enfriada de alcohol 3-aminobencílico (9,24 g, 75 mmol) en THF (50 ml) se le añadió anhídrido acético puro (8,1 ml, 86 mmol). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 1 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH acuoso y salmuera, y se concentró a vacío para dar N-[3-(hidroximetil)fenil]acetamida (10,5 g, 85%).

Una mezcla de N-[3-(hidroximetil)fenil]acetamida (10 g, 60,6 mmol) y MnO_2 (7,8 g, 90 mmol) en tolueno (250 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 29 h, con la adición de más MnO_2 (0,7 g, 9 mmol) a las 24 h. La reacción se enfrió, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar N-(3-formilfenil)acetamida (9,2 g, 75%). ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 164.

B. Síntesis de N-[2-[4-({[5-cloro(2-tienil)]sulfonil}amino)carbonilamino]fenil]-1-oxo-6-2-hidroisoquinolil]acetamida

La N-[2-[4-({[5-cloro(2-tienil)]sulfonil}amino)carbonilamino]fenil]-1-oxo-6-2-hidroisoquinolil]acetamida se sintetizó a partir de N-(3-formilfenil)acetamida usando el procedimiento general apuntado en el Esquema 6, etapas A-E. ES-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 517, 519 (Cl).

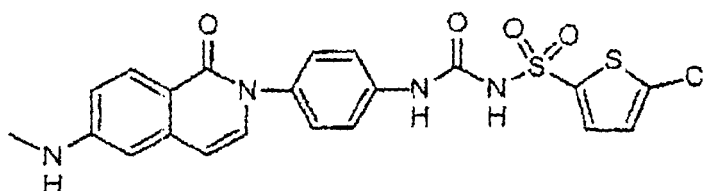
Ejemplo 1131



Preparación de N-[4-(6-amino-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-carboxamida

Este compuesto se sintetizó tratando N-{2-[4-([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carbonilo-amino]fenil]-1-oxo-6-2-hidroisoquinolil}acetamida con 30 equivalentes de NaOMe en MeOH y calentamiento a temperatura de reflujo durante toda la noche. También se sintetizó por tratamiento con hidrato de hidracina puro a 70°C. ES-MS (M+H)+ = 475, 477 (Cl).

Ejemplo 373



Preparación de N-[4-(6-(metilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-N-metilacetamida

A. Síntesis de N-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-oxo(6-2-hidroisoquinolil)]acetamida

A una disolución de N-[2-(4-nitrofenil)-1-oxo(6-2-hidroisoquinolil)]acetamida en bruto (0,26 g, 0,8 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,645 g, 2 mmol), seguido de yoduro de metilo puro (75 µl, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, se precipitó con la adición de agua y se filtró para dar N-metil-N-[2-(4-nitrofenil)-1-oxo(6-2-hidroisoquinolil)]acetamida (75 mg, 25%). ES-MS (M+H)+ = 338.

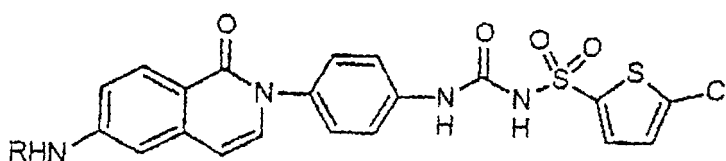
B. Síntesis de N-[2-[4-([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carbonilamino]fenil]-1-oxo(6-2-hidroisoquinolil)]-N-metilacetamida

Las etapas de reducción y acoplamiento se llevaron a cabo usando los procedimientos apuntados en el Esquema 6, etapas D y E. ES-MS (M+H)+ = 531, 533 (Cl).

C. Síntesis de N-[4-(6-(metilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-N-metilacetamida

A una disolución de N-[2-[4-([(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino)carbonilamino]fenil]-1-oxo(6-2-hidroisoquinolil)]-N-metilacetamida (35 mg, 0,072 mmol) en metanol (1,2 ml) se le añadió NaOMe 0,5 M (0,44 ml, 0,22 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda la noche, se acidificó y se purificó por HPLC para dar N-[4-(6-(metilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]-N-metilacetamida (22 mg, 63%). ES-MS (M+H)+ = 489, 491 (Cl).

Ejemplos 383 y 1132-1135



Los compuestos anteriores en los que, por ejemplo, R = Et, n-Pr, CH₂-c-Pr, CH₂CH₂F y bencilo, se sintetizaron usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 373 para R = Me, cambiando el agente alquilante en la etapa A.

Ejemplo 383

{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[6-(etilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]-fenil}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 503, 505 (Cl)

Ejemplo 1132

{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[1-oxo-6-(propilamino)(2-2-hidroisoquinolil)]-fenil}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 517, 519 (Cl)

Ejemplo 1133

{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-(4-[6-[(ciclopropilmetil)amino]-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil)carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 529, 531 (Cl)

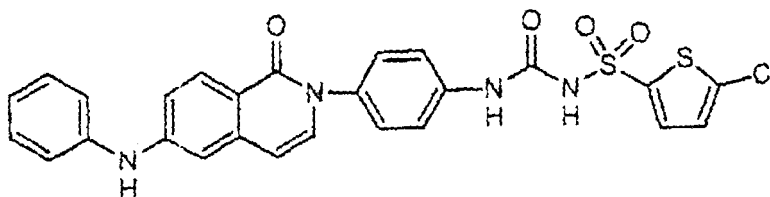
Ejemplo 1134

{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-(4-[6-[(2-fluoroetil)amino]-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil)carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 521, 523 (Cl)

Ejemplo 1135

{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-(4-[1-oxo-6-[bencilamino](2-2-hidroisoquinolil)]fenil)carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 565, 567 (Cl)

Ejemplo 1136



Preparación de {[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[1-oxo-6-(fenilamino)(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida

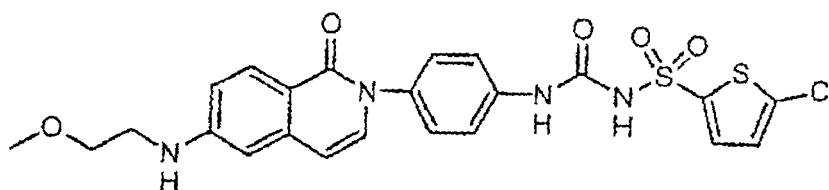
A. 2-(4-nitrofenil)-6-(fenilamino)-2-hidroisoquinolin-1-ona

A RBF seco en argón se le añadió 6-bromo-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona (66 mg, 0,191 mmol) (preparada como se ha apuntado en el Ejemplo 1125), carbonato de cesio (106 mg, 0,325 mmol), tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0) (3,5 mg, 0,076 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (12 mg, 0,0207 mmol) y anilina pura (0,026 ml, 0,285 mmol). A este matraz se le añadió dioxano seco (0,5 ml) y tolueno seco (0,5 ml). La reacción se agitó a 80°C durante 5 h, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice para dar 2-(4-nitrofenil)-6-(fenilamino)-2-hidroisoquinolin-1-ona pura (55 mg, 81%). ES-MS (M+H)+ = 358.

B. *{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[1-oxo-6-(fenilamino)(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida*

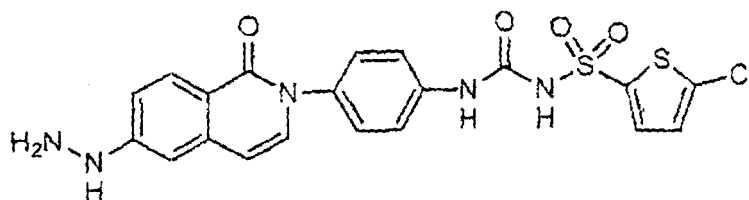
La preparación del compuesto objetivo final se realizó usando el procedimiento general apuntado en el Esquema 6, etapas D-E, para dar la sulfonilurea mencionada anteriormente. ES-MS (M+H)+ = 551, 553 (Cl).

Ejemplo 1137



La preparación de *{[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-(4-[6-[(2-metoxietil)amino]-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida* se realizó usando un procedimiento de Buchwald similar al mostrado en el Ejemplo 1136. ES-MS (M+H)+ = 533,0 (Cl).

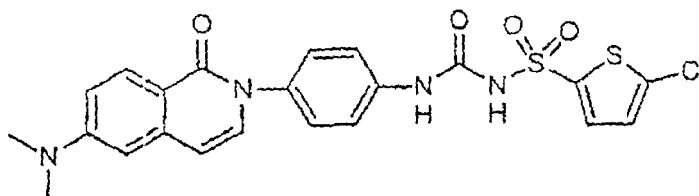
Ejemplo 1138



Preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(6-hidracino-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida

Una muestra de 5 mg (0,011 mmol) de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(6-fluoro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida se disolvió en 50 μ l de hidracina anhidra pura y se agitó durante 18 h. La disolución se diluyó con 250 μ l de agua y se liofilizó para dar 3,8 mg (74%) del material deseado. ES-MS (M+H)⁺ = 490,0 (Cl).

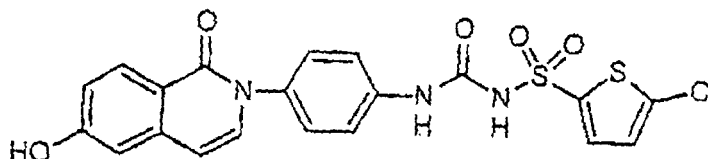
Ejemplo 1139



Preparación de N-{4-[6-(dimetilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}{[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carboxamida

A una suspensión de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[6-(metilamino)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida (17 mg, 0,035 mmol) (preparada en el Ejemplo 373) en ácido acético glacial (0,7 ml) se le añadió formaldehído (12 μ l, 0,15 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (14 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2 h. La purificación por HPLC dio el producto final (7 mg, 40%). ES-MS (M+H)⁺ = 503, 505 (Cl).

Ejemplo 1140



Preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(6-hidroxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida

A. Síntesis de 6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona

A una disolución de 6-metoxi-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,338 mmol) (preparada mediante el procedimiento general apuntado en el Esquema 6) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió una disolución de BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (1,35 ml, 1,35 mmol). La disolución se calentó a temperatura de reflujo durante 18 h, el disolvente se retiró a vacío, el residuo se trituró con agua, y el sólido verduzco resultante se recogió y se secó para dar 6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona (89 mg, 93%).

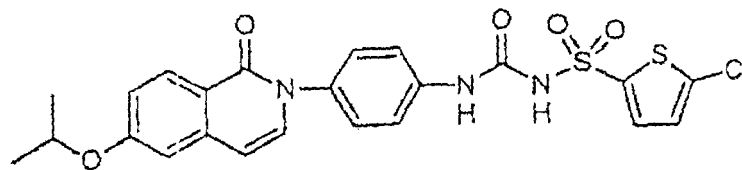
B. Síntesis de 2-(4-aminofenil)-6-hidroxi-2-hidroisoquinolin-1-ona

La 6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona se redujo según el procedimiento general del Esquema 6 para dar la anilina correspondiente con un rendimiento del 27%. ES-MS (M+H)⁺ = 252,9.

C. Síntesis de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(6-hidroxi-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida

La 2-(4-aminofenil)-6-hidroxi-2-hidroisoquinolin-1-ona se acopló según el procedimiento general apuntado en el Esquema 6 para dar la sulfonilurea anteriormente mencionada. ES-MS (M+H)⁺ = 476 (Cl).

Ejemplo 1141



Preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[6-(metiletoxi)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida

A. Síntesis de 6-(metiletoxi)-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona

A una disolución de 6-hidroxi-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona (50 mg, 0,177 mmol) en DMF (0,38 ml) se le añadió 2-bromopropano (0,03 ml) y carbonato de cesio (86 mg, 0,267 mmol). Después de calentar a 60°C durante 18 h, se le añadió agua y la disolución se agitó y se enfrió a 0°C. El precipitado se recogió y se secó para dar 6-(metiletoxi)-2-(4-nitrofenil)-2-hidroisoquinolin-1-ona (34 mg, 59%).

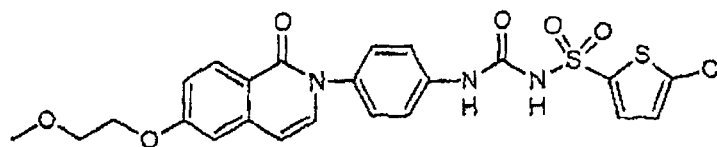
B. Síntesis de 2-(4-aminofenil)-6-(metiletoxi)-2-hidroisoquinolin-1-ona

Este material se redujo según el procedimiento general del Esquema 6 para dar la anilina correspondiente con un rendimiento del 91%. ES-MS (M+H)+ = 295.

C. Síntesis de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[6-(metiletoxi)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida

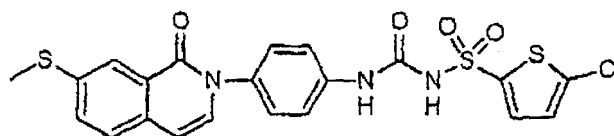
La 2-(4-aminofenil)-6-(metiletoxi)-2-hidroisoquinolin-1-ona se acopló según el procedimiento general apuntado en el Esquema 6 para dar la sulfonilurea anteriormente mencionada. ES-MS (M+H)+ = 518 (Cl); ES-MS (M-H)+ = 516.

Ejemplo 1142



La preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-{4-[6-(2-metoxietoxi)-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil)]fenil}carboxamida se realizó según el procedimiento del Ejemplo 1141 para dar la sulfonilurea deseada. ES-MS (M+H)+ = 534,1 (Cl).

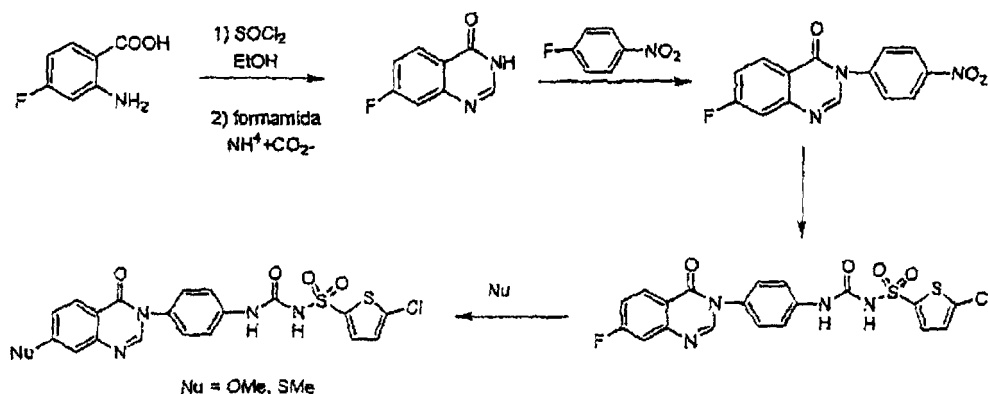
Ejemplo 1143



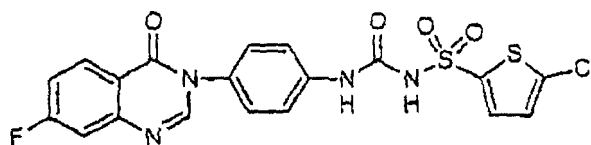
La preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(7-metiltio-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]carboxamida se realizó según el procedimiento del Ejemplo 1145, usando {[5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}-N-[4-(7-fluoro-1-oxo(2-2-hidroisoquinolil))fenil]-carboxamida como material de partida, para dar la sulfonilurea deseada. ES-MS (M+H)+ = 506 (Cl).

Esquema 7

Esquema sintético general para la preparación de quinazolinonas



Ejemplo 1144



Preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-fluoro-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

A. Síntesis de 2-amino-4-fluorobenzoato de etilo

A una disolución enfriada de ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (1,57 g, 10,1 mmol) en etanol puro (20 ml) se le añadió cloruro de tionilo puro (4,4 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante un total de 4 días, con la adición de más SOCl_2 (8 ml, 110 mmol), y a continuación se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 2 N, se secó y se concentró a vacío para dar 2-amino-4-fluorobenzoato de etilo (1,73 g, 94%).

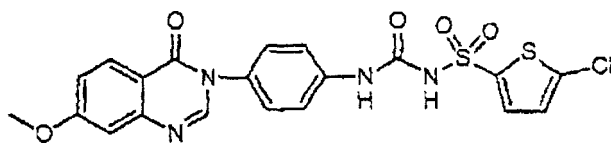
B. Síntesis de 7-fluoro-3-hidroquinazolin-4-ona

A una suspensión de 2-amino-4-fluorobenzoato de etilo (1,73 g, 9,45 mmol) en formamida (8 ml) se le añadió formato amónico (0,9 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 24 h, con formato amónico adicional (0,92 g, 15 mmol) a las 6 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se volvió a extraer con EtOAc, se secó y se concentró a vacío para dar 7-fluoro-3-hidroquinazolin-4-ona (2,82 g) que contenía algo de formamida. ES-MS (M+H) $^+$ = 165.

C. Síntesis de {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-fluoro-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

La {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-fluoro-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida se sintetizó a partir de la quinazolinona usando los procedimientos de alquilación, reducción y acoplamiento apuntados en el Esquema 6, etapas C, D y E. El producto de alquilación se sometió a cromatografía en gel de sílice para retirar la formamida arrastrada de la etapa previa para dar el intermedio puro con un rendimiento del 42%. La etapa de reducción se llevó a cabo en EtOAc en lugar de EtOH. El acoplamiento se produjo con un rendimiento del 50%. ES-MS (M+H) $^+$ = 479, 481 (Cl).

Ejemplo 507

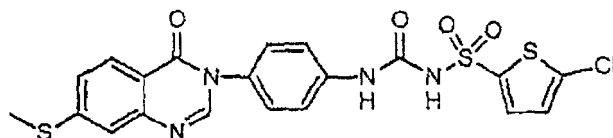


Preparación de {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-metoxi-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

A una disolución de {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-fluoro-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida (20 mg, 0,042 mmol) en metanol (0,75 ml) y DMF (0,3 ml) se le añadió NaOMe 0,5 M en MeOH (0,42 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 24 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar {[5-cloro(2-tienil))sulfonylamino}-N-[4-(7-metoxi-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida.

ro(2-tienil)sulfonylamino}-N-[4-(7-metoxi-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida pura (7 mg, 33%). ES-MS (M+H)+ = 491, 493 (Cl).

Ejemplo 1145

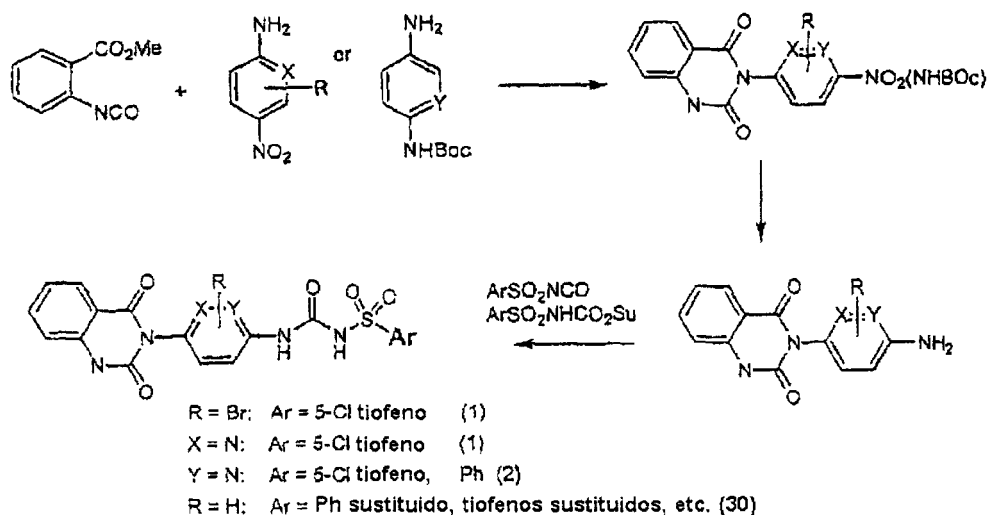


Preparación de N'-(5-cloro(2-tienil)sulfonylamino)-N-[4-(7-metiltio-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

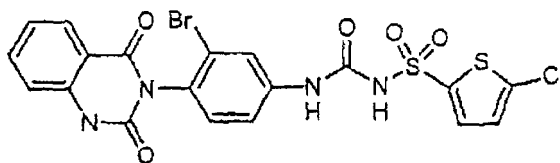
A una disolución de N'-(5-cloro(2-tienil)sulfonylamino)-N-[4-(7-fluoro-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida (20 mg, 0,042 mmol) en DMF (0,21 ml) se le añadió NaSMe (7 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar N'-(5-cloro(2-tienil)sulfonylamino)-N-[4-(7-metiltio-4-oxo(3-hidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida pura (17 mg, 80%). ES-MS (M+H)+ = 507, 509 (Cl).

Esquema 8

Esquema sintético general para la preparación de sulfonilureas que contienen quinazolidinonas



Ejemplo 1146



Preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))-3-bromofenil]N'-(5-cloro(2-tienil)sulfonylamino)carboxamida

A. Síntesis de 3-(2-bromo-4-nitrofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona

A una disolución 2-isocyanatobenzoato de metilo (0,266 g, 1,5 mmol) y 2-bromo-4-nitroanilina (0,325 g, 1,5 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIEA (0,79 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, con la adición de DBU (0,22 ml) a las 17 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se sometió a cromatografía en gel de sílice con EtOAc/CH₂Cl₂ al 10% para dar 3-(2-bromo-4-nitrofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona (0,24 g, 44%). ES-MS (M+H)+ = 362, 364 (Br).

ES 2 272 742 T3

B. Síntesis de 3-(4-amino-2-bromofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona

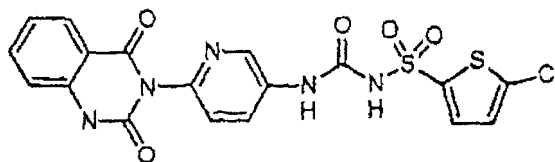
Una suspensión de 3-(2-bromo-4-nitrofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona (0,18 g, 0,5 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidratado (0,45 g, 2,0 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se calentó a 70°C durante 4 h. A continuación la mezcla de reacción se enfrió, se mezcló con Celite, se hizo básica con NaOH 4 N (3 ml), se filtró a través de Celite, y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (0,155 g, 94%). ES-MS (M+H)+ = 332, 334 (Br).

C. Procedimiento general para el acoplamiento de anilinas con arilsulfonamidas para formar sulfonilureas

Una disolución de la arilsulfonamida (0,15 mmol) y DSC (0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y DBU (45 µl, 0,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A esta mezcla se le añadió el intermedio de anilina (0,15 mmol) y CH₃CN (1 ml) y DBU (23 µl, 0,15 mmol) (si la anilina esta en forma de la sal de TFA). La reacción se calentó a 60°C durante 17 h, se acidificó y se purificó por HPLC para dar el producto sulfonilurea con rendimientos típicos entre el 25-70%.

La preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))-3-bromofenil] [(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carboxamida se consiguió con un rendimiento del 25%. ES-MS (M+H)+ = 556,9. 558,9 (Br, Cl).

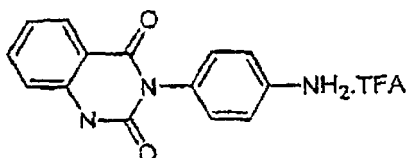
Ejemplo 302



Preparación de N-[6-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(3-piridil)] [(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carboxamida

Este compuesto se preparó siguiendo primero la etapa A del Ejemplo 1146, haciendo reaccionar 2-amino-5-nitropiridina con 2-isocianatobenzoato de metilo. El grupo nitro se redujo en condiciones de 1 atm de H₂, Pd/C al 10%, 1 equivalente de HCl, y MeOH durante 6 h. Después de filtrar y concentrar, la anilina se acopló con 5-clorotiofen-2-sulfonamida usando las condiciones apuntadas en la etapa C del Ejemplo 1146 para dar N-[6-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(3-piridil)] [(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino}carboxamida (47 mg, 33%). ES-MS (M+H)+ = 478, 480 (Cl).

Ejemplo 1147



Preparación de sal de trifluoroacetato de 3-(4-aminofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona

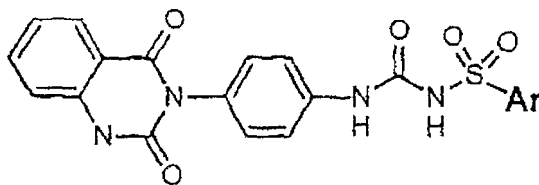
A. Síntesis de (terc-butoxi)-N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

A una disolución 2-isocianatobenzoato de metilo (0,97 g, 5,5 mmol) y Boc-1,4-fenilendiamina (1,04 g, 5 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIEA (0,87 ml, 5 mmol) y DBU (0,75 ml, 5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, el sólido blanquecino se filtró y se lavó con éter etílico para dar el compuesto deseado (1,49 g, 85%). ES-MS (M+Na)+ = 376,1, (M-tBu+H)+ = 298,0.

B. Síntesis de 3-(4-aminofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona sal de trifluoroacetato

A una suspensión enfriada de (terc-butoxi)-N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida (0,35 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió TFA puro (2 ml). La disolución resultante se agitó en frío durante 1 h, se concentró a vacío, se sometió a separación azeotrópica con heptano y se secó para dar el compuesto deseado (0,376 g, 99%) como la sal simple de TFA. ES-MS (M+H)+ = 254.

Síntesis de diversos análogos de arilsulfonilurea



Las sulfonilureas objetivo anteriores se prepararon usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 Etapa C, haciendo reaccionar la anilina del Ejemplo 1146 con las siguientes 13 sulfonamidas disponibles comercialmente: 5-nitrotiofen-2-sulfonamida; tiofen-2-sulfonamida; 5-cloro-3-metilbenzotiofen-2-sulfonamida; 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida; N-(3-metil-5-sulfamoil)-3H(1,3,4)tiadiazol-2-iliden)acetamida; 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-sulfonamida; 3-bromo-5-clorotiofen-2-sulfonamida; azetazolamida; 5-isoxazol-3-iltiofen-2-sulfonamida; 2-clorobencenosulfonamida; 3-clorobencenosulfonamida; 4-metoxibencenosulfonamida; 4-(trifluorometil)benceno-sulfonamida.

Ejemplo 1148

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(5-nitro(2-tienil))sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 488

Ejemplo 1149

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(2-tienilsulfonil)amino]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 443,0

Ejemplo 1150

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 541, 543 (CI)

Ejemplo 1151

[[[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]amino]-*N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 456

Ejemplo 1152

[[[2-(1-aza-2-oxopropiliden)-3-metil(1,3,4-tiadiazolin-5-il)]sulfonil]amino]-*N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 516

Ejemplo 1153

[[[(2,4-dimetil(1,3-tiazol-5-il))sulfonil]amino]-*N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 472

Ejemplo 1154

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(3-bromo-5-cloro(2-tienil))-sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 554,8, 556,9, 558,8 (BrCl)

Ejemplo 1155

N-{5-[(*N*-[4-(2,4-dioxo-1,3-dihidroquinazolin-3-il)fenil]carbamoil)amino)sulfonil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida. ES-MS (M+H)+ = 502

ES 2 272 742 T3

Ejemplo 1156

4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(5-isoxazol-3-il(2-tienil))-sulfonil]amino}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 510

Ejemplo 1157

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(2-clorofenil)sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 471, 473 (Cl)

Ejemplo 1158

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(3-clorofenil)sulfonil]-amino}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 471, 473 (Cl)

Ejemplo 1159

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(4-metoxifenil)sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 467

Ejemplo 1160

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(4-(trifluorometil)fenil)-sulfonil]amino}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 505

Se prepararon 6 sulfonamidas adicionales a partir de los siguientes cloruros de sulfonilo disponibles comercialmente, y a continuación se acoplaron con la anilina usando el procedimiento del Ejemplo 1146 etapa C: cloruro de 2-acetamido-4-metil-5-tiazolsulfonilo; cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo; cloruro de 5-(pirid-2-il)tiofen-2-sulfonilo; cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo; cloruro de 2-(trifluorometil)bencenosulfonilo; cloruro de 3-(trifluorometil)bencenosulfonilo.

Ejemplo 1161

N-{5-[(N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carbamoil]amino)sulfonil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}acetamida. ES-MS (M+H)+ = 515

Ejemplo 1162

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(4-fluorofenil)sulfonil]amino}-carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 455, 1

Ejemplo 1163

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(5-(2-piridil)(2-tienil))sulfonil]-amino}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 520

Ejemplo 1164

[(3,4-diclorofenil)sulfonil]amino}-N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 505, 507 (2Cl)

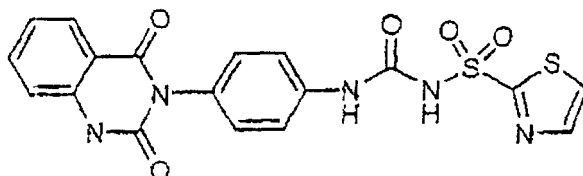
Ejemplo 1165

4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(2-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-amino}carboxamida. ES-MS (M+H)+ = 505

Ejemplo 1166

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]([3-(trifluorometil)fenil]-sulfonil)amino)carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 505

Ejemplo 1167



Preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]([1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amino]carboxamida

A. Síntesis de (*terc*-butil)(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amina

A una suspensión de 2-mercaptotiazol (0,16 g, 1,37 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) se le añadió agua (7 ml), seguido de N-clorosuccinimida (0,75 g, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h, se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar el cloruro de sulfonilo en bruto (0,25 g). Una disolución del cloruro de sulfonilo y t-butilamina (0,75 ml, 7,1 mmol) en THF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (0,16 g, 53%).

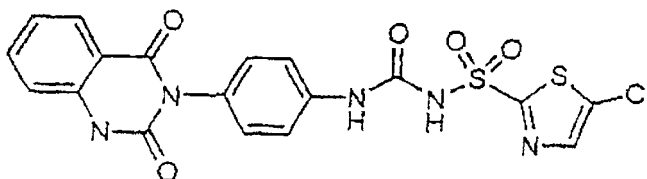
B. Síntesis de 1,3-tiazol-2-sulfonamida

A una disolución de (*terc*-butil)(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amina (0,22 g, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,26 ml, 4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 9 h, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía para dar la sulfonamida pura (0,14 g, 88%). ES-MS (M+H)⁺ = 164,9.

C. Síntesis de *N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]([1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amino]carboxamida

La sulfonilurea se preparó acoplado la anilina del Ejemplo 1147 con 1,3-tiazol-2-sulfonamida usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa C. ES-MS (M+H)⁺ = 444,0.

Ejemplo 1168



Preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]([5-cloro-1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amino]carboxamida

A. Síntesis de (*terc*-butil)([5-cloro(1,3-tiazol-2-il))sulfonil]amina

A una disolución de (*terc*-butil)(1,3-tiazol-2-ilsulfonil)amina (0,15 g, 0,7 mmol) en éter etílico (3 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (0,875 ml, 1,4 mmol) en hexanos a través de una jeringa en argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, y a continuación se añadió cloruro de bencenosulfonilo puro (90 µl, 0,7 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía (EtOAc/hexano al 15%) para dar el compuesto deseado puro (58 mg, 33%). ES-MS (M+Na)⁺ = 277, 279 (Cl), (M-tBu+H)⁺ = 199, 201 (Cl).

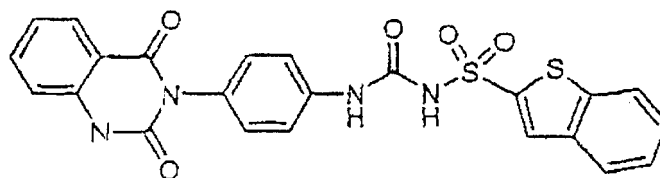
B. Síntesis de 5-cloro-1,3-tiazol-2-sulfonamida

A una disolución de (*terc*-butil)([5-cloro(1,3-tiazol-2-il))sulfonil]amina (56 mg, 0,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (50 µl, 0,77 mol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h, se concentró a vacío y se sometió a cromatografía (EtOAc/hexano al 30%) para dar la sulfonamida pura (42 mg, 96%). ES-MS (M+H)⁺ = 199 (Cl).

C. Síntesis de *N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(5-cloro-1,3-tiazol-2-ilsulfonyl)amino]carboxamida

La sulfonilurea se preparó acoplando la anilina del Ejemplo 1147 con 5-cloro-1,3-tiazol-2-sulfonamida usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa C. ES-MS (M+H)+ = 478, 480 (Cl).

Ejemplo 1169



Preparación de [(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonyl)amino]-*N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

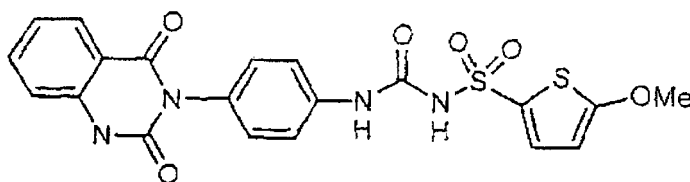
A. Síntesis de benzo[b]tiofen-2-sulfonamida

A una disolución de benzotiofeno (1,63 g, 12,1 mmol) en THF (8 ml) a 0°C se le añadió una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio (8,5 ml, 13,6 mmol) en hexanos lentamente durante 10 min a través de una jeringa. La reacción se agitó en frío durante 10 min. Se le añadió THF (8 ml) y toda la reacción se transfirió a través de una cánula a un vaso que contenía cloruro de sulfurilo (2 ml, 25 mmol) en hexano (8 ml) a 0°C. La suspensión amarilla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y con el tiempo se volvió una disolución amarilla clara. Esta disolución se concentró hasta un volumen de 10 ml aproximadamente, se diluyó con acetona (12 ml) y se añadió a una disolución de hidróxido de amonio (8 ml) en acetona (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió a 200 ml de agua en un baño de hielo, y se acidificó con HCl concentrado (6 ml). Se filtró un precipitado hasta obtener un sólido amarillo claro (1,78 g). Este producto en bruto se disolvió en KOH 0,5 N (100 ml) y se lavó con éter etílico (50 ml). Después de la acidificación con HCl concentrado (6 ml), el producto se extrajo en EtOAc (2 × 60 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar la sulfonamida pura (0,99 g, 39%).

B. Síntesis de [(benzo[b]tiofen-2-ilsulfonyl)amino]-*N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

La sulfonilurea se preparó acoplando la anilina del Ejemplo 1147 con benzo[b]tiofen-2-sulfonamida usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa C. ES-MS (M+H)+ = 493.

Ejemplo 1170



Preparación de *N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(5-metoxi(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

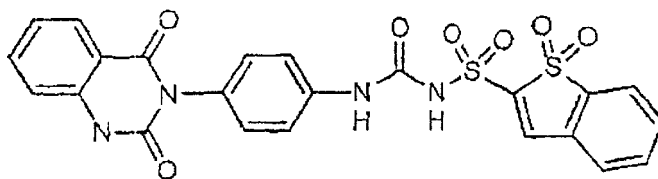
A. Síntesis de 5-metoxitiofen-2-sulfonamida

A una disolución de 2-metoxitiofeno (1 ml, 10 mmol) en THF seco (36 ml) a -78°C se le añadió una disolución 1,6 M de *n*-butil-litio (8 ml, 12,8 mmol) en hexanos durante 10 min a través de una jeringa. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Se burbujeó SO₂ (gas) en la mezcla de reacción durante 10 min aproximadamente, y a continuación la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación se añadió una disolución de acetato sódico (6,56 g, 80 mmol) e hidroxilamina-O-ácido sulfónico (3,14 g, 27,8 mmol) en agua (40 ml), y la reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La reacción se basificó con NaOH 4 N (15 ml), se lavó con éter etílico, se acidificó con HCl 6 N (15 ml), se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar la sulfonamida pura (1,01 g, 53%). ES-MS (M+H)+ = 194.

B. Síntesis de *N*-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(5-metoxi(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

La sulfonilurea se preparó acoplando la anilina del Ejemplo 1147 con 5-metoxitiofen-2-sulfonamida usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa C. ES-MS (M+H)+ = 473.

Ejemplo 1171



Preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(1,1-dioxobenzo[d]tiol-2-il)sulfonyl]amino]carboxamida

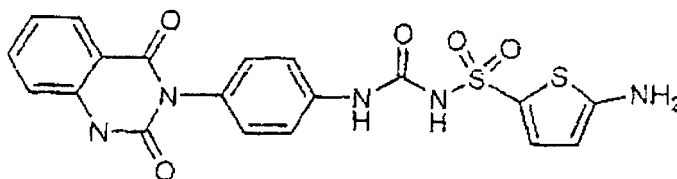
A. Síntesis de N-[4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)naftil][(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]carboxamida

A una disolución de la sulfonamida del Ejemplo 7 (0,213 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,49 g, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 al 5%, HCl 1 N y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar la sulfonamida (0,17 g, 71%). ES-MS (M+H)⁺ = 246.

B. Síntesis de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(1,1-dioxobenzo[d]tiol-2-il)sulfonyl]amino]carboxamida

La sulfonilurea se preparó acoplando la anilina del Ejemplo 1147 con N-[4-(1,3-dioxobenzo[c]azolidin-2-il)naf-til][(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amino]carboxamida usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa C. ES-MS (M+H)⁺ = 525.

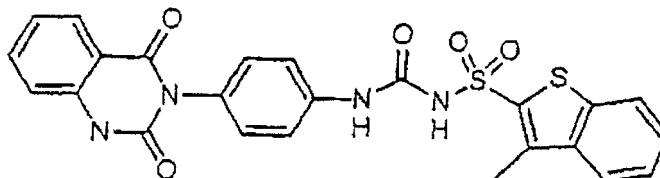
Ejemplo 1172



Preparación de [(5-amino(2-tienil))sulfonyl]amino-N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]carboxamida

A una disolución de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(5-nitro(2-tienil))sulfonyl]amino]carboxamida (del Ejemplo 1148) (20 mg, 0,041 mmol) en metanol (1,5 ml) y trietilamina (11 μl , 0,08 mmol) se le añadió Pd/C al 10% (5 mg, 0,005 mmol) en argón. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H_2 durante 3 h, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC para dar la anilina (6 mg, 33%). ES-MS (M+H)⁺ = 458.

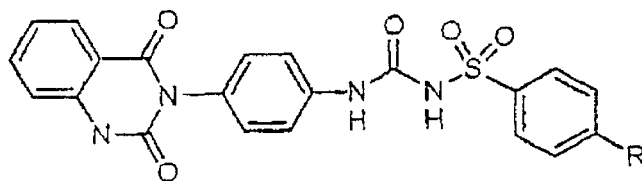
Ejemplo 1173



Preparación de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)sulfonyl]amino]carboxamida

A una disolución de la sulfonilurea del Ejemplo 1150 (52 mg, 0,046 mmol) en metanol (1,5 ml) y trietilamina (12 μl) se le añadió Pd/C al 10% (50 mg) y PtO_2 (7 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a 1723,7 kPa (250 psi) de H_2 durante 4 días, se filtró, se concentró y se purificó por HPLC para dar el producto deshalogenado (2 mg, 10%). ES-MS (M+H)⁺ = 507.

Ejemplo 1174-1176



Las sulfonilureas objetivo anteriores se prepararon mediante la reacción de la sal de trifluoroacetato de la anilina 3-(4-aminofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona (Ejemplo 1147) con 3 fenilsulfonilisocianatos sustituidos disponibles comercialmente (1,5 eq.) (R = H, Cl, CH₃) en DMF. Los productos normalmente se aislaron por precipitación de la mezcla de reacción en DMF con agua y filtración.

Ejemplo 1174

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][(fenilsulfonil)amino]carboxamida. ES-MS(M+H)⁺ = 437,0

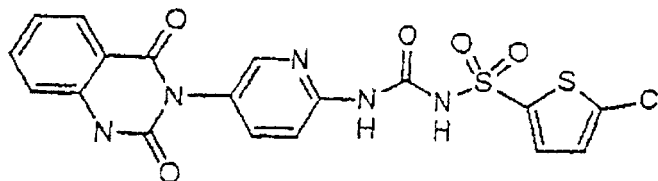
Ejemplo 1175

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(4-clorofenil)sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 471, 473 (Cl)

Ejemplo 1176

N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil][[(4-metilfenil)sulfonil]amino]carboxamida. ES-MS (M+H)⁺ = 451

Ejemplo 1177



Preparación de *N*-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]carboxamida

A. Síntesis de (*tert*-butoxi)-*N*-(5-nitro(2-piridil))carboxamida

A una disolución de 2-amino-5-nitropiridina (0,555 g, 4 mmol) en THF (10 ml) se le añadió NaHMDS 1 M en THF (8 ml, 8 mmol). La suspensión roja oscura resultante se agitó durante 15 min, seguido de la adición de una disolución de anhídrido Boc (0,87 ml, 3,8 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (0,63 g, 70%). ES-MS (M+H)⁺ = 240, (M-tBu+H)⁺ = 184.

B. Síntesis de *N*-(5-amino(2-piridil))(*tert*-butoxi)carboxamida

A una suspensión de (*tert*-butoxi)-*N*-(5-nitro(2-piridil))carboxamida (0,27 g, 1,13 mmol) en metanol (2 ml), acetato de etilo (4 ml) y TEA (0,16 ml) se le añadió Pd/C al 10% (60 mg, 0,056 mmol) en argón. La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm de H₂ durante 20 h, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar el compuesto deseado (0,226 g, 97%).

C. Síntesis de [(*tert*-butil)amino]-*N*-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)]carboxamida

El compuesto anteriormente mencionado se preparó usando el procedimiento apuntado en el Ejemplo 1146 etapa A mediante la reacción de *N*-(5-amino(2-piridil))(*tert*-butoxi)carboxamida con 2-isocianatobenzoato de metilo. ES-MS (M+H)⁺ = 355.

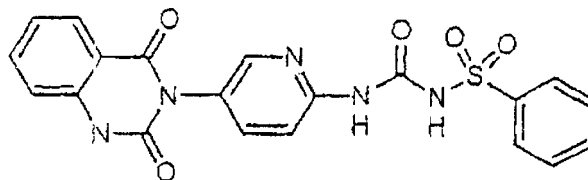
D. Síntesis de *N*-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)][[(5-cloro(2-tienil))sulfonil]amino]carboxamida

A una disolución de 5-clorotiofen-2-sulfonamida (20 mg, 0,1 mmol) y [(*tert*-butil)amino]-*N*-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)]carboxamida (35 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DBU (30 μl). La

ES 2 272 742 T3

mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 3 días, se acidificó y se purificó por HPLC para dar la sulfonilurea (7 mg, 16%). ES-MS (M+H)+ = 478, 480 (Cl).

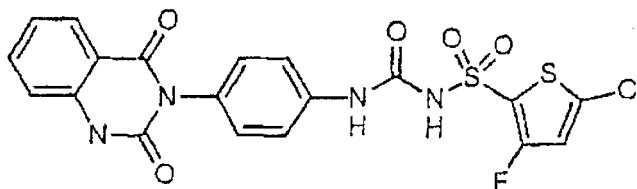
Ejemplo 1178



Preparación de N-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)][(fenilsulfonyl)amino]carboxamida

Este compuesto se preparó mediante la desprotección con TFA de la [(*tert*-butil)amino]-N-[5-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))(2-piridil)]carboxamida del Ejemplo 1177, etapa C, seguido de la reacción de la aminopiridina con fenilsulfonylisocianato (1,5 eq) en DMF, la precipitación en TFA al 0,1% y la filtración del producto para dar el compuesto de sulfonilurea deseado (rendimiento del 40%). ES-MS (M+H)+ = 438.

Ejemplo 1179



N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]{[(5-cloro-3-fluoro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

A. Síntesis de (*tert*-butil)[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amina

Una disolución de 5,5 g (27,5 mmol) de cloruro de 5-clorotiofenosulfonylo en THF seco a 0°C se trató con una disolución de 5,7 ml (75,5 mmol) de *t*-butilamina. Después de calentar a 23°C, la mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de éter dietílico, se filtró, y se lavó con HCl 1 N, salmuera, y se secó (MgSO₄). La concentración a vacío dio 6,4 g (98%) del compuesto del título como un aceite.

B. Síntesis de (*tert*-butil)[(5-cloro-3-fluoro(2-tienil))sulfonyl]amina

Una disolución de THF (1,5 ml) de 128 mg (0,50 mmol) de (*tert*-butil)[(5-cloro(2-tienil))sulfonyl]amina se enfrió a -78°C y se trató con 954 μ l (1,5 mmol) de una disolución 1,6 M de butil-litio en hexano. Después de 1 h, se le añadió 159 mg (0,5 mmol) de bis(fenilsulfonyl)fluoroamina y la disolución se dejó calentar a 23°C. La reacción se inactivó con 1 ml de NH₄Cl sat., se extrajo 3 veces con éter dietílico, se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío para dar un rendimiento cuantitativo (147 mg) del producto deseado. RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ (ppm): -113,4.

C. Síntesis de N-[4-(2,4-dioxo(1,3-dihidroquinazolin-3-il))fenil]{[(5-cloro-3-fluoro(2-tienil))sulfonyl]amino}carboxamida

Una muestra de 19 mg (0,07 mmol) de (*tert*-butil)[(5-cloro-3-fluoro(2-tienil))sulfonyl]amina se disolvió en TFA puro y se agitó durante 1 h, se concentró a vacío y se usó directamente en la siguiente transformación. Esta muestra se disolvió en 150 μ l de DCM y se le añadió 21 mg (0,084 mmol) de DSC, seguido de 21 μ l (0,14 mmol) de DBU. Esta disolución se agitó durante 18 h, se le añadió 26 mg (0,07) de la sal de trifluoroacetato de 3-(4-aminofenil)-1,3-dihidroquinazolin-2,4-diona más 150 μ l de acetonitrilo seco y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación este material se purificó en RP-HPLC para dar 11 mg (34%) del producto deseado. ES-MS: M+H+ = 495 (Cl).

Composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento

Un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) según la invención se puede formular en composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, la invención también se refiere a una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero, particularmente aquellas dolencias patológicas que implican la agregación plaquetaria, que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se ha descrito anteriormente, y un vehículo o agente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, una composición farmacéutica de la invención contiene un compuesto de fórmulas (I)-(VIII), o

una sal del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la agregación plaquetaria, más preferentemente, la agregación dependiente de ADP, en un mamífero, en particular, un humano. Vehículos o agentes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos conocidos en la técnica y se describen a continuación.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mezclando el compuesto de fórmulas (I)-(VIII) con un vehículo o agente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención además pueden incluir excipientes, estabilizantes, diluyentes y similares y se pueden proporcionar en formulaciones de liberación sostenida o liberación retardada. Los vehículos, agentes, excipientes, estabilizantes, diluyentes y similares aceptables para uso terapéutico son muy conocidos en el campo farmacéutico, y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., ed. A. R. Gennaro (1985). Tales materiales son no tóxicos para el receptor a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato, acetato y otras sales de ácidos orgánicos, antioxidantes tales como ácido ascórbico, péptidos de bajo peso molecular (menos de 10 restos aproximadamente) tales como poliarginina, proteínas, tales como seroalbúmina, gelatina, o inmunoglobulinas, polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona, aminoácidos tales como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico, o arginina, monosacáridos, disacáridos, y otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa o dextrinas, agentes quelantes tales como EDTA, alcoholes de azúcares tales como manitol o sorbitol, contraiones tales como sodio y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN, o polietilenglicol.

Los procedimientos para la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero contemplados por la invención administran una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) solo o como parte de una composición farmacéutica de la invención como se ha descrito anteriormente para un mamífero, en particular, un humano. Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) y las composiciones de la invención que contienen un compuesto de fórmulas (I)-(VIII) de la invención son adecuados para su uso solos o como parte de un régimen de tratamiento multi-componente para la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, particularmente aquellas relacionadas con la trombosis. Por ejemplo, se puede usar un compuesto o una composición farmacéutica de la invención como fármaco o agente terapéutico para cualquier trombosis, particularmente una indicación trombótica dependiente de plaquetas, incluyendo, pero no limitado a, infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, ictus, enfermedad vascular periférica, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura citopénica trombótica, complicaciones trombóticas y restenóticas después de procedimientos invasivos, por ejemplo, angioplastia, endarterectomía carótida, cirugía post-CABG (injerto de derivación de la arteria coronaria), cirugía de injerto vascular, colocación de catéteres e inserción de dispositivos y prótesis endovasculares.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden usar como parte de un régimen de tratamiento multi-componente en combinación con otros agentes terapéuticos o diagnósticos en la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero. En ciertas formas de realización preferidas, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden coadministrar junto con otros compuestos prescritos normalmente para estas dolencias, según la práctica médica aceptada de manera general, tales como agentes anticoagulantes, agentes trombolíticos, u otros antitrombóticos, incluyendo inhibidores de la agregación plaquetaria, activadores del plasminógeno tisular, uroquinasa, prouroquinasa, estreptoquinasa, heparina, aspirina, o warfarina. La coadministración también puede tener en cuenta la aplicación de dosis reducidas de los agentes trombolíticos y, por tanto, minimizar los potenciales efectos hemorrágicos secundarios. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también pueden actuar de forma sinérgica para prevenir la reoclusión después de una terapia trombolítica satisfactoria y/o reducir el tiempo de reperfusión.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden utilizar *in vivo*, generalmente en mamíferos tales como primates, (por ejemplo, humanos), ovejas, caballos, ganado vacuno, cerdos, perros, gatos, ratas y ratones, o *in vitro*. Las propiedades biológicas de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención, según se han definido anteriormente, se pueden caracterizar fácilmente mediante procedimientos que son muy conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, mediante estudios *in vivo* para evaluar la eficacia antitrombótica, y efectos sobre la hemostasis y parámetros hematológicos.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones. En el manejo de trastornos trombóticos, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en formas tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas o elixires para la administración por vía oral, supositorios, disoluciones o suspensiones estériles o para administración inyectable, y similares, o se pueden incorporar en artículos moldeados. Los sujetos (normalmente un mamífero) en necesidad de tratamiento que usa los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar con dosificaciones que proporcionarán la eficacia óptima. La dosis y el modo de administración variará de sujeto a sujeto y dependerá de factores tales como el tipo de mamífero tratado, su sexo, peso, dieta, medicación simultánea, estado clínico global, el compuesto particular de fórmulas (I)-(VIII) empleado, el uso específico para el cual se emplea el compuesto o composición farmacéutica, y otros factores que reconocerán aquellos expertos en materia médica.

Las formulaciones de dosificación de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII), o las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención, a usar para su administración terapéutica deben ser estériles. La esterilidad se consigue fácilmente mediante filtración a través de membranas estériles tales como membranas de 0,2 micrómetros, o mediante otros procedimientos convencionales. Las formulaciones normalmente se almacenarán en forma sólida, preferentemente en forma liofilizada. Aunque la vía de administración preferida es por vía oral, las formulaciones

de dosificación de los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) o las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar mediante inyección, por vía intravenosa (bolo y/o infusión), subcutánea, intramuscular, cólica, rectal, nasal, transdérmica o intraperitoneal. Además se pueden emplear una variedad de formas de dosificación incluyendo, pero no limitado a, supositorios, pastillas o cilindros pequeños implantados, aerosoles, formulaciones para dosificación oral y formulaciones tópicas tales como ungüentos, gotas y parches dérmicos. Los compuestos de fórmulas (I)-(VIII) y las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden incorporar en formas y artículos tales como implantes, que pueden emplear materiales inertes tales como polímeros biodegradables o siliconas sintéticas como, por ejemplo, SILASTIC, goma de silicona u otros polímeros disponibles comercialmente. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de lípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Las dosificaciones terapéuticamente eficaces se determinarán mediante procedimientos *in vitro* o *in vivo*. Para cada compuesto o composición farmacéutica particular de la invención, se pueden realizar determinaciones individuales para determinar la dosificación óptima necesaria. El intervalo de dosificaciones terapéuticamente eficaz estará influido por la vía de administración, los objetivos terapéuticos y la dolencia del paciente. Para la inyección mediante agujas hipodérmicas, se puede asumir que la dosificación se administra en los fluidos corporales. Para otras vías de administración, la eficacia de la absorción se debe determinar individualmente para cada compuesto mediante procedimientos muy conocidos en farmacología. Por consiguiente, para el terapeuta puede ser necesario titular la dosificación y modificar la vía de administración según sea necesario para obtener el efecto terapéutico óptimo.

La determinación de los niveles de dosificación eficaces, esto es, los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, es decir, la inhibición del receptor de ADP plaquetario, serán determinados fácilmente por un experto en la materia. Normalmente, las aplicaciones de un compuesto o composición farmacéutica de la invención se inician a niveles de dosificación inferiores, incrementándose los niveles de dosificación hasta que se consiga el efecto deseado. Los compuestos y composiciones de la invención se pueden administrar por vía oral en una cantidad eficaz dentro del intervalo de dosificación de 0,01 a 1000 mg/kg aproximadamente en un régimen de dosis únicas o divididas varias veces al día. Si se usa un vehículo farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica de la invención, normalmente entre 5 y 500 mg aproximadamente de un compuesto de fórmulas (I)-(VIII), está compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable según exige la práctica farmacéutica aceptada incluyendo, pero no limitado a, un vehículo, transportador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizante, colorante, aromatizante, etc., fisiológicamente aceptable. La cantidad de principio activo en estas composiciones es tal que se obtiene una dosificación adecuada en el intervalo indicado.

Los adyuvantes típicos que se pueden incorporar en los comprimidos, cápsulas y similares, incluyen pero no están limitados a, agentes aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, y excipientes tales como celulosa microcristalina, agentes desagregantes como almidón de maíz o ácido algínico, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes edulcorantes tales como sacarosa o lactosa, o agentes aromatizantes. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, además de los materiales anteriores también puede contener vehículos líquidos tales como agua, solución salina, o un ácido graso. Se pueden usar otros materiales de diversos tipos como recubrimientos o como modificadores de la forma física de la unidad de dosificación. Las composiciones estériles para inyección se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, puede ser deseable una disolución o suspensión del compuesto activo en un vehículo tal como un aceite o un vehículo graso sintético como oleato de etilo, o en un liposoma. Se pueden incorporar tampones, agentes conservantes, antioxidantes y similares según la práctica farmacéutica aceptada.

Ensayos farmacológicos

La actividad farmacológica de cada uno de los compuestos según la invención se determina mediante los siguientes ensayos *in vitro*:

I. Inhibición in vitro de la agregación plaquetaria mediada por ADP

El efecto de la prueba del compuesto según la invención sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP en humanos se lleva a cabo de manera preferente en un ensayo de microtitulación de 96 pocillos (véanse los procedimientos de manera general en Jantzen, H. M. y col. (1999) *Tromb. Hemost.* 81:111-117). Se recogió sangre venosa humana de voluntarios sanos y libres de drogas en ADC (citrato sódico 85 mM, glucosa 111 mM, ácido cítrico 71,4 mM) que contenía PGI₂ (1,25 ml de ACD que contenía 1,6 μ M de PGI₂/10 ml de sangre; la PGI₂ era de Sigma, St. Louis, MO). Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) por centrifugación a 160 $\times$ g durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas lavadas se prepararon centrifugando el PRP durante 10 minutos a 730 g y resuspendiendo el sedimento plaquetario en CGS (citrate sódico 13 mM, glucosa 30 mM, NaCl 120 mM; 2 ml de CGS/10 ml del volumen de sangre original) que contenía 1 U/ml de apirasa (clase V, Sigma, St. Louis, MO). Después de incubar a 37°C durante 15 minutos, las plaquetas se recogieron por centrifugación a 730 g durante 10 minutos y se resuspendieron a una concentración de 3×10^8 plaquetas/ml en tampón de HEPES-Tyrodé (HEPES 10 mM, NaCl 138 mM, glucosa 5,5 mM, KCl 2,9 mM, NaHCO₃ 12 mM, pH 7,4) que contenía albúmina de suero bovino al 0,1%, CaCl₂ 1 mM y MgCl₂ 1 mM. Esta suspensión plaquetaria se mantuvo > 45 minutos a 37°C antes de su uso en los ensayos de agregación.

La inhibición de la agregación dependiente de ADP se determinó preferentemente en placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano usando un agitador de placas y un lector de placas de microtitulación similar al procedimiento descrito por Frantantoni y col., *Am. J. Clin. Pathol.* 94, 613 (1990). Todas las etapas se realizaron a temperatura ambiente. El volumen de reacción total de 0,2 ml/pocillo incluye en el tampón de HEPES-Tyrode/BSA al 0,1%: $4,5 \times 10^7$ plaquetas lavadas con apirasa, 0,5 mg/ml de fibrinógeno humano (American Diagnostica, Inc., Greenwich, CT), diluciones seriadas de los compuestos de prueba (tampón para los pocillos control) en DMSO al 0,6%. Después de 5 minutos aproximadamente de preincubación a temperatura ambiente, se añadió ADP hasta una concentración final de 2 M que induce la agregación submáxima. Se añadió tampón a un grupo de pocillos control en lugar de ADP (control ADP⁻). La DO de las muestras se determinó a 490 nm usando un lector de placas de microtitulación (Softmax, Molecular Devices, Menlo Park, CA) dando como resultado la lectura en el minuto 0. A continuación las placas se agitaron durante 5 minutos en un agitador de placas de microtitulación y se obtuvo la lectura a los 5 minutos en el lector de placas. La agregación se calcula a partir de la disminución de la DO a 490 nm a $t = 5$ minutos comparada con $t = 0$ minutos y se expresa en forma de % de la disminución en las muestras control de ADP después de la corrección de cambios en las muestras control no agregadas.

II. Inhibición de la unión de [³H]2-MeS-ADP a plaquetas

Habiendo determinado primero con el ensayo anterior que los compuestos según la invención inhiben la agregación de las plaquetas dependiente de ADP, se usó un segundo ensayo para determinar si tal inhibición está mediada o no por la interacción con los receptores de ADP plaquetarios. Utilizando el segundo ensayo se determina la potencia de inhibición de tales compuestos con respecto a la unión de [³H]2-MeS-ADP al conjunto de plaquetas. Los experimentos de unión de [³H]2-MeS-ADP se realizan de manera rutinaria con plaquetas humanas antiguas recogidas mediante procedimientos habituales en bancos de sangre de hospitales. Las plaquetas antiguas lavadas con apirasa se prepararon como sigue (todas las etapas a temperatura ambiente, si no se indica otra cosa):

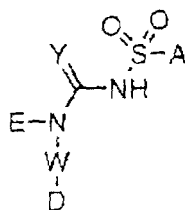
Las suspensiones de plaquetas antiguas se diluyeron con 1 volumen de CGS y las plaquetas se sedimentaron por centrifugación a $1900 \times g$ durante 45 minutos. Los sedimentos plaquetarios se resuspendieron a $3-6 \times 10^9$ plaquetas/ml en CGS que contenía 1 U/ml de apirasa (clase V, Sigma, St. Louis, MO) y se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Después de centrifugar a $730 \times g$ durante 20 minutos, los sedimentos se resuspendieron en tampón de HEPES-Tyrode que contenía BSA al 0,1% (Sigma, St. Louis, MO) a una concentración de $6,66 \times 10^8$ plaquetas/ml. Los experimentos de unión se realizaron después de > 45 minutos de dejar las plaquetas en reposo.

Alternativamente, los experimentos de unión se realizaron con plaquetas humanas frescas preparadas como se describe en I. (Inhibición *in vitro* de la agregación plaquetaria mediada por ADP), excepto que las plaquetas se resuspendieron en tampón de HEPES-Tyrode que contenía BSA al 0,1% (Sigma, St. Louis, MO) a una concentración de $6,66 \times 10^8$ plaquetas/ml. Se obtuvieron resultados muy similares con las plaquetas frescas y las antiguas.

Un ensayo de unión al receptor de ADP plaquetario que usa el potente ligando agonista tritiado [³H]2-MeS-ADP (Jantzen, H. M. y col. (1999) *Tromb. Hemost.* 81:111-117) se ha adaptado al formato de placa de microtitulación de 96 pocillos. En un volumen de ensayo de 0,2 ml de tampón de HEPES-Tyrode con de BSA al 0,1% y DMSO al 0,6%, se preincubaron 1×10^8 plaquetas lavadas con apirasa en placas de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano durante 5 minutos con diluciones seriadas de los compuestos de prueba antes de la adición de [³H]2-MeS-ADP 1 nM ([³H]2-metiloadenosin-5'-difosfato, sal de amonio; actividad específica 48-49 Ci/mmol, obtenida mediante síntesis ordinaria en Amersham Life Science, Inc., Arlington Heights, IL, o NEN Life Science Products, Boston, MA). Las uniones totales se determinaron en ausencia de los compuestos de prueba. Las muestras para las uniones no específicas pueden contener 2-MeS-ADP 10^{-5} M no marcado (RBI, Natick, MA). Después de la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, el radioligando no unido se separó por filtración rápida y se lavó dos veces con tampón frío (4-8°C) usando un recolector de células de 96 pocillos (Minidisc 96, Skatron Instruments, Sterling, VA) y 8×12 filtros de fibra de vidrio GF/C (Printed Filtermat A, por 1450 Microbeta, Wallac Inc., Gaithersburg, MD). La radiactividad sobre los filtros unida a las plaquetas se determinó en un contador de centelleo (Microbeta 1450, Wallac Inc., Gaithersburg, MD). Las uniones específicas se determinan restando las uniones no específicas de las uniones totales, y las uniones específicas en presencia de los compuestos de prueba se expresan en forma de % de uniones específicas en ausencia de las diluciones de los compuestos de prueba.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



I

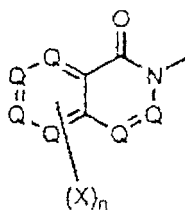
en la que:

A se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, arilalquilo, y alquilheteroarilo.

W se selecciona del grupo constituido por arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

E se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C₁-C₈, polihaloalquilo, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilalquilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

D es



en la que:

n es un número entero de 0-4,

Q es independientemente C o N, en la que cuando Q es un átomo de carbono anular, cada átomo de carbono anular está sustituido independientemente por X, en la que

X es en cada caso un miembro seleccionado independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, polihaloalquilo, -OR³, -SR³, -CN, -NO₂, -SO₂R³, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, arilo sustituido por 1-4 grupos R³, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquiloxi C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, y un sistema anular heterocíclico de 5 a 10 miembros fusionado o no fusionado, aromático o no aromático, que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S, con la condición de que los átomos de carbono y nitrógeno, cuando estén presentes en el sistema anular heterocíclico, estén sin sustituir, mono- o di-sustituídos independientemente con 0-2 grupos R⁴,

en la que R³ y R⁴ cada uno se selecciona independientemente del grupo constituido por:

H, halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₈, arilo, amino, aminoalquilo C₁₋₈, acilamino C₁₋₃, acilamino C₁₋₃-alquilo C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, alquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, dialquilamino C₁₋₆, dialquilamino-C₁₋₆-alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₃-carbonilo, alcoxi-C₁₋₃-carbonilalquilo C₁₋₆, carboxialquiloxi C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, -tio y tio-alquilo C₁₋₆; e

Y se selecciona del grupo constituido por O, S, N-OR⁵, y NR⁵,

en las que R⁵ se selecciona del grupo constituido por:

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

D se selecciona del grupo constituido por:

5

10

15

20

25

30

35

40

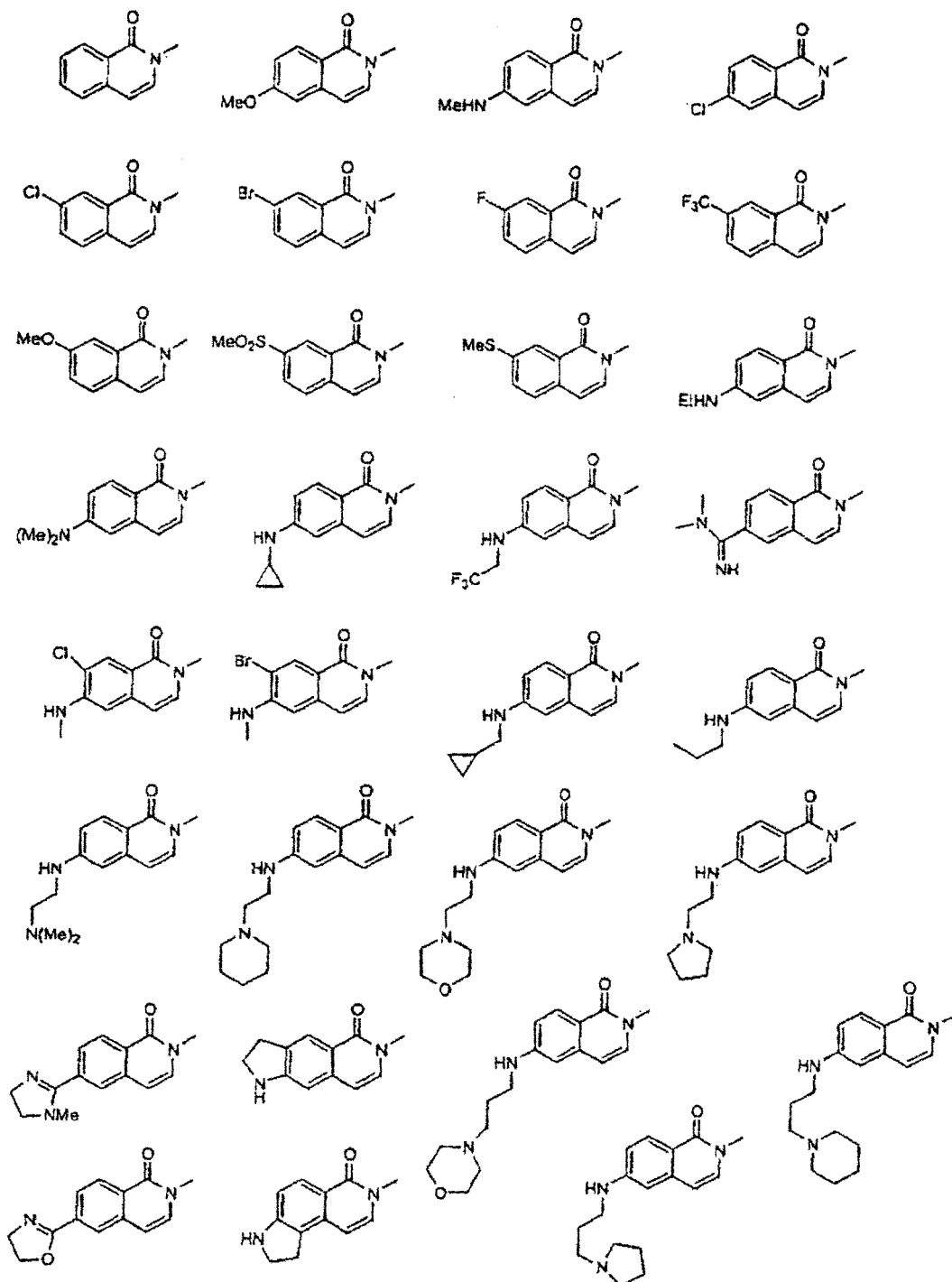
45

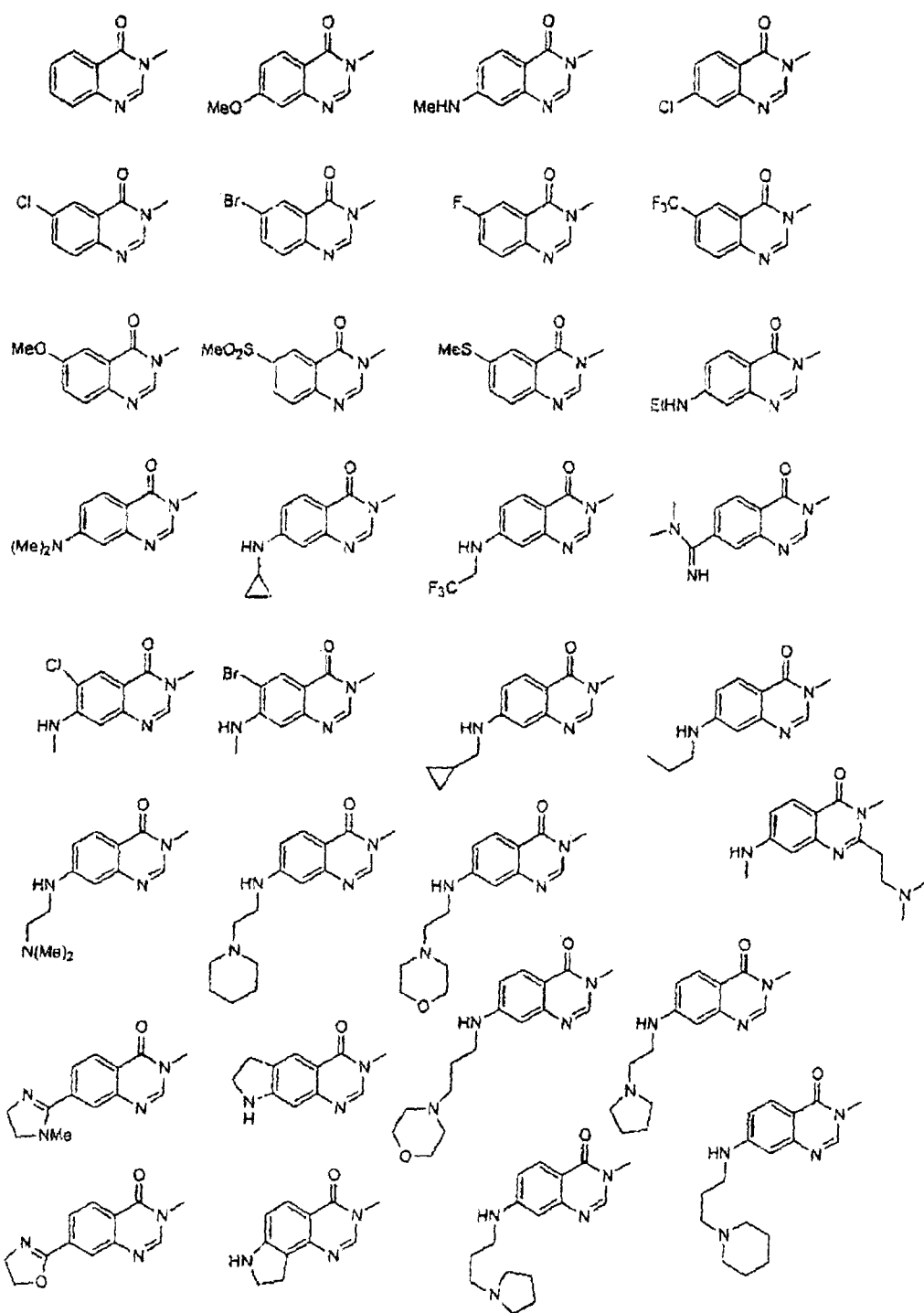
50

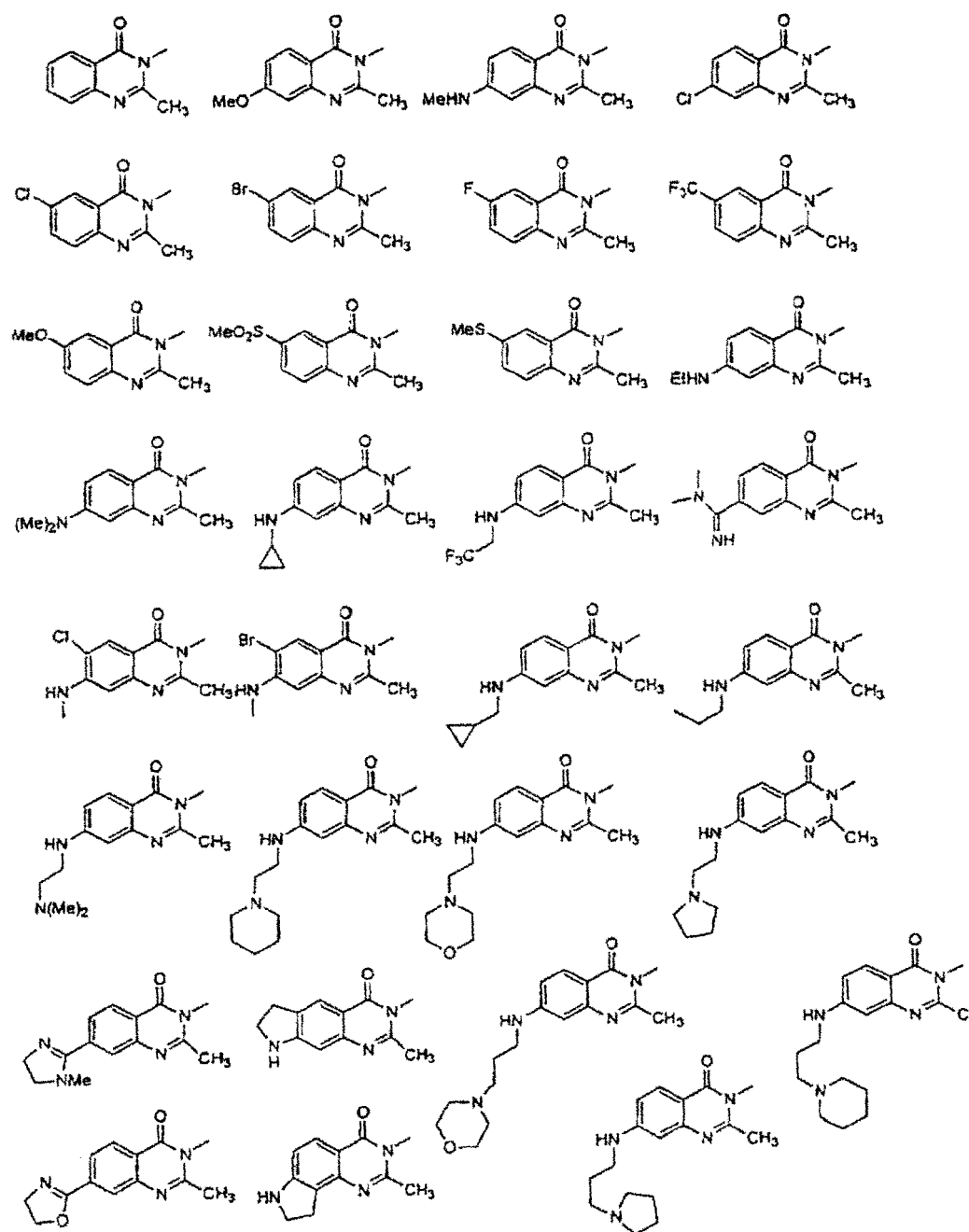
55

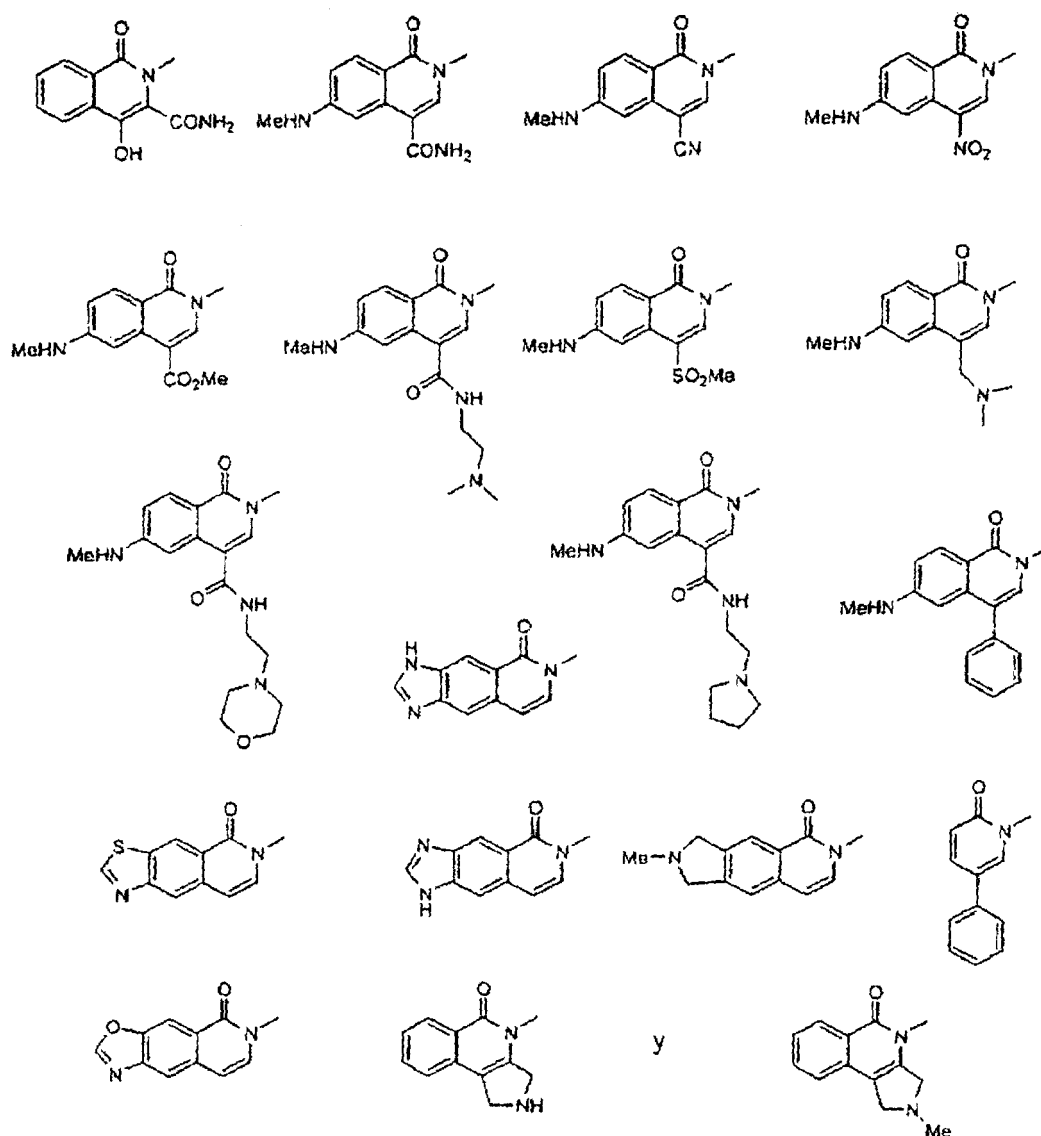
60

65

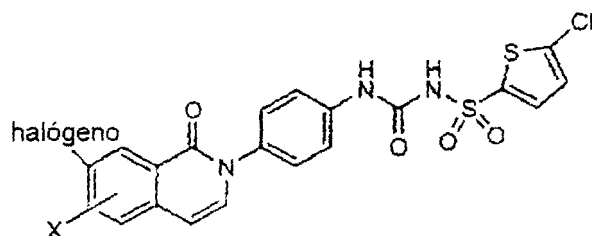








4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente fórmula:

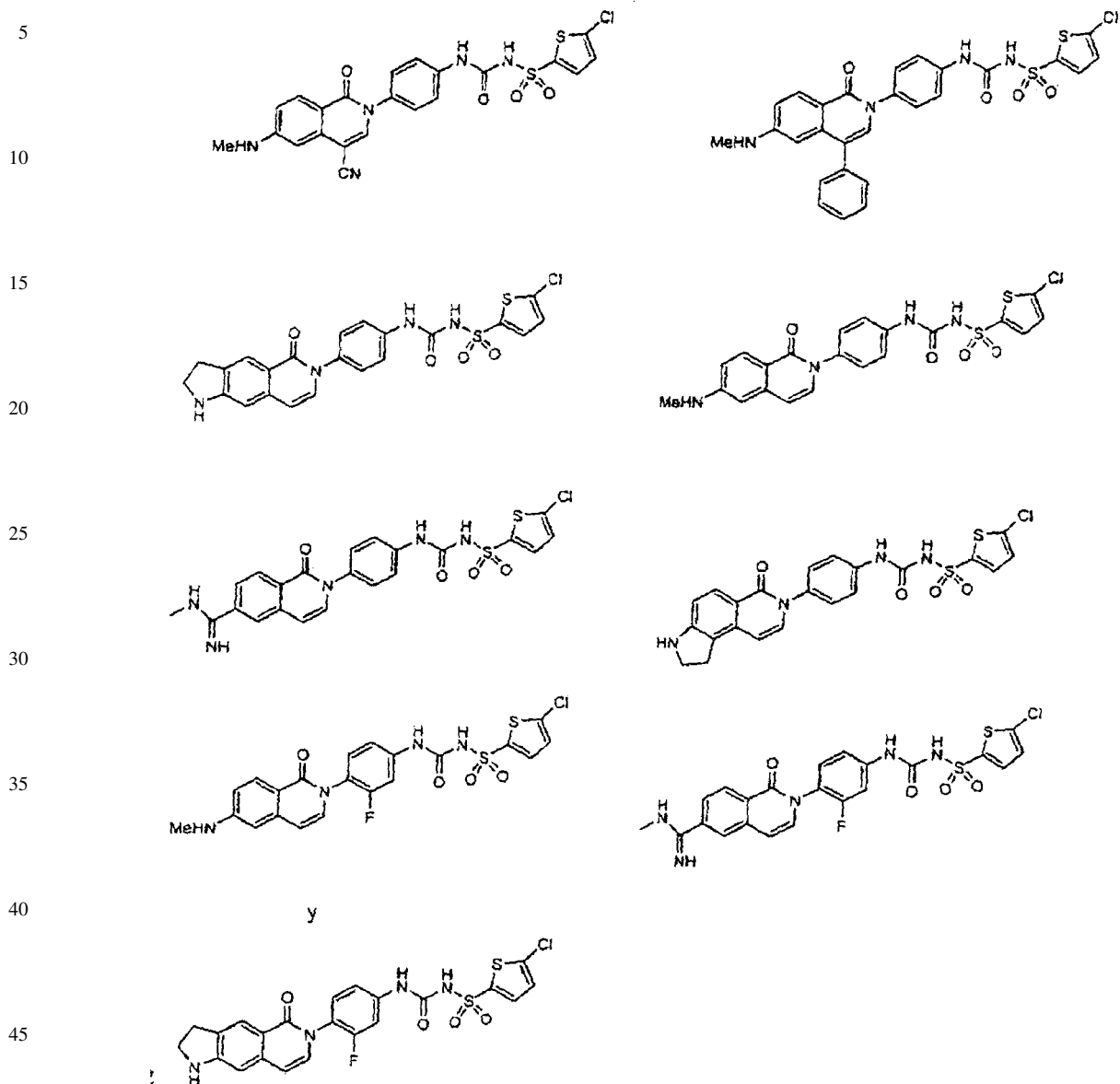


en la que:

halógeno se selecciona del grupo constituido por: Br, F, Cl y I; y

X se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₈, y -NH-alquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:



6. La composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la agregación plaquetaria en el mamífero.

8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicha agregación plaquetaria es agregación plaquetaria dependiente de ADP.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que dicho mamífero es un ser humano.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicho compuesto es un inhibidor eficaz de la unión de [^3H]2-MeS-ADP a receptores de ADP plaquetarios.

11. La composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la trombosis en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 272 742 T3

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para inhibir la agregación plaquetaria en el mamífero.

5 13. Una composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicha agregación plaquetaria es agregación plaquetaria dependiente de ADP.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho mamífero es un ser humano.

10 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho compuesto es un inhibidor eficaz de la unión de [³H]2-MeS-ADP a receptores de ADP plaquetarios.

16. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la trombosis en un mamífero.

15 17. El uso de la reivindicación 16, en el que dicho mamífero es un ser humano.

18. El uso de la reivindicación 16, en el que dicho mamífero es propenso a o sufre una enfermedad cardiovascular.

20 19. El uso de la reivindicación 18, en el que dicha enfermedad cardiovascular es al menos una seleccionada del grupo constituido por infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina estable crónica, ataques isquémicos transitorios, ictus, enfermedades vasculares periféricas, preeclampsia/eclampsia, trombosis venosa profunda, embolia, coagulación intravascular diseminada y púrpura citopénica trombótica, complicaciones trombóticas y restenóticas después de procedimientos invasivos como resultado de angioplastia, endarterectomía carótida, cirugía post-CABG (injerto de derivación de la arteria coronaria), cirugía de injerto vascular, colocación de stents e inserción de prótesis y dispositivos
25 endovasculares.

30

35

40

45

50

55

60

65