



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 997**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06802156 .7**

96 Fecha de presentación : **23.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1934203**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54

Título: **Compuestos de 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina como agonistas del adrenergico receptor  $\alpha 2C$ .**

30

Prioridad: **25.08.2005 US 711453 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.12.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.12.2010**

73

Titular/es: **SCHERING CORPORATION**  
**2000 Galloping Hill Road**  
**Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US**  
**PHARMA COPIA, L.L.C.**

72

Inventor/es: **Huang, Chia-Yu;**  
**Liang, Bo;**  
**Liu, Ruiyan;**  
**Biju, Purakkattle, J.;**  
**Guise-Zawacki, Lisa;**  
**Aslanian, Robert, G.;**  
**De Lera Ruiz, Manuel;**  
**Shih, Neng-Yang;**  
**Boyce, Christopher, W.;**  
**Yu, Younong;**  
**Mangiaracina, Pietro;**  
**McCormick, Kevin, D. y**  
**Liu, Rong-Qiang**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

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

### Campo de la Invención

La presente invención significa compuestos de 3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazina y 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina útiles como agonistas del receptor adrenérgico de  $\alpha_2C$ , composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de patologías tales como congestión (incluyendo congestión nasal), migraña, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia cardiaca, dolor, glaucoma y trastornos psicóticos sin efectos secundarios adversos importantes asociados con los tratamientos con agonista del receptor  $\alpha_2A$ .

### Antecedentes de la Invención

La clasificación inicial de los receptores adrenérgicos en familias  $\alpha$  y  $\beta$  se describió por primera vez por Ahlquist en 1948 (Ahlquist RP, "A Study of the Adrenergic Receptors", Am. J. Physiol. 153: 586-600 (1948)). Funcionalmente, los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos mostraron estar asociados con la mayoría de las funciones excitativas (vasoconstricción, estimulación de la dilatación del útero y la pupila) y los receptores B-adrenérgicos estaban implicados en vasodilatación, broncodilatación y estimulación miocárdica (Lands y col., "Differentiation of Receptor Systems Activated by Sympathomimetic amines", Nature 214: 597-598 (1967)). Desde este trabajo temprano, los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos se han subdividido en receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -adrenérgicos. La clonación y expresión de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos han confirmado la presencia de múltiples subtipos de receptores  $\alpha_1$  - ( $\alpha_1A$ ,  $\alpha_1B$ ,  $\alpha_1D$ ) y  $\alpha_2$ -( $\alpha_2A$ ,  $\alpha_2B$  y  $\alpha_2C$ ) adrenérgicos (Michel y col., "Classification of  $\alpha_1$  Adrenoceptor Subtypes" Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 352: 1-10 (1995); Macdonald y col., "Gene Targeting--Homing in on  $\alpha_2$ -Adrenoceptor-Subtype Function" TIPS, 18: 211-219 (1997)).

Los usos terapéuticos actuales de los fármacos de receptor adrenérgico  $\alpha_2$  implican la capacidad de esos fármacos para mediar muchas de las acciones fisiológicas de las catecolaminas endógenas. Existen muchos fármacos que actúan en estos receptores para controlar la hipertensión, la presión intraocular, el enrojecimiento ocular y la congestión nasal, inducir analgesia y anestesia.

Los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos pueden encontrarse en la médula rostral ventrolateral y se sabe que responden al neurotransmisor norepinefrina y al fármaco antihipertensor clonidina para disminuir el efluente simpático y reducir la presión sanguínea arterial (Bousquet y col., "Role of the Ventral Surface of the Brain Stem in the Hypothesive Action of Clonidine", Eur. J. Pharmacol., 34: 151-156 (1975); Bousquet y col., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments", 26: S1-S6 (1995)). La clonidina y otras imidazolininas también se unen a receptores de imidazolina (anteriormente denominados sitios receptivos de

imidazolina-guanidinio o IGRS) (Bousquet y col., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments", 26: S1-S6 (1995)). Algunos investigadores han especulado que los efectos centrales y periféricos de las imidazolininas como agentes hipotensores pueden estar relacionados con los receptores de imidazolina (Bousquet y col., "Imidazoline Receptors: From Basic Concepts to Recent Developments", 26: S1-S6 (1995); Reis y col., "The Imidazoline Receptor: Pharmacology, Functions, Ligands, and Relevance to Biology and Medicine", Ann. N.Y. Acad. Sci., 763: 1-703 (1995)).

Los compuestos que tienen actividad adrenérgica se conocen bien en la técnica y se describen en numerosas patentes y publicaciones científicas, por ejemplo Medicinal Chemistry Research, vol. 4, nº 5, 1994, páginas 346-364, documento WO97/16727, documento WO 01/00586, documento WO99/28300 y documento WO 03/099795. Las dos familias principales del receptor adrenérgico se denominan receptores alfa adrenérgicos y receptores beta adrenérgicos en la técnica y se sabe que cada una de estas dos familias tienen subtipos, que se designan mediante letras del alfabeto, tales como  $\alpha 2A$ ,  $\alpha 2B$  y  $\alpha 2C$ . Se sabe generalmente que la actividad adrenérgica es útil para el tratamiento de animales de especies mamíferas, incluyendo seres humanos, para curar o aliviar los síntomas y características de numerosas enfermedades y afecciones. En otras palabras, se acepta generalmente en la técnica que las composiciones farmacéuticas que tienen un compuesto o compuestos adrenérgicos como principio activo son útiles para el tratamiento, entre otras cosas, de glaucoma, dolor crónico, migrañas, insuficiencia cardíaca y trastornos psicóticos. También se sabe que los compuestos que tienen actividad adrenérgica, tales como agonistas de  $\alpha 2A$ , pueden asociarse con efectos secundarios no deseables. Los ejemplos de dichos efectos secundarios incluyen hiper e hipotensión, sedación, actividad locomotora y variaciones de la temperatura corporal.

Se ha descubierto de acuerdo con la presente divulgación que los compuestos adrenérgicos que actúan selectivamente, y preferentemente incluso específicamente, como agonistas de los subtipos de receptor  $\alpha 2C$  o  $\alpha 2B/\alpha 2C$  (denominados en lo sucesivo en el presente documento como  $\alpha 2C$  o  $\alpha 2B/2C$ ) que se prefieren al subtipo de receptor  $\alpha 2A$ , con compuestos adrenérgicos que son agonistas funcionalmente selectivos del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  que se prefiere al subtipo de receptor  $\alpha 2A$  y el subtipo de receptor  $\alpha 2B/2C$ , poseen propiedades terapéuticas deseables asociadas con receptores adrenérgicos pero sin tener uno o más efectos secundarios no deseables tales como cambios en la presión sanguínea (por ejemplo, un efecto hipertensor o hipotensor) o sedación. Para los propósitos de esta divulgación un compuesto se define como un agonista activo del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  si la eficacia del compuesto en el receptor  $\alpha 2C$  es  $\geq 30$  % de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de GTP $\gamma$ S). Un compuesto es un agonista funcionalmente selectivo del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  frente al

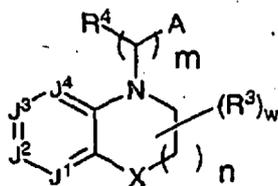
subtipo de receptor  $\alpha 2A$  si la eficacia del compuesto en el receptor  $\alpha 2C$  es  $\geq 30\%$  de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de  $GTP\gamma S$ ) y su eficacia en el receptor  $\alpha 2A$  es  $\geq 30\%$  de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de  $GTP\gamma S$ ).

5 Existe una necesidad de nuevos compuestos, formulaciones, tratamientos y terapias para tratar enfermedades y trastornos asociados con receptores adrenérgicos  $\alpha 2C$ . Además, existe la necesidad de desarrollar compuestos que sean funcionalmente selectivos para el subtipo de receptor  $\alpha 2C$  con respecto al subtipo de receptor  $\alpha 2A$  o el subtipo de receptor  $\alpha 2B/\alpha 2C$ . Es, por lo tanto, un objeto de la presente divulgación proporcionar compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de dichas enfermedades y trastornos.

#### Sumario de la Invención

10 En sus numerosos ejemplos, la presente divulgación proporciona una nueva clase de compuestos heterocíclicos como agonistas activos o funcionalmente selectivos del receptor adrenérgico  $\alpha 2C$ , estereoisómeros (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros), sales, solvatos o polimorfos de los mismos, procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, 15 procedimientos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y procedimientos de tratamiento, prevención, inhibición o mejora de una o más afecciones asociadas con los receptores  $\alpha 2C$  usando dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

20 En un ejemplo, la divulgación proporciona un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o polimorfos de dicho compuesto, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la Fórmula I;



**Fórmula I**

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o polimorfo de dicho compuesto, en la que:

25 A es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene 1-3 heteroátomos, y está sustituido con al menos un  $R^5$ ,

X es -O-,  $-S(O)_p$ - o  $-N(R^6)-$ ;

$J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$  y  $J^4$  son independientemente -N-,  $-N(O)-$  o  $-C(R^2)-$ , con la condición de que 0-3 de  $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$  y  $J^4$  sean -N-;

30  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN,  $-NO_2$ ,  $-(CH_2)_qYR^7$ ,  $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ ,  $-(CH_2)_qOYR^7$ ,  $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ ,  $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ , -

$P(=O)(NR^7R^7)_2$ ,  $-P(=O)R^8_2$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ ;

5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^7-$ ,  $-C(=O)O-$ ,  $-C(=NR^7)-$ ,  $-C(=NOR^7)-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $SO_2NR^7-$  y  $-C(S)NR^7-$ ;

10  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y  $(=O)$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ , con la condición de que cuando n es 3 ó 4, no más de 2 de los grupos  $R^3$  puedan ser  $(=O)$ ;

$R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ ;

15  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-SR^7$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$  y  $-S(O)_pR^7$ ;

20  $R^6$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$  y  $-SR^7$  y  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^7$ ,  $-C(=O)NR^7R^7$ ,  $-SO_2R^7$  y  $-SO_2NR^7R^7$ ;

25  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$  y  $-SR^{11}$ ;

30  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^{11})_2$  y  $-SR^{11}$ ; o

35  $R^7$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N,  $-N(R^9)-$  y S, en el

que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 restos  $R^5$  seleccionados independientemente,

$R^8$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^{11}$ )<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

$R^9$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -C(O)- $R^{10}$ , -C(O)-OR<sup>10</sup> y -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^{11}$ )<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>; y

$R^{10}$  se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^{11}$ )<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

$R^{11}$  es un resto seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo;

m es 1-5;

n es 1-3;

p es 0-2;

q es 0-6;

y w es 0-4.

Algunos compuestos de Fórmula I son nuevos y forman un aspecto de la presente invención. Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la Fórmula I, por ejemplo, compuestos de la invención, pueden ser útiles como agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2C$  y pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de rinitis alérgica, todos los tipos de congestión (incluyendo, pero sin limitación, congestión nasal), migrañas, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, glaucoma y trastornos psicóticos. Adicionalmente, los compuestos de Fórmula I, por ejemplo compuestos de la invención, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor (tanto crónico como agudo), tal como dolor que está causado por inflamación, neuropatía, artritis (incluyendo artritis reumatoide), diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus o diabetes insípida) o dolor de un origen desconocido. Otro dolor que puede tratarse es dolor nociceptivo y dolor que es de origen visceral o dolor que es secundario a una inflamación o daño neuronal en otras enfermedades.

Otras utilidades para los compuestos de la divulgación, por ejemplo compuestos de la

invención, pueden incluir incontinencia urinaria inducida por estrés y daño neuronal por isquemia.

La divulgación proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de la congestión en un mamífero que lo necesite que comprende la administración a un mamífero de una dosis eficaz de al menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica en el que dicho compuesto es un agonista funcionalmente selectivo de los receptores  $\alpha 2c$ .

La divulgación proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de la congestión en un mamífero que lo necesite que comprende la administración a un mamífero de una dosis eficaz de al menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica en el que dicho compuesto es un agonista selectivo del receptor adrenérgico  $\alpha 2c$ , en el que el agonista funcional selectivo del receptor  $\alpha 2c$  tiene una eficacia que es mayor o igual al 30% de  $E_{m\acute{a}x}$  cuando se ensaya en el ensayo GTP $\gamma$ S.

La divulgación proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento de la congestión en un mamífero que lo necesite sin modificar la presión sanguínea sistémica en dosis terapéuticas que comprende la administración al mamífero de una dosis eficaz de al menos un compuesto que tiene actividad adrenérgica en el que dicho compuesto es un agonista funcionalmente selectivo del receptor  $\alpha 2c$ .

#### Descripción Detallada

En un ejemplo, la divulgación proporciona ciertos compuestos heterocíclicos que se representan por la Fórmula estructural I, por ejemplo compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en los que los diversos restos son como se han descrito anteriormente.

En un ejemplo, si cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C(H)-, n es 1, m es 1,  $R^4$  es H, A es 1H-imidazol-4-ilo y X es -N( $R^6$ )-, entonces  $R^3$  no es -C(=O)-naftilo.

En otro ejemplo, si cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C(H)- n es 1, m es 1,  $R^1$  es H, A es 1H-imidazol-4-ilo y X es -N( $R^6$ )-, entonces  $R^6$  no es -S(O<sub>2</sub>)-naftilo.

En otro ejemplo, si cada uno de  $J^1$ ,  $J^2$  y  $J^4$  es -C(H)-,  $J^3$  es -C(Br)-, n es 2, m es 1,  $R^3$  es 3-bencilo,  $R^4$  es H, A es 1H-imidazol-4-ilo y X es -N( $R^6$ )-, entonces  $R^6$  no es -C(O<sub>2</sub>)bencilo.

En otro ejemplo, cada uno de  $J^1$ - $J^4$  -C( $R^2$ )-, n es 1, A es imidazolilo y X es -O-.

En otro ejemplo, cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C(H)-, n es 1, A es imidazolilo y X es -O-.

En otro ejemplo, cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C( $R^2$ )-, n es 1, A es Imidazolilo y X es -N( $R^6$ )-.

En otro ejemplo, cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C( $R^2$ )-, n es 1, A es imidazolilo y X es -S(O)<sub>p</sub>-.

En otro ejemplo,  $R^2$  se selecciona independientemente entre H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>a</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -P(=O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>7</sup>), -P(=O)(NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)R<sup>8</sup>, alquilo, alcoxi y polihaloalcoxi.

En otro ejemplo,  $R^3$  se selecciona independientemente entre grupos H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^6$ .

5 En otro ejemplo,  $R^3$  se selecciona independientemente entre H, alquilo y haloalquilo.

En otro ejemplo,  $R^4$  se selecciona independientemente entre grupos H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ .

10 En otro ejemplo,  $R^4$  se selecciona independientemente entre H, alquilo, alilo y haloalquilo.

En otro ejemplo,  $R^5$  se selecciona independientemente entre H, halo,  $-NR^7R^7$ ,  $-SR^7$ , alquilo y alcoxi.

15 En otro ejemplo,  $R^6$  se selecciona independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^7$ ,  $-C(=O)NR^7R^7$ ,  $-SO_2R^7$  y  $-SO_2NR^7R^7$ .

En otro ejemplo,  $R^7$  se elige independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

En otro ejemplo,  $R^7$  se elige independientemente entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

20 En otro ejemplo,  $R^7$  y  $R^7$  junto con el átomo de N al que están unidos, forman un anillo de aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con  $R^5$ .

En otro ejemplo,  $R^8$  se elige independientemente entre alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo.

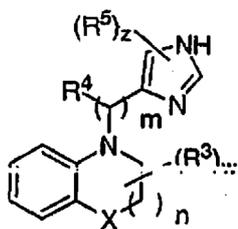
25 En otro ejemplo, m es 1 ó 2.

En otro ejemplo, n es 1 ó 2.

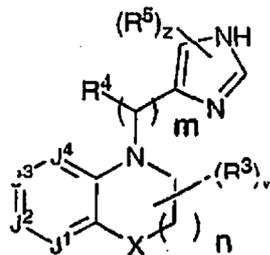
En otro ejemplo, n es 1.

En otro ejemplo, q es 0, 1, 2 ó 3.

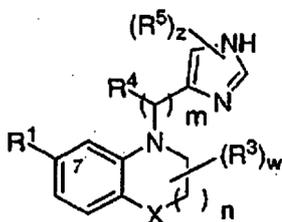
30 En otro ejemplo, la divulgación proporciona compuestos, por ejemplo compuestos de la invención, que se representan por las fórmulas estructurales II-V o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster de los mismos, en la que los diversos restos son como se han descrito anteriormente:



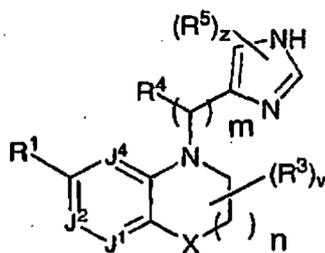
Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV

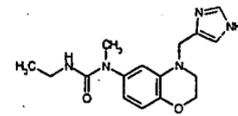
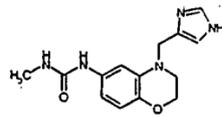
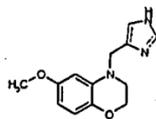
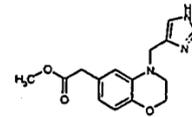
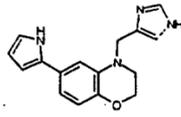
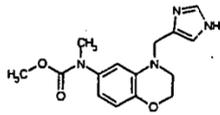
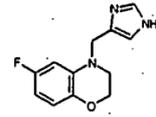
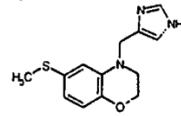
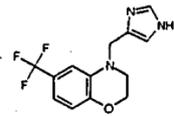
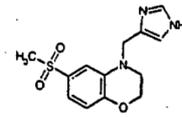
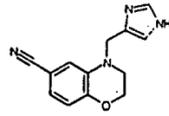
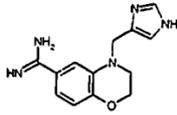
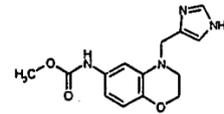
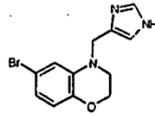
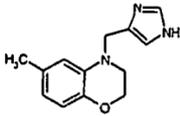
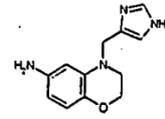
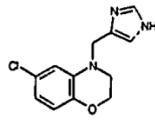
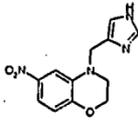


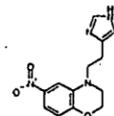
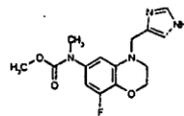
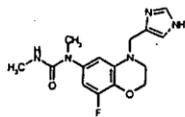
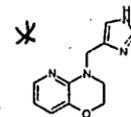
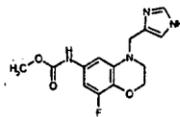
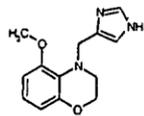
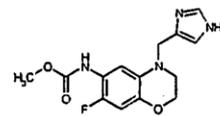
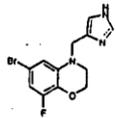
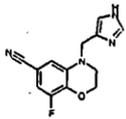
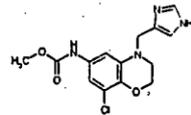
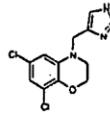
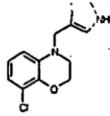
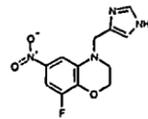
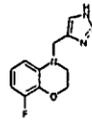
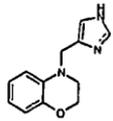
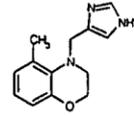
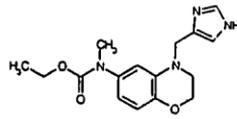
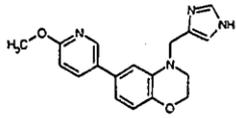
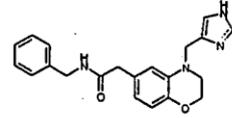
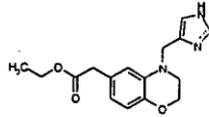
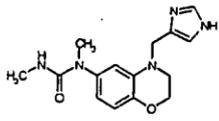
Fórmula V

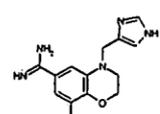
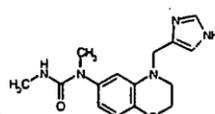
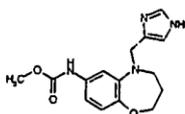
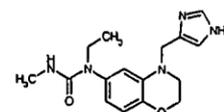
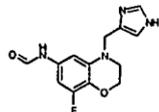
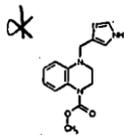
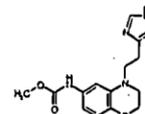
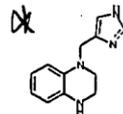
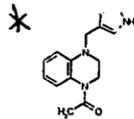
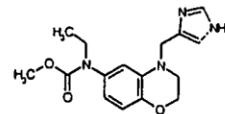
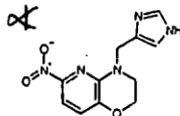
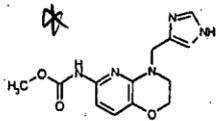
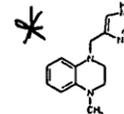
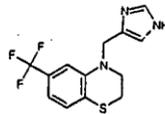
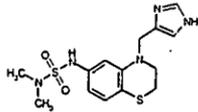
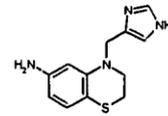
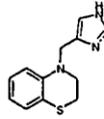
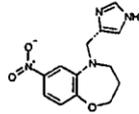
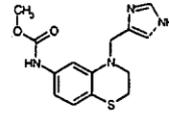
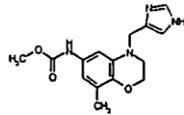
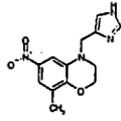
5 en las que  $z$  es 0-3 y  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=C NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -P(=O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>7</sup>), -P(=O)(NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)R<sup>8</sup><sub>2</sub> y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>.

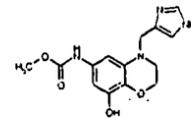
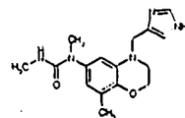
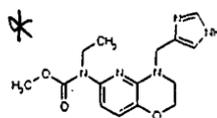
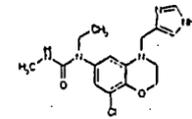
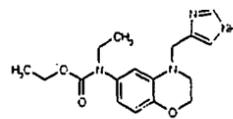
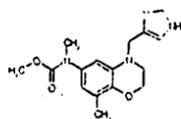
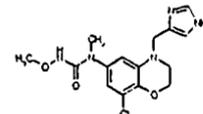
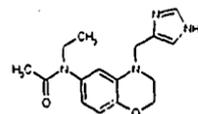
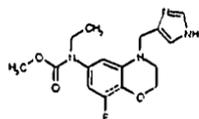
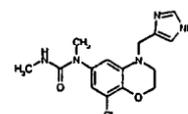
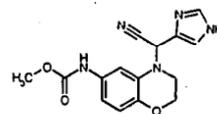
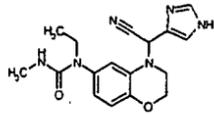
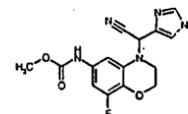
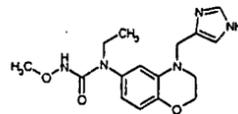
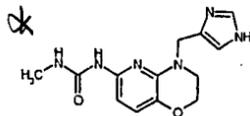
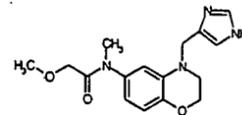
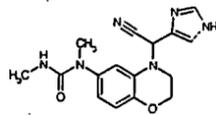
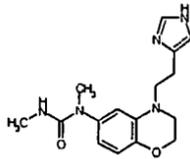
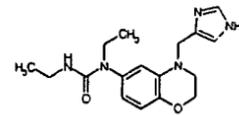
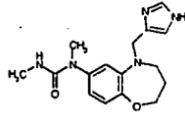
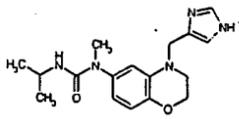
Los compuestos ejemplares son como se muestran a continuación:

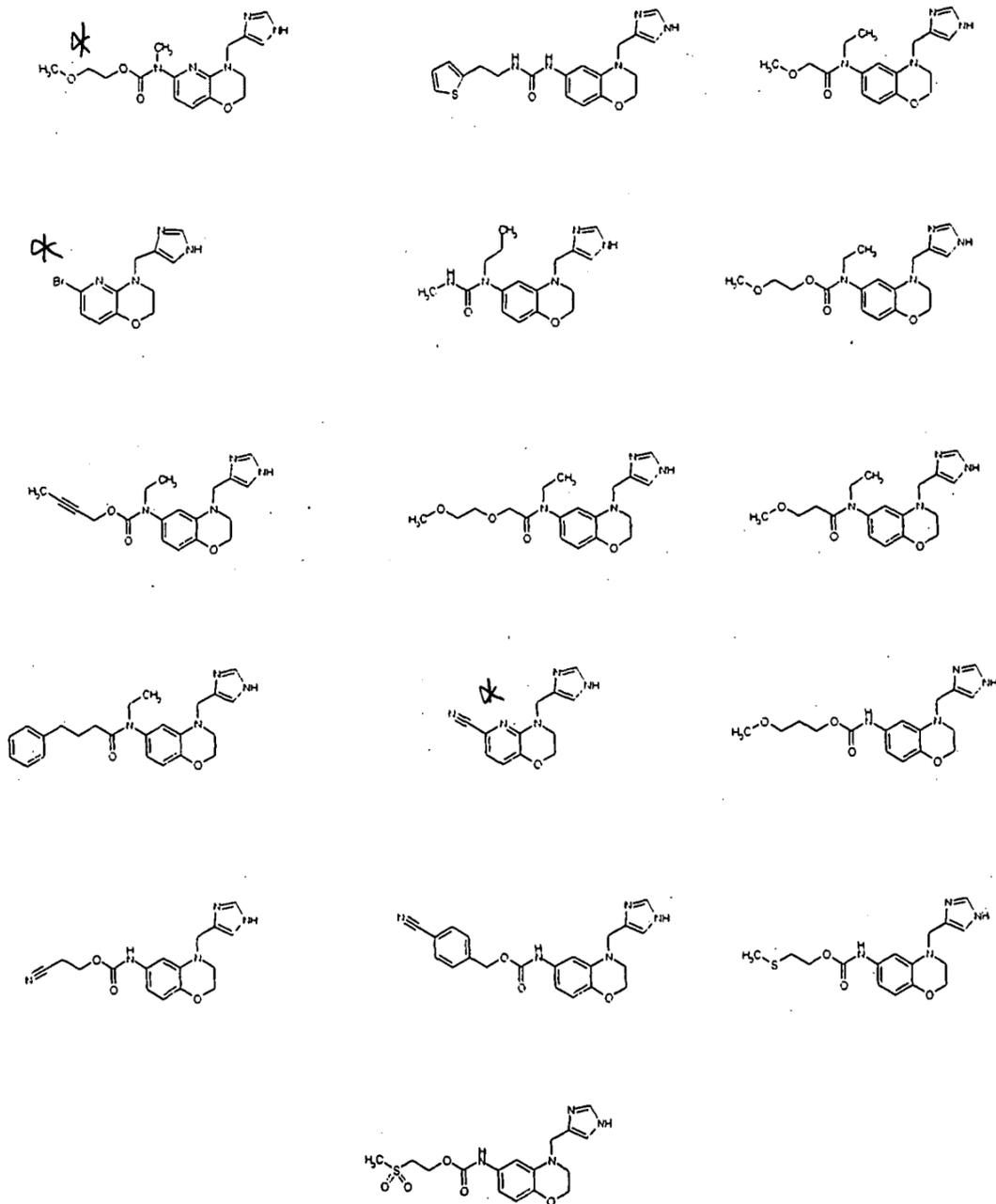
\*significa que el compuesto no es un compuesto de la invención











Como se han usado anteriormente, y como se usan a lo largo de la presente divulgación, se entiende que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tendrán los siguientes significados:

- 5 "Paciente" incluye seres humanos y animales.  
 "Mamífero" significa seres humanos y a otros animales mamíferos.  
 "Congestión" significa todo tipo de congestión, incluyendo, pero sin limitación, congestión asociada con rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, rinitis no

alérgica, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa, sinusitis, rinosinusitis aguda o rinosinusitis crónica, o cuando la congestión está provocada por pólipos o inducida por virus, tal como congestión asociada con el resfriado común.

5 "Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal. "Alquilo inferior" significa 10 un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. El término "alquilo sustituido" significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que 15 consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)<sub>2</sub>, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo.

20 "Alquinilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o 25 más grupos alquilo inferior tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. "Alquinilo inferior" significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, 2-butinilo y 3-metilbutinilo. El término "alquinilo sustituido" significa que el grupo alquinilo puede estar 30 sustituido con o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

35 "Arilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El

grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se han definido en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

5 "Heteroarilo" significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos  
10 preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heteroarilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente,  
15 como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-  
20 a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares.

"Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo  
25 alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

"Alquilarilo" significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior.  
30 Un ejemplo no limitante de un grupo alquilarilo adecuado es tolilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del arilo.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillos no aromático, mono- o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono,  
35 preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes y son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

"Halógeno" y "Halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor, cloro o bromo, y se prefieren más flúor y cloro.

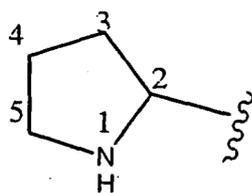
"Sustituyente del sistema de anillos" significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema de anillos. Los sustituyentes del sistema de anillos pueden ser iguales o diferentes, seleccionándose cada uno independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroílo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, heterociclilo,  $Y_1Y_2N-$ ,  $Y_1Y_2N$ -alquil-,  $Y_1Y_2NC(O)-$  e  $Y_1Y_2NSO_2-$ , en los que  $Y_1$  e  $Y_2$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo.

"Heterociclilo" significa un sistema de anillos no aromático, saturado, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes de nombre raíz heterociclilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, como un átomo del anillo. Cualquier -NH en un anillo heterociclilo puede existir en forma protegida, tal como, por ejemplo, en forma de un grupo -N(Boc), -N(CBz), -N(Tos) y similares; dichos restos protegidos también se consideran parte de la presente invención. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más "sustituyentes del sistema de anillos" que pueden ser iguales o diferentes, y son como se definen en el presente documento. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo

puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo y similares.

5

Debe apreciarse que en los sistemas de anillos heterociclilo de la presente invención no hay grupos hidroxilo sobre átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como tampoco hay grupos N o S sobre un carbono adyacente a otro heteroátomo. Por lo tanto, por ejemplo, en el anillo:



10

no hay ningún -OH unido directamente a los carbonos marcados como 2 y 5.

"Alquinilalquilo" significa un grupo alquinil-alquil- en el que el alquinilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los alquinilalquilos preferidos contienen un alquinilo inferior y un grupo alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilalquilo adecuados incluyen propargilmetilo.

15

"Heteroarylalquilo" significa un grupo heteroaryl-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroarylalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridil-metilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo.

20

"Heterociclilalquilo" significa un grupo heterociclil-alquilo en el que el heterociclilo y el alquilo son como se han descrito previamente. Los heterociclilalquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclilalquilo adecuados incluyen piperidilmetilo, piperidiletilo, pirrolidilmetilo, morfolinilpropilo, piperaziniletilo, azindilmetilo, azetidiletilo, oxiranilpropilo y similares. El enlace con el resto parental se realiza a través del grupo alquilo.

25

"Heterociclenilo" (o "heterocicloalquenilo") significa un sistema de anillos no aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos. Los anillos

30

heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre raíz heterociclenilo significa que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo del anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes del sistema de anillos, en el que "sustituyente del sistema de anillos" es como se ha definido anteriormente. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofurano, fluorodihidrofurano y similares. Un ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo monocíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo. Los ejemplos no limitantes de grupos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano y similares.

"Hidroalquilo" significa un grupo HO-alquil- en que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los hidroalquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroalquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

"Acilo" significa un grupo ácido orgánico en el que el -OH del grupo carboxilo está reemplazado por otro sustituyente. Los ejemplos no limitantes adecuados incluyen grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, heterociclic-C(O)- y heteroaril-C(O)- en los que los diversos grupos son como se han descrito previamente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo y propanoílo.

"Aroílo" significa un grupo aril-C(O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoílo y 1-naftoílo.

"Alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

"Arioxi" significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

"Aralquilo" significa un grupo aralquil-O- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen

benciloxi y 1- o 2-naftalenometoxi. El enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

"Alquiltio" significa un grupo alquil-S- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio y etiltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

"Arlitio" significa un grupo aril-S- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

"Aralquiltio" significa un grupo aralquil-S- en el que el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. Un ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace con el resto parental se realiza a través del azufre.

"Alcoxycarbonilo" significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

"Arlloxycarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos arilloxycarbonilo adecuados incluyen feniloxycarbonilo y naftiloxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

"Aralcoxycarbonilo" significa un grupo aralquil-O-C(O)-. Un ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es bencilloxycarbonilo. El enlace con el resto parental se realiza a través del carbonilo.

"Alquilsulfonilo" significa un grupo alquil-S(O<sub>2</sub>)-. Son grupos preferidos aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.

"Arlsulfonilo" significa un grupo aril-S(O<sub>2</sub>)-. El enlace con el resto parental se realiza a través del sulfonilo.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos sobre el átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Sólo se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Debe apreciarse que los carbonos de fórmula I pueden reemplazarse por 1-3 átomos de silicio, con la condición de que se satisfagan los requisitos de valencia.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

5 También debe apreciarse que se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas del presente documento, tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

10 Cuando un grupo funcional en un compuesto se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones indeseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos en la materia así como por referencia a libros de texto convencionales, tales como, por ejemplo, T. W. Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, Nueva York.

15 Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo,  $R^2$ , etc.) está presente más de una vez en cualquier constituyente o fórmula, su definición cada vez que está presente es independiente de su definición cualquier otra vez que esté presente.

20 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se dé como resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

25 En el presente documento también se incluyen solvatos de los compuestos de la divulgación.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende significar una cantidad de un compuesto o una composición de la divulgación, por ejemplo, una cantidad de un compuesto o composición de la presente invención, eficaz para producir el efecto terapéutico, de mejora, inhibidor o preventivo deseado.

30 "Cápsula" pretende significar un recipiente o cubículo especial hecho de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón para retener o contener composiciones que comprenden los principios activos. Las cápsulas de cubierta dura típicamente están hechas de mezclas de gelatinas de piel de hueso y de cerdo con una potencia de gel relativamente alta. La propia cápsula puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacificantes, plastificantes y conservantes.

"Comprimido" pretende significar una forma farmacéutica sólida comprimida o moldeada que contiene los principios activos con diluyentes adecuados. El comprimido puede prepararse mediante comprensión de mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

35 "Geles orales" pretende significar los principios activos dispersados o solubilizados en

una matriz hidrofílica semi-sólida.

"Polvos para constitución" significa mezclas de polvos que contienen los principios activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse en agua o zumos.

5 "Diluyente" significa sustancias que habitualmente componen la mayor parte de la composición o forma farmacéutica. Los diluyentes adecuados incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; y celulosas tales como celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 %, más  
10 preferentemente de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 60 %.

"Disgregante" significa materiales añadidos a la composición para ayudar a su rotura (disgregación) y liberar los medicamentos. Los disgregantes adecuados incluyen almidones; almidones modificados "solubles en agua fría" tales como almidón de carboximetilo de sodio;  
15 gomas naturales y sintéticas tales como algarrobo, karaya, guar, tragacanto y agar; derivados de celulosa tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas tales como croscarmelosa de sodio; alginatos tales como ácido algínico y alginato de sodio; cerámicas tales como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de disgregante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a  
20 aproximadamente 15 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 % en peso.

"Aglutinantes" significa sustancias que unen o "pegan" los polvos entre sí y los hacen cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo de este modo como el "adhesivo" de la formulación. Los aglutinantes añaden fuerza cohesiva que ya está disponible en el diluyente o  
25 agente de masificación. Los aglutinantes adecuados incluyen azúcares tales como sacarosa; almidones derivados de trigo, maíz, arroz y patata; gomas naturales tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de amonio calcio; materiales de celulosa tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio de e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; e inorgánicos  
30 tales como silicato de magnesio aluminio. La cantidad de aglutinante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 % en peso de la composición, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 % en peso, incluso más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 % en peso.

"Lubricante" pretende significar una sustancia añadida a la forma farmacéutica para  
35 permitir que el comprimido, gránulos, etc. después de haberse comprimido, se liberen del

molde o troquel mediante la reducción de la fricción o el desgaste. Los lubricantes adecuados incluyen estearatos metálicos tales como estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión alto; y lubricantes solubles en agua tales como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles e l-leucina. Los lubricantes se añaden habitualmente en la última etapa antes de la comprensión, puesto que deben estar presentes en las superficies de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa de comprimidos. La cantidad de lubricante en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 %, más preferentemente de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5 % en peso.

"Deslizante" significa materiales que previenen el aglutinamiento y mejoran las características de fluidez de las granulaciones, de modo que el flujo es suave e uniforme. Los emolientes adecuados incluyen dióxido de silicón y talco. La cantidad de emoliente en la composición puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 % en peso.

"Agentes colorantes" significa excipientes que proporcionan coloración a la composición o la forma farmacéutica. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de uso alimentario y colorantes de uso alimentario adsorbidos en un adsorbente adecuado tal como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad del agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 %.

"Biodisponibilidad" significa la velocidad y alcance a los que el principio activo del fármaco o el resto terapéutico se absorbe en la circulación sistemática desde una forma farmacéutica administrada en comparación con un patrón o control. Se conocen los procedimientos convencionales para preparar comprimidos. Dichos procedimientos incluyen procedimientos secos tales como compresión directa y compresión de granulación producida por compactación o procedimientos húmedos u otros procedimientos especiales. Los procedimientos convencionales para realizar otras formas para administración tales como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares también se conocen bien.

Los compuestos de Fórmula I, por ejemplo compuestos de la invención, pueden formar sales. Con respecto a un compuesto de Fórmula I, por ejemplo un compuesto de la invención, en el presente documento se entiende que incluye referencias a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de

Fórmula III contiene un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") que se incluyen dentro del término "sal(es)", como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Pueden formarse sales de los compuestos de Fórmula I, por ejemplo, sales de compuestos de la invención, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticos básicos se analizan, por ejemplo, por S. Berge y col., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson y col., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de Internet). Estas divulgaciones se incorporan por referencia.

Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Se desea que todas estas sales de ácidos y sales de bases sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la divulgación, y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de Fórmula I, por ejemplo compuestos de la invención, y sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, en

forma de una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento.

5 Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos así como las sales y solvatos de los profármacos), tales como los que pueden existir gracias a carbonos asimétricos o azufres en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo un compuesto 10 de la invención, incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas cis y trans, así como mezclas, se incluyen dentro del alcance de la divulgación. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la divulgación, por ejemplo de compuestos de la invención, pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros, u 15 otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones de la *IUPAC* 1974. El uso de los términos "sal" y "solvato" pretende aplicarse igualmente a la sal o solvato de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos.

20 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los 25 diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

30 Las formas poliméricas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, de compuestos de la invención, y de las sales, solvatos y profármacos de los compuestos de fórmula I, pretenden incluirse en la presente divulgación.

35 La divulgación también incluye compuestos marcados con isótopos de la divulgación, por ejemplo compuestos marcados con isótopos de la presente invención, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, pero en los que uno o más átomos se reemplazan

por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente de forma natural. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la divulgación, por ejemplo compuestos de la invención, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

Ciertos compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio (es decir,  $^3\text{H}$ ) y carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, mayor semi-vida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y, de hecho, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (I) pueden prepararse, generalmente, siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos que se muestran a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos apropiado.

Los compuestos de acuerdo con la divulgación tienen propiedades farmacológicas; en particular, los compuestos de Fórmula I, por ejemplo compuestos de la invención, pueden ser útiles como agonistas del adrenorreceptor  $\alpha_2\text{C}$ .

Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,001 a 500 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de Fórmula I, por ejemplo de un compuesto de la invención. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de Fórmula I, por ejemplo de un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

Los compuestos de esta divulgación, por ejemplo compuestos de la invención, también pueden ser útiles en combinación (administrados juntos o de forma secuencial) con uno o más agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, esteroides, inhibidores de PDE-4, agentes anti-muscarínicos, cromolina sódica, antagonistas del receptor  $\text{H}_1$ , agonistas de  $5\text{-HT}_1$ , AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas del receptor de angiotensina II,  $\beta$ -bloqueantes,  $\beta$ -agonistas (incluyendo tanto de actuación corta como larga), antagonistas de leucotrienos, diuréticos, antagonistas de aldosterona, agentes ionotrópicos, péptidos natriuréticos, agentes de tratamiento del dolor/analgésicos, agentes anti-ansiedad, agentes anti-migraña y agentes terapéuticos adecuados para el tratamiento de afecciones cardíacas, trastornos psicóticos y glaucoma.

Los esteroides adecuados incluyen prednisolona, fluticasona (incluyendo todos los

ésteres tales como los ésteres propionato o furoato), triamcinolona, beclometasona, mometasona (incluyendo cualquier forma de éster tal como furoato de mometasona), budasamina, ciclesonida, betametasona, dexametasona, prednisona, flunisolida y cortisona.

5 Los inhibidores de PDE-4 adecuados incluyen roflumilast, teofilina, rolipram, piclamilast, cilomilast y CDP-840.

Los agentes antimuscarínicos adecuados incluyen bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio.

10 Los antagonistas de H<sub>1</sub> adecuados incluyen astemizol, azatadina, azelastina, acrivastina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, carebastina, ciproheptadina, carbinoxamina, descarboetoxiloratidina, difenhidramina, doxilamina, dimetindeno, ebastina, epinastina, efletirizeina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratidina, levocabastina, meclizina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, loratadina, levocabastina, meclizina, mizolastina, mequitazina, mianserina, noberastina, norastemizol, picumast, pirilamina, prometazina, terfenadina, tripelenamina, temelastina, trimeprazina o triprolidina.

15 Los agentes antiinflamatorios adecuados incluyen aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac y tolmetina.

Los antagonistas de aldosterona adecuados incluyen espironolactona.

20 Los agentes ionótrópicos adecuados incluyen digitalis. Los agonistas del receptor de angiotensina II adecuados incluyen irbesartan y losartan. Los diuréticos adecuados incluyen espironolactona, meticlotiazida, bumetanida, torsemida, hidroflumetiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, triamtereno, ácido etacrínico, meticlotiazida, hidroclorotiazida, benzotiazida, hidroclorotiazida, quinetazona, hidroclorotiazida, clortalidona, furosemida, indapamida, hidroclorotiazida, triamtereno, triclormetiazida, hidroclorotiazida, amilorida HCl, amilorida HCl, 25 metolazona, triclormetiazida, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, politiazida, hidroflumetiazida, clortalidona y metolazona.

30 Los agentes del tratamiento del dolor/analgésicos adecuados incluyen Celecoxib, amitriptilina, ibuprofeno, naproxeno, gabapentina, tramadol, rofecoxib, oxicodona HCl, acetaminofenoxicodona HCl, carbamazepina, diclofenaco, diclofenaco, etodolac, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac trometamina, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetin de sodio, valdecoxib, diclofenaco/misoprostol, oxicontina, vicodina, darvocet, sulfato de morfina, dilaudid, estadol, estadol NS, acetaminofeno con codeína, acetaminofeno con codeína n<sup>o</sup> 4, 35 parches de Lidoderm® y percocet.

Los β-bloqueantes adecuados incluyen acebutolol, atenolol, atenolol/clortalidona,

betaxolol, fumarato de bisoprolol, bisoprolol/HCTZ, labetolol, tartrato de metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, propranolol/HCTZ, sotalol y timolol.

Los  $\beta$ -agonistas adecuados incluyen dobutamina, ritodrina, salbutamol, levalbuterol, metaproterolol, formoterol, fenoterol, bambuterol, brocaterol, clenbuterol, terbutalina, tulobuterol, epinefrina, isoprenalina y hexoprenalina.

Los antagonistas de leucotrienos adecuados incluyen levamisol.

Los agentes antimigraña adecuados incluyen succinato de rovatriptan, naratriptan HCl, benzoato de rizatriptan, succinato de sumatriptan, zolmitriptan, malato de almotriptan, maleato de metisergida, mesilato de dihidroergotamina, tartrato de ergotamina, tartrato de ergotamina/cafeína, Fioricet®, Fiorinal®, Depakene® y Depakote®.

Los agentes anti ansiedad y antidepresivos adecuados incluyen amitriptilina HCl, bupropión HCl, hidrobromuro de citalopram, clomipramina HCl, desipramina, fluoxetina, maleato de fluvoxamina, maprotilina HCl, mirtazapina, nefazodon HCl, nortriptilina, paroxetina HCl, protriptilina HCl, sertralina HCl, doxepina y maleato de trimipramina.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina adecuados incluyen Captopril, enalapril, enalapril/HCTZ, lisinopril, lisinopril/HCTZ y Aceon®.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta divulgación, por ejemplo los compuestos de la invención, pueden confirmarse mediante varios ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos ejemplificados que se describen posteriormente se han llevado a cabo con los compuestos de acuerdo con la divulgación y sus sales.

Esta divulgación también significa composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, por ejemplo al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos en esta divulgación, por ejemplo de los compuestos de la invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables inertes pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de principio activo. Los vehículos sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, obleas y cápsulas pueden usarse como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para su administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing

Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo puede mencionarse agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificadores para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la divulgación, por ejemplo compuestos de la invención, también pueden ser suministrables por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito como es habitual en la técnica para este propósito.

Los compuestos de esta divulgación, por ejemplo los compuestos de la invención también pueden suministrarse por vía subcutánea.

Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica individual. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis individuales de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para alcanzar el propósito deseado.

La cantidad de componente activo en una dosis unitaria de preparación puede variar o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosificación real empleada puede variar dependiendo de las necesidades del paciente y la gravedad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y frecuencia de la administración de los compuestos de la divulgación, por ejemplo de los compuestos de la invención, y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos se regularán de acuerdo con el juicio del especialista clínico adjunto considerando factores tales como la edad, condición y talla del paciente así como la gravedad de los síntomas a tratar. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferentemente 1 mg/día a 200 mg/día, en de dos a cuatro dosis divididas.

Otro caso de esta divulgación es un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, por ejemplo de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Otro caso más de esta divulgación es un kit que comprende una cantidad de al menos un compuesto de Fórmula I, por ejemplo una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y una cantidad de al menos un agente terapéutico listado anteriormente, en el que las cantidades de los dos o más ingredientes dan como resultado el efecto terapéutico deseado.

La invención desvelada en el presente documento se ejemplifica por las siguientes preparaciones y ejemplos que no deberían interpretarse como limitantes del ámbito de la divulgación. Rutas mecánicas alternativas y estructuras análogas resultarán evidentes para los expertos en la materia.

Cuando se presentan datos RMN, los espectros  $^1\text{H}$  se obtuvieron en un Varian VXR-200 (200 MHz,  $^1\text{H}$ ), Varian Gemini-300 (300 MHz), Varian Mercury VX-400 (400 MHz) o Bruker-Biospin AV-500 (500 MHz) y se presentan como ppm con número de protones y multiplicidades indicados entre paréntesis. Cuando se presentan datos de EM/CL, los análisis se realizaron usando un espectrómetro de masas de Applied Biosystems API-100 y una columna C18, gradiente de  $\text{CH}_3\text{-CH-H}_2\text{O}$  de 10-95 % (con TFA al 0,05 %). Se da el ión parental observado.

Puede hacerse referencia a los siguientes disolventes y reactivos por sus abreviaturas entre paréntesis:

Me = metilo; Et = etilo; Pr = propilo; Bu = butilo; Ph = fenilo y Ac = acetilo

$\mu\text{l}$  = microlitros

AcOEt o EtOAc = acetato de etilo

AcOH o HOAc = ácido acético

ACN = acetonitrilo

atm = atmósfera

Boc o BOC = terc-butoxicarbonilo

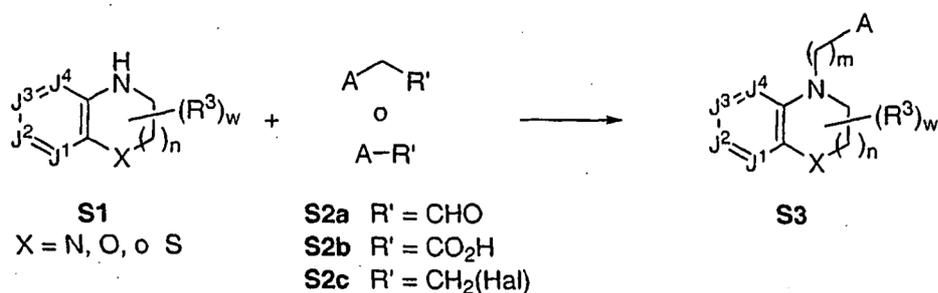
DCE = dicloroetano

DCM o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : diclorometano:

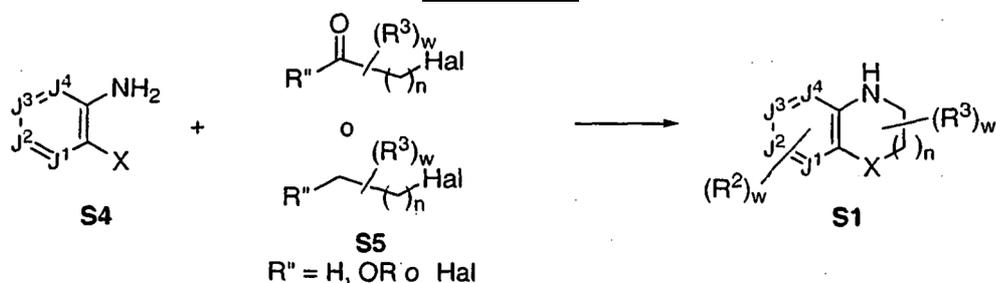
- DIPEA = diisopropiletilamina  
DMAP = 4-dimetilaminopiridina  
DMF = dimetilformamida  
DMS = sulfuro de dimetilo  
5 DMSO = dimetilsulfóxido  
EDCI = 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo  
g = gramos  
h = hora  
10 hal = halógeno  
HOBt = 1-hidroxibenzotriazol  
LAH = hidruro de litio y aluminio  
CLEM = cromatografía líquida con espectrometría de masas  
min = minuto  
15 mg = miligramos  
ml = mililitros  
mmol = milimoles  
MCPBA = ácido 3-cloroperoxibenzoico  
MeOH = metanol  
20 EM = espectrometría de masas  
RMN = espectroscopía por resonancia magnética nuclear  
TA o ta = temperatura ambiente (ambiente, aproximadamente 25°C)  
TEA o Et<sub>3</sub>N = trietilamina  
TFA = ácido trifluoroacético  
25 THF = tetrahidrofurano  
TLC = cromatografía de capa fina  
TMS = trimetilsililo  
Tr = trifenilmetilo

### **Ejemplos**

- 30 Los compuestos de esta divulgación, por ejemplo, compuestos de la invención, pueden prepararse como se describe de forma general en los Esquemas 1 y 2, y en los siguientes ejemplos. El Esquema 1 muestra una estrategia en la que **S1** y **S2** se unen. Los ejemplos de estas estrategias incluyen reacción de **S1** con un compuesto electrófilo **S2**, en el que **R'** es un carboxaldehído (acoplamiento por aminación reductora), ácido carboxílico (acoplamiento de  
35 amida) o haluro (acoplamiento por alquilación).

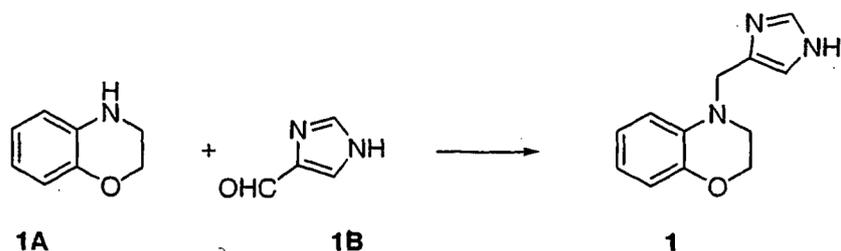
**Esquema 1**

El Esquema 2 desvela una estrategia general para sintetizar **S1**, por la que una anilina apropiadamente sustituida **S4** puede convertirse en **S1** a través de una estrategia de ciclación de anillo de un solo paso o multietapa.

**Esquema 2**

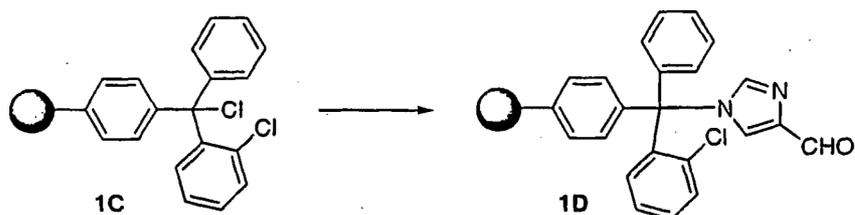
Los compuestos de fórmula **S3** pueden prepararse por los procedimientos generales resumidos anteriormente. Los compuestos ejemplificados específicamente se prepararon a partir de los fragmentos **S4** o **S1** como se describe en los ejemplos a continuación o a partir de materiales de partida conocidos en la técnica.

Los materiales de partida y reactivos usados para preparar los compuestos descritos están disponibles en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Wisconsin, Estados Unidos) y Acros Organics Co. (Nueva Jersey, Estados Unidos) o se prepararon por procedimientos bibliográficos conocidos por los expertos en la materia. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención. Sólo tienen fines ilustrativos; el alcance de la invención no se considera limitado de ningún modo por ellos.

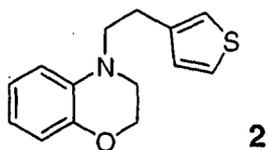
EJEMPLO PREPARATIVO 1

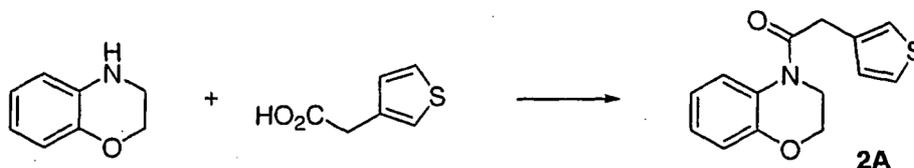
Una solución de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina **1A** (0,1 g, 0,75 mmol) en DCE (10 ml) se trató con imidazol-4-carboxaldehído **1B** (0,11 g, 1,1 mmol), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,47 g, 2,2 mmol) y AcOH (una gota) y se agitó a 60°C durante una noche. Después, la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía (NH<sub>3</sub> 7 N al 0-4%-MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **1** en forma de un sólido de color beige (0,08 g, 50%). CLEM m/z 216 (MH<sup>+</sup>).

Como alternativa, el compuesto del título **1** puede sintetizarse por la reacción de **1A** e imidazol-4-carboxaldehído unido a resina **1D** como se describe a continuación:



Se suspendió resina de Novabiochem **1C** (malla 100-200, DVB al 1%, 1,4 mmol/g, 5 g) en DMF anhidra (25 ml) y DCE (25 ml) y se trató secuencialmente con **1B** (2 g, 21 mmol) y TEA (2,96 ml, 21 mmol). La resina se agitó durante una noche, se lavó con DMF (3 x), MeOH (3 x) y DCM (4 x) y después se secó al vacío durante una noche. La resina resultante **1D** (100 mg, 1,4 mmol/g, 0,14 mmol) se suspendió en DCE (4 ml) y se trató con **1A** (94,5 mg, 0,7 mmol) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (148 mg, 0,7 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se lavó con DMF (3 x), MeOH (3 x) y DCM (4 x) y después se secó al vacío. La resina resultante se sometió a TFA al 30%/DCM, se agitó a TA durante 2 h y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. Gilson, proporcionando el compuesto **1** (12,3 mg).

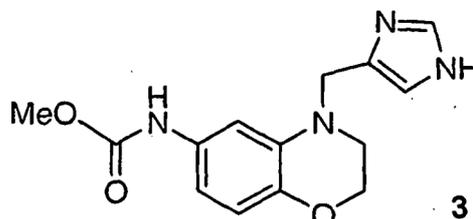
EJEMPLO PREPARATIVO 2

**Etapas 1**

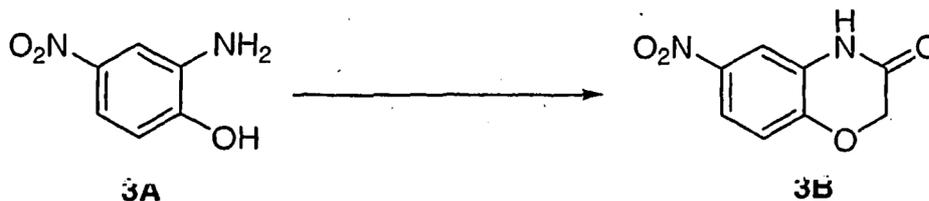
Una solución de 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (0,52 g, 3,8 mmol) y ácido tiofeno-3-acético (0,82 g, 5,7 mmol) en 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:DMF (20 ml) se trató con DIPEA (2,6 ml, 15 mmol), HOBt (1,29 g, 9,5 mmol) y EDCI (1,83 g, 9,5 mmol) y se agitó a 70°C durante una noche. Después, la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía (NH<sub>3</sub> 1 N al 0-10%-MeOH/EtOAc) proporcionó **2A** en forma de un sólido de color rojo (0,54 g, 55%)

**Etapas 2**

Una solución de **2A** (0,094 g, 0,36 mmol) en THF (10 ml) se trató con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> (2 M/THF, 0,27 ml, 0,54 mmol) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía (EtOAc), proporcionando **2** en forma de un sólido de color blanco (0,040 g, 45%). CLEM m/z 246 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 3

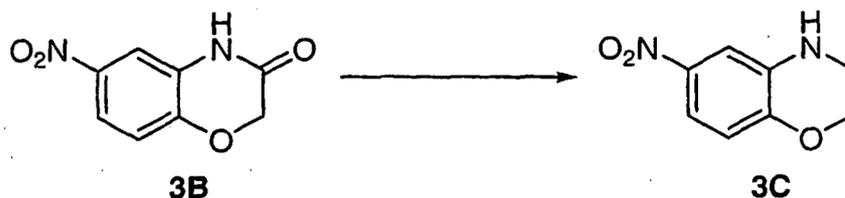
15

**Etapas 1**

Una mezcla de 2-amino-4-nitrofenol (**3A**, 25,03 g, 0,16 mol) en 4-metil-2-pentanona y agua (420 ml, 1:1) se trató con bicarbonato sódico (32,74 g, 0,39 mol), se enfrió a 0°C y después, se trató con cloruro de cloroacetilo (15,52 ml, 0,19 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (100 ml) y se filtró, dando el sólido de color gris pálido **3B** (26,05 g). El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml).

Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío, dando más cantidad de sólido de color gris claro **3B** (7,7 g). El sólido resultante (rendimiento cuantitativo) se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

### Etapa 2

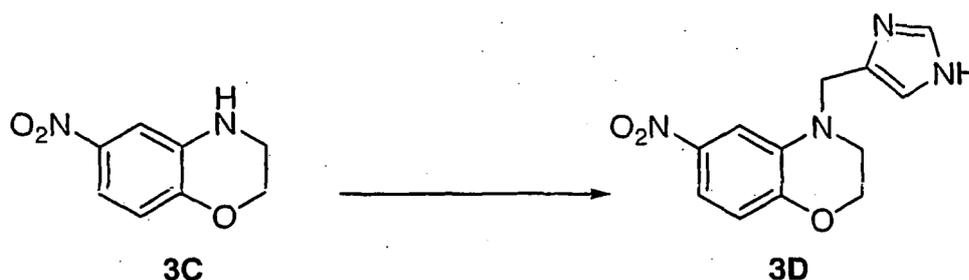


5

Al compuesto **3B** (6,76 g, 34,84 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  (2,0 M/THF, 35 ml, 69,68 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se inactivó con MeOH (10 ml) y se calentó a reflujo durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 10%-30%/hexanos) proporcionó **3C** (6,1 g, 97% para dos etapas).

10

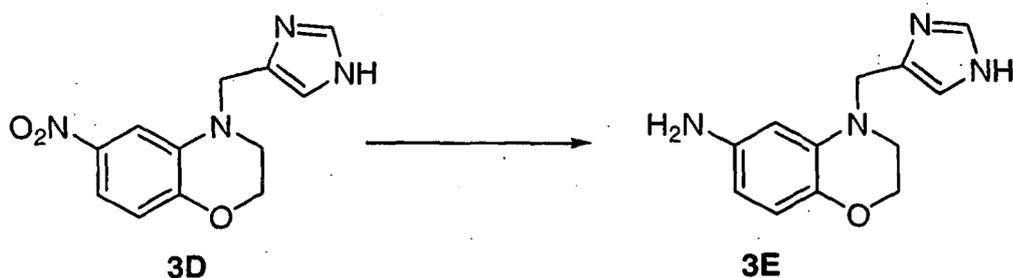
### Etapa 3



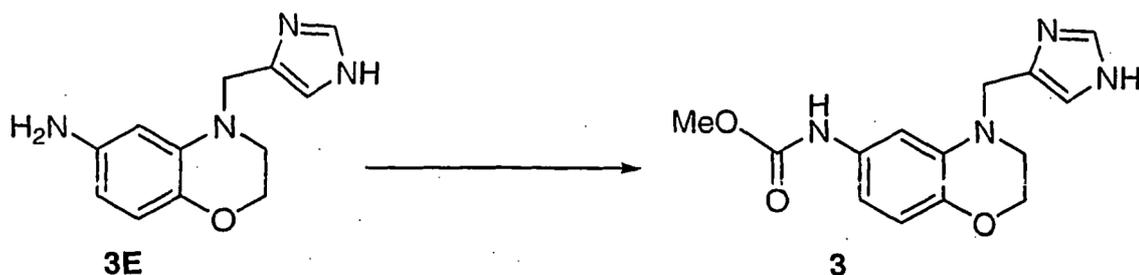
Una mezcla de **3C** (4,35 g, 21,16 mmol) en dicloroetano anhidro (60 ml) se trató con imidazol-4-carboxaldehído (**1B**, 2,79 g, 28,99 mmol) y AcOH (0,35 ml, 6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y después se trató con  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (15,36 g, 72,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se inactivó con una solución 2 N de NaOH y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (DCM que contenía del 1 al 5% de  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH) proporcionó **3D** (5,56 g, 89%). EM m/z 261 (MH+).

15

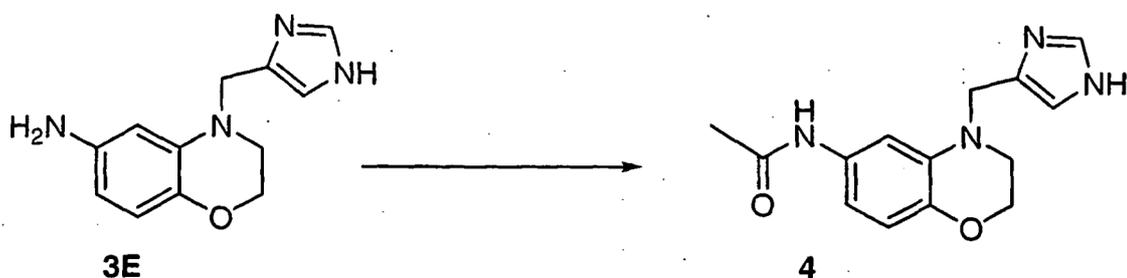
20

**Etapas 4**

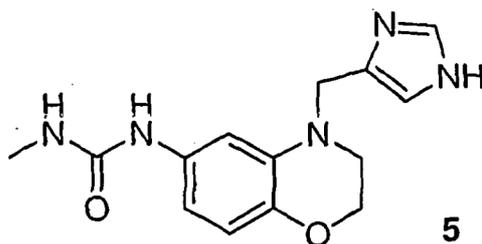
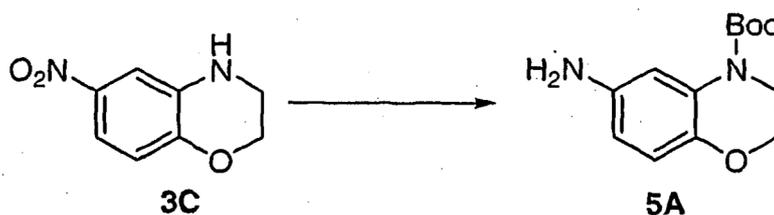
El compuesto **3D** (5,56 g, 21,38 mmol) se disolvió en MeOH/EtOAc (300 ml, 1:1) y se añadió cuidadosamente Pd al 10%/C (1,11 g, al 20% en peso). La mezcla se agitó a TA en un globo de hidrógeno durante una noche y se filtró. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, dando un sólido de color blanco **3E** (5,46 g, 100%). EM m/z 231 (MH<sup>+</sup>).

**Etapas 5**

Una mezcla de la amina **3E** (2,14 g, 9,30 mmol) en DCM anhidro (40 ml) se trató secuencialmente con TEA (3,24 ml, 23,3 mmol) y ClCO<sub>2</sub>Me (1,43 ml, 18,6 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después se inactivó con una solución 2 N de NaOH. La mezcla resultante se agitó durante 2 h más y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía (DCM que contenía del 1 al 4% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH) proporcionó **3** en forma de un sólido de color blanco (1,64 g, 61%). EM m/z 289 (MH<sup>+</sup>).

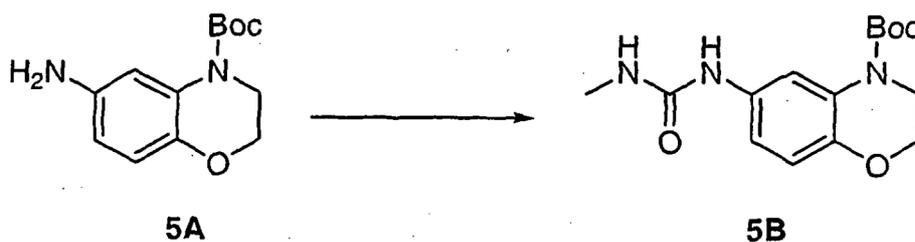
**EJEMPLO PREPARATIVO 4**

De una manera similar al Ejemplo 3, Etapa 5, la amina **3E** se trató con TEA y AcCl, proporcionando el compuesto **4**. EM m/z 273 (MH<sup>+</sup>).

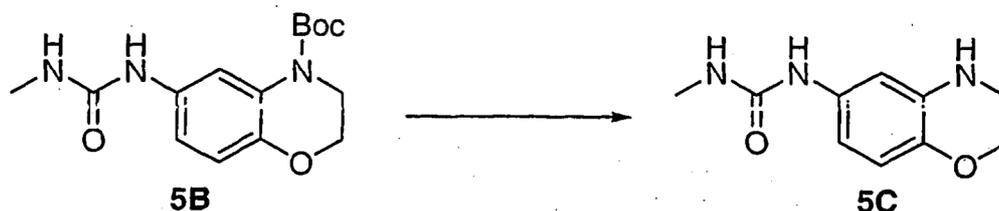
EJEMPLO PREPARATIVO 5**Etapas 1-2**

5 Una solución de **3C** (3 g, 16,7 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se trató con  $\text{Boc}_2\text{O}$  (7,27 g, 33,3 mmol), piridina (5,39 ml, 66,7 mmol) y DMAP catalítico. La mezcla se agitó a TA durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc al 5-5%/hexanos, rendimiento: 3 g, 64%).

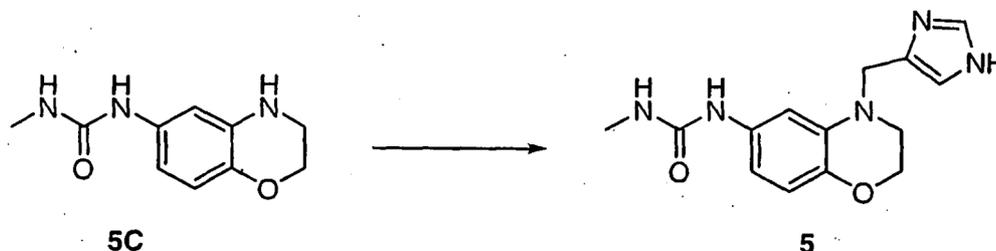
10 El producto resultante se hidrogenó de una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 4, proporcionando **5A**.

**Etapas 3**

15 A la amina **5A** (1,1 g, 4,4 mmol) en THF anhidro (15 ml) se le añadió MeNCO (215 mg, 4,4 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró. La cromatografía (DCM que contenía del 1 al 5% de  $\text{NH}_3$  7 N/MeOH) proporcionó **5B** (890 mg, 66%).

**Etapas 4**

El compuesto **5B** (890 mg, 2,9 mmol) se agitó a TA en TFA al 30%/DCM (14 ml) que contenía tres gotas de  $\text{Et}_3\text{SiH}$  durante 1 h y después se inactivó con una solución 2 N de NaOH. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo (**5C**, 600 mg) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

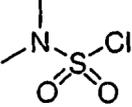
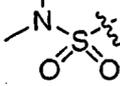
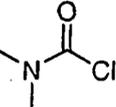
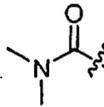
**Etapas 5**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapas 3), el compuesto **5C** se trató con imidazol-4-carboxaldehído (1 **B**), proporcionando el compuesto del título **5** (56% para dos etapas). EM m/z 288 ( $\text{MH}^+$ ).

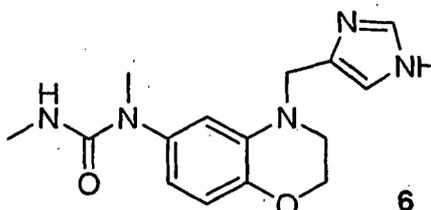
Los compuestos **5D-5F** de la **Tabla 1** que se muestra a continuación pueden prepararse a partir del compuesto **5A** usando los diversos reactivos de protección que se muestran, seguido de Boc-desprotección y alquilación reductora como se ha descrito anteriormente.

**Tabla 1**

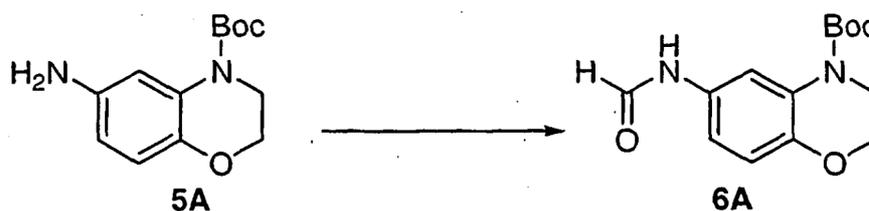
Comp.	Reactivo	R	EM ( $\text{MH}^+$ )
<b>5D</b>	Anhídrido metanosulfónico/piridina		309

Comp.	Reactivo	R	EM (MH+)
5E	 y piridina		338
5F	 y piridina		302

### EJEMPLO PREPARATIVO 6



#### Etapa 1



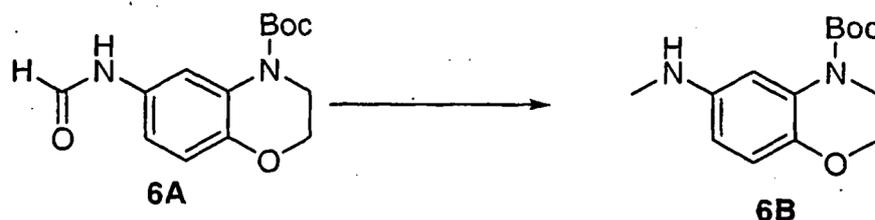
5

A un matraz con  $\text{AC}_2\text{O}$  (2,02 ml, 21,4 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{HCO}_2\text{H}$  (0,82 ml, 21,4 mmol) mediante una jeringa. Después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 min, la mezcla se calentó a  $55^\circ\text{C}$  durante 2 h y después se enfrió de nuevo a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió la amina **5A** (2 g, 8,0 mmol) en THF anhidro (100 ml) y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con una solución 2 N de NaOH a pH 9 y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, dando una espuma **6A** (rendimiento cuantitativo).

Como alternativa, una mezcla del compuesto **5A** (17,5 g, 69,9 mmol) en formiato de butilo (700 ml) se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 h y después se dejó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró, se añadió a 100 ml de NaOH 0,5 N, se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La cromatografía (EtOAc al 10%-50%/hexano) dio **6A** (9,19 g, 47%) en forma de una espuma pegajosa de color claro.

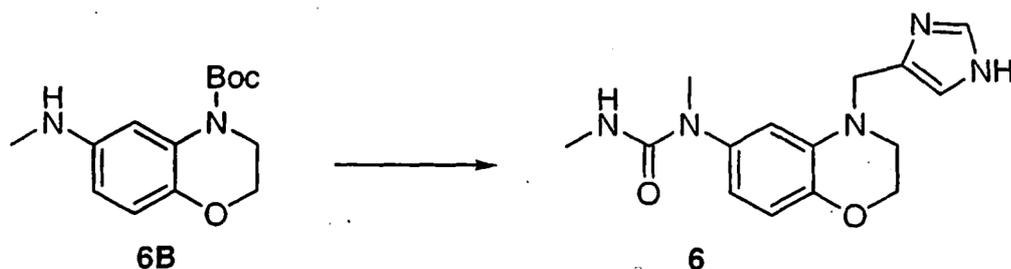
15

## Etapa 2



Una mezcla del compuesto **6A** (2,75 g, 9,88 mmol) en THF (30 ml) se trató lentamente con  $\text{BH}_3\text{-DMS}$  (2,0 M/THF, 7,8 ml) y después se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,5 g) y EtOH y después se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, se añadió a  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron, proporcionando **6B** en forma de un aceite transparente (2,76 g).

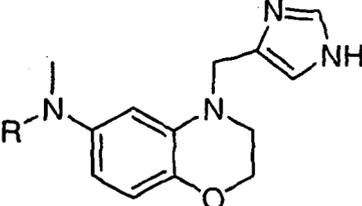
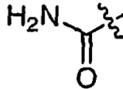
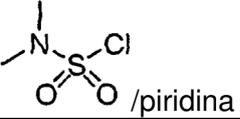
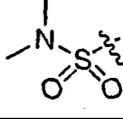
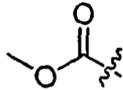
## Etapas 3-5

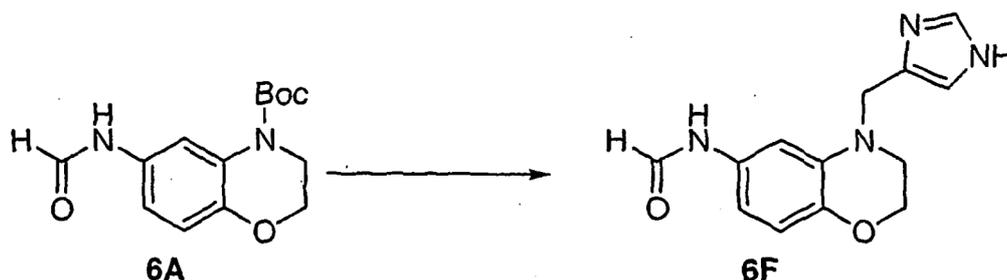


Una solución de **6B** (2,76 g, en bruto) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) se trató lentamente con MeNCO (1,0 g, 12,5 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatógrafió (EtOAc del 50% al 80%/hex, 3,10 g, rendimiento del 98% a partir de **6A**). Este producto (3,10 g, 9,65 mmol) se recogió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 ml) y se desprotegió con TFA (11,5 ml) como se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa 4 (rendimiento del 95%). Una mezcla de la amina resultante y el aldehído **1B** (1 equiv.) en una cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se trató con  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (1,3 equiv.), Después de agitar durante 2 h a TA, se añadieron  $\text{NaBH}_4$  (1,2 equiv.) y EtOH. Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró, se trató con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se cromatógrafiaron (gel de sílice, MeOH al 5%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con  $\text{NH}_3$ ), proporcionando el compuesto del título **6** (rendimiento del 74%). EM m/z 302 ( $\text{MH}^+$ ).

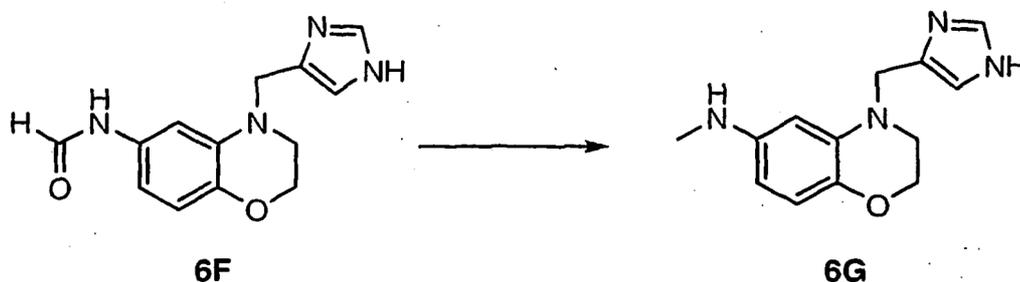
Los compuestos de la **Tabla 2** que se muestra a continuación pueden prepararse a partir del compuesto **6B** usando los diversos reactivos de protección que se muestran, seguido de Boc-desprotección y alquilación reductora como se ha mostrado en el Ejemplo 5.

Tabla 2

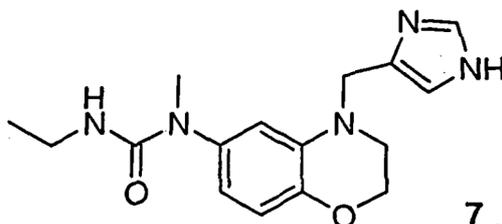
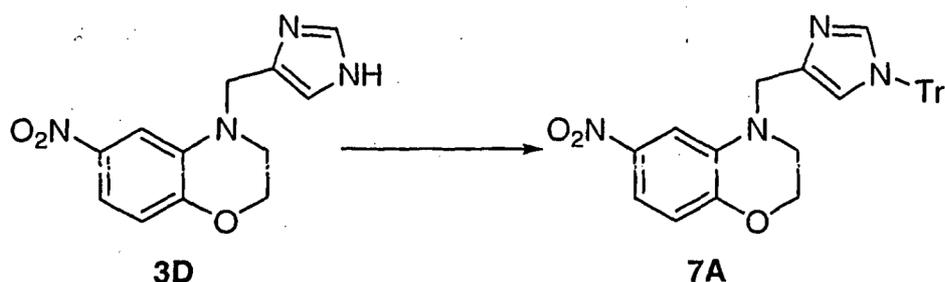
			
Comp.	Reactivo	R	EM (MH <sup>+</sup> )
6C	TMSNCO		288
6D	 /piridina		352
6E	MeCOCl		303
	/piridina		



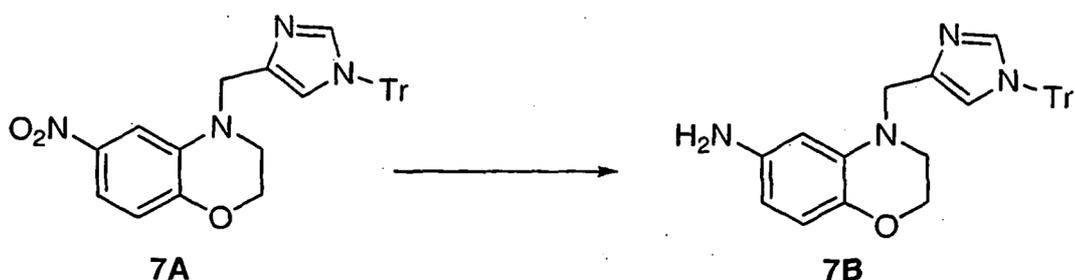
- 5 El compuesto **6F** se preparó como se indica a continuación: se trató **6A** con TFA, seguido de alquilación reductora con imidazol-4-carboxaldehído (**1B**) como se ha descrito previamente en el Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3). EM m/z 259 (MH<sup>+</sup>).



- 10 De una manera similar al Ejemplo 3, Etapa 2, el compuesto **6F** se redujo con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, proporcionando **6G**. EM m/z 245 (MH<sup>+</sup>).

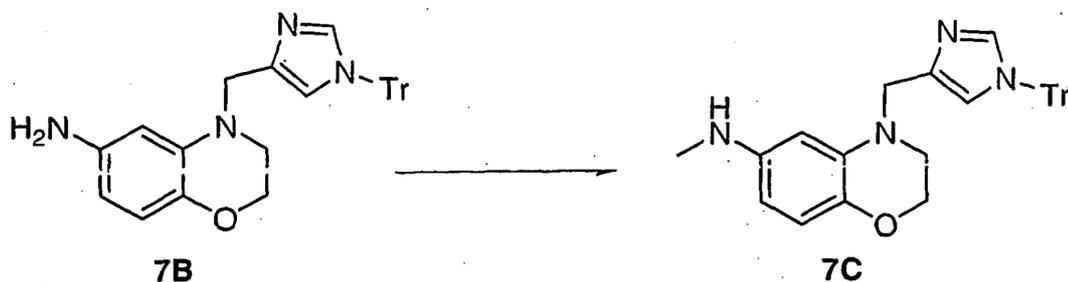
EJEMPLO PREPARATIVO 7**Etapa 1**

5            A una suspensión del compuesto **3D** (4,8 g, 18,46 mmol) en DCM anhidro (200 ml) se le añadieron secuencialmente TrCl (5,15 g, 18,46 mmol) y TEA (7,7 ml, 55,37 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La solución se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío, dando un sólido de color rojo amarillento **7A** (9,13 g, rendimiento: 98%).

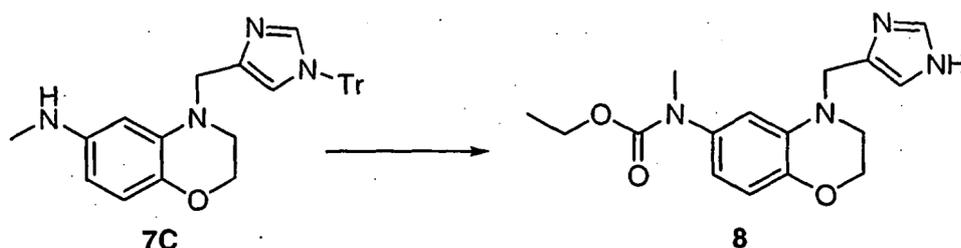
**Etapa 2**

15            Al compuesto **7A** (4,55 g, 9,06 mmol) en MeOH/EtOAc (400 ml, 1:1) en una botella de hidrogenación se le añadió Pd al 10%-C (1 g). El recipiente de reacción se agitó en el agitador Parr a 3,45 bar (50 psi) de hidrógeno durante 4 h. Después, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco **7B** (3,81 g, 89%).

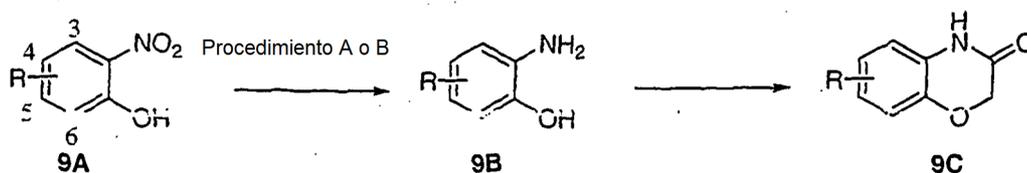
## Etapas 3-6



5 Siguiendo la estrategia resumida en el Ejemplo 6 (Etapas 1-2), se trató **7B** con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HCO}_2\text{H}$  y después se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , proporcionando **7C**. De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 5 (Etapas 3-4), se elaboró adicionalmente **7C** por tratamiento con  $\text{EtNCO}$  y desprotección con TFA, proporcionando el compuesto del título **7**. EM  $m/z$  316 ( $\text{MH}^+$ ).

EJEMPLO PREPARATIVO 8

10 Al compuesto **7C** (1,5 g, 3,09 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadieron secuencialmente piridina (0,5 ml, 6,18 mmol) y  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (0,59 ml, 6,18 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se inactivó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La solución se concentró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. Después, el residuo se desprotegió con TFA, de la manera descrita en el Ejemplo 5, Etapa 4, proporcionando el compuesto **8** (145 mg, 15% para dos etapas). EM  $m/z$  317 ( $\text{MH}^+$ ).

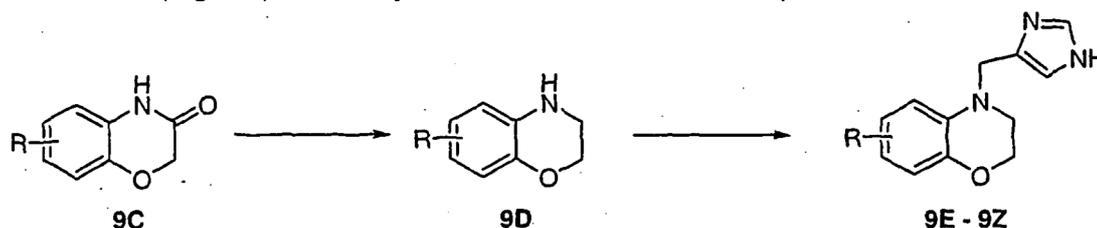
EJEMPLO PREPARATIVO 9

20 La síntesis del Ejemplo 9 usó los materiales de partida **9A**, **9B** o **9C**. El compuesto **9B** puede sintetizarse a partir de **9A** usando el procedimiento de reducción A o B:

Procedimiento A: Al compuesto **9A** en MeOH se le añadió Pd al 10%/C y la mezcla se

agitó a TA en un globo de hidrógeno durante una noche. Después, el catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró, dando el compuesto **9B** para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5 Procedimiento B: Al compuesto **9A** en EtOH se le añadió  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (4 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró, se vertió en hielo y se neutralizó a pH 7 con  $\text{NaHCO}_3$  sat. Después, el sólido se retiró por filtración y se lavó abundantemente con EtOAc. El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con (3 x). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando el compuesto **9B**.



10 Los compuestos **9E-9Z** (que se muestran en la **Tabla 3**) se sintetizaron partiendo de **9A**, **9B** o **9C** siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. La reducción selectiva de un solo nitro del material de partida **9A13** (2,6-dinitrofenol) usando el Procedimiento A proporcionó 2-amino-6-nitrofenol.

Tabla 3

Material de Partida	R	Procedimiento de reducción a partir de 9A	Com p.	Datos espectrales EM (MH+) a menos que se indique
<b>9A1</b>	4-F	A	<b>9E</b>	234
<b>9A2</b>	5-F	A	<b>9F</b>	234
<b>9A3</b>	6-F	A	<b>9G</b>	234
<b>9A4</b>	5,6-diF	A	<b>9H</b>	252
<b>9B1</b>	4-Cl	N.D.	<b>9I</b>	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,60 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,40 (t, 2H)
<b>9B2</b>	5-Cl	N. A.	<b>9J</b>	250
<b>9A5</b>	6-Cl	B	<b>9K</b>	250
<b>9A6</b>	4,6-diCl	B	<b>9L</b>	284
<b>9C1</b>	4-Me	N.D.	<b>9M</b>	230
<b>9A7</b>	3-Me	A	<b>9N</b>	230
<b>9B3</b>	4-Ph	N.D.	<b>9O</b>	292

<b>9A8</b>	4-Br	B	<b>9P</b>	294
<b>9A9</b>	4-CF <sub>3</sub>	A	<b>9Q</b>	284
<b>9A10</b>	3-OMe	A	<b>9R</b>	246
<b>9A11</b>	4-OMe	A	<b>9S</b>	246
<b>9B4</b>	5-OMe	N.D.	<b>9T</b>	246
<b>9A12</b>	6-OMe	A	<b>9U</b>	246
<b>9B5</b>	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	N.D.	<b>9V</b>	295
<b>9B6</b>	4-SO <sub>2</sub> Et	N.D.	<b>9W</b>	308
<b>9B7</b>	5-NO <sub>2</sub>	N.D.	<b>9X</b>	261
<b>9A13</b>	6-NO <sub>2</sub>	A	<b>9Y</b>	261
<b>9A14</b>	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	B	<b>9Z</b>	274

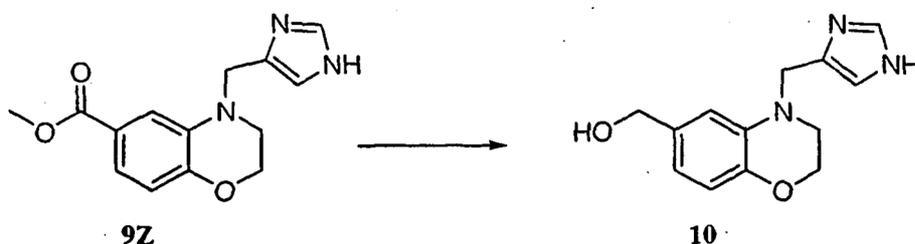
El material de partida **9A10** en la **Tabla 3** se preparó como se indica a continuación:

Se añadió cuidadosamente sulfato de dimetilo (2,7 ml, 0,058 mmol) a 2-nitrobenzeno-1,3-diol (2,5 g, 0,232 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente mientras se añadía una solución al 10% de NaOH (21 ml) y la temperatura se mantenía por debajo de 40°C. Después de aproximadamente 15 min, la mezcla se enfrió y después se filtró. El filtrado se recogió, se acidificó con HCl al 10% y se extrajo con éter (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 10-30%/hexanos) proporcionó **9A10** (1 g, 37%).

El material de partida **9A12** en la **Tabla 3** se preparó como se indica a continuación:

Se añadió cuidadosamente HNO<sub>3</sub> fumante (0,34 ml, 0,008 mmol) a una mezcla de 2-metoxifenol (0,886 ml, 0,008 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a -20°C. Después de agitar durante 2 h a TA, la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 10-30%/hexanos) proporcionó **9A12** (400 mg, 29%) y 2-metoxi-3-nitrofenol (400 mg, 29%).

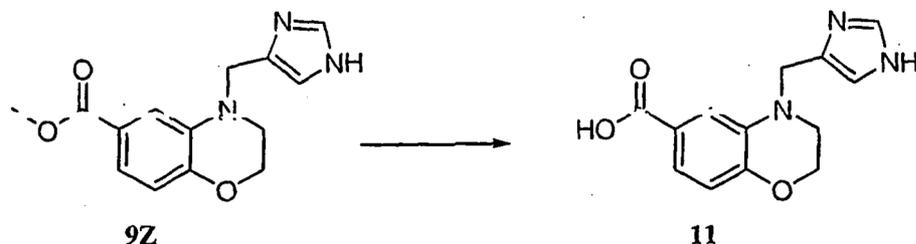
#### EJEMPLO PREPARATIVO 10



Una mezcla del compuesto **9Z** (46 mg, 0,24 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0°C se trató cuidadosamente con polvo de LAH (18 mg, 0,48 mmol) y después se agitó durante 2 h a TA. La reacción se interrumpió con una solución 1 N de NaOH (2 ml), se filtró y se concentró al

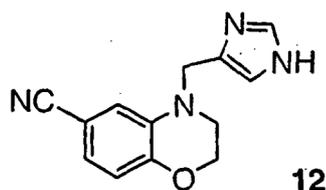
vacío. La cromatografía (DCM con 3 a 5% de  $\text{NH}_3$  7 N-MeOH) proporcionó **10** (47 mg, 80%). EM m/z 246 ( $\text{MH}^+$ ).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 11

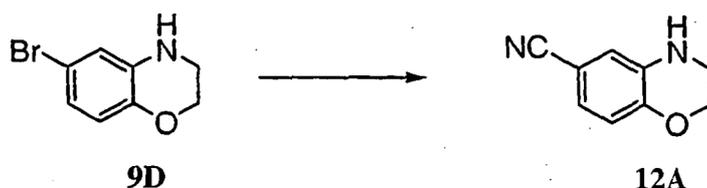


5 Una mezcla de **9Z** (67 mg, 0,24 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con NaOH (15 mg, 0,38 mmol) y se agitó a TA durante una noche. Después, la reacción se neutralizó con HCl al 10% y se concentró al vacío. El residuo se recogió en MeOH, se agitó durante 1 h, se filtró y se concentró. La cromatografía (HPLC prep.) proporcionó el compuesto **11** (21 mg, 32%). EM m/z 260 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 12



#### Etapa 1



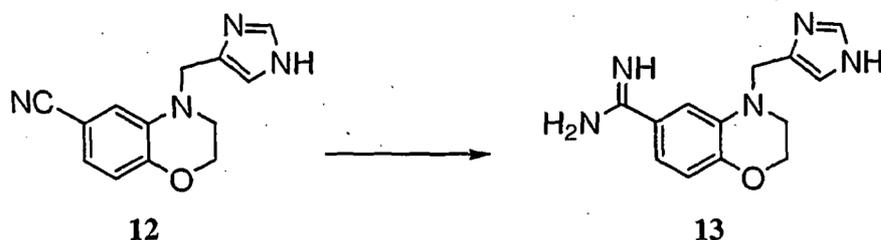
15 Una mezcla de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (**9D**, 1,5 g, 7,05 mmol) y CuCN (1,58 g, 17,61 mmol) en DMF anhidra (15 ml) se agitó a 130°C durante 3 h y después a 150°C durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a TA, se inactivó con agua y se concentró al vacío. El residuo se recogió en NaOH 2 N y EtOAc (100 ml) y después se agitó en un sonicador durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron y se extrajeron con EtOAc (2 x 80 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **12A** (1,062 g, 94%).

#### Etapa 2

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 3, se convirtió **12A**

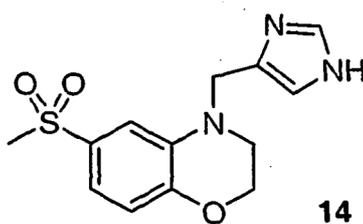
en el compuesto del título **12**. EM m/z 241 (MH<sup>+</sup>).

### EJEMPLO 13

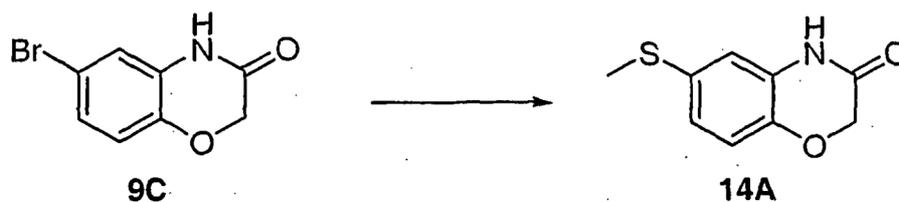


Una solución de **12** (0,179 g, 0,75 mmol) en EtOH anhidro (10 ml) se enfrió a 0°C y se trató burbujeando gas HCl durante 15 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, se calentó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se disolvió en NH<sub>3</sub> 2,0 M-MeOH (5 ml), se agitó a TA durante 4 h y después se concentró al vacío. La cromatografía (HPLC prep. Ranin, Waters SunFire™ Prep C18 5 μM, columna de 19-100 mm, gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 5-90%/H<sub>2</sub>O) dio el compuesto **13** (36 mg; 19%). EM m/z 258 (MH<sup>+</sup>).

### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 14



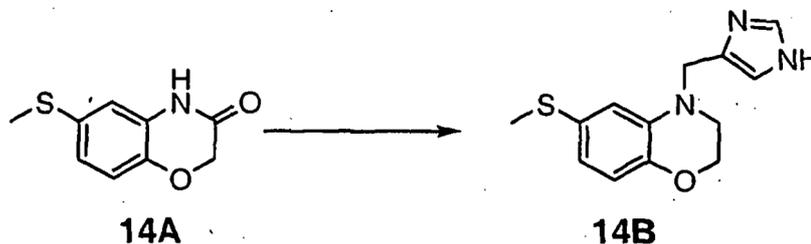
#### **Etapa 1**



A una suspensión de KH (al 30% en aceite mineral, lavado con hexanos, 1,2 g, 8,98 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C en una atmósfera de argón se le añadió una solución de 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**9C**, 1,02 g, 4,49 mmol) en THF (20 ml). Después de 15 min, la solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota *t*-BuLi (1,7 M en pentano, 5,18 ml, 8,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min a -78°C y después se trató gota a gota con disulfuro de dimetilo. La solución se calentó gradualmente a TA y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió cuidadosamente con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 ml) y se filtró. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La cromatografía (EtOAc al 5-

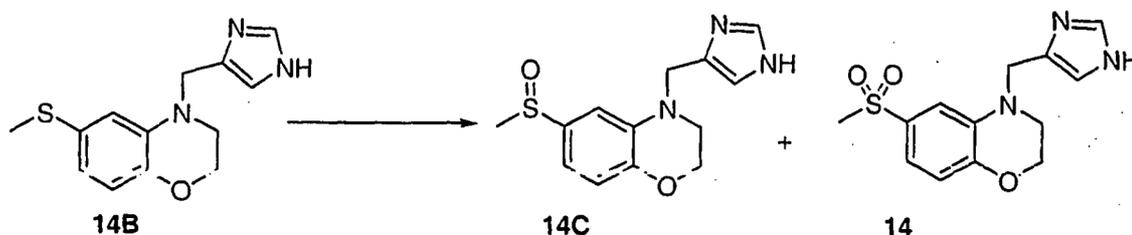
25%/hexanos) proporcionó **14A** (0,483 g, 55%).

### Etapas 2-3



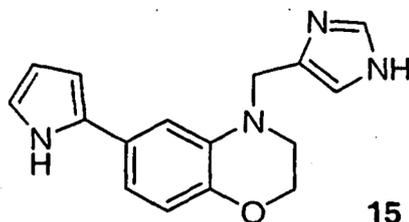
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, se redujo **14A** con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando **14B**. EM m/z 262 ( $\text{MH}^+$ ).

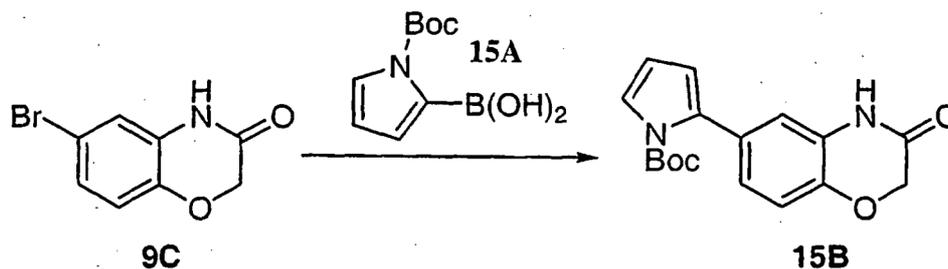
### Etapas 4



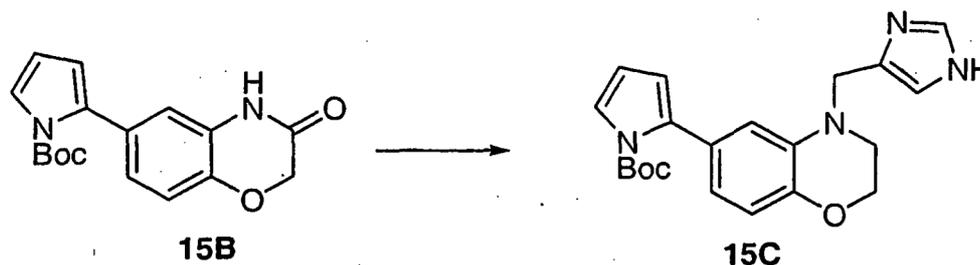
Al compuesto **14B** (0,447 g, 1,71 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió MCPBA (77%, 0,85 g, 3,77 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución sat. de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y el disolvente se retiró al vacío. La solución concentrada se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (DCM que contenía 1-7% de  $\text{NH}_3$  7 N-MeOH) proporcionó el compuesto del título **14** (67 mg, 13%, EM m/z 294  $\text{MH}^+$ ) y una mezcla de **14C** y **14**, que se purificó por HPLC preparativa Ranin, proporcionando **14C** (39 mg, 8%, EM m/z 278  $\text{MH}^+$ ).

### EJEMPLO PREPARATIVO 15



**Etapas 1**

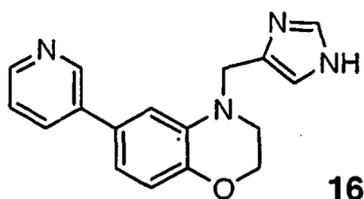
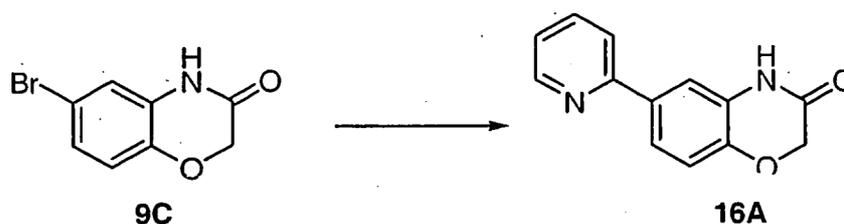
Al compuesto 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**9C**, 500 mg, 2,2 mmol) en tolueno (44 ml) se le añadió Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (127 mg, 0,11 mmol). Después de agitar a TA durante 30 min, se añadieron ácido borónico **15A** (697 mg, 3,3 mmol) en EtOH (13 ml, 0,25 M) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (22 ml) y la solución se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se enfrió a TA, se vertió en una solución saturada de NaCl y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc del 10 al 30%/hexanos) proporcionó **15B** (320 mg, 46%).

**Etapas 2-3**

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, se redujo **15B** con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> y se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando **15C**. EM m/z 381 (MH<sup>+</sup>).

**Etapas 4**

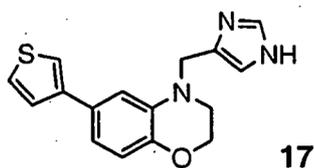
Una mezcla de **15C** (143 mg, 0,37 mmol) en HCl 4,0 M-dioxano (1,5 ml, 0,56 mmol) se agitó a TA durante una noche. La reacción se neutralizó con NH<sub>3</sub> 7 N-MeOH y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM que contenía 10% de NH<sub>3</sub> 7 N-MeOH), proporcionando el compuesto del título **15** (28 mg, 26%). EM m/z 281 (MH<sup>+</sup>).

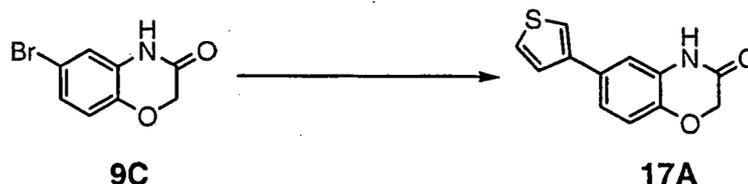
EJEMPLO PREPARATIVO 16**Etapas 1**

- 5            A una solución agitada de Pd (OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0,0125 mmol) y PPh<sub>3</sub> (13 mg, 0,05 mmol) en THF anhidro (2 ml) en una atmósfera de argón se le añadió 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**9C**, 57 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 10 min y se trató secuencialmente con una solución de ácido 3-piridinborónico (62 mg, 0,5 mmol) en EtOH (1 ml) y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (2 M, 2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y
- 10 después se enfrió a TA. La solución se vertió en una solución saturada de NaCl y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 10-30%/hexanos) proporcionó **16A** (21 mg, 37%).

**Etapas 2-3**

- 15            El compuesto **16A** se convirtió en el compuesto **16** por reducción con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> y alquilación reductora con imidazol-4-carboxaldehído como se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, EM m/z 293 (MH<sup>+</sup>).

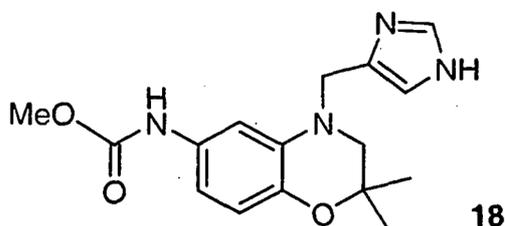
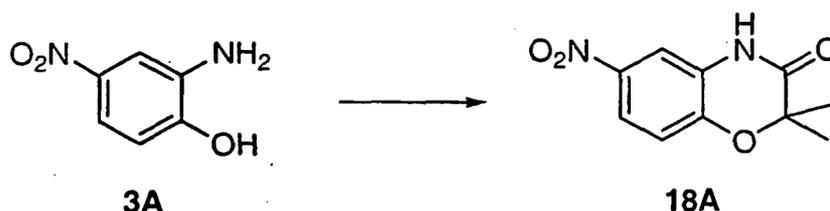
EJEMPLO PREPARATIVO 17

**Etapas 1**

Un vial de proceso Smith (2-5 ml) se cargó con una barra de agitación, 6-bromo-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (**9C**, 23 mg, 0,1 mmol), ácido tiofen-3-ilborónico (17 mg, 0,13 mmol) y EtOH (2 ml). Después, se añadieron secuencialmente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (1 M, 0,12 ml) y Pd soportado con polímero (40 mg, Pd al 3% en moles, FiberCat. 1000-D32, % de Pd 4,26). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110°C durante 1 h con irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se transfirió a una columna rellena previamente de Si-carbonato (2 g, 0,79 mmol/g), que se había acondicionado con MeOH/DCM (1:1). El producto se eluyó con MeOH/DCM (1:1, 3 x 3 ml, filtración por gravedad) y se concentró, dando el compuesto **17A** (18 mg, 80%).

**Etapas 2-3**

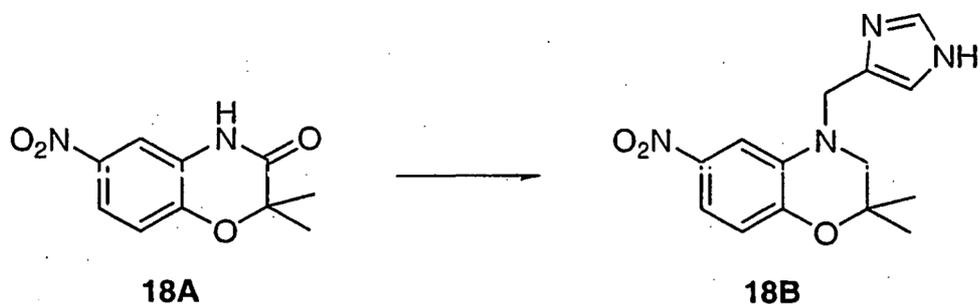
El compuesto **17A** se convirtió en **17** de una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 2-3. EM m/z 298 (MH<sup>+</sup>).

**EJEMPLO PREPARATIVO 18****Etapas 1**

Un vial de proceso Smith (20 ml) se cargó con una barra de agitación, el compuesto **3A** (1 g, 6,49 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (1 ml, 6,81 mmol), KF (1,13 g, 19,5 mmol) y DMF (10 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 160°C durante 1 h con irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (EtOAc al 10-30%/hexanos)

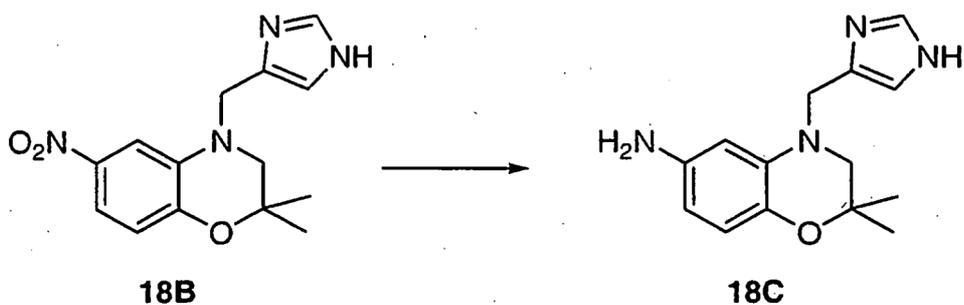
dio **18A** (0,245 g, 17%).

**Etapas 2-3**



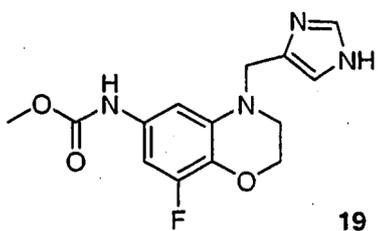
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, se redujo **18A** con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y se hizo reaccionar con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando **18B**. EM m/z 289 ( $\text{MH}^+$ ).

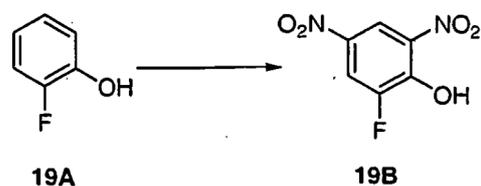
**Etapas 4-5**



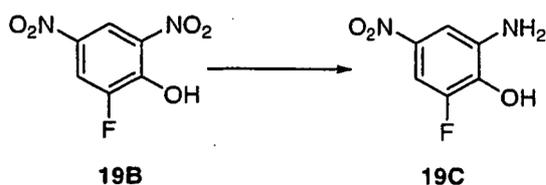
Siguiendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 4, se hidrogenó **18B**, dando el compuesto **18C**. De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 5, se hizo reaccionar adicionalmente **18C** con  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , proporcionando el compuesto del título **18**. EM m/z 317 ( $\text{MH}^+$ ).

EJEMPLO PREPARATIVO 19

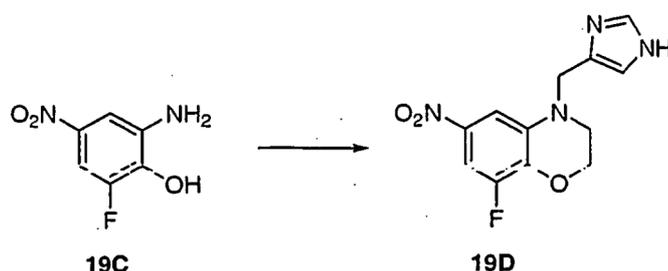


**Etapas 1**

A 2-fluorofenol (**19A**, 8 ml, 86,4 mmol) en DCM anhidro (70 ml) a 0°C se le añadió gota a gota HNO<sub>3</sub> fumante (0,34 ml, 0,008 mmol) a través de un embudo de adición. La mezcla se calentó a TA, se agitó durante 2 h, después se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó con una solución 2 N de NaOH a pH 5. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **19B** (15,07 g, rendimiento: 86,4%).

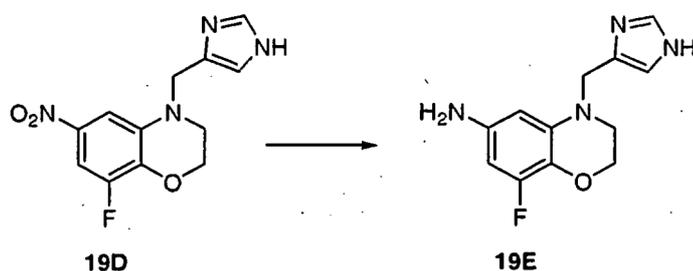
**Etapas 2**

Una solución de **19B** (15,07 g, 74,6 mmol) en EtOH (300 ml) se trató con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (50,5 g, 224 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró, se vertió en hielo y se neutralizó a pH 7 con una solución 2 N de NaOH. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc (5 x 500 ml). El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando **19C** (12,59 g, 98%).

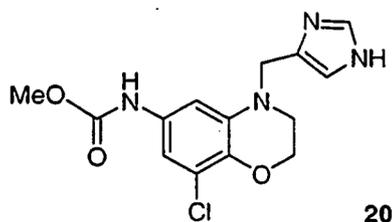
**Etapas 3-5**

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 1-3, se hizo reaccionar **19C** con cloruro de cloroacetilo, se redujo con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> y se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto **19D**. EM m/z 279 (MH<sup>+</sup>).

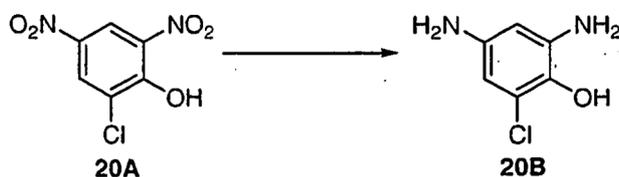
## Etapas 6-7



De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 4, se hidrogenó **19D**, proporcionando el compuesto **19E**. EM m/z 249 (MH<sup>+</sup>). El compuesto **19E** se hizo reaccionar adicionalmente con ClCO<sub>2</sub>Me como se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5, proporcionando el compuesto del título **19**. EM m/z 307 (MH<sup>+</sup>).

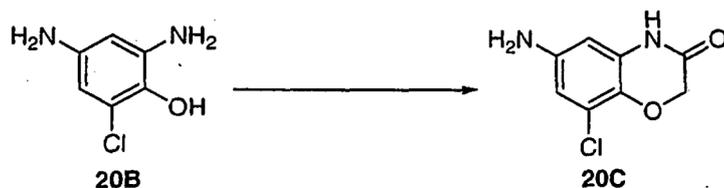
EJEMPLO PREPARATIVO 20

## Etapa 1



A 2-cloro-4,6-dinitrofenol (**20A**, 2 g, 9,18 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió cuidadosamente una cucharada de níquel Raney (al 20% en peso). La mezcla se agitó a TA en un globo de hidrógeno durante una noche y después se filtró. El disolvente se retiró por evaporación al vacío, dando un sólido de color blanco **20B** (1,3 g, 89%) y se usó directamente en la siguiente reacción.

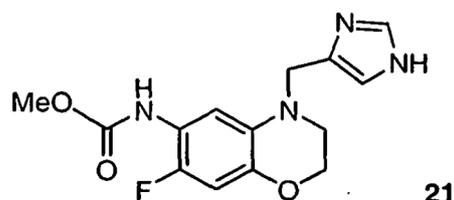
## Etapas 2-5



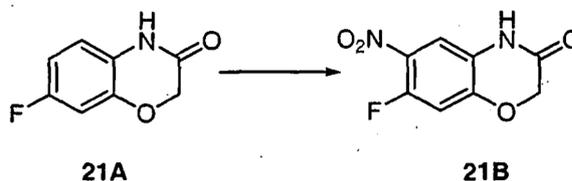
Siguiendo el procedimiento descrito en ejemplo 3, Etapa 1, se hizo reaccionar **20B** con

cloruro de cloroacetilo, proporcionando **20C** (5%). El compuesto **20C** se trató con  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y se alquiló de forma reductora de una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 8 y en el Ejemplo 3 (Etapas 2-3), proporcionando el compuesto del título **20**. EM m/z 323 ( $\text{MH}^+$ ).

## 5 EJEMPLO PREPARATIVO 21

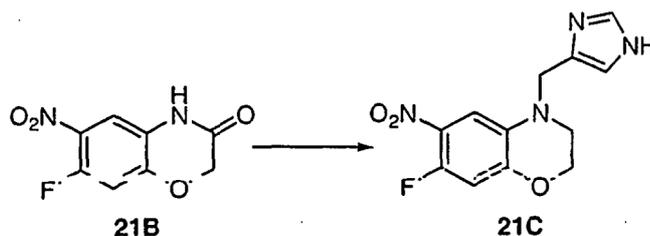


### Etapas 1



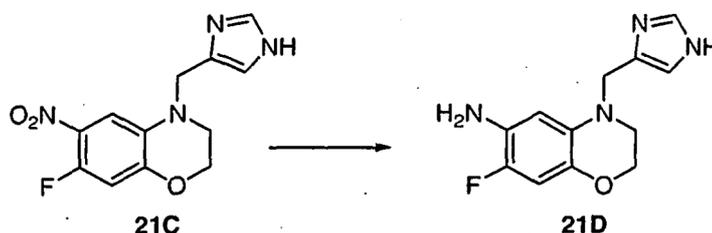
10 Al compuesto **21A** (5 g, 30 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (17 ml) se le añadió una mezcla 1:1 de  $\text{HNO}_3$  fumante y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (7 ml) durante 15 min. La mezcla se agitó durante 30 min más a TA y se vertió lentamente en agua enfriada con hielo (500 ml). La mezcla se filtró para recoger el sólido y se lavó con agua (4 x). El sólido se puso a alto vacío en un baño de aceite a  $80^\circ\text{C}$  durante 5 h, proporcionando **21B** (3,82 g, 60%).

### Etapas 2-3



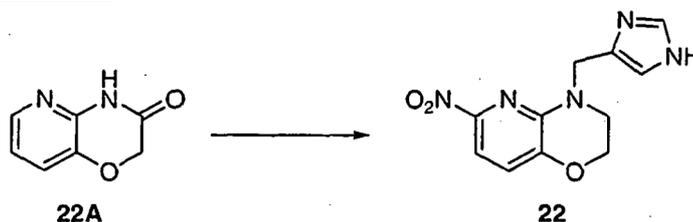
15 De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, se redujo **21B** con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y después se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto **21C**. EM m/z 279 ( $\text{MH}^+$ ).

## Etapas 4-5



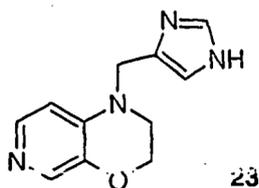
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapas 4, se hidrogenó **21C**, proporcionando el compuesto **21D**. Después, el compuesto **21D** se convirtió en el compuesto del título **21** como se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5. EM m/z 307 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 22 (no comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones)

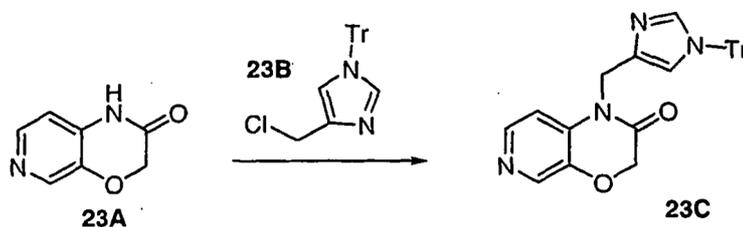


10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 21 (Etapa 1) y en el Ejemplo 3 (Etapas 2-3), se nitró **22A** con HNO<sub>3</sub>, se redujo con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub> y se hizo reaccionar con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto **22**. EM m/z 262 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 23 (no comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones)



## Etapa 1



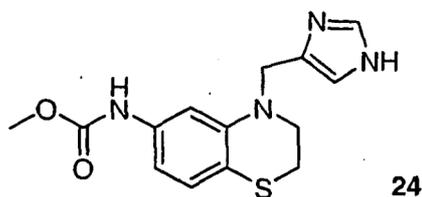
15 Una solución del compuesto **23A** (330 mg, 2,2 mmol, Patente de Estados Unidos N<sup>o</sup> 5.652.363) en DMF (4 ml) se trató con NaH (al 60% en aceite mineral, 88 mg, 2,2 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 20 min, seguido de la adición de una solución del compuesto **23B** (0,79 g, 2,2 mmol, J. Med. Chem., 2002, 45, 533) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a 45°C

durante 3 días, después se inactivó con agua y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía (DCM con  $\text{NH}_3$  7 N al 2-3%-MeOH) proporcionó **23C** (519 mg, 50%). EM m/z 473 ( $\text{MH}^+$ ).

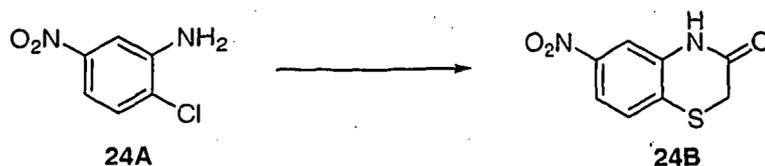
### 5 Etapas 2-3

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 2 (Etapa 2) y en el Ejemplo 15 (Etapa 4), se redujo **23C** con  $\text{BH}_2\text{-SMe}_2$  (18 h a la temperatura de reflujo) y después se desprotegió con HCl-dioxano (1 h a  $60^\circ\text{C}$ ), proporcionando el compuesto del título **23**. EM m/z 217 ( $\text{MH}^+$ ).

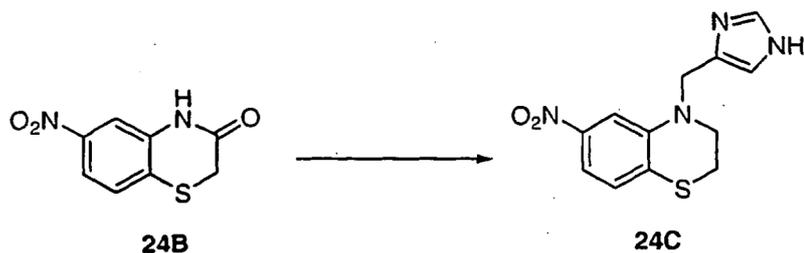
### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 24



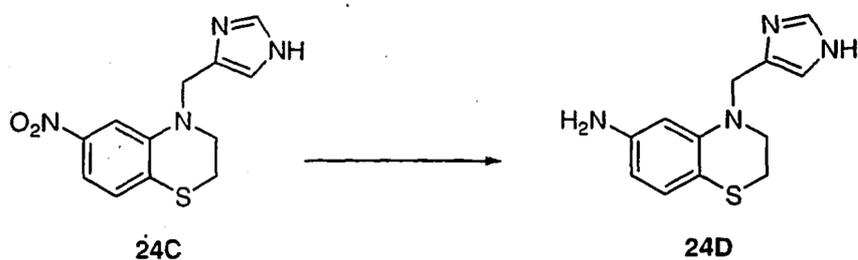
#### Etapa 1



Una solución agitada de 2-cloro-5-nitroanilina **24A** (34,4 g, 0,2 mol) en EtOH absoluto (200 ml) a  $70^\circ\text{C}$  se trató gradualmente con una solución de sulfuro sódico nonahidrato (48 g, 0,2 mol) y azufre (9,6 g, 0,3 mol) que se había precalentado hasta que se fundió. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y se enfrió a TA. La mezcla se filtró para recoger el sólido y se lavó con agua. El sólido se secó al vacío a  $100^\circ\text{C}$  durante 5 h. El sólido resultante se recogió en agua (200 ml) y se trató con NaOH (8 g, 0,2 mol) y  $\text{ClCH}_2\text{COOH}$  (18,9 g, 0,2 mol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de la refrigeración, la mezcla se acidificó con una solución al 10% de HCl, se filtró para recoger un sólido de color pardo-amarillo y se lavó con agua, dando el compuesto **24B** (25 g, 60%).

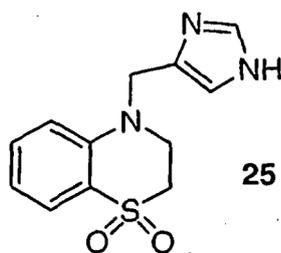
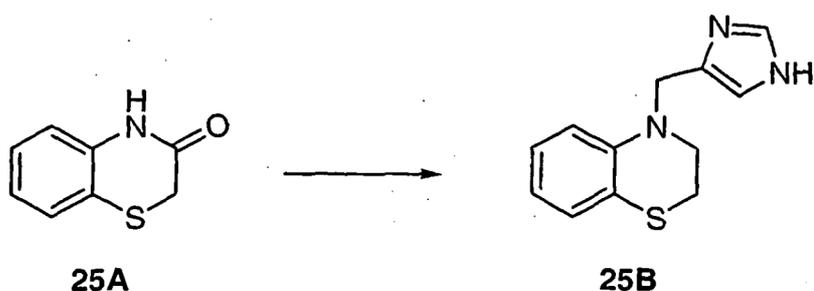
**Etapas 2-3**

Seguindo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapas 2-3, **24B** se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando **24C**. EM m/z 277 ( $\text{MH}^+$ ).

**5 Etapas 4-5**

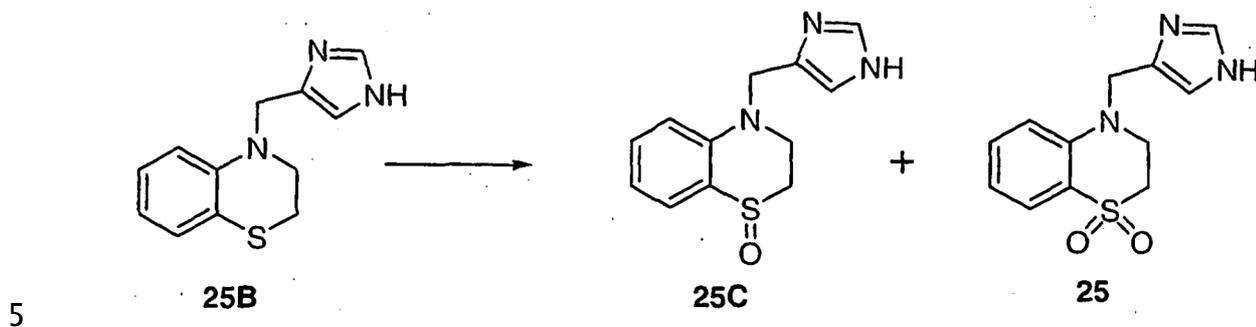
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 4, se hidrogenó **24C**, proporcionando **24D**. EM m/z 247 ( $\text{MH}^+$ ). El compuesto **24D** se trató adicionalmente con  $\text{ClCO}_2\text{Me}$  como se ha descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5, proporcionando el compuesto del título **24**. EM m/z 305 ( $\text{MH}^+$ ).

10

**EJEMPLO PREPARATIVO 25****Etapas 1-2**

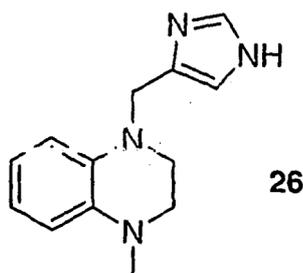
Seguendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (Etapas 2-3), el compuesto **25A** se sometió a reducción con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  y después a aminación reductora con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto **25B**. EM m/z 232 ( $\text{MH}^+$ ).

### Etapas 3

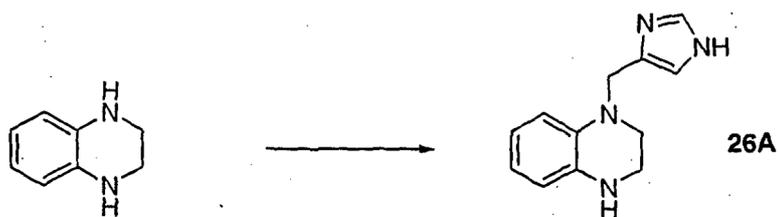


De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 14, Etapa 4, se oxidó **25B** con MCPBA, proporcionando los compuestos **25C** (EM m/z 248  $\text{MH}^+$ ) y **25** (EM m/z 264  $\text{MH}^+$ ).

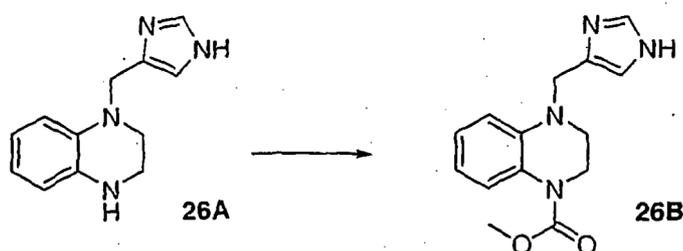
### EJEMPLO PREPARATIVO 26



### 10 Etapa 1



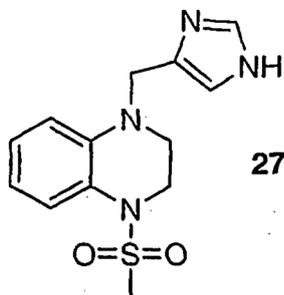
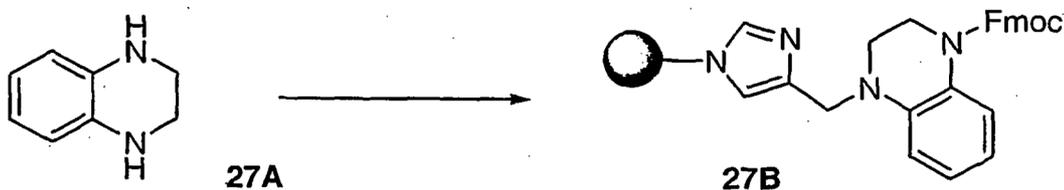
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 1, se sometieron a aminación reductora 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalina e imidazol-4-carboxaldehído **1B**, proporcionando **26A**. CLEM m/z 215 ( $\text{MH}^+$ ).

**Etapas 2**

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3, Etapa 5, se convirtió **26A** en **26B**. CLEM m/z 273 (MH<sup>+</sup>).

**5 Etapas 3**

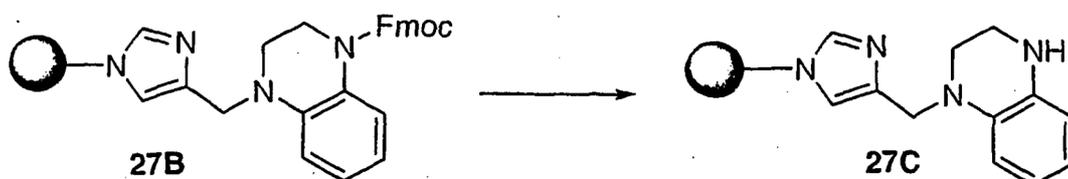
El compuesto **26B** (120 mg) se añadió en porciones a una suspensión agitada de polvo de LAH (500 mg) en Et<sub>2</sub>O (15 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a 0°C. La reacción se trató secuencialmente con H<sub>2</sub>O (0,5 ml), NaOH 1 N (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O (1,5 ml) y después se concentró. La cromatografía (DCM con 2 a 5% de NH<sub>3</sub> 7 N-MeOH) proporcionó el compuesto del título **26**. EM m/z 229 (MH<sup>+</sup>). Como alternativa, los compuestos de esta clase pueden sintetizarse por una estrategia en fase sólida como la que se describe en el siguiente Ejemplo 27.

**EJEMPLO PREPARATIVO 27****15 Etapas 1-2**

Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalina (**27A**, 2 g, 14,9 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (24 ml) a 0°C se trató secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,58 g, 14,9 mmol) y FmocCl (3,84 g, 14,9 mmol) en dioxano (20 ml, añadido gota a gota). La mezcla se calentó gradualmente a TA y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se

extrajo con DCM (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc al 30-40%/hexanos, que produjo 0,75 g, 14%). La reacción posterior con la resina **1D** como se ha descrito en el Ejemplo 1 proporcionó **27B**.

### 5 Etapas 3-5

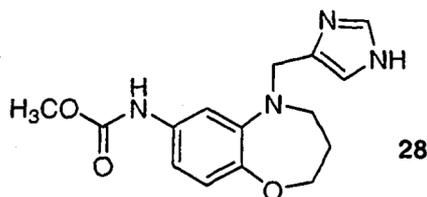
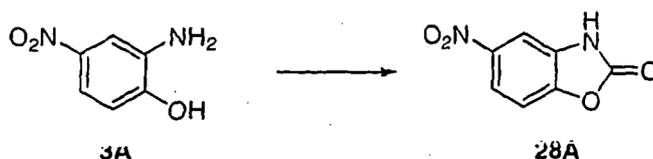


El compuesto **27B** (0,5 g, 1,4 mmol/g) se agitó en piperidina al 30%/DMF durante una noche. La resina se lavó con DMF (3 x), MeOH (3 x) y DCM y después se secó al vacío, proporcionando **27C**. La resina **27C** (125 mg, 1,4 mmol/g) se suspendió en DCM (5 ml) y se trató con piridina (0,283 ml, 3,5 mmol) y  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  (0,135 ml, 1,75 mmol). La reacción se agitó durante una noche y después se lavó con MeOH (2 x), DMF (2 x), DCM (2 x), MeOH (2 x) y DCM (3 x). La escisión posterior de la resina con TFA, como se ha descrito en el Ejemplo 1, proporcionó el compuesto del título **27**. EM m/z 293 ( $\text{MH}^+$ )

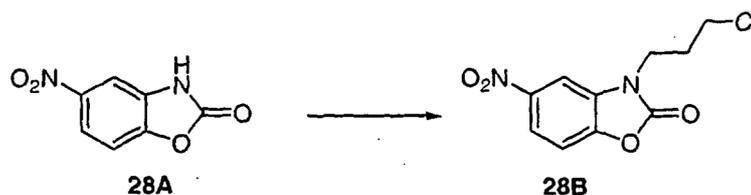
Los compuestos de la **Tabla 4** pueden prepararse a partir de la Resina **27C** por reacción con los diversos reactivos mostrados seguido de escisión de TFA.

**Tabla 4**

Comp.	Reactivo	R	EM ( $\text{MH}^+$ )
<b>27D</b>	$\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ /piridina		322
<b>27E</b>	$\text{Ac}_2\text{O}$ /piridina		257
<b>27F</b>	$\text{MeNCO}$		272

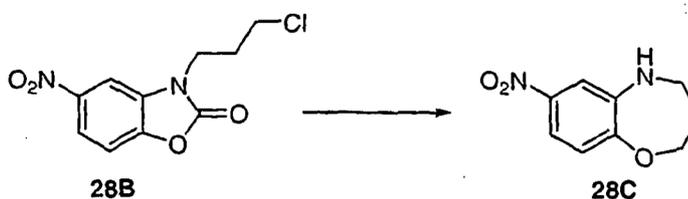
EJEMPLO PREPARATIVO 28**Etapa 1**

5            A 6-nitro-2-aminofenol (**3A**, 3,03 g, 19,7 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió carbonato de dipiridilo (4,25 g, 19,7 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío. La cromatografía (MeOH al 1-6%/DCM) proporcionó el sólido **28A** (2,77 g, 78%).

**Etapa 2**

10            Una solución de **28A** (0,69 g, 3,83 mmol) en 2-etoxietanol (10 ml) se trató con KOH (0,22 g, 3,83 mmol) y se agitó a TA durante 1 h. Después, la mezcla se calentó a reflujo y se trató con 1-bromo-3-cloropropano (0,75 ml, 7,67 mmol). Después de calentar a reflujo durante 4 h, la solución se filtró y se concentró, proporcionando **28B**, que se recogió para la Etapa 3 sin purificación adicional.

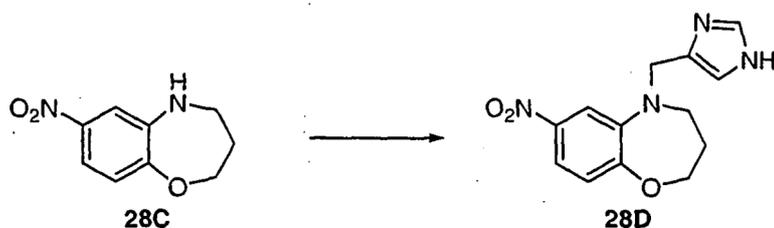
15

**Etapa 3**

20            Una solución de **28B** en 2-etoxietanol y DMF (10 ml, 1: 1) se transfirió a un vial de proceso Smith (20 ml) con una barra de agitación y se trató con KOH (0,86 g, 15,32 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 220°C durante 1 h con irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se

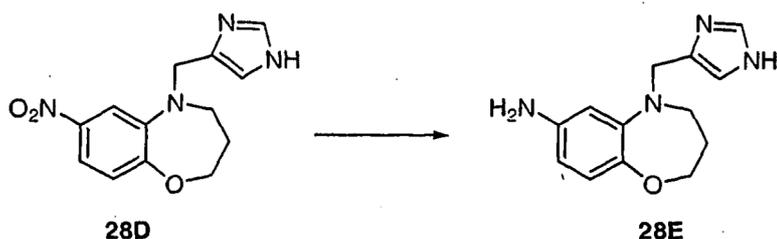
filtró y se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía (DCM que contenía  $\text{NH}_3$  7 N al 1-5%-MeOH) proporcionó **28C** (124 mg, 17% para 2 etapas).

5 **Etapas 4**



De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapas 3), se hizo reaccionar **28C** con imidazol-4-carboxialdehído, proporcionando el compuesto **28D**. EM m/z 275 ( $\text{MH}^+$ ).

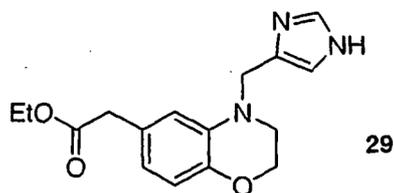
10 **Etapas 5-6**



De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapas 4), se hidrogenó **28D**, proporcionando el compuesto **28E**. EM m/z 245 ( $\text{MH}^+$ ). Siguiendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapas 5), se hizo reaccionar adicionalmente **28E** con  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ , proporcionando el compuesto del título **28**. EM m/z 303 ( $\text{MH}^+$ ).

15

EJEMPLO PREPARATIVO 29

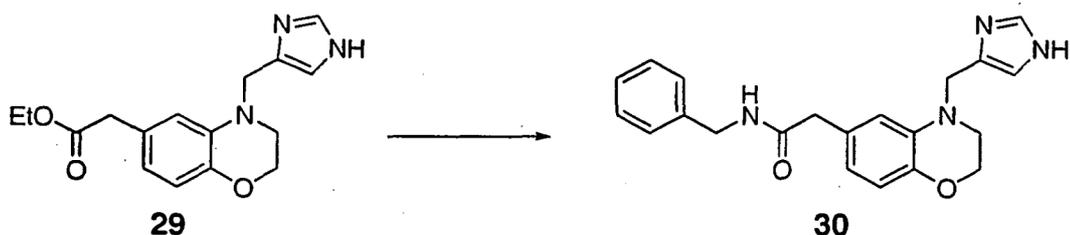


**Etapas 1**

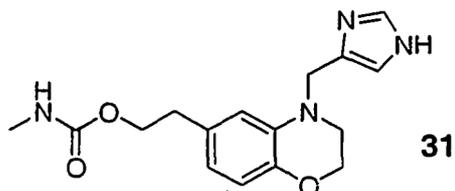
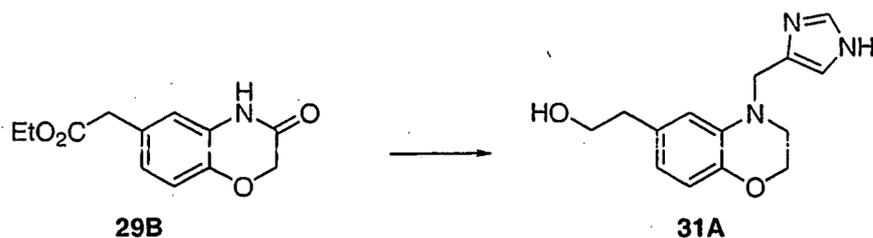
Una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-nitrofenilacético (10 g, 51 mmol) y HCl 4 M-dioxano (40 ml) en EtOH (150 ml) se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró. Después, el residuo se recogió en NaOH 1 N (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron, proporcionando **29A** (8,39 g, 73%) en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapas 2-5**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20 (Etapas 1) y en el Ejemplo 3 (Etapas 1), se hidrogenó **29A** con Ni Raney (3,45 bar, 50 psi de H<sub>2</sub>) y después se cicló con cloruro de cloroacetilo, proporcionando **29B**. El compuesto **29B** podría elaborarse adicionalmente para dar el compuesto del título **29** siguiendo el procedimiento detallado en el Ejemplo 3 (Etapas 2-3). CLEM m/z 302 (MH<sup>+</sup>).

**15 EJEMPLO PREPARATIVO 30**

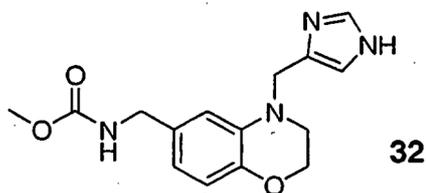
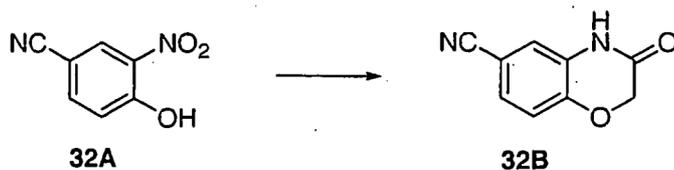
Una solución agitada de bencilamina (0,070 ml, 0,66 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató gota a gota con AlMe<sub>3</sub> (2 M/tolueno, 0,33 ml, 0,66 mmol) a 20°C. Después de 20 min, se añadió lentamente una solución de **29** (0,10 g, 0,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió a 20°C. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía (NH<sub>3</sub> 1 N al 2-5%-MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **30** en forma de una película de color blanco (0,115 g, 96%). CLEM m/z 363 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 31**Etapas 1-2**

- 5 De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 26 (Etapa 3) y en el Ejemplo 1, se redujo **29B** con LAH y después se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando **31A**. CLEM m/z 260 (MH<sup>+</sup>).

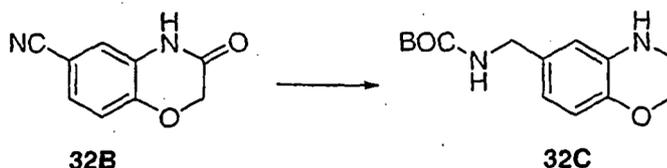
**Etapas 3**

- 10 Una solución de **31A** (0,20 g, 77 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se trató con Et<sub>3</sub>N (0,20 ml, 1,5 mmol) y MeNCO (0,050 ml, 0,85 mmol) y se agitó durante 3 h a 20°C. La mezcla se trató con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x) y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (MeOH al 2-5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y después se agitó en Et<sub>2</sub>NH (5 ml) a 20°C durante una noche. La mezcla se concentró, se trató con NaOH 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía
- 15 (MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **31** en forma de una película de color blanco (0,080 g, 33%). CLEM m/z 317 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 32**Etapas 1-2**

Seguendo los procedimientos que se encuentran en el Ejemplo 20 (Etapa 1) y en el Ejemplo 3 (Etapa 1), se hidrogenó **32A** con Ni Raney (3,45 bar (50 psi) de H<sub>2</sub>) y después se cicló con cloruro de cloroacetilo, proporcionando **32B**.

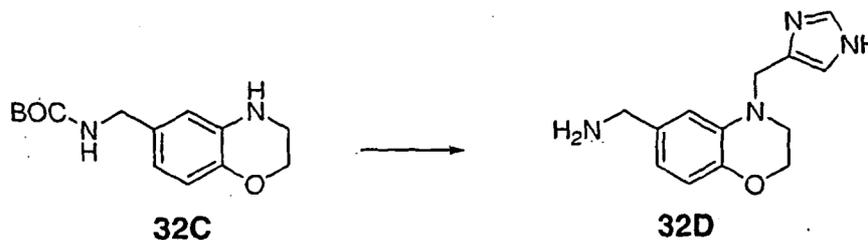
#### Etapas 3-4



5

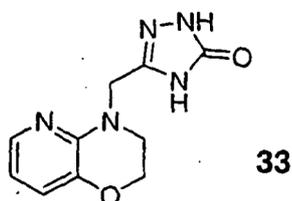
Seguendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 26 (Etapa 3), el nitrilo y la amida que se encuentran en el compuesto **32B** se redujeron de forma concomitante con LAH. El producto resultante (0,83 g, 5,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se trató con BOC<sub>2</sub>O (1,07 g, 5,1 mmol), se agitó a 20°C durante 0,5 h y después se concentró. La cromatografía (EtOAc al 20-10 50%/hexanos) proporcionó **32C** en forma de una espuma pegajosa de color blanco (1,19 g, 89%)

#### Etapas 5-6

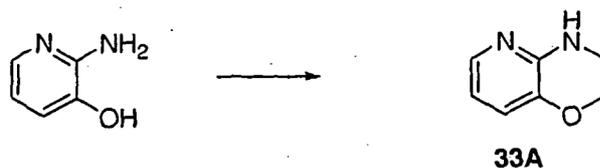


De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 15 (Etapa 15 4), se trató **32C** con imidazol-4-carboxaldehído y después se desprotegió, proporcionando **32D**. CLEM m/z 245 (MH<sup>+</sup>). Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 5, se trató **32D** con ClCO<sub>2</sub>Me y se convirtió en el compuesto del título **32**. CLEM m/z 303 (MH<sup>+</sup>).

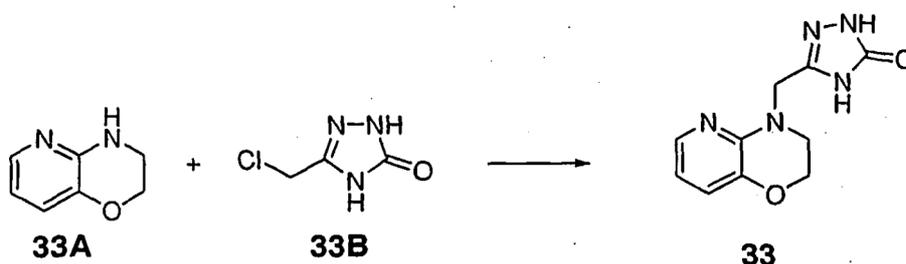
EJEMPLO PREPARATIVO 33 (no comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones)



20

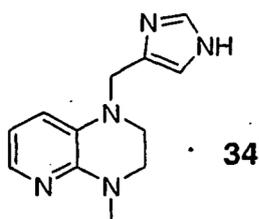
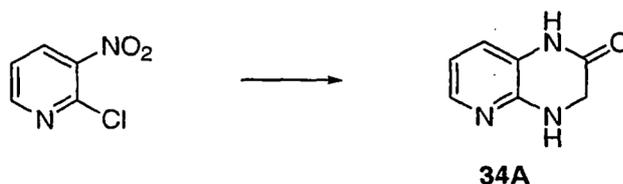
**Etapas 1-2**

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapa 1) y en el Ejemplo 26 (Etapa 3), se cicló 2-amino-3-hidroxipiridina con cloruro de cloroacetilo y después se redujo con LAH, proporcionando **33A**.

**Etapa 3**

Una solución de **33A** (0,105 g 0,77 mmol) en DMF (5 ml) se trató con  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  (0,5 M/tolueno, 1,8 ml, 0,93 mmol), se agitó at  $0^\circ\text{C}$  durante 20 min y después se trató con **33B** (0,155 g 1,16 mmol, Tetrahedron Letters 2000, 41, 8661). La reacción se calentó a  $20^\circ\text{C}$ , se agitó durante 2 h y se concentró. Después, el residuo se trató con NaOH 0,5 N (10 ml) y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). La fase acuosa se concentró y se sometió a cromatografía (EtOAc al 20-80%/hexanos), proporcionando 33 en forma de un sólido de color blanco (0,065 g, 36%). CLEM m/z 234 ( $\text{MH}^+$ ).

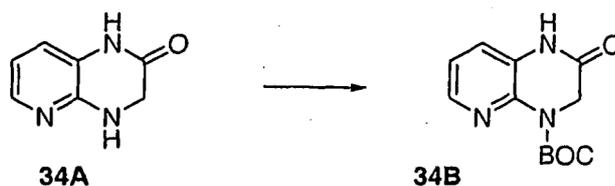
**EJEMPLO PREPARATIVO 34** (no comprendido dentro de las reivindicaciones)

**Etapa 1**

Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (9,4 g, 59 mmol), clorhidrato de éster etílico de

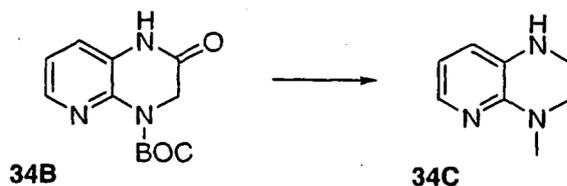
glicina (10,8 g, 77 mmol) y  $K_2CO_3$  (21,3 g, 154 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después, la mezcla se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía (EtOAc al 20%/hexanos). El sólido de color amarillo resultante se disolvió en EtOH (300 ml), se trató con Ni Raney (2 g) y se hidrogenó a 2,75 bar (40 psi) de  $H_2$  durante una noche. La mezcla se filtró, se concentró y se cromatografió (MeOH al 2-5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando **34A** (1,25 g, 14%) y éster etílico de N-(3-amino-2-piridinil)glicina (8,2 g, 71%).

### Etapas 2



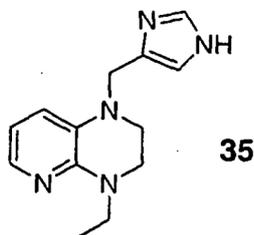
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 5 (Etapas 1), se convirtió **34A** en **34B** (BOC<sub>2</sub>O, DMAP y Et<sub>3</sub>N en DCM a la temperatura de reflujo).

### Etapas 3-4

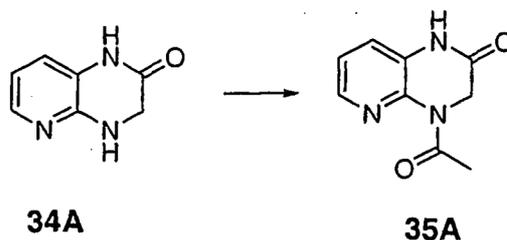


De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 26 (Etapas 3), se trató **34B** con LAH, proporcionando **34C** en forma de un sólido de color blanco (0,040 g, 48%). Siguiendo el procedimiento que se encuentra en el Ejemplo 1, después se trató **34C** con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto del título **34**. CLEM m/z 230 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 35 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)



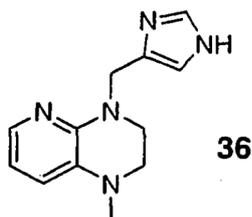
## Etapas 1-3



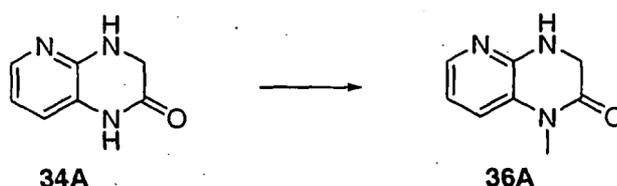
Una solución de **34A** (0,260 g, 1,74 mmol) en THF (15 ml) se trató con Et<sub>3</sub>N (1,2 ml, 8,7 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (0,33 ml, 3,5 mmol) y se agitó durante una noche a 20°C. La reacción se trató diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cromatografía (EtOAc al 20-50%/hexanos) proporcionó **35A** en forma de un sólido de color blanco (0,140 g, 42%).

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 26 (Etapa 3) y en el Ejemplo 1, se redujo **35A** con LAH y después se trató con imidazol-4-carboxaldehído, proporcionando el compuesto del título 35. CLEM m/z 244 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 36 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)



## Etapas 1-3

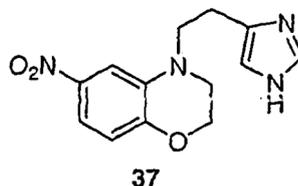


Una solución de **34A** (0,200 g, 1,33 mmol) en DMF (15 ml) se trató con KN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,5 M/tolueno, 3,2 ml, 0,93 mmol), se agitó 0°C durante 30 min y después se trató con CH<sub>3</sub>I (0,12 ml, 2,00 mmol). La reacción se calentó a 20°C, se agitó durante una noche y se concentró. Después, el residuo se trató con NaOH 0,5 N (10 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se sometieron a cromatografía (MeOH al 2-5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando **36A** (0,120 g, 55%).

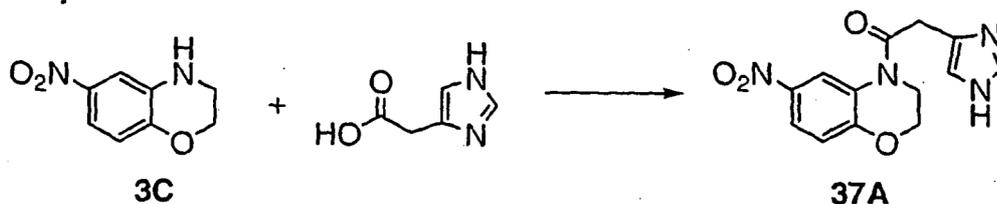
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 26 (Etapa 3) y en el Ejemplo 1, se redujo **36A** con LAH y después se hizo reaccionar con imidazol-4-

carboxaldehído, proporcionando **36**. CLEM m/z 230 (MH+).

### EJEMPLO PREPARATIVO 37



#### **Etapas 1-2**

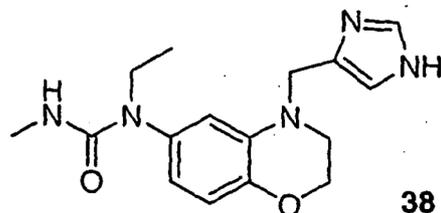


5

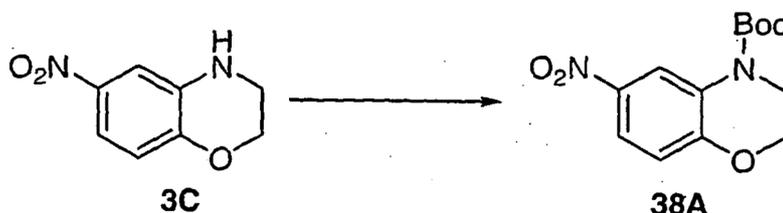
Una mezcla de **3C** (2 g, 11,1 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se trató con ácido 2-(1H-imidazol-4-il)acético (2 g, 17,5 mmol), HATU (6,2 g, 16,3 mmol) y DIEA (0,4 ml, 2,3 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró al vacío. La cromatografía en columna (DCM que contenía 1 - 6% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH) proporcionó **37A** (1,2 g, rendimiento: 38%). De una manera similar al Ejemplo 2, Etapa 2, el compuesto **37A** se redujo con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, proporcionando el compuesto **37**. EM m/z 275 (MH+).

10

### EJEMPLO PREPARATIVO 38



#### **Etapa 1**

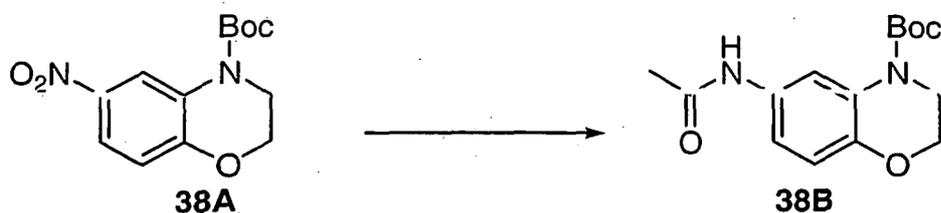


15

Una solución del compuesto **3C** (14,1 g, 78 mmol) en MeCN (200 ml) se trató con (BOC)<sub>2</sub>O (20,5 g, 94 mmol) y DMAP (0,5 g) y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió (EtOAc al 10%-50%/hexanos), dando

el compuesto **38A** (16,1 g, 74%, típicamente 70-90%) y material de partida recuperado **3C**.

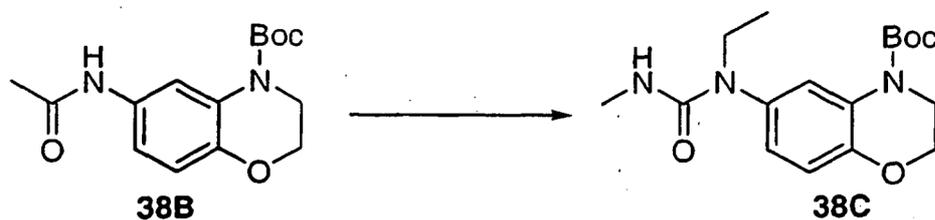
#### Etapas 2-3



Una mezcla del compuesto **38A** (16,1 g, 58 mmol) en EtOH (300 ml) se trató con Ni Raney (~5 g) y se hidrogenó (2,75 bar, 40 psi de H<sub>2</sub>) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró.

El sólido de color blanco resultante (~15,3 g, 61 mmol) se suspendió en THF anhidro (200 ml) y se trató lentamente con Ac<sub>2</sub>O (~18 ml, 173 mmol). Después de agitar durante 2 h a 20°C, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió en NaOH acuoso al 25% (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, dando **38B** en forma de un sólido de color gris (17,6 g, rendimiento cuantitativo).

#### Etapas 4-5



Una solución del compuesto **38B** (21 g, 72 mmol) en THF (300 ml) a 0°C se trató lentamente con BH<sub>3</sub>-DMS (60 ml, 2 M/THF) y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró, se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,9 g) y EtOH (300 ml) y después se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró, se añadió a H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

El aceite transparente resultante (21,9 g) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (300 ml), se trató lentamente con MeNCO (~5 g, 86 mmol) y después se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió (EtOAc al 50%-80%/hexanos), dando el producto **38C** en forma de un sólido de color blanco (21,65 g; rendimiento del 90% para dos etapas).

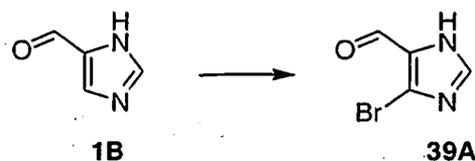
#### Etapas 6-7

Una solución del compuesto **38C** (21,65 g, 65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) se trató con

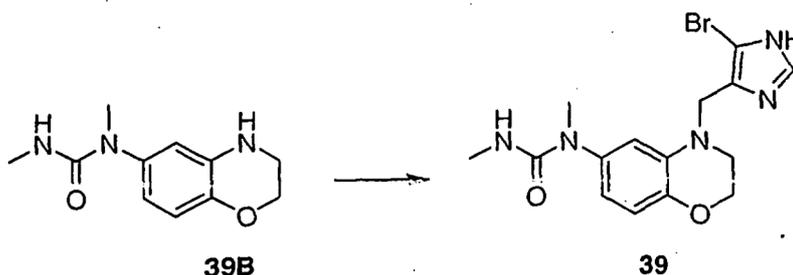
TFA (100 ml) y se calentó a reflujo durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se trató con NaOH al 20% (150 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, dando un sólido de color blanco (14,23 g, ~93%).

- 5 El producto en bruto (16,2 g, 68,9 mmol) se combinó con 4-imidazolcarboxaldehído (**1B**, 6,6 g, 68,9 mmol) y Ti(OiPr)<sub>4</sub> (25 ml, 86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y se agitó a TA hasta que la mezcla de reacción se volvió transparente (~1 h). Después de la adición de NaBH<sub>4</sub> (3,3 g, 86 mmol) y EtOH (200 ml), la reacción se agitó a TA durante una noche y se concentró. El residuo se recogió en NaOH 0,5 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía (5-10% de NH<sub>3</sub> 7 N-MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto **38** (14,13 g, 68%) en forma de un sólido de color blanco.

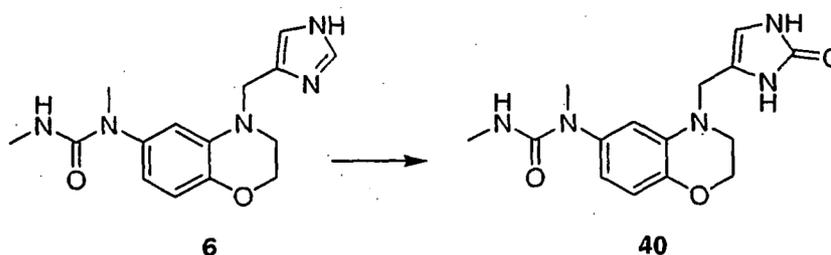
#### EJEMPLO PREPARATIVO 39



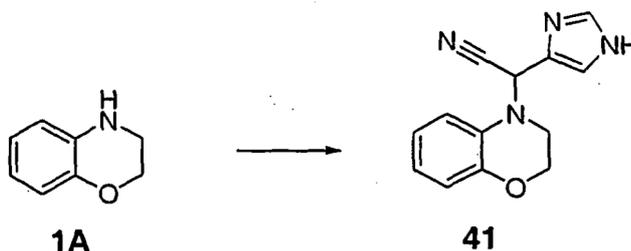
- 15 Se añadió gota a gota bromo (8,0 g, 50 mmol, 2,3 equiv.) en Ac<sub>2</sub>O anhidro (40 ml) a una solución de **1B** (2,08 g, 21,7 mmol) y NaOAc (18,7 g, 228 mmol, 10,5 equiv.) en HOAc anhidro (200 ml) durante un periodo de 1 h a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2,5 h y después se concentró. El residuo se repartió entre Et<sub>2</sub>O (200 ml) y agua (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (200 ml). La fase orgánica combinada se secó, se concentró y se cromatografió (EtOAc), proporcionando el 5-bromo-4-formilimidazol **39A** (1,00 g, 26%) en forma de cristales de color blanco.



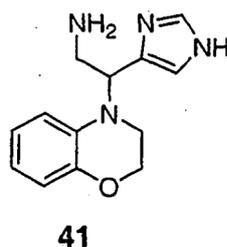
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 1, se trató **39A** con **39B** (Ejemplo 6), proporcionando el compuesto del título 39. CLEM m/z 280 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 40

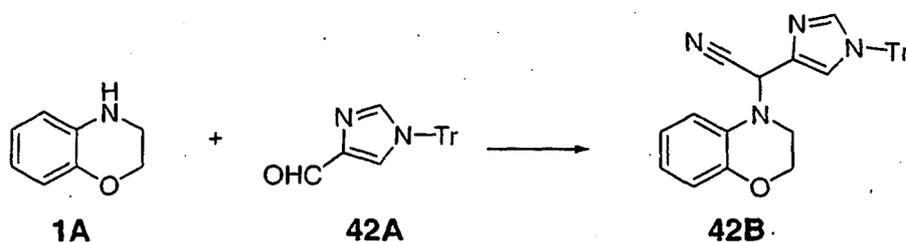
Una mezcla de **6** (0,25 g, 0,83 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,7 g, 8,3 mmol) en 1:1 de THF-H<sub>2</sub>O (20 ml) se agitó vigorosamente durante 10 min y después se trató con cloroformiato de fenilo (PhOCOCl, 0,26 ml, 2,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se aisló, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se disolvió en MeOH, se trató con Et<sub>3</sub>N (0,6 ml, 4,3 mmol) y se agitó durante una noche. La solución se concentró y se sometió a cromatografía (NH<sub>3</sub> al 5-10%-MeOH/EtOAc), proporcionando el compuesto del título **40** en forma de una espuma de color amarillo claro (0,2 g, 76%).

EJEMPLO PREPARATIVO 41

Una mezcla de **1A** (0,2 g, 1,5 mmol) e imidazol-4-carboxaldehído (**1B**, 0,16 g, 1,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se trató con Ti(OiPr)<sub>4</sub> (0,55 ml, 1,88 mmol), se agitó a TA durante una noche y después se trató con Et<sub>2</sub>AlCN (2 ml, 1 M/tolueno). Después de 18 h, se añadieron EtOAc, H<sub>2</sub>O y celite. La filtración y la cromatografía posterior (0-10% de NH<sub>3</sub> 7 N-MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionaron **41** en forma de un sólido de color amarillo (0,178 g, 50%). CLEM m/z 241 (MH<sup>+</sup>).

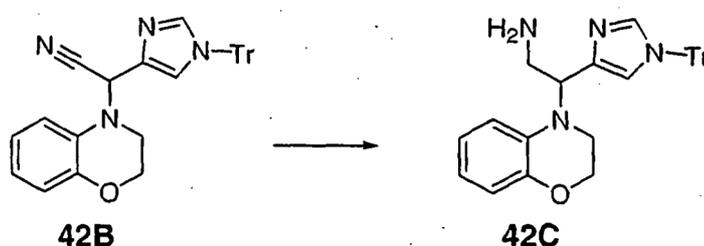
EJEMPLO PREPARATIVO 42

## Etapa 1



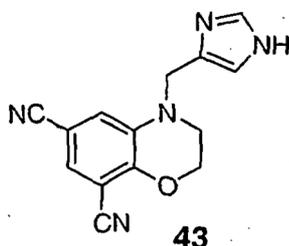
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 41, una mezcla de **1A** y **42A** (Journal of Medicinal Chemistry, 1971, 14, 883) se trató secuencialmente con  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  y  $\text{Et}_2\text{AlCN}$ , proporcionando el compuesto **42B**.

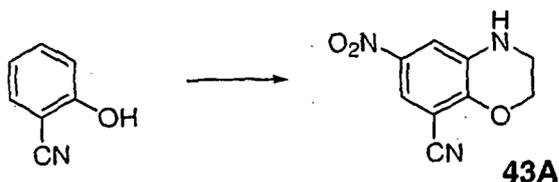
## Etapas 2-3



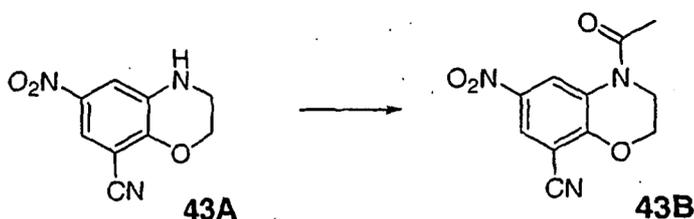
Una solución de **42B** (0,2 g, 0,41 mmol) en  $\text{NH}_3$  1 N-MeOH (50 ml) se trató con Ni Raney y se hidrogenó (3,45 bar, 50 psi de  $\text{H}_2$ ) durante una noche a TA. La filtración y la cromatografía posterior (0-7% de  $\text{NH}_3$  7 N-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionaron **42C** en forma de una película de color amarillo (0,15 g, 74%).

Una mezcla de **42C** (145 mg, 0,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se trató con TFA (0,5 ml) y  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se concentró. La cromatografía (2 15% de  $\text{NH}_3$  7 N-MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó el compuesto del título **42** (69 mg, 95%) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z 245 ( $\text{MH}^+$ ).

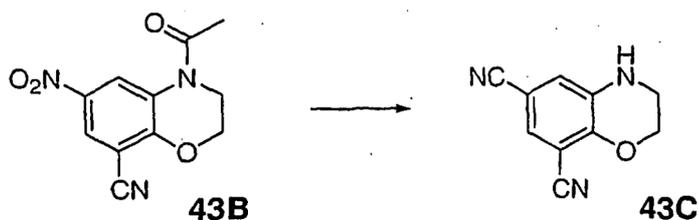
EJEMPLO PREPARATIVO 43

**Etapas 1-4**

De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 19 y 3, se sometió 2-cianofenol a bis-nitración con  $\text{HNO}_3$ , reducción selectiva con  $\text{SnCl}_2$ , ciclación con cloruro de cloroacetilo y reducción con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , proporcionando **43A**.

**Etapas 5**

Una mezcla de **43A** (0,65 g, 3,2 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,9 ml, 6,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) se trató con  $\text{Ac}_2\text{O}$  (6 ml) y DMAP (0,15 g) y después se calentó a reflujo durante 2 d. Después, la reacción se enfrió, se lavó con  $\text{HCl}$  1 N (2 x), se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La cromatografía (10-100% de  $\text{EtOAc}$ /hexanos) proporcionó **43B** en forma de un sólido de color amarillo (0,688 g, 88%).

**Etapas 5-8**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapas 4), se hidrogenó **43B** con  $\text{Pd/C}$ .

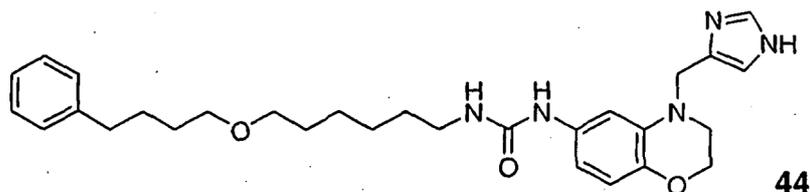
Una mezcla del producto de anilina (0,080 g, 0,38 mmol) en  $\text{HCl}$  6 M (0,5 ml) se trató con una solución de  $\text{NaNO}_2$  (27 mg, 0,39 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 0,5 h, la solución se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ac. sat. y después se añadió gota a gota a una solución de  $\text{CuCN}$  (37 mg, 0,41 mmol) y  $\text{NaCN}$  (40 mg, 0,82 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante una noche y después se filtró.

El precipitado de color pardo (44 mg) se recogió y después se trató con  $\text{NaOH}$  ac. al 10% (0,5 ml) durante 2 h a TA. Después, la reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

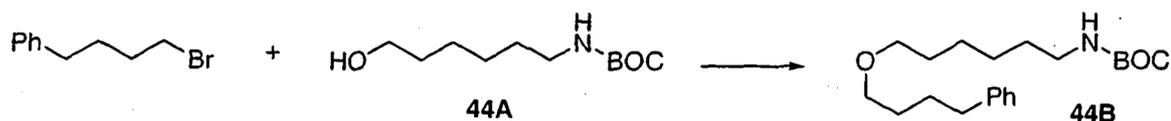
(3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. La cromatografía (20-100% de EtOAc/hexanos) proporcionó **43C** en forma de un sólido de color beige (0,0,15 g).

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapa 3), se convirtió **43C** en el compuesto del título **43**. CLEM m/z 266 (MH+).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 44

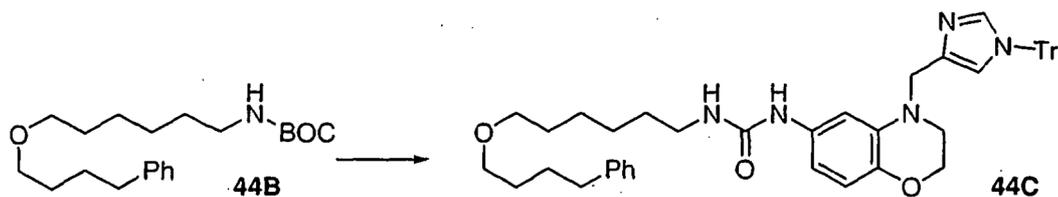


#### Etapa 1



Una solución de bromuro de 4-fenilbutilo (0,98 g, 4,6 mmol) y **44A** (1,0 g, 4,6 mmol) en 10 ml de benceno se trató secuencialmente con  $\text{Bu}_4\text{NH}\text{SO}_4$  (0,16 g, 0,46 mmol) y NaOH acuoso al 50% (2,4 ml, 46 mmol, añadido lentamente). Después de agitar a TA en una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 20 h, el disolvente se retiró. Después, la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x) y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió (EtOAc al 5-10%/hexanos), proporcionando **44B** (0,7 g, 44%).

#### Etapas 2-3



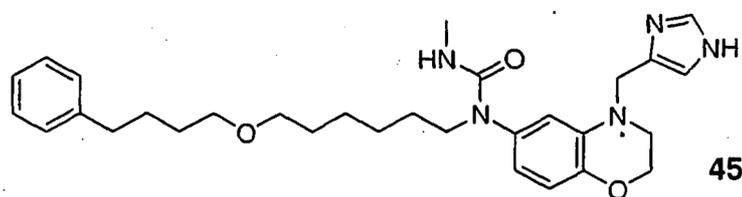
A una solución de **44B** (0,2 g, 0,57 mmol) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) se le añadió TFA (1,5 ml). Después de agitar a TA durante 1,5 h, la solución se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con  $\text{NH}_3$  acuoso concentrado (hasta pH = 10-11). La mezcla (0,12 g, 84%) se recogió inmediatamente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) y se trató con el compuesto **7B** (0,21 g, 0,44 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,17 ml, 1,2 mmol). Después de enfriar la mezcla a  $-50^\circ\text{C}$ , a la solución se le añadió trifosgeno (0,04 g, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a  $-50^\circ\text{C}$  en una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 1 h, después se calentó

lentamente a TA y se agitó en una atmósfera de  $N_2$  durante una noche. Después de añadir NaOH acuoso al 5% (10 ml), los productos se extrajeron con  $CH_2Cl_2$ , se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se filtraron. La cromatografía (MeOH al 2%/EtOAc) proporcionó **44C** (0,2 g, 67%).

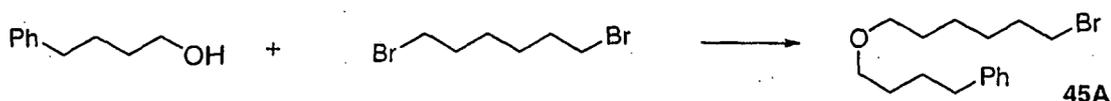
#### Etapa 4

- 5 Una mezcla de **44C** (0,13 g) en HCl 3 N-MeOH (8 ml) se calentó a  $60^\circ C$  en una atmósfera de  $N_2$  durante 1,5 h, se enfrió a  $0^\circ C$  y se neutralizó con  $NH_3$  acuoso concentrado. La solución se concentró, se recogió en  $H_2O$  y se extrajo con  $CH_2Cl_2$ . El extracto orgánico se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se cromatografió ( $NH_3$  al 5%-MeOH en  $CH_2Cl_2$ ), dando el compuesto del título **44** (0,05 g, 62%). CLEM m/z 506 (MH<sup>+</sup>).

#### 10 EJEMPLO PREPARATIVO 45

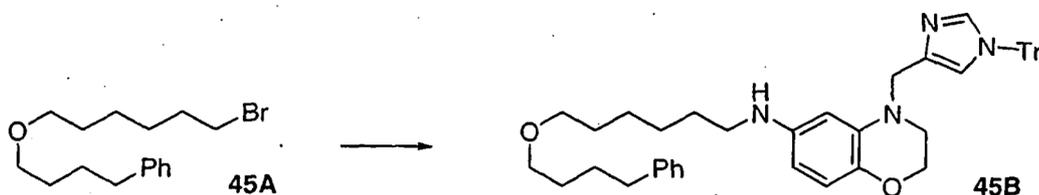


#### Etapa 1



- 15 Una solución de 4-fenilbutanol (2,50 g, 16,6 mmol) y 1,6-dibromohexano (8,12 g, 33,2 mmol) en THF anhidro (30 ml) se trató lentamente con NaH (1,0 g, 24,9 mmol) a TA. Después de calentar a reflujo en una atmósfera de  $N_2$  durante 20 h; la mezcla se enfrió a TA y se inactivó con  $H_2O$ . Los productos se extrajeron con éter, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se filtraron. El filtrado se concentró y se cromatografió (EtOAc al 2%/hexanos), dando **45A** (3,3 g, 63%).

#### 20 **Etapas 2-4**

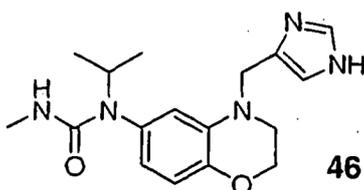


- 25 A una solución de **45A** (0,07 g, 0,21 mmol) y **7B** (0,1 g, 0,21 mmol) en tolueno (3 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadió DIPEA (0,07 ml, 0,42 mmol) a TA. Después de calentar a  $80^\circ C$  en una atmósfera de  $N_2$  durante 20 h, la mezcla se concentró, se recogió en  $CH_2Cl_2$ , se lavó con  $H_2O$  (3 x) y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se filtró. La cromatografía (EtOAc al

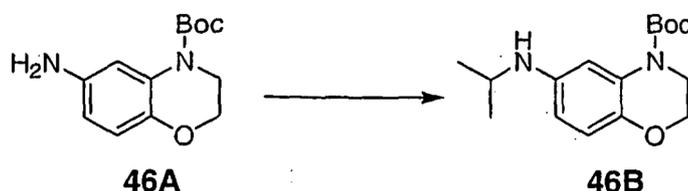
60%/hexanos) proporcionó **45B** (0,04 g, 27%).

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 (Etapa 3) y en el Ejemplo 44 (Etapa 4), se trató secuencialmente **45B** con MeNCO y HCl, proporcionando el compuesto del título **45**. CLEM m/z 520 (MH<sup>+</sup>).

## 5 EJEMPLO PREPARATIVO 46



### Etapas 1-2

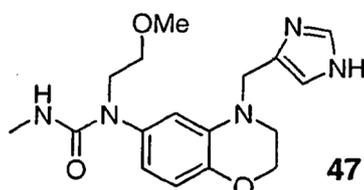


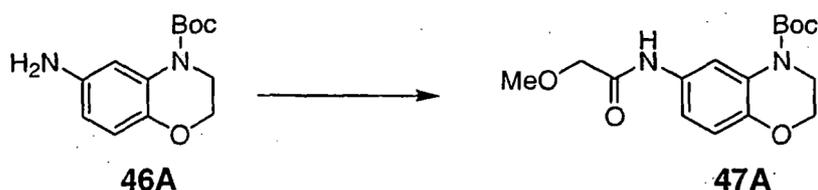
El compuesto **46A** (del Ejemplo 38, Etapa 2, 250 mg, 1 mmol) se recogió en DCE (10 ml) y se trató secuencialmente con 2-metoxipropeno (0,14 ml, 1,5 mmol), HOAc (0,06 ml, 1,1 mmol), y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (424 mg, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se inactivó con NaOH 1,0 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y después se concentraron. La cromatografía (EtOAc/hexanos) proporcionó **46B** (190 mg, 65%).

### 15 Etapas 3-5

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 38 (Etapas 5-7), se trató secuencialmente **46B** con MeNCO, se desprotegió con TFA y se trató con 4-imidazolcarboxaldehído, proporcionando el compuesto del título **46**. CLEM m/z 330 (MH<sup>+</sup>).

## EJEMPLO PREPARATIVO 47

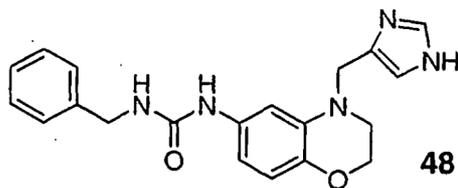
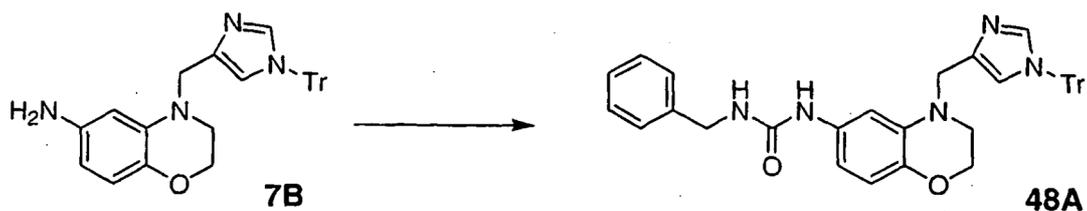


**Etapas 1**

Una mezcla de **46A** (500 mg, 2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se trató secuencialmente con cloruro de metoxiacetilo (0,22 ml, 2,4 mmol) y TEA (0,56 ml, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se inactivó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La cromatografía (EtOAc/hexanos) proporcionó **47A** (610 mg, 95%).

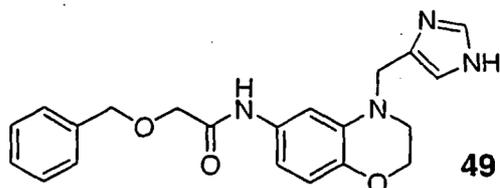
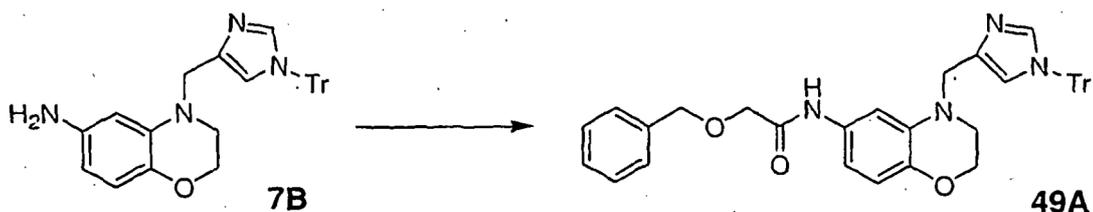
**Etapas 2-5**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 38 (Etapas 4-7), se redujo **47A** con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_e$ , se trató con  $\text{MeNCO}$ , se desprotegió con TFA y se trató con 4-imidazolcarboxaldehído, proporcionando el compuesto del título **47**. CLEM m/z 346 ( $\text{MH}^+$ )

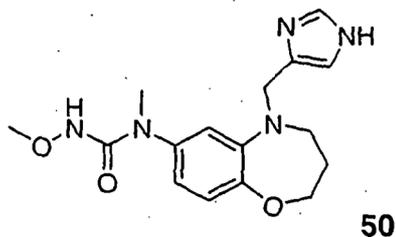
**EJEMPLO PREPARATIVO 48****Etapas 1-2**

Una solución de **7B** (140 mg, 0,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (5 ml) se trató con isocianato de bencilo (48 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se concentró. La cromatografía proporcionó **48A** (130 mg, 72%).

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 42 (Etapas 3), se desprotegió **48A** con TFA y  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , proporcionando el compuesto del título **48**. CLEM m/z 364 ( $\text{MH}^+$ ).

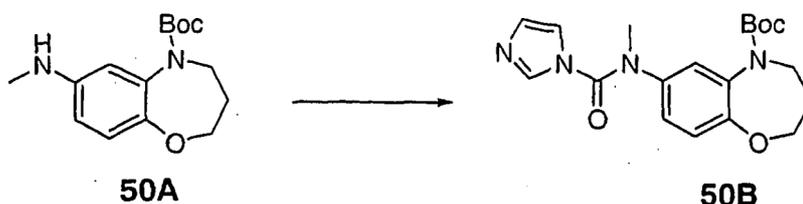
EJEMPLO PREPARATIVO 49**Etapas 1-2**

- 5 Una mezcla de **7B** (1,0 g, 2,12 mmol), ácido benciloxiacético (0,46 g, 2,75 mmol), EDCI (0,61 g, 3,18 mmol) y HOBt (0,42 g, 3,18 mmol) en DMF se agitaron a TA durante 1 d. La reacción se interrumpió con NaOH ac. 0,5 N (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La cromatografía por TLC preparativa (NH<sub>3</sub> al 5%-MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **49A** (0,52 g).
- 10 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 42 (Etapa 3), se desprotegió **49A** con TFA y Et<sub>3</sub>SiH, proporcionando el compuesto del título **49**. CLEM m/z 379 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 50**Etapas 1-4**

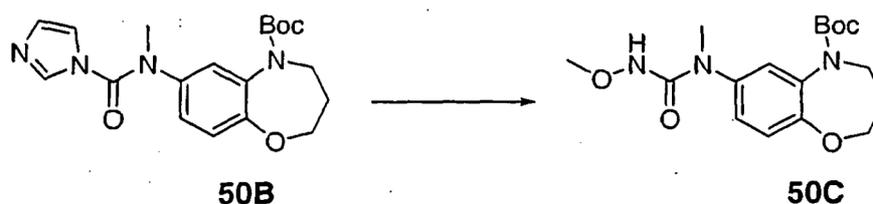
- 15 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 (Etapas 1-2) y en el Ejemplo 6 (Etapas 1-2), el compuesto **28C** se convirtió en **50A**.

## Etapa 5



Una mezcla de **50A** (0,247 g, 0,99 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se trató con carbonildiimidazol (0,32 g, 1,97 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,28 ml, 1,97 mmol) y después se agitó a TA durante una noche. La reacción se lavó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **50B**.

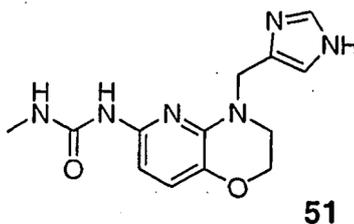
## Etapas 6-8

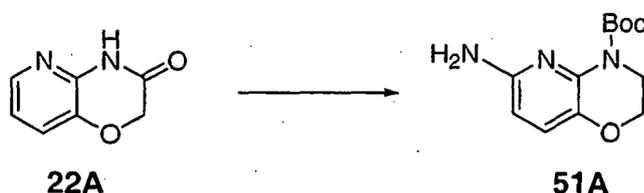


Una solución de **50B** en MeCN anhidro (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente se trató con MeI (2 ml). La mezcla de reacción cerrada herméticamente se calentó a 55°C durante 3 h, se enfrió a TA y se concentró. El residuo se disolvió en THF anhidro (5 ml) y después se trató con MeONH<sub>2</sub>-HCl (0,25 g, 2,97 mmol) y DIEA (0,53 ml, 2,97 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto en bruto **50C** (279 mg, 80% para 3 etapas).

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3), el compuesto **50C** se desprotegió y se convirtió en el compuesto del título **50**. EM m/z = 332 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 51 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)



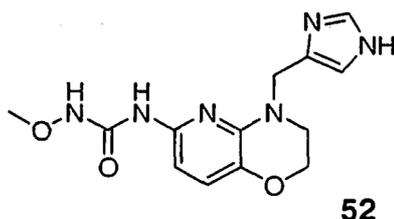
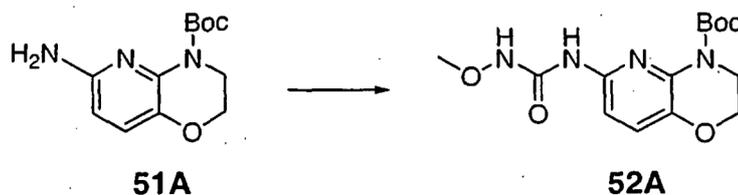
**Etapas 1-4**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 21 (Etapa 1), Ejemplo 3 (Etapa 2), Ejemplo 5 (Etapa 1) y Ejemplo 3 (Etapa 4), el compuesto **22A** se nitró secuencialmente, se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , se trató con  $\text{Boc}_2\text{O}$  y se hidrogenó, produciendo el compuesto **51A**.

**Etapas 5-7**

De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 5 (Etapas 3-5), se trató **51A** con  $\text{MeNCO}$ , se desprotegió con TFA y se convirtió en el compuesto del título **51**. EM  $m/z = 289$  ( $\text{MH}^+$ ).

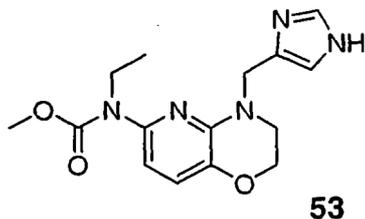
10 EJEMPLO PREPARATIVO 52 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)

**Etapas 1-3**

15 A una solución de **51A** (740 mg, 2,95 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (891 mg, 4,42 mmol) y piridina (0,48 ml, 5,90 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la TLC indicó el consumo del material de partida. Después, se añadieron secuencialmente  $\text{MeONH}_2\text{-sal HCl}$  (739 mg, 8,84 mmol) en THF anhidro (10 ml) y DIEA (1,57 ml, 8,81 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se interrumpió con agua, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (20-50% de EtOAc/hexanos) proporcionó **52A** (650 mg, 68%).

20

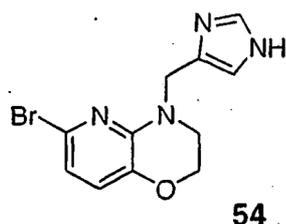
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3), se convirtió **52A** en **52**. EM  $m/z = 305$  ( $\text{MH}^+$ ).

EJEMPLO PREPARATIVO 53 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)**Etapas 1-3**

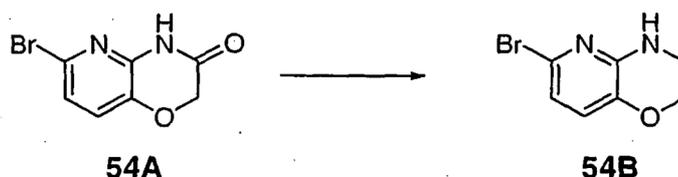
5 Al compuesto **51A** (100 mg, 0,40 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió acetaldehído (0,045 ml, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se trató con MeOH (3 ml) y NaBH<sub>4</sub> (45,5 mg, 1,2 mmol). Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se interrumpió con una solución 2 N de NaOH, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío, dando un residuo

10 **53A** (40 mg, 36%).

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapa 5), Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3), se trató **53A** con ClCO<sub>2</sub>Me/piridina, se desprotegió con TFA y se convirtió en el compuesto del título **53**. EM m/z = 318 (MH<sup>+</sup>).

EJEMPLO PREPARATIVO 54

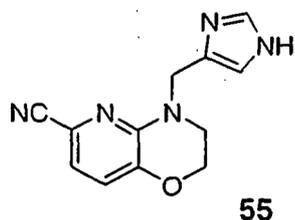
15

**Etapas 1-2**

De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapa 2), el compuesto **54A** (véase el documento WO 2006/020561) se redujo con BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>, proporcionando **54B**.

Después, el compuesto **54B** se elaboró en **54** (EM  $m/z = 295$ ,  $MH^+$ ) como se ha descrito previamente en el Ejemplo 3 (Etapa 3).

EJEMPLO PREPARATIVO 55 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)



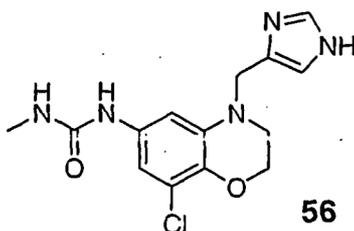
## 5 Etapas 1-2

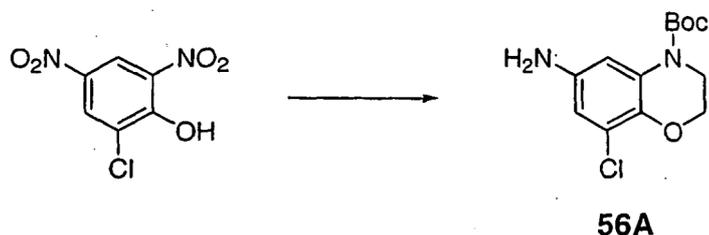


Un vial de proceso Smith se cargó con una barra de agitación, el compuesto **54B** (0,33 g, 1,54 mmol), CuCN (0,276 g, 3,08 mmol) y DMF (3 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120°C durante 3 h con irradiación con microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El compuesto **55A** se obtuvo cuantitativamente por extracción continua con EtOAc en un aparato Soxlet.

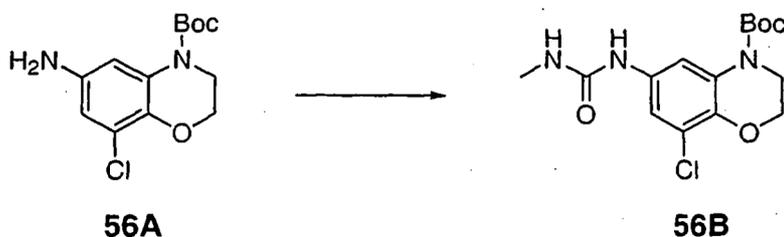
Después, el compuesto **55A** se elaboró en **55** (EM  $m/z = 242$ ,  $MH^+$ ) como se ha descrito previamente en el Ejemplo 3 (Etapa 3).

## 15 EJEMPLO PREPARATIVO 56



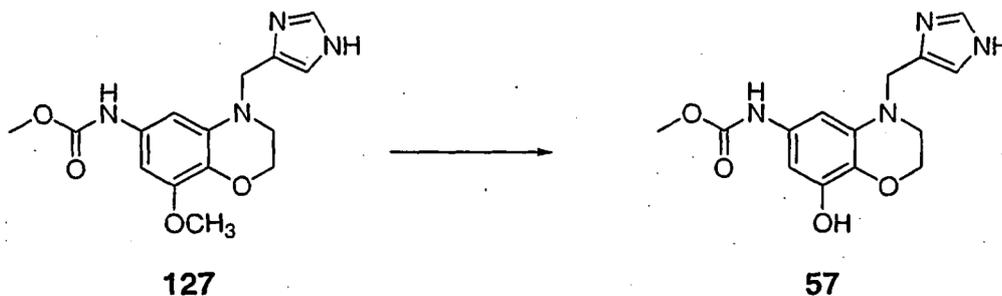
**Etapas 1-5**

De una manera similar a la descrita previamente, se redujo secuencialmente 2-cloro-4,6-dinitrofenol con  $\text{SnCl}_2$  (Ejemplo 19, Etapa 2), se trató con cloruro de cloroacetilo, se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  (Ejemplo 3, Etapas 1-2), se protegió con  $\text{Boc}_2\text{O}$  (Ejemplo 5, Etapa 1) y se redujo de nuevo con  $\text{SnCl}_2$ , produciendo el compuesto **56A**.

**Etapas 6-8**

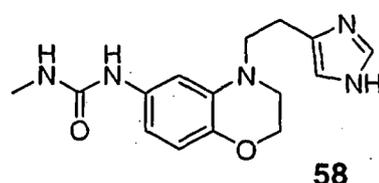
A una solución del compuesto **56A** (0,29 g, 1 mmol) en DCM anhidro (3 ml) se le añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,24 g, 1,2 mmol) y piridina (0,13 ml, 1,57 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la reacción se interrumpió con una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con DCM. Después, la fase orgánica se concentró. Una solución de este residuo en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml) se trató con  $\text{MeNH}_2$  al 40% en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a  $90^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla se enfrió, se agitó a TA durante una noche y después se inactivó con agua. La reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró, dando **56B**.

Como se ha descrito previamente en el Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3), se desprotegió **56B** y se convirtió en **56**. EM  $m/z = 322$  ( $\text{MH}^+$ ).

**EJEMPLO PREPARATIVO 57**

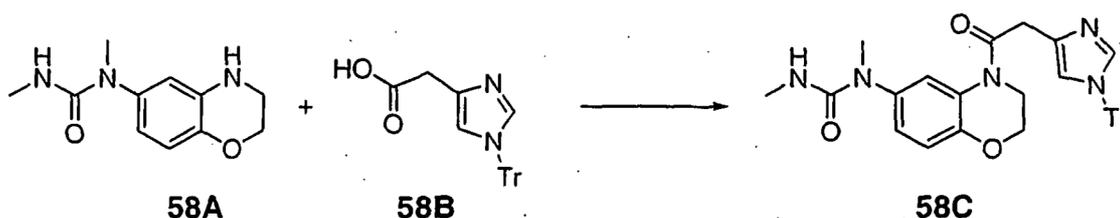
El compuesto **127** (0,388 g, 1,22 mmol) se disolvió en DCM anhidro (10 ml) y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A esta solución se le añadió gota a gota  $\text{BBr}_3$  1,0 M en DCM (6,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y después a TA durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se neutralizó con una solución 2 N de NaOH. La mezcla se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM que contenía del 2 al 8% de  $\text{NH}_3$  7 N en MeOH), proporcionando el compuesto **57** con un rendimiento del 30%. EM  $m/z = 305$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### EJEMPLO PREPARATIVO 58



10

#### Etapa 1



15

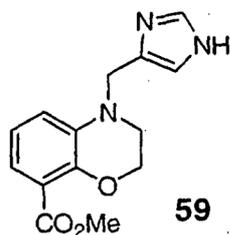
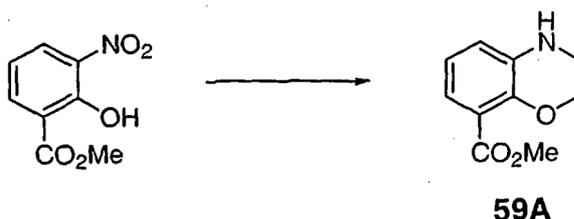
De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 37, el compuesto **58A** (preparado en el Ejemplo 6) y el **58B** (Bio-conjugate Chemistry, 13, 333-350, 2002) se hicieron reaccionar con HATU, proporcionando **58C**. EM  $m/z = 572$  ( $\text{MH}^+$ )

#### Etapas 2-3

20

Una solución de **58C** (720 mg, 1,3 mmol) en THF (50 ml) se trató con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  (5 ml, 2 M en THF) y se calentó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 12 h. Después de ello, se enfrió a  $25^{\circ}\text{C}$  y se añadió gota a gota MeOH (15 ml) hasta que cesó la formación de burbujas. El disolvente se retiró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El residuo en bruto se agitó en DCM/TFA (1:3, 5 ml) a  $25^{\circ}\text{C}$  durante 4 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. La cromatografía en columna y la TLC preparativa (DCM que contenía 5% de  $\text{NH}_3$  7 N/MeOH) dieron **58**. EM  $m/z = 316$  ( $\text{MH}^+$ ).

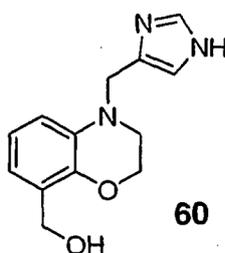
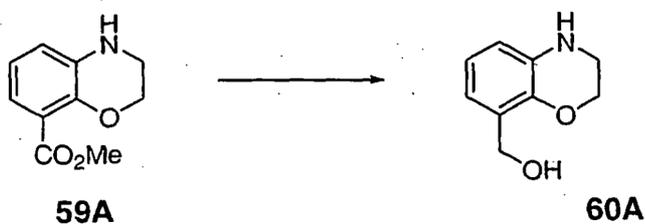
25

EJEMPLO PREPARATIVO 59**Etapas 1-3**

- 5 De una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapa 4 y después Etapas 1-2), se hidrogenó secuencialmente 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo, se trató con cloruro de cloroacetilo y se redujo con  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ , produciendo el compuesto **59A**.

**Etapas 4**

- 10 El compuesto **59A** se trató con 4-imidazolcarboxaldehído, proporcionando el compuesto del título **59** de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapa 3). EM  $m/z = 274$  ( $\text{MH}^+$ ).

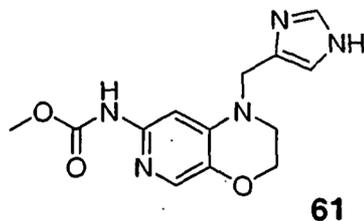
EJEMPLO PREPARATIVO 60**Etapas 1-2**

- 15 Una mezcla de  $\text{LiBH}_4$  (44 mg, 2 mmol) y **59A** (400 mg, 2 mmol) en THF (50 ml) se agitó a TA durante 4 h y después se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase

orgánica se secó y se concentró, dando **60A** (300 mg, 91%).

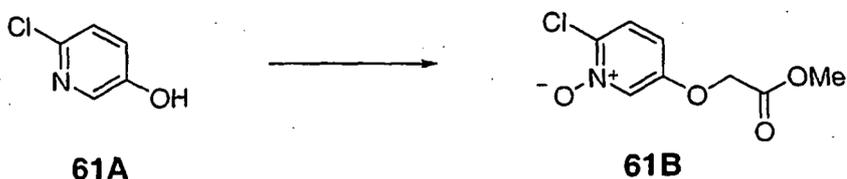
El compuesto **60A** se convirtió en **60** de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (Etapa 3). EM m/z = 246 (MH+).

EJEMPLO PREPARATIVO 61 (no comprendido dentro de las reivindicaciones)



5

### Etapas 1-2

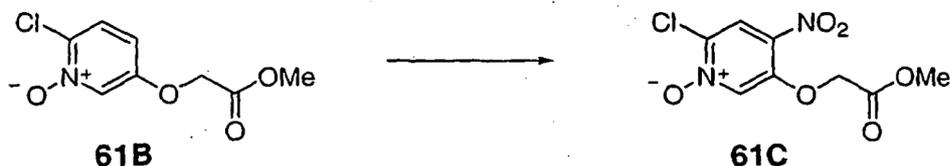


A 2-cloro-5-hidroxipiridina (**61A**) en acetona (80 ml) se le añadieron  $K_2CO_3$  (8,96 g, 65 mmol) y cloroacetato de metilo (2,54 ml, 29 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 4 h.

Después de enfriar a TA, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetona (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando 4,3 g de intermedio (rendimiento del 92%). El intermedio (4,3 g, 21,3 mmol) se disolvió en  $CHCl_3$  (75 ml) y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (4,78 g, 27,7 mmol). La solución resultante se calentó a 50°C durante 4 h y después se agitó a TA durante una noche. La mezcla se trató con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%-10% en DCM) proporcionó **61B** (3,46 g, 75%).

15

### Etapas 3-4

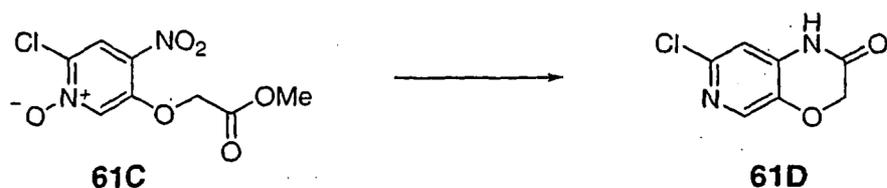


El N-óxido **61B** (1,0 g, 4,61 mmol) se disolvió en  $H_2SO_4$  (2 ml) a 0°C. Se añadió lentamente  $HNO_3$  (1 ml) durante varios minutos. Después, la mezcla de reacción se puso en un baño de aceite y se calentó a 40°C. La temperatura se aumentó lentamente hasta 75°C durante 1 h y después se mantuvo así durante 2 h. Después, la mezcla se vertió sobre hielo y se ajustó a pH 9 mediante la adición de NaOH al 50%. El agua se retiró al vacío y los sólidos

20

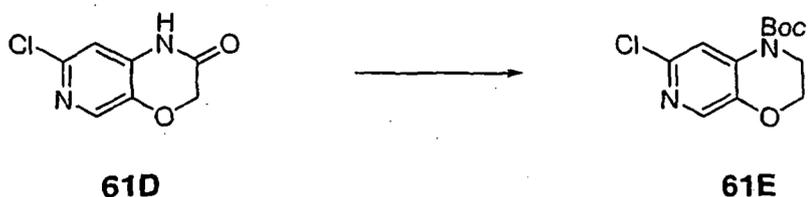
resultantes se lavaron con MeOH, produciendo el intermedio de N-óxido de nitropiridina en bruto (2,6 g). Una porción de este intermedio (1,33 g, 5,3 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 2 h y después se concentró. El residuo se trató con NaOH 1 N (20 ml) y EtOAc (50 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto **61C** (1,4 g, 100%).

#### Etapas 5-6



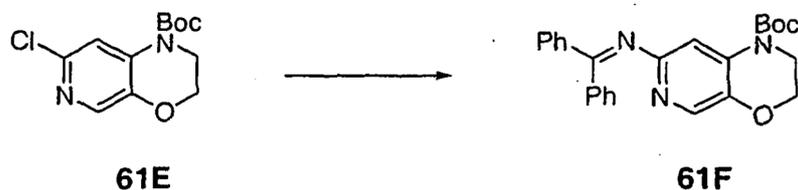
Una mezcla de **61C** (0,06 g, 0,23 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con polvo de hierro (0,09 g, 1,61 mmol) y HOAc (0,08 ml). La solución resultante se calentó a 70°C durante 4 h. La solución caliente se filtró a través de una capa de celite y se concentró. Los residuos se recogieron en MeOH (2 ml) y se trataron con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,073 g, 0,53 mmol). Después de calentar a 65°C durante 2 h, el disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por TLC preparativa (MeOH al 5% en DCM), dando el compuesto **61D** (0,032 g, 76%).

#### 15 Etapas 7-8



De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapa 2) y en el Ejemplo 5 (Etapa 1), el compuesto **61D** se redujo y se protegió, dando el compuesto **61E**.

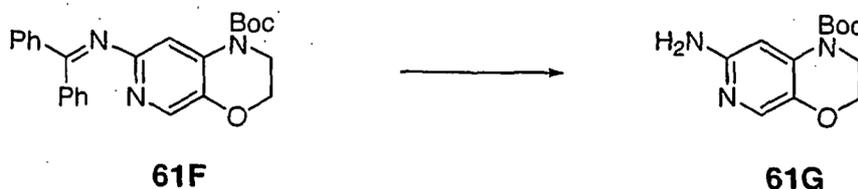
#### Etapa 9



Una mezcla de **61E** (0,250 g, 0,91 mmol), benzofenonaimina (0,152 ml, 0,91 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,004 g, 0,0045 mmol), rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,004 g, 0,007 mmol) y NaOtBu (0,088 g, 0,91 mmol) en tolueno (8 ml) en un tubo de cultivo se calentó en un horno de rotación a 80°C durante una noche. Después de enfriar a

TA, el contenido se transfirió a un matraz de fondo redondo y se trató con varias cucharadas de gel de sílice. El disolvente se retiró al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 10% al 50%-hexanos), dando **61F** (0,205 g, 54%).

### Etapas 10-13



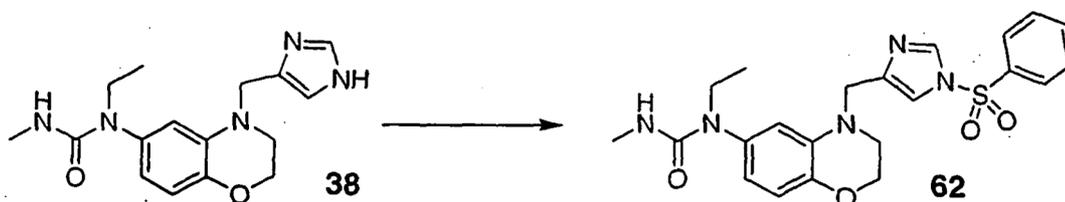
5

Una mezcla de **61F** (0,205 g, 0,5 mmol) en THF (4 ml) se trató con una solución acuosa al 15% de ácido cítrico (4 ml). La solución resultante se agitó a TA durante una noche. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc del 10% al 50%-hexanos), dando **61G** (0,114 g, 91%).

10

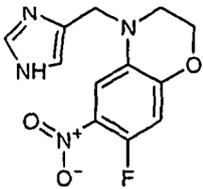
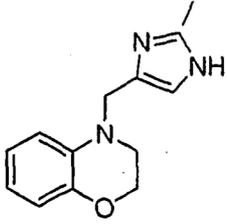
De una manera similar a la que se encuentra en el Ejemplo 3 (Etapa 5), en el Ejemplo 5 (Etapa 4) y en el Ejemplo 3 (Etapa 3), el compuesto **61G** se trató secuencialmente con ClCO<sub>2</sub>Me, se desprotegió y se convirtió en el compuesto del título **61**. EM m/z = 290 (MH<sup>+</sup>).

### 15 EJEMPLO PREPARATIVO 62

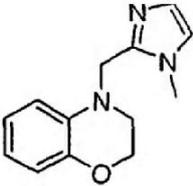
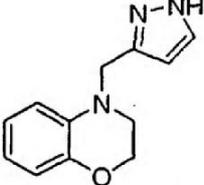
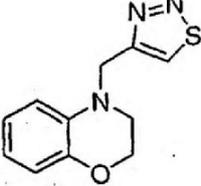
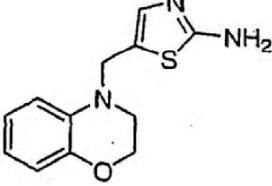
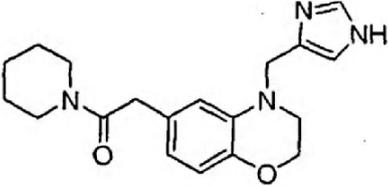
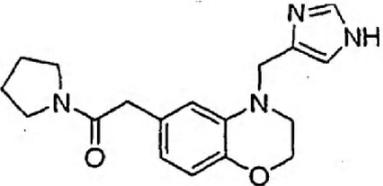
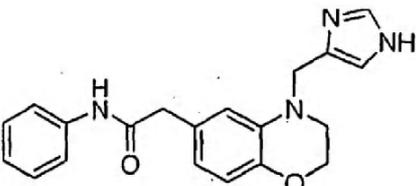


20

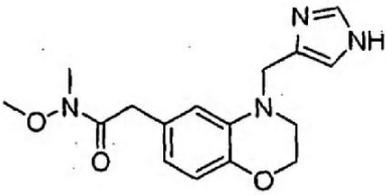
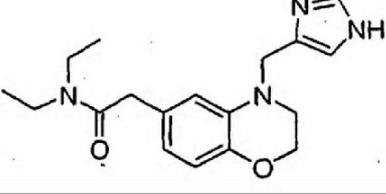
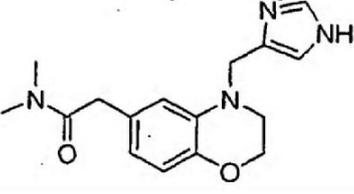
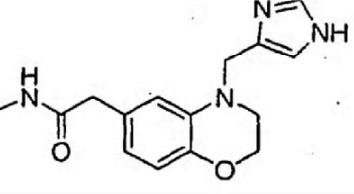
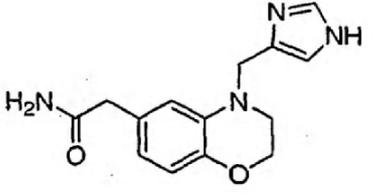
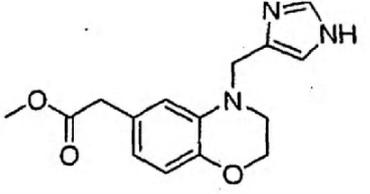
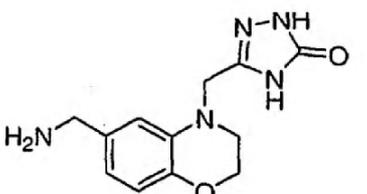
Una suspensión de **38** en DCE anhidro (4 ml) y THF anhidro (4 ml) se trató con TEA anhidro (0,2 ml) seguido de cloruro de bencenosulfonilo (0,070 ml). Después de 2 h a TA, se añadió más cantidad de bencenosulfonilo (0,2 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía por TLC preparativa (MeOH al 9%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó **62** (43 mg). Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo esencialmente el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente.

Comp	Estructura	EM (MH+)
100	 <chem>C1=CN2C(=N1)CNC2CN3CCOCC3c4ccc(cc4)[N+](=O)[O-]F</chem>	230
101	 <chem>C1=CN2C(=N1)CNC2CN3CCOCC3c4ccccc4</chem>	230

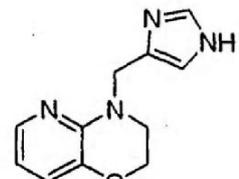
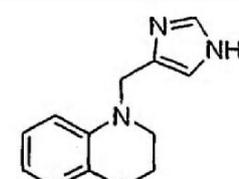
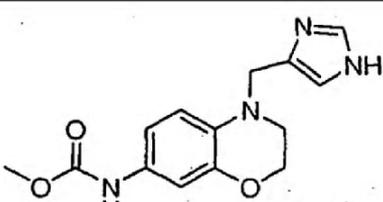
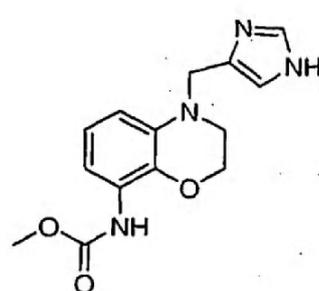
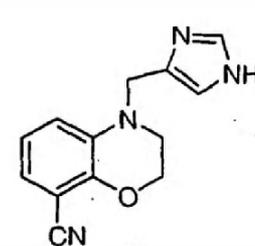
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
102		230
103		216
104		234
105		248
106		341
107		327
108		349

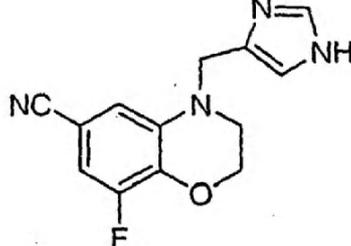
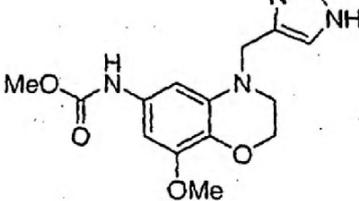
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
109		317
110		329
111		301
112		287
113		273
114		288
115		262

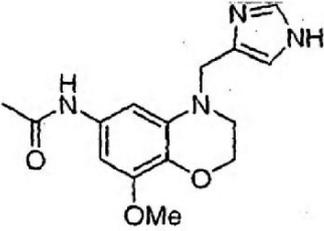
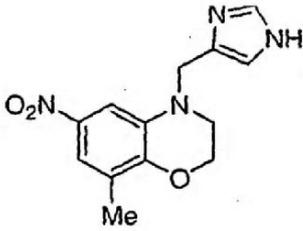
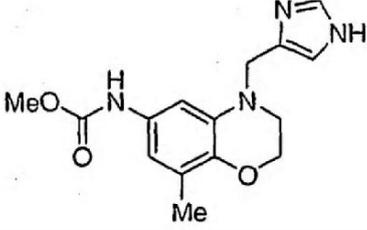
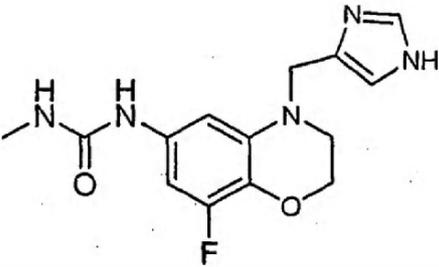
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
116		293
117 *		217
118 *		217
119		289
120		289
121		241

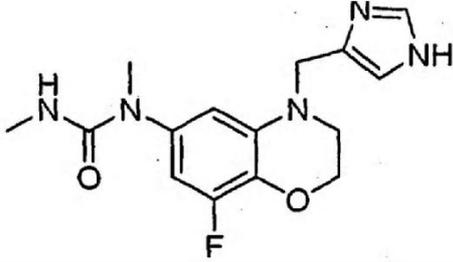
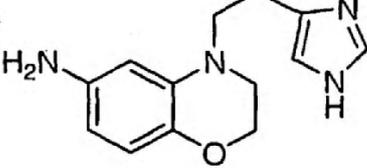
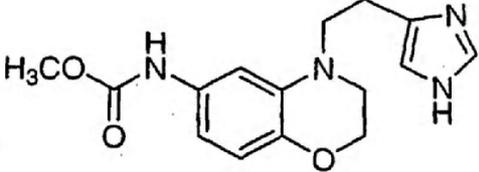
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
122		289
123		309
124		312
125		259
126		291
127		319

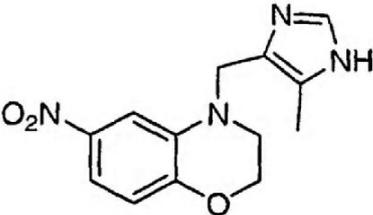
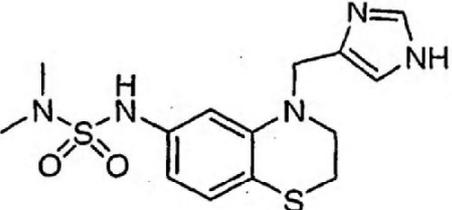
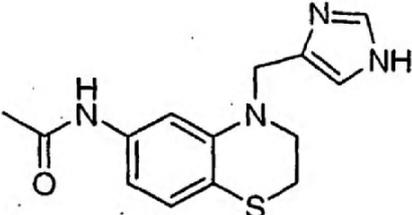
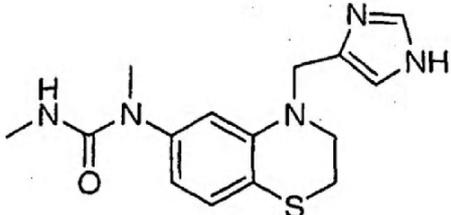
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
128		303
129		275
130		303
131		306
132		277
133		327

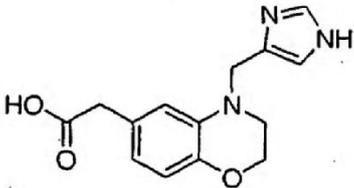
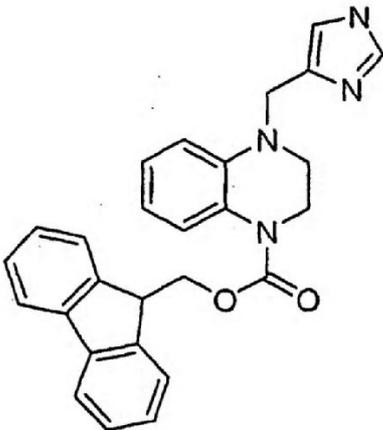
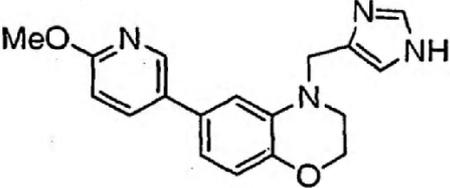
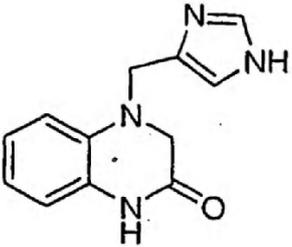
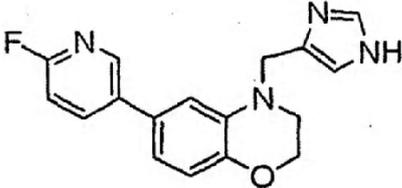
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
134		320
135		321
136		320
137 *		290
138		245
139		303

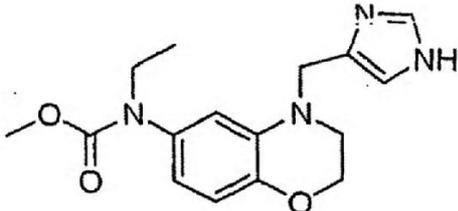
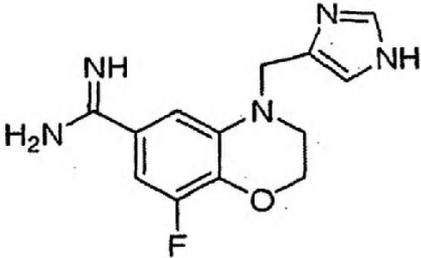
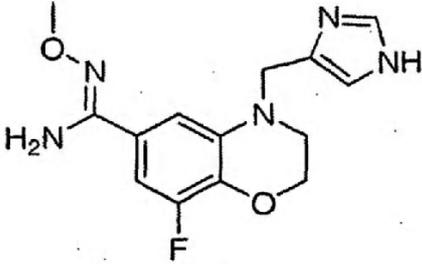
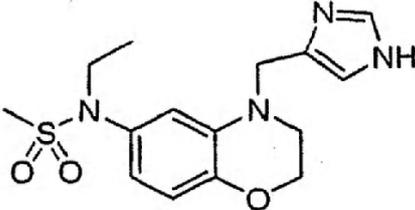
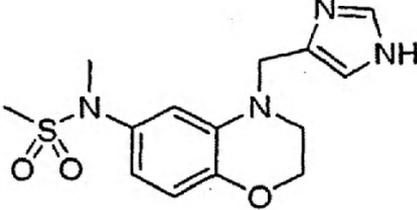
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
140		275
141		275
142		354
143		289
144		318
145		300

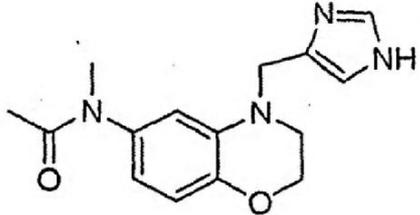
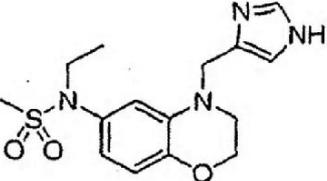
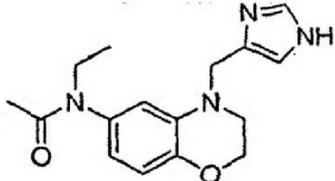
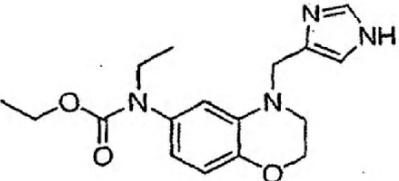
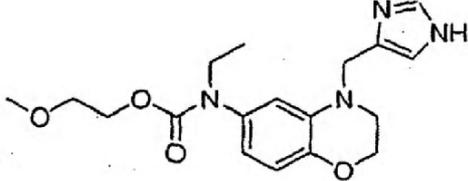
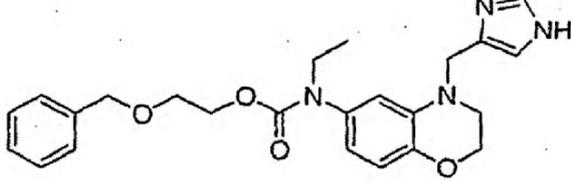
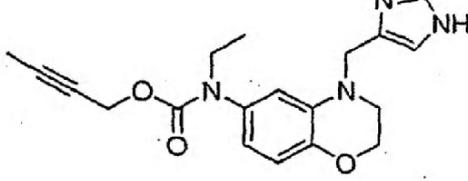
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
146		274
147 *		437
148		323
149 *		229
150		311

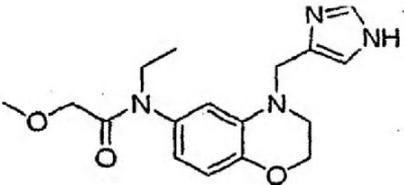
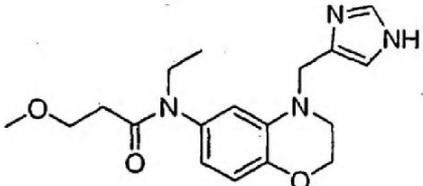
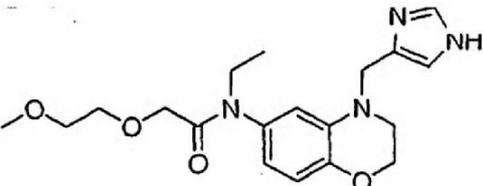
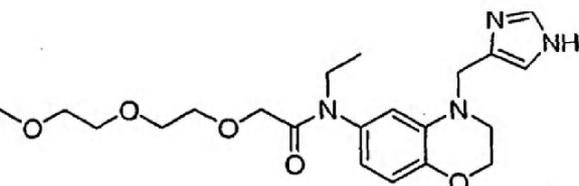
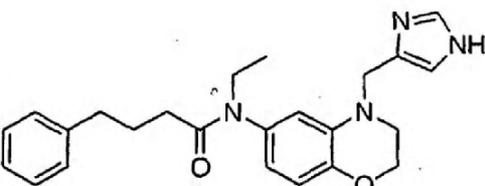
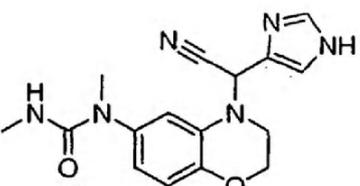
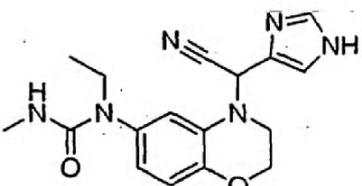
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
151		317
152		276
153		306
154		337
155		323

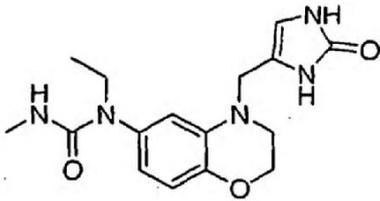
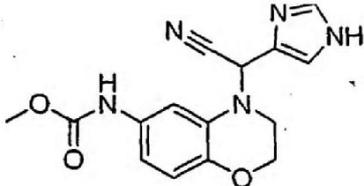
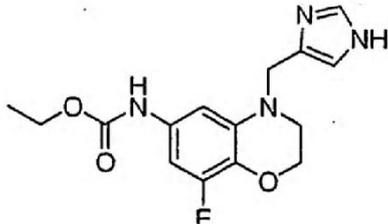
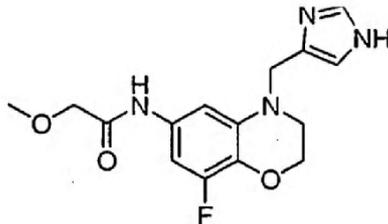
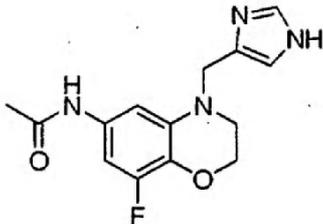
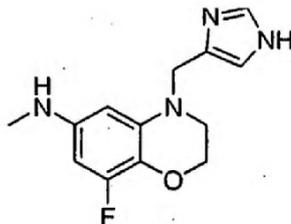
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
156		287
157		301
158		301
159		331
160		361
161		436
162		355

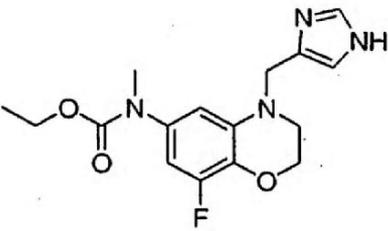
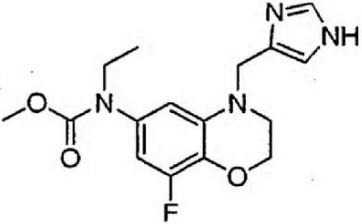
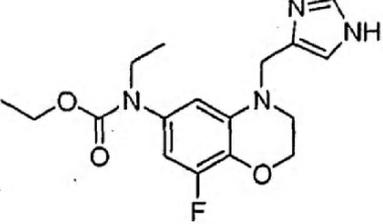
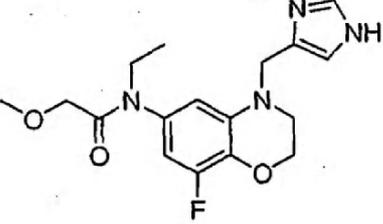
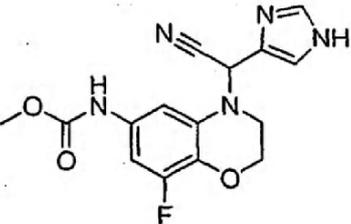
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
163		331
164		345
165		375
166		419
167		405
168		327
169		341

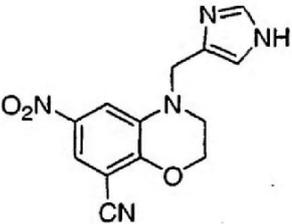
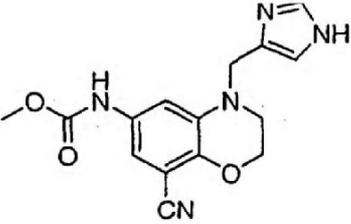
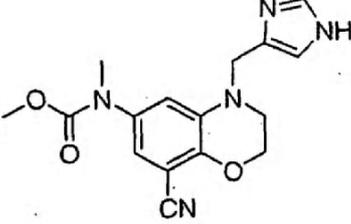
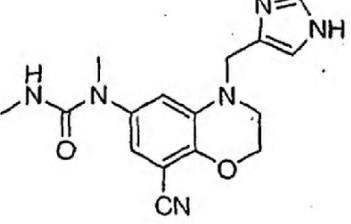
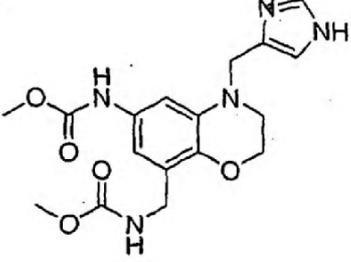
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
170		332
171		314
172		321
173		321
174		291
175		263

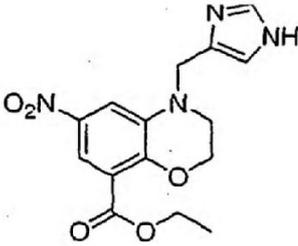
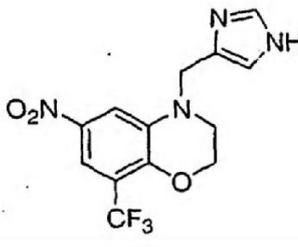
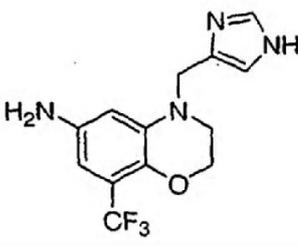
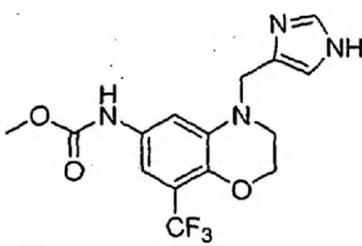
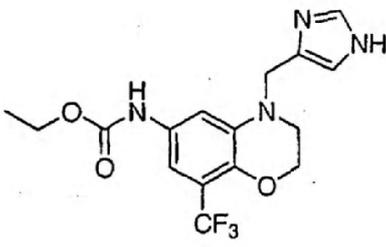
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
176		335
177		277
178		335
179		349
180		349
181		332

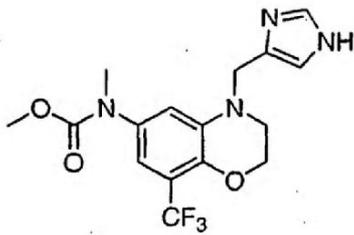
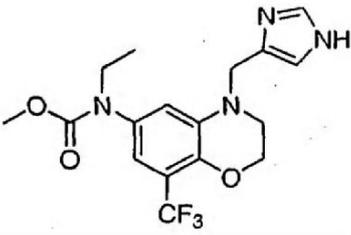
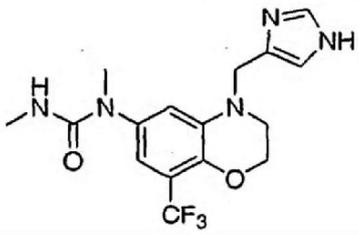
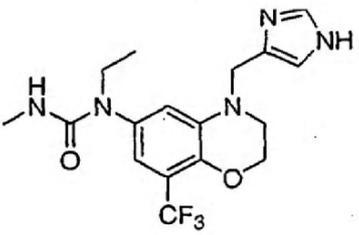
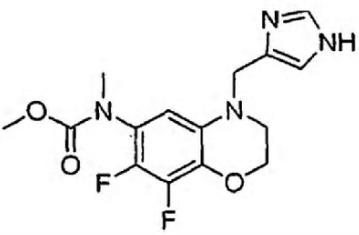
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
182		286
183		256
184		314
185		328
186		327
187		376

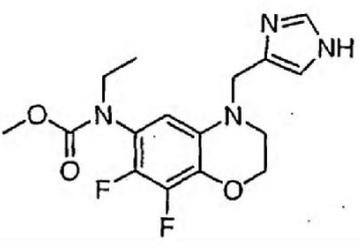
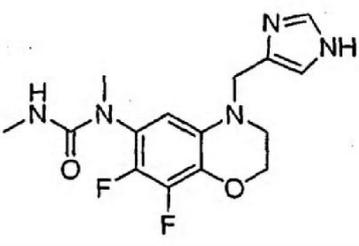
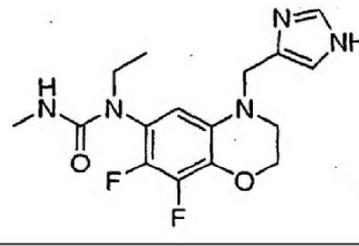
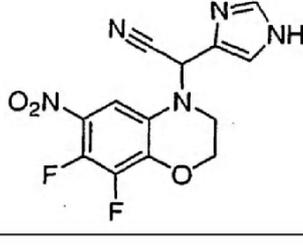
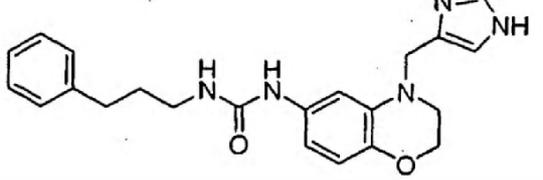
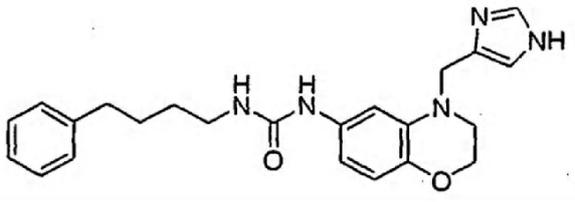
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
188		333
189		329
190		299
191		357
192		371

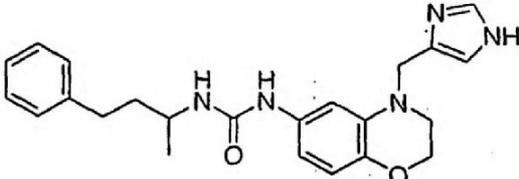
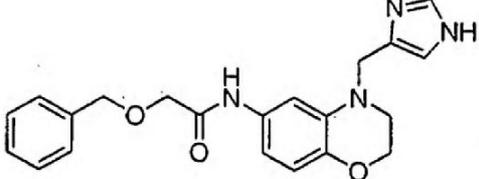
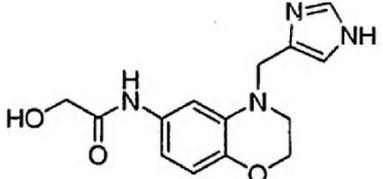
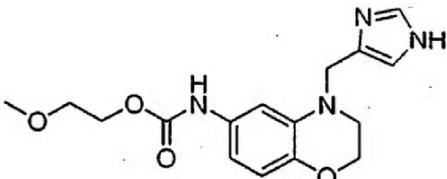
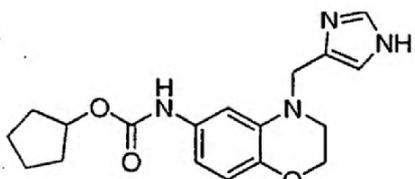
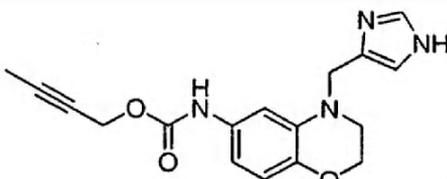
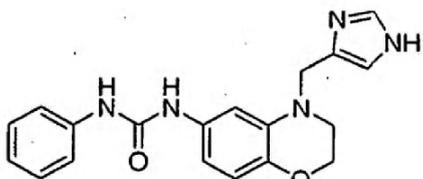
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
193		371
194		385
195		370
196		384
197		354
198		339

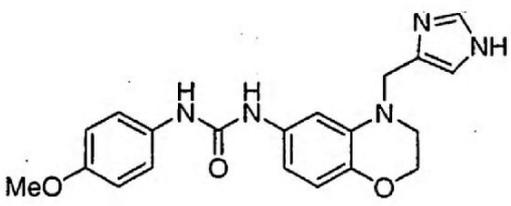
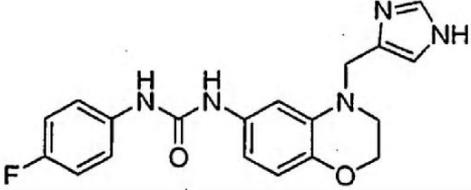
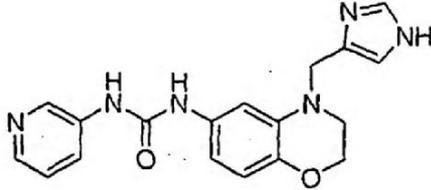
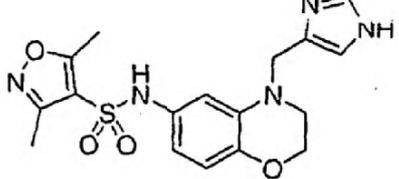
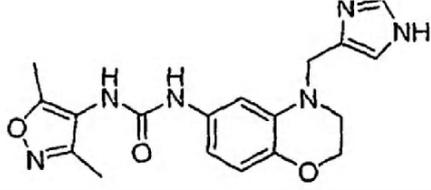
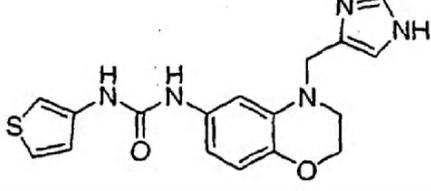
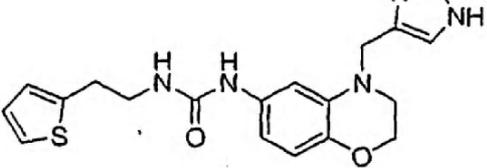
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
199		353
200		338
201		352
202		322
203		392
204		406

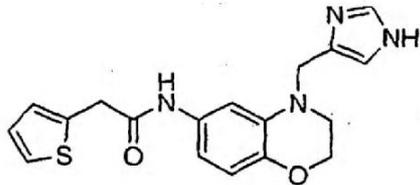
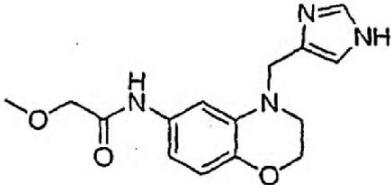
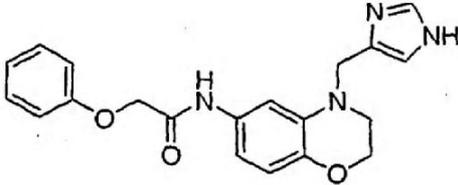
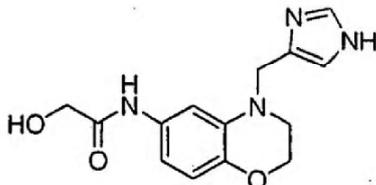
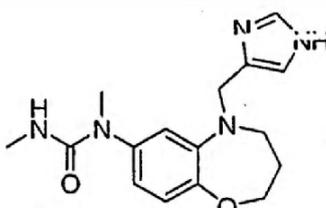
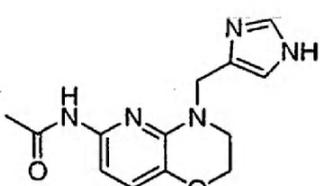
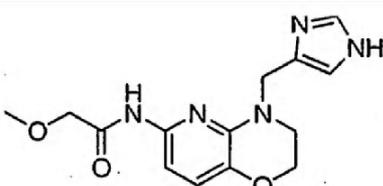
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
205		406
206		389
207		289
208		333
209		343
210		327
211		350

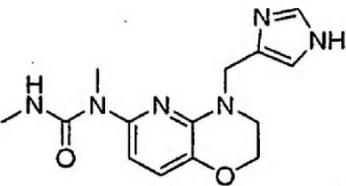
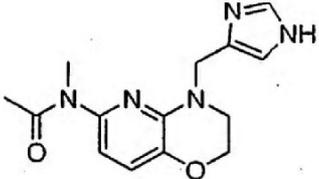
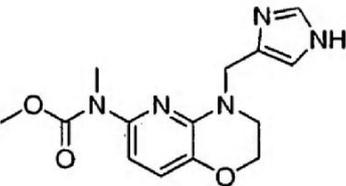
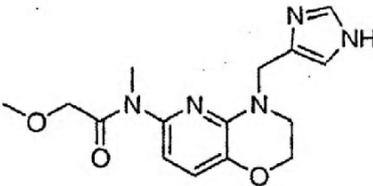
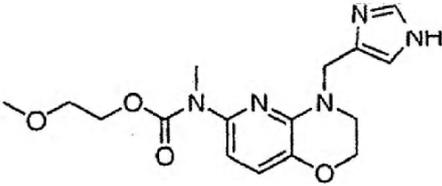
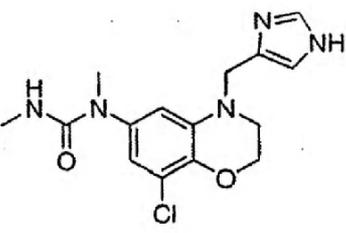
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
212		380
213		368
214		351
215		390
216		369
217		356
218		384

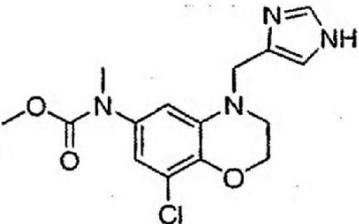
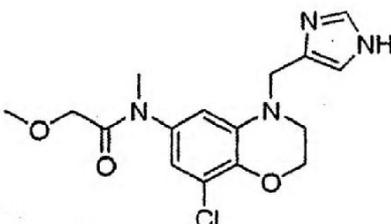
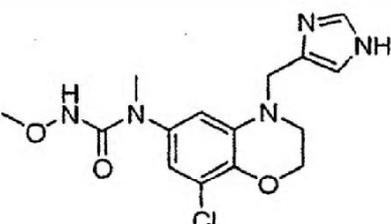
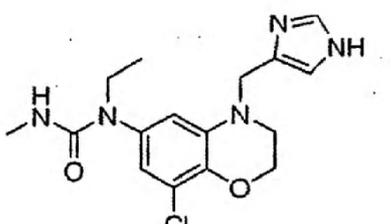
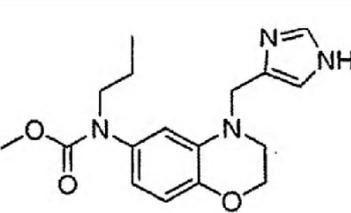
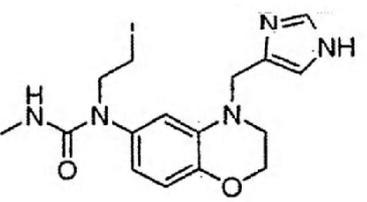
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
219		355
220		303
221		365
222		289
223		316
224 *		274
225 *		304

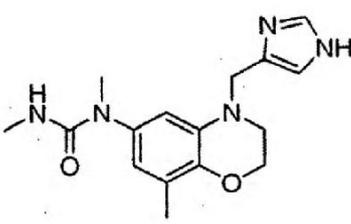
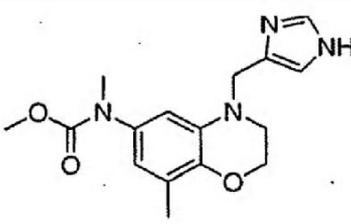
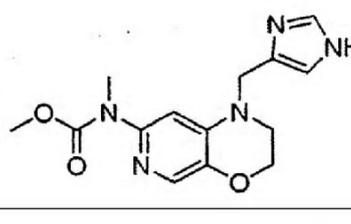
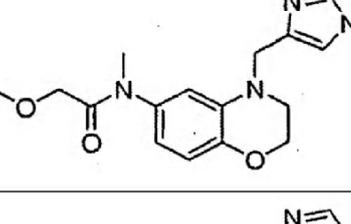
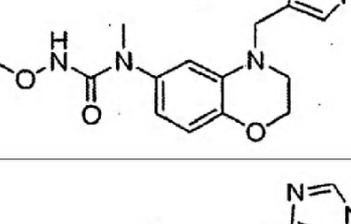
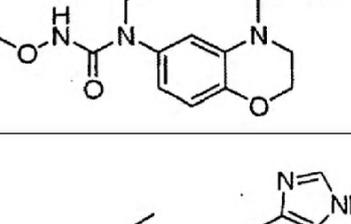
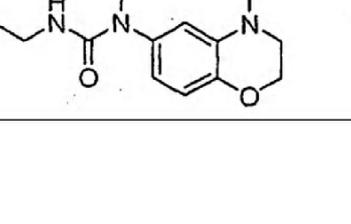
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
226		303
227		288
228		304
229 *		324
230 *		318
231 *		348
232		336

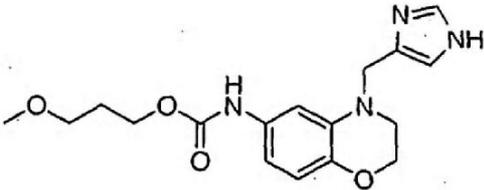
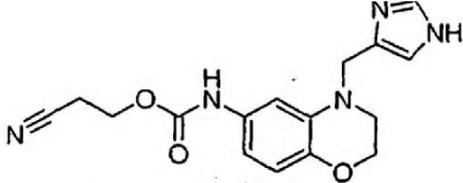
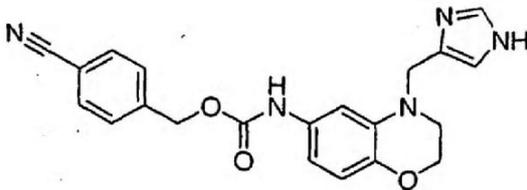
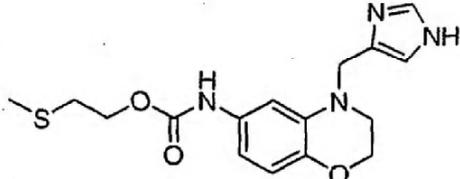
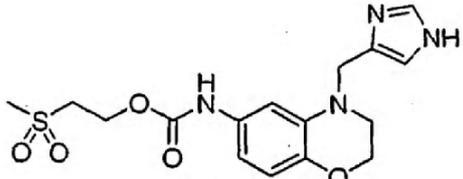
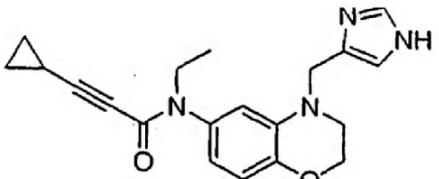
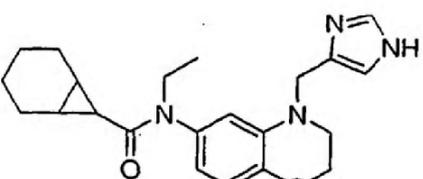
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
233	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)Cl</chem>	337
234	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)C(=O)CO</chem>	351
235	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)C(=O)N(C)OC</chem>	352
236	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)C(=O)N(C)CC</chem>	350
237	 <chem>CN(C)C(=O)OC1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)C(=O)N(C)CC</chem>	331
238	 <chem>CN(C)C(=O)N(C)C1=CC=C(C=C1N2CCN(CC2)C3=CN=CN3)C(=O)N(C)CC</chem>	330

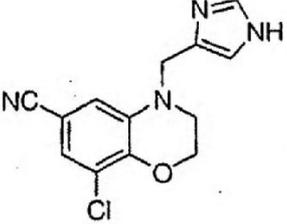
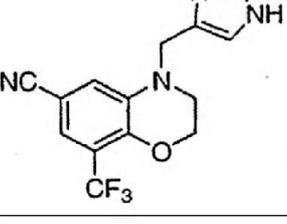
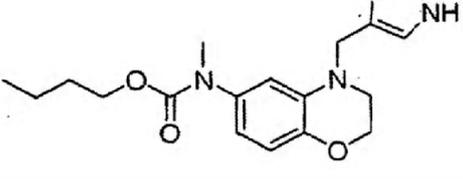
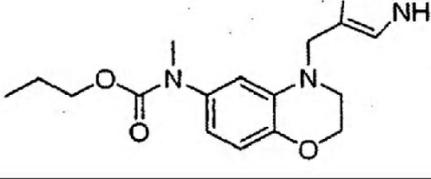
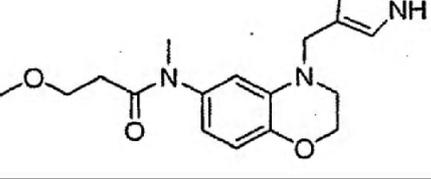
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
239		316
240		317
241*		304
242		317
243		318
244		332
245		330

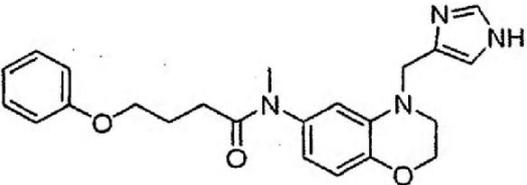
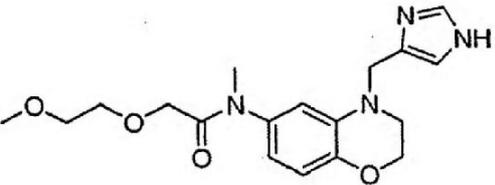
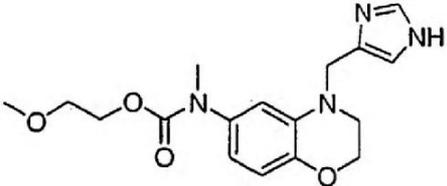
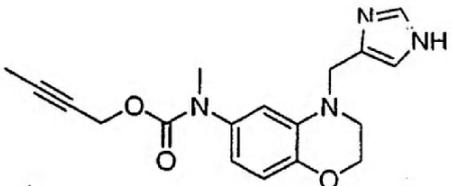
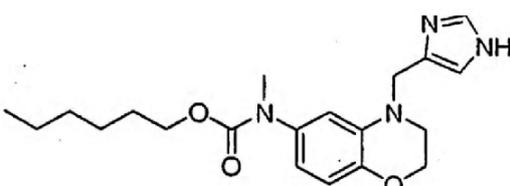
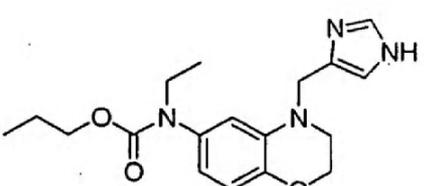
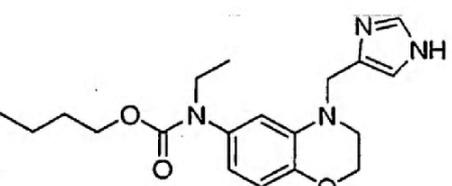
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
246		347
247		328
248		390
249		349
250		381
251		351
252		381

(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
253		275
254		277
255		309
256		345
257		331
258		331

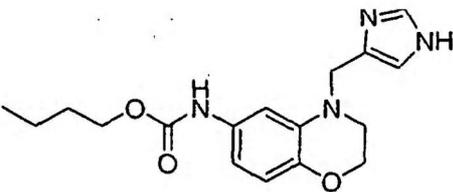
(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
259		407
260		361
261		247
262		341
263		373
264		345
265		359

(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
266	 <chem>C=CC(S(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3)C</chem>	335
267	 <chem>CC(C)CS(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3</chem>	351
268	 <chem>CC(C)CCS(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3</chem>	365
269	 <chem>CCCCCCS(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3</chem>	365
270	 <chem>CC(F)(F)FCS(=O)(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3</chem>	391
271	 <chem>CCOC(=O)Nc1ccc2c(c1)OCCN2Cn3c[nH]3</chem>	317

(continuación)

Comp	Estructura	EM (MH+)
272		331
*: no comprendido dentro del alcance de las reivindicaciones		

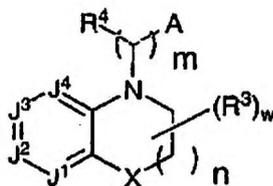
**ENSAYO:**

Los valores de eficacia de actividad del agonista ( $E_{m\acute{a}x}$ , ensayo de  $GTP\gamma S$ ) para  $\alpha 2C$  se determinaron siguiendo el procedimiento general detallado por Umland y col. ("Receptor reserve analysis of the human  $\alpha 2c$ -adrenoreceptor using [ $^{35}S$ ]  $GTP\gamma S$  and cAMP functional assays" European Journal of Pharmacology 2001, 411, 211-221). Para los propósitos de la presente invención, un compuesto se define como un agonista activo del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  si la eficacia del compuesto en el receptor  $\alpha 2C$  es  $\geq 30\%$  de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de  $GTP\gamma S$ ). Un compuesto es un agonista funcionalmente selectivo del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  frente al subtipo de receptor  $\alpha 2A$  si la eficacia del compuesto en el receptor  $\alpha 2C$  es  $\geq 30\%$  de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de  $GTP\gamma S$ ) y su eficacia en el receptor  $\alpha 2A$  es  $\geq 30\%$  de  $E_{m\acute{a}x}$  (ensayo de  $GTP\gamma S$ ).

Se evaluó que los siguientes compuestos eran agonistas activos o funcionalmente selectivos del subtipo de receptor  $\alpha 2C$  basándose en la definición previamente definida: **1, 3, 3D, 3E, 5, 6, 6E, 7, 8, 9E, 9G, 9I, 9K, 9L, 9M, 9N, 9P, 9Q, 9R, 9S, 12, 13, 14, 14B, 15, 19, 19D, 20, 21, 22, 24, 24D, 25B, 26, 26A, 26B, 27E, 28, 28D, 29, 30, 37, 38, 46, 51, 53, 54, 55, 57, 58, 114, 117, 124, 125, 129, 130, 132, 134, 135, 137, 139, 142, 144, 145, 148, 151, 152, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 167, 168, 169, 171, 178, 181, 218, 223, 231, 232, 235, 236, 238, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249 y 250.**

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural:

**Fórmula I**

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, en la que:
- A es imidazolilo y está sustituido con al menos un  $R^5$ ;
- X es  $-O-$  o  $-S(O)_p-$ ;
- $J^1$ ,  $J^2$ ,  $J^3$  y  $J^4$  son independientemente  $-C(R^2)-$ ,
- 10  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H,  $-OH$ , halo,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-(CH_2)_qYR^7$ ,  $-(CH_2)_qNR^7YR^7$ ,  $-(CH_2)_qOYR^7$ ,  $-(CH_2)_qON=CR^7R^7$ ,  $-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ ,  $-P(=O)(NR^7R^7)_2$ ,  $-P(=O)R^8_2$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y heterociclilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ ;
- 15 Y se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace,  $-C(=O)-$ ,  $-C(=O)NR^7-$ ,  $C(=O)O-$ ,  $-C(=NR^7)-$ ,  $-C(=NOR^7)-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7-$ ,  $-C(=NR^7)NR^7O-$ ,  $-S(O)_p-$ ,  $SO_2NR^7-$  y  $-C(S)NR^7-$ ;
- 20  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y  $(=O)$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ , con la condición de que cuando n es 3 ó 4, no más de 2 de los grupos  $R^3$  puedan ser  $(=O)$ ;
- 25  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y CN y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ ;
- 30  $R^5$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$ ,  $-SR^7$ , y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^7R^7$  y  $-SR^7$ ,

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup> y -SR<sup>7</sup> y -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>7</sup>, -C(=O)NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> y -SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>;

5

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

10

R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>; o

15

R<sup>7</sup> y R<sup>7</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterociclilo, heterociclenilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros que tiene, además del átomo N, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N, -N(R<sup>9</sup>)- y S, en el que dichos anillos están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 restos R<sup>5</sup> seleccionados independientemente,

20

R<sup>8</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

25

R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, -C(O)-R<sup>10</sup>, -C(O)-OR<sup>10</sup> y -S(O)<sub>p</sub>-OR<sup>10</sup> y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

y

30

R<sup>10</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con al menos uno de los sustituyentes halo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub> y -SR<sup>11</sup>;

35

R<sup>11</sup> es un resto seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo;

m es 1-5;

n es 1-3;

p es 0-2;

q es 0-6; y

w es 0-4;

5 en la que:

alquilo significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena;

10 alquinilo significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena

arilo significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de 6 a 14 átomos de carbono;

15 heteroarilo significa un sistema de anillos aromático, monocíclico o multicíclico, que comprende de 5 a 14 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación;

aralquilo o arilalquilo significa un grupo aril-alquil- en el que el arilo y el alquilo son como se han descrito previamente en el que el enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo;

20 alquilarilo significa un grupo alquil-aril- en el que el alquilo y el arilo son como se han descrito previamente, en el que el enlace con el resto parental se realiza a través del arilo;

cicloalquilo significa un sistema de anillos no aromático, mono- o multicíclico, que comprende de 3 a 10 átomos de carbono;

25 halógeno y halo significan flúor, cloro, bromo o yodo;

heterociclilo significa un sistema de anillos no aromático, saturado, monocíclico o multicíclico, que comprende de 3 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos del sistema de anillos es un elemento distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación, y no hay átomos de oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en el sistema de anillos;

30 heteroaralquilo significa un grupo heteroaril-alquil- en el que el heteroarilo y el alquilo son como se han descrito previamente, en el que el enlace con el resto parental se realiza a través del alquilo;

35 heterociclilalquilo significa un grupo heterociclil-alquilo en el que el heterociclilo y el alquilo son como se han descrito previamente, en el que el enlace con el resto

parental se realiza a través del grupo alquilo;

alcoxi significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente, en el que el enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter; y

5 ariloxi significa un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente, en el que el enlace con el resto parental se realiza a través del oxígeno del éter.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en la que:

10  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^6$ ;

15  $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterocicilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un  $R^5$ ;

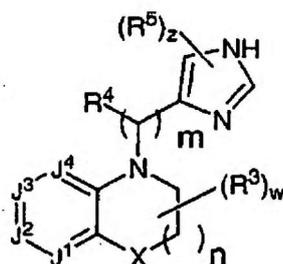
m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2; y

20 q es 0-3.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X es -O-,

4. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural:



Fórmula III

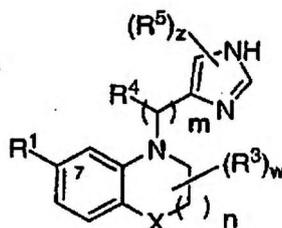
25 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, en el que:  
 $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquenoiloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo,

heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>; y

z es 0-3.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural:



Fórmula IV

- o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, en la que:

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sup>7</sup>YR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OYR<sup>7</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>ON=CR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>, -P(=O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>7</sup>), -P(=O)(NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)R<sup>8</sup><sub>2</sub>, y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>;

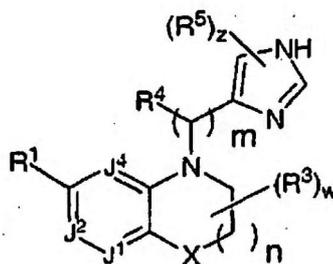
R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alquenoilo, alquenoilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, arilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>; y

z es 0-3.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que X es -O-, n es 1, m es 1 y R<sup>4</sup> es H.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por la fórmula estructural:



Fórmula V

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de dicho compuesto, en la que:

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sup>7</sup>, - $(CH_2)_qYR^7$ , - $(CH_2)_qNR^7YR^7$ , - $(CH_2)_qOYR^7$ , - $(CH_2)_qON=CR^7R^7$ , -P(=O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>7</sup>), -P(=O)(NR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)R<sup>8</sup><sub>2</sub>, y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>;

$R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>;

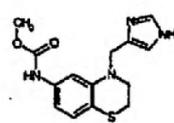
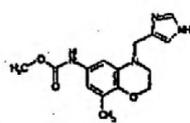
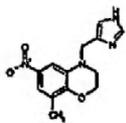
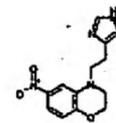
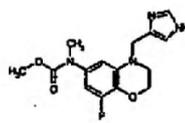
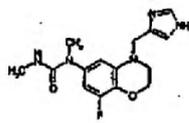
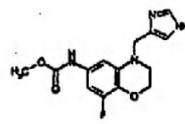
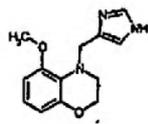
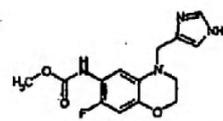
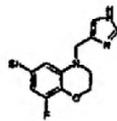
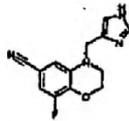
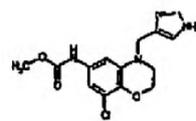
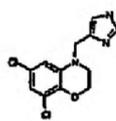
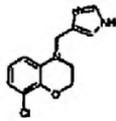
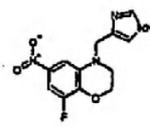
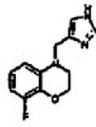
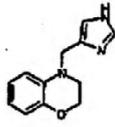
$R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H y grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alqueniloxi, alquinilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo y heterociclilalquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R<sup>5</sup>; y

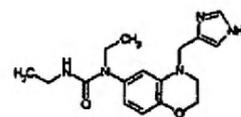
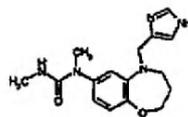
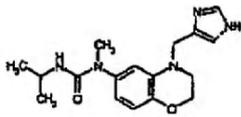
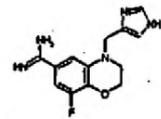
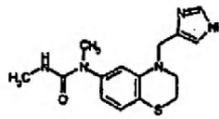
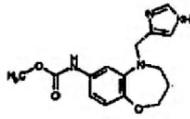
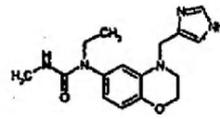
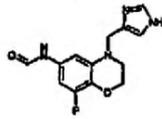
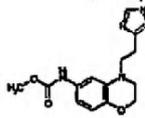
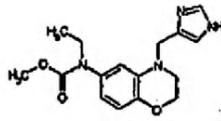
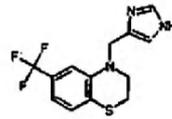
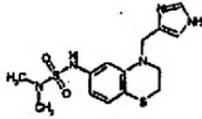
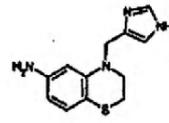
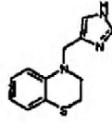
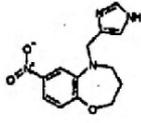
z es 0-3.

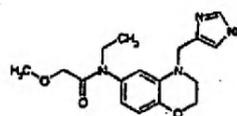
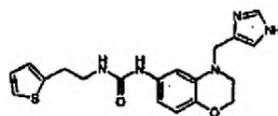
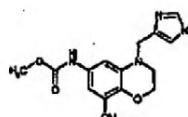
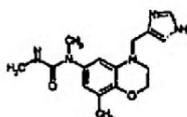
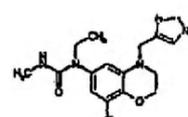
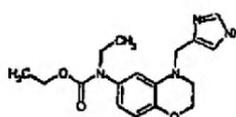
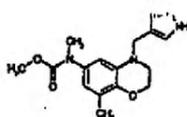
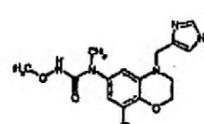
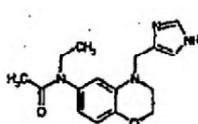
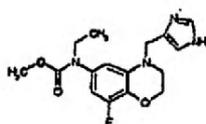
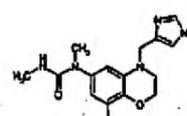
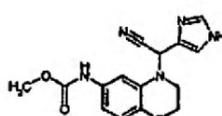
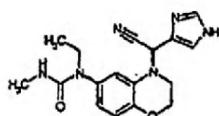
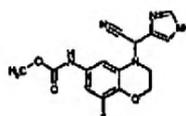
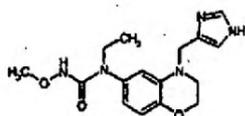
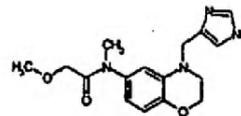
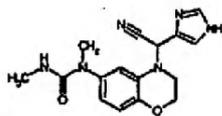
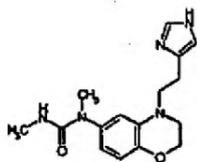
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que X es O, n es 1, m es 1 y R<sup>4</sup> es H.

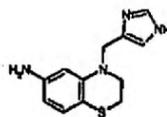
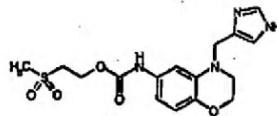
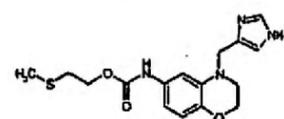
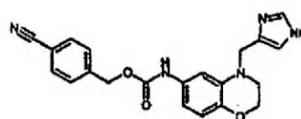
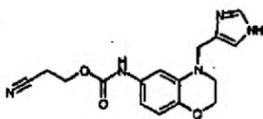
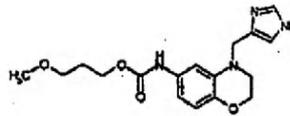
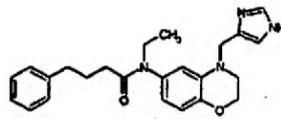
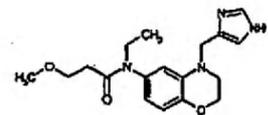
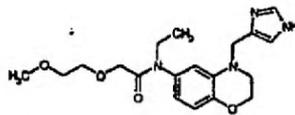
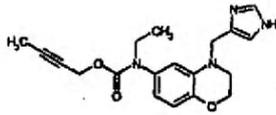
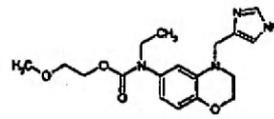
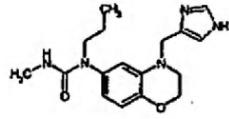
9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en - $(CH_2)_qYR^7$ , - $(CH_2)_qNR^7YR^7$ , - $(CH_2)_qOYR^7$  y - $(CH_2)_qON=CR^7R^7$ .

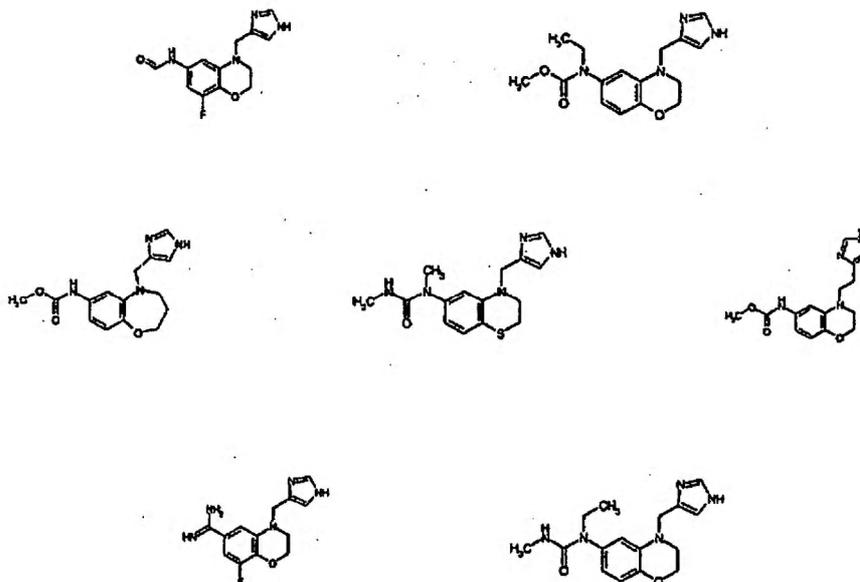
10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:











o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en esteroides antiinflamatorios, inhibidores de PDE-4, agentes anti-muscarínicos, cromolina sódica, antagonistas del receptor  $H_1$ , agonistas de  $5-HT_1$ , AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas del receptor de angiotensina II,  $\beta$ -bloqueantes,  $\beta$ -agonistas, antagonistas de leucotrieno, diuréticos, antagonistas de aldosterona, agentes ionotrópicos,

péptidos natriuréticos, agentes de tratamiento del dolor, agentes antiansiedad, agentes antimigrañas y agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones cardíacas, trastornos picóticos y glaucoma.

5 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que dichos agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en esteroides, inhibidores de PDE-4, agentes anti-muscarínicos, cromolina sódica, antagonistas del receptor  $H_1$ , agonistas de  $5-HT_1$ , AINE, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas del receptor de angiotensina II,  $\beta$ -bloqueantes,  $\beta$ -agonistas, antagonistas de leucotrieno, 10 diuréticos, antagonistas de aldosterona, agentes ionotrópicos, péptidos natriuréticos, agentes de tratamiento del dolor, agentes antiansiedad, agentes antimigrañas y agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones cardíacas, trastornos picóticos y glaucoma.

15 17. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para estimular selectivamente los receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$  en una célula.

18. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar una o más afecciones asociadas con receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$ .

20 19. El uso de la reivindicación 18, en el que n es 1 y X es -O-.

20. El uso de la reivindicación 18, en el que cada uno de  $J^1$ - $J^4$  es -C(H)-, n es 1 y X es -O-.

25 21. El uso de la reivindicación 18, en el que n es 1 y X es -S(O)<sub>p</sub>-.

22. Uso de un compuesto de la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento para tratar una o más afecciones asociadas con receptores adrenérgicos  $\alpha_2C$ .

30 23. El uso de la reivindicación 18, en el que las afecciones se seleccionan entre el grupo que consiste en rinitis alérgica, congestión, dolor, diarrea, glaucoma, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia cardíaca, trastornos maníacos, depresión, ansiedad, migrañas, incontinencia urinaria inducida por estrés, daño neuronal por isquemia y esquizofrenia.

35 24. El uso de la reivindicación 18, en el que las afecciones se seleccionan entre el grupo que consiste en rinitis alérgica, congestión, dolor, diarrea, glaucoma, insuficiencia cardíaca

congestiva, isquemia cardiaca, trastornos maníacos, depresión, ansiedad y esquizofrenia.

25. El uso de la reivindicación 23, en el que la afección es congestión.

5 26. El uso de la reivindicación 24, en el que la afección es congestión.

27. El uso de la reivindicación 25, en el que la congestión está asociada con rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa, sinusitis, rinosinusitis aguda o rinosinusitis crónica.

10

28. El uso de la reivindicación 25, en el que la congestión está provocada por pólipos o está inducida viralmente.

15

29. El uso de la reivindicación 26, en el que la congestión está asociada con rinitis alérgica perenne, rinitis alérgica estacional, rinitis no alérgica, rinitis vasomotora, rinitis medicamentosa, sinusitis, rinosinusitis aguda o rinosinusitis crónica.

20

30. El uso de la reivindicación 26, en el que la congestión está provocada por pólipos o está inducida viralmente.

31. El uso de la reivindicación 23, en el que la afección es dolor.

32. El uso de la reivindicación 31, en el que el dolor está asociado con neuropatía, inflamación, artritis o diabetes.

25

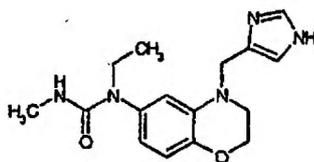
33. El uso de la reivindicación 20, en el que la afección es dolor.

34. El uso de la reivindicación 33, en el que el dolor está asociado con neuropatía, inflamación, artritis o diabetes.

30

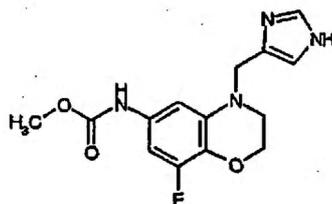
35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 que es una preparación en forma sólida.

36. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

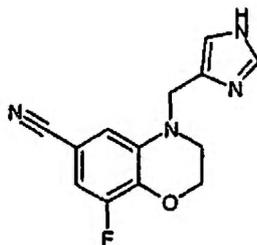
37. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



5

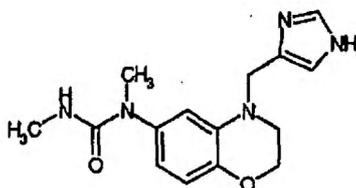
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

38. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

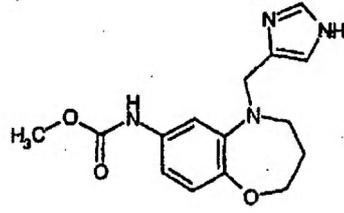
39. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

40. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.