



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 268 093**

(51) Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02772249 .5**

(86) Fecha de presentación : **30.08.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1427730**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

(54) Título: **Nuevas dihidropteridinonas, procedimiento para su preparación y su uso como medicamentos.**

(30) Prioridad: **04.09.2001 DE 101 43 272**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

(73) Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es: **Hoffmann, Matthias;**
Grauert, Matthias;
Breitfelder, Steffen;
Eickmeier, Christian;
Pohl, Gerald;
Lehmann-Lintz, Thorsten;
Redemann, Norbert;
Schnapp, Gisela;
Steegmaier, Martin;
Bauer, Eckhart y
Quant, Jens, Jürgen

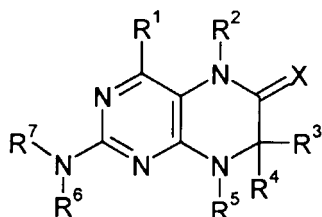
(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas dihidropteridinonas, procedimiento para su preparación y su uso como medicamentos.

El presente invento se refiere a nuevas dihidro-pteridinonas de la fórmula general (I)



teniendo los radicales X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ los significados mencionados en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, a sus isómeros,

a procedimientos para la preparación de estas dihidro-pteridinonas

así como a su utilización como medicamentos.

Antecedentes del invento

Ciertos derivados de pteridinona se conocen por el estado de la técnica como sustancias activas con efecto antiproliferativo. El documento de solicitud de patente internacional WO 01/019825 describe la utilización de derivados de pteridinona para el tratamiento de enfermedades causadas por tumores y virus.

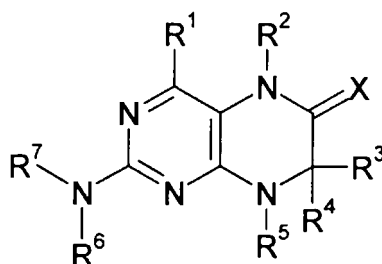
La resistencia desarrollada por muchos tipos de tumores exige el desarrollo de nuevos medicamentos destinados a reprimir tumores.

Es la misión del presente invento poner a disposición nuevos compuestos con efecto antiinflamatorio y antiproliferativo.

Descripción detallada del invento

Sorprendentemente, se encontró que los compuestos de la fórmula general (I), en los que los radicales X y R¹ hasta R⁷ tienen los significados seguidamente mencionados, actúan como agentes inhibidores de específicas cinasas del ciclo celular. Por consiguiente, los compuestos conformes al invento se pueden utilizar por ejemplo para el tratamiento de enfermedades, que están en conexión con la actividad de específicas cinasas del ciclo celular y se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

El presente invento se refiere por lo tanto a compuestos de la fórmula general (I)



(I)

en los que

R¹ significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH₂, XH, halógeno y un grupo alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

R² significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO, XH, -X-alquilo C₁-C₂ y un grupo alquilo C₁-C₃ eventualmente sustituido,

ES 2 268 093 T3

R^3 y R^4 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , *heterocicloalquilo* C_3-C_8 , -X-arilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquilo, -X-heterocicloalquilo, -NR⁸-arilo, -NR⁸-heteroarilo, -NR⁸-cicloalquilo, y -NR⁸-heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, COXR⁸, CON(R⁸)₂, COR⁸ y XR⁸, o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^5 significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 significan en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^6 significa arilo o heteroarilo, eventualmente sustituido,

R^7 significa hidrógeno o -CO-X-alquilo C_1-C_4 , y

los X en cada caso independientemente unos de otros, significan O ó S,

los R⁸ en cada caso independientemente unos de otros, significan hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 y fenilo,

eventualmente sustituidos, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en los que

X y R⁶ presentan los significados indicados, y

R^1 significa hidrógeno,

R^2 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos CHO, OH y CH₃,

R^3 , R^4 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquilo C_2-C_5 ,

R^5 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 y cicloalqueno C_3-C_6 eventualmente sustituidos, o

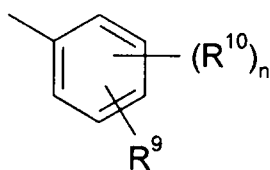
R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 significan en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, y

R^7 significa hidrógeno, eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula (I), en los que

R^1 -R⁵, R⁷, R⁸ y X presentan los significados indicados y

R^6 significa un radical de la fórmula general



en el que

n significa 1, 2, 3 ó 4,

R⁹ significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -CONH-alqueno C₁-C₁₀, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o

5 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquil C₁-C₆-Q¹, -CONR⁸-alquil C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alqueno C₂-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q², halógeno, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -CONR⁸O-alquil C₁-C₁₀-Q¹ y -CONR⁸OQ²,

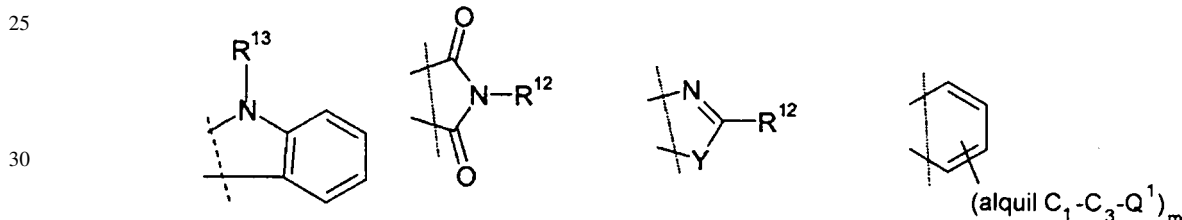
10 Q¹ significa hidrógeno, -NHCOR⁸, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos -NH-arilo, -NH-heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₈ y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos,

Q² significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo C₃-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ y alquil C₁-C₄-cicloalquilo C₃-C₈, eventualmente sustituidos,

15 los R¹⁰ iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ y alquino C₂-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -O-alquino C₂-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente sustituidos, o

20 un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ y halógeno, o

radicales R⁹ y R¹⁰ contiguos significan en común un puente de la fórmula general



35 Y significa O, S ó NR¹¹,

m significa 0, 1 ó 2,

R¹¹ significa hidrógeno o alquilo C₁-C₂, y

40 R¹² significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil C₁-C₃-fenilo, alquil C₁-C₃-piridilo, alquil C₁-C₃-pirazinilo, alquil C₁-C₃-pirimidinilo y alquil C₁-C₃-piridazinilo,

45 R¹³ significa alquilo C₁-C₆

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

50 En particular, son preferidos los compuestos de la fórmula (I), en los que

R³-R⁶, R⁸ y X presentan los significados indicados y

R¹ significa hidrógeno,

55 R² significa CH₃, y

R⁷ significa hidrógeno,

60 eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Un objeto adicional del invento lo constituyen compuestos de la fórmula (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para su utilización como medicamentos.

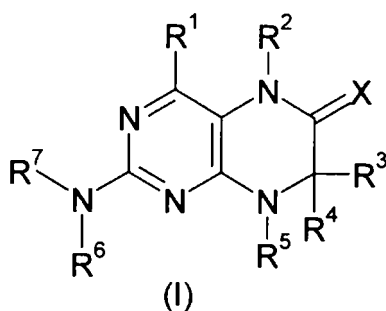
65 Conforme al invento tienen una importancia especial los compuestos de la fórmula (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para su utilización como medicamentos con un efecto antiproliferativo.

Un objeto adicional del invento lo constituye la utilización de un compuesto de la fórmula (I), en el que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

5 Un objeto adicional del invento lo constituye un método para el tratamiento y/o la prevención del cáncer, de infecciones, así como de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, caracterizado porque a un paciente se le administra una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), en el que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados.

10 Un objeto adicional del invento lo constituyen formulaciones farmacéuticas, que como sustancia activa contienen uno o varios compuestos de la fórmula general (I), en los que X y R¹-R⁷ presentan los significados indicados, o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

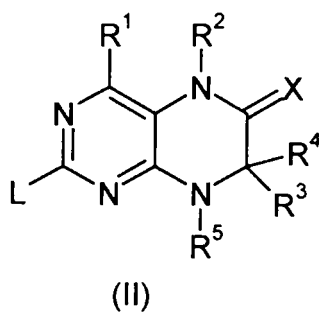
15 Un objeto adicional del invento lo constituye un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I),



30 en el que

R¹-R⁷ y X presentan los significados precedentemente mencionados,

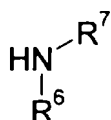
35 caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)



50 en el que

R¹-R⁵ y X presentan los significados precedentemente mencionados y L es un grupo lábil,

se hace reaccionar con un compuesto eventualmente sustituido de la fórmula general (III)

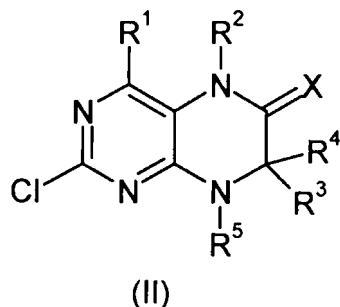


(III)

en la que

R^6 y R^7 presentan los significados precedentemente mencionados.

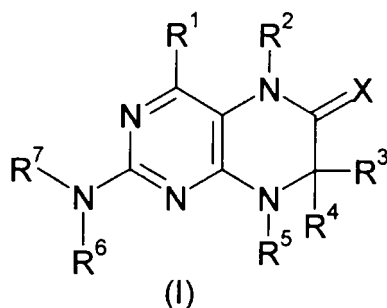
Un objeto adicional del invento lo constituye un compuesto de la fórmula (II),



en el que

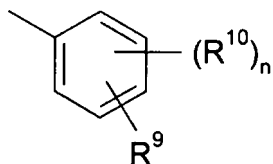
R^1 - R^5 y X presentan los significados precedentemente mencionados. Los compuestos de la fórmula (II) constituyen importantes productos intermedios para la preparación de los compuestos conformes al invento de la fórmula (I).

Un objeto adicional del invento lo constituye un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),



en el que

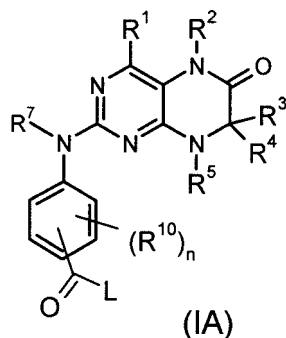
R^6 significa un radical de la fórmula general,



R^9 significa un radical -CONH-alkileno C_1 - C_{10} eventualmente sustituido o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -CONR⁸-alquil C_1 - C_{10} -Q¹, -CONR⁸-alquenil C_2 - C_{10} -Q¹, -CONR⁸-Q² y -COOR⁸, y

R^1 - R^5 , R^7 , R^{10} , n y X presentan los significados precedentemente mencionados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula (IA)



en el que

R^1 hasta R^5 , R^7 y R^{10} presentan los significados precedentemente mencionados y

L significa un grupo lábil,

se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria para formar la correspondiente amida, o con un alcohol para formar el correspondiente éster.

En calidad de grupos alquilo así como de grupos alquilo, que son parte constituyente de otros radicales, se mencionan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 1 a 10 átomos de carbono, de modo preferido 1-6, de modo especialmente preferido 1-4 átomos de carbono,

por ejemplo se mencionan: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Siempre y cuando que no se mencione otra cosa distinta, por las denominaciones propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo precedentemente mencionadas se abarcan todas las formas isómeras posibles. Por ejemplo, la denominación propilo abarca los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo abarca n-butilo, iso-butilo, sec.-butilo y terc.-butilo, la denominación pentilo abarca iso-pentilo, neopentilo, etc.

En los grupos alquilo precedentemente mencionados, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes fluoro y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro. Eventualmente también pueden estar reemplazados todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo.

Asimismo, en los grupos alquilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por ejemplo con un radical eventualmente sustituido, que se selecciona entre el conjunto que consta de CN, OCOCH_3 , arilo, de modo preferido fenilo, heteroarilo, de modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, heterocicloalquilo saturado o insaturado, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, un radical amino, de modo preferido metil-amino, bencil-amino, fenil-amino o heteroaril-amino, sistemas anulares bicíclicos saturados o insaturados, de modo preferido bencimidazolilo y cicloalquilo, de modo preferido ciclohexilo o ciclopropilo.

Como puentes de alquilo, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta, se señalan grupos alquilo ramificados y sin ramificar con 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo puentes de propileno, isopropileno, n-butileno, iso-butileno, sec.-butileno y terc.-butileno. Se prefieren especialmente los puentes de propileno y butileno. En los mencionados puentes de alquilo eventualmente de 1 a 2 átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos, seleccionados entre el conjunto formado por oxígeno, nitrógeno o azufre.

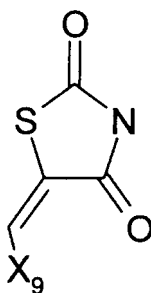
Como grupos alqueno (también si son parte constituyente de otros radicales) se señalan grupos alqueno ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, de modo preferido 2-6 átomos de carbono, de modo especialmente preferido 2-3 átomos de carbono, siempre y cuando que éstos tengan por lo menos un doble enlace. Por ejemplo se mencionan: etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, etc. Siempre y cuando que no se mencione otra cosa distinta, por las denominaciones propenilo, butenilo, etc., precedentemente mencionadas se abarcan todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación de butileno abarca n-butenilo, 1-metil-propenilo, 2-metil-propenilo, 1,1-dimetil-etenilo, 1,2-dimetil-etenilo, etc.

En los grupos alqueno precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alqueno pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes fluoro y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro. Pueden estar reemplazados eventualmente también todos los átomos de hidrógeno del grupo alqueno.

Como grupos alquinilo (también si son parte constituyente de otros radicales) se designan grupos alquinilo ramificados y sin ramificar con 2 a 10 átomos de carbono, siempre y cuando que tengan por lo menos un enlace triple, por ejemplo etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc., de modo preferido etinilo o propinilo.

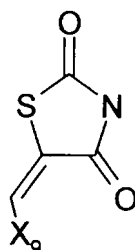
En los grupos alquinilo precedentemente mencionados, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, eventualmente uno o varios átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por otros radicales. Por ejemplo, estos grupos alquilo pueden estar sustituidos con los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren los sustituyentes flúor y cloro. Es especialmente preferido el sustituyente cloro. Pueden estar reemplazados eventualmente también todos los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo.

El concepto de arilo representa un sistema anular aromático con 6 a 14 átomos de carbono, de modo preferido 6 ó 10 átomos de carbono, de modo preferido fenilo, que, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, puede llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente mencionados: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo, de modo preferido flúor o cloro, alquilo C₁-C₁₀, de modo preferido alquilo C₁-C₅, de modo preferido alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, de modo preferido -O-metilo ó -O-etilo, -N-metil-tetrahidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, de modo preferido -COOCH₂CH₃, -COO-C(CH₃)₃ ó -COOCH₃, -CONH₂, -CONH-alquilo C₁-C₁₀, pudiendo este alquilo estar sustituido eventualmente de modo adicional, -CONH-cicloalquilo C₃-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-ciclopentilo eventualmente sustituido, -CONH-heterocicloalquilo eventualmente sustituido, de modo preferido piperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, -CONH-heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-piridilo eventualmente sustituido, -CONH-arilo eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-fenilo eventualmente sustituido, -CONMe-alquilo C₁-C₃, pudiendo este alquilo estar eventualmente sustituido de modo adicional, de modo preferido -CONMeCH₂-piridilo, bencimidazol o un radical de la fórmula



Como anillos de heteroarilo mono- o bi-cíclicos de 5-10 miembros, en los que hasta tres átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos seleccionados entre el conjunto formado por oxígeno, nitrógeno o azufre, se mencionan por ejemplo furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, oxazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, pudiendo cada uno de los heterociclos precedentemente mencionados estar eventualmente condensado además con un anillo de benceno, de modo preferido bencimidazol, y pudiendo estos heterociclos, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta, llevar por ejemplo uno o varios de los sustituyentes seguidamente mencionados: OH, NO₂, CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, de modo preferido flúor o cloro, alquilo C₁-C₁₀, de modo más preferido alquilo C₁-C₅, de modo aún más preferido alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido metilo o etilo, -O-alquilo C₁-C₃, de modo preferido -O-metilo ó -O-etilo, -metil-N-tetrahidro-oxazinilo, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, de modo preferido -COO-C(CH₃)₃ ó -COOCH₃, -CONH₂, fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido piridilo o pirazinilo eventualmente sustituido,

-CONH-alquilo C₁-C₁₀, pudiendo este alquilo a su vez estar eventualmente sustituido, -CONH-cicloalquilo C₃-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-ciclopentilo eventualmente sustituido, -CONH-heteroarilo eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-piridilo eventualmente sustituido, -CONH-arilo eventualmente sustituido, de modo preferido -CONH-fenilo eventualmente sustituido, -CONMe-alquilo C₁-C₃, pudiendo este alquilo a su vez estar eventualmente sustituido, de modo preferido -CONMeCH₂-piridilo, bencimidazol o un radical de la fórmula



Como radicales cicloalquilo se señalan radicales cicloalquilo saturados o insaturados con 3 - 8 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo, de modo preferido ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo cada uno de los radicales cicloalquilo precedentemente mencionados llevar eventualmente de modo adicional uno o varios sustituyentes, de modo preferido =O, o estar condensado con un anillo de benceno.

"=O" significa un átomo de oxígeno unido a través de un doble enlace.

Como radicales heterocicloalquilo, siempre y cuando que no se describa otra cosa distinta en las definiciones, se mencionan heterociclos saturados o insaturados de 5, 6 ó 7 miembros, que como heteroátomos pueden contener nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo tetrahidrofurano, tetrahidrofuranona, γ -butirolactona, α -pirano, γ -pirano, dioxolano, tetrahidropirano, dioxano, dihidro-tiofeno, tiolano, ditiolano, pirrolina, pirrolidina, pirazolina, piridazolina, imidazolina, imidazolidina, tetrazol, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, triazina, tetrazina, morfolina, tiomorfolina, diazepano, oxazina, tetrahidro-oxazinilo, isotiazol, pirazolidina, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, pudiendo el heterociclo estar eventualmente sustituido.

Como halógeno se señalan en términos generales fluoro, cloro, bromo o yodo.

Como grupo lábil L se señala, de igual o diferente modo, un grupo lábil tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, metano-sulfonilo, trifluorometano-sulfonilo o p-tolueno-sulfonilo, de modo preferido cloro.

Los compuestos conformes al invento se pueden presentar en forma de los isómeros ópticos individuales, de mezclas de los enantiómeros individuales, diastereoisómeros o racematos, en forma de los tautómeros, así como en forma de las bases libres o de las correspondientes sales por adición de ácidos con ácidos farmacológicamente inocuos - tales como por ejemplo sales por adición de ácidos con hidrácidos halogenados, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos tales como por ejemplo ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metano-sulfónico.

El sustituyente R^1 puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH_2 , XH , de modo preferido OH, halógeno, de modo preferido fluoro o cloro y un grupo alquilo C_1 - C_3 sustituido, de modo preferido metilo o etilo, eventualmente sustituido con uno o varios, de modo preferido uno, dos o tres átomos de halógeno, de modo preferido fluoro o cloro. En particular de modo preferido el sustituyente R^1 significa hidrógeno.

El sustituyente R^2 puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO, XH , de modo preferido OH, -X-alquilo C_1 - C_2 , de modo preferido -O- CH_3 ó -O- CH_2CH_3 , y un grupo alquilo C_1 - C_3 eventualmente sustituido, constanding el grupo alquilo de modo preferido de 1 a 2 átomos de carbono, de modo preferido en particular de un átomo de carbono y pudiendo estar eventualmente sustituido, de modo preferido con átomos de halógeno, de modo preferido en particular con átomos de flúor. De modo más preferido en particular el sustituyente R^2 significa metilo.

Los sustituyentes R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1 - C_{10} eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C_1 - C_6 , de modo más preferido alquilo C_1 - C_4 , de modo especialmente preferido metilo, etilo o propilo, de modo preferido en particular metilo o etilo, alqueno C_2 - C_{10} , de modo preferido etenilo o propenilo, de modo más preferido etenilo, alqueno C_2 - C_{10} , de modo preferido etenilo o propenilo, arilo, de modo preferido fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo C_3 - C_8 , de modo preferido ciclopropilo y ciclobutilo, heterocicloalquilo C_3 - C_8 , -X-arilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquilo, -X-heterocicloalquilo, - NR^8 -arilo, - NR^8 -heteroarilo, - NR^8 -cicloalquilo y - NR^8 -heterocicloalquilo, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, $COXR^8$, $CON(R^8)_2$, COR^8 y XR^8 , de modo preferido hidrógeno.

Los radicales R^3 y R^4 pueden significar en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, de modo preferido un puente de etileno, propileno o butileno, pudiendo el puente de propileno o butileno contener de 1 a 2 heteroátomos, de modo preferido oxígeno, nitrógeno o azufre, de modo especialmente preferido un puente de etileno. De modo preferido en particular, el sustituyente R^3 significa metilo o etilo. El sustituyente R^4 significa de modo preferido en particular hidrógeno o metilo. Son especialmente preferidos los compuestos en los que R^3 y R^4 significan metilo. Todos los radicales mencionados en los significados que se dan para R^3 y R^4 pueden estar eventualmente sustituidos.

El radical R^5 puede significar hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1 - C_{10} eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C_1 - C_6 -arilo o alquilo C_1 - C_6 -heteroarilo, de modo preferido alquilo C_1 - C_6 , de modo especialmente preferido alquilo C_1 - C_5 , de modo preferido en particular propilo, butilo, pentilo, hexilo, - CH_2 -hexilo, -(CH_2)₁₋₂-propenilo o (CH_2)₄-OCOCH₃, alqueno C_2 - C_{10} , de modo preferido propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo, de modo más preferido propenilo o hexenilo, alqueno C_2 - C_{10} , de modo preferido propenilo, butenilo o pentenilo, de modo más preferido propenilo, arilo, de modo preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3 - C_6 , de modo preferido ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y cicloalqueno C_3 - C_6 , de modo preferido ciclohexenilo o ciclopentenilo,

o los sustituyentes R^3 y R^4 y R^5 forman en común un puente de alquilo C_3 - C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, de modo preferido oxígeno, azufre o nitrógeno.

Todos los radicales mencionados en el significado dado para R⁵ pueden estar eventualmente sustituidos.

El sustituyente R⁶ puede significar arilo, o heteroarilo, eventualmente sustituido, de modo preferido arilo, de modo más preferido fenilo.

De modo preferido en particular, el sustituyente R⁶ significa un radical fenilo, que puede estar sustituido con uno de los radicales R⁹ y R¹⁰ seguidamente descritos, pudiendo el anillo de fenilo llevar uno de los radicales R⁹, de modo preferido en posición para, y uno, dos, tres o cuatro, de modo preferido uno o dos, de los radicales R¹⁰, de modo preferido en posición orto o meta.

El sustituyente R⁷ puede significar hidrógeno o -CO-X-alquilo C₁-C₄, de modo preferido hidrógeno.

Los X significan en cada caso independientemente uno de otro O ó S, de modo preferido O.

Los radicales R⁸ mencionados en las definiciones de los sustituyentes R³ y R⁴ significan en cada caso, independientemente unos de otros, hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₄, alquienilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ y fenilo, eventualmente sustituidos, de modo preferido hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

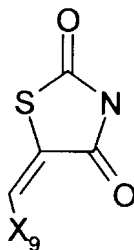
El sustituyente R⁹ puede significar un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C₁-C₄, de modo más preferido metilo, etilo o propilo, de modo especialmente preferido metilo, alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, -CONH-alquienilo C₁-C₁₀, de modo preferido -CONH-alquienilo C₁-C₃, de modo más preferido -CONH-alquienilo C₁-C₂, -O-arilo, de modo preferido -O-arilo C₆-C₁₀, de modo especialmente preferido -O-fenilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, de modo preferido -O-cicloalquilo C₃-C₆, de modo especialmente preferido -O-ciclopropilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, de modo preferido arilo C₆-C₁₀, de modo preferido fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, de modo preferido cicloalquilo C₃-C₆, de modo especialmente preferido ciclopropilo, y heterocicloalquilo, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquil C₁-C₆-Q¹, -CONR⁸-alquil C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-alquienil C₁-C₁₀-Q¹, -CONR⁸-Q², halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -CONR⁸-O-alquil C₁-C₁₀-Q¹ y -CONR⁸OQ²,

teniendo Q¹ y Q² los significados precedentemente mencionados.

De modo preferido R⁹ significa uno de los siguientes radicales

-CONH-alquilo C₁-C₁₀, de modo preferido -CONH-alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido -CONH-alquilo C₁-C₂, pudiendo este alquilo estar a su vez eventualmente sustituido con CN, arilo eventualmente sustituido, de modo preferido fenilo eventualmente sustituido, heteroarilo, de modo preferido tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo o pirazinilo, heterocicloalquilo saturado o insaturado, de modo preferido pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidro-oxazinilo, un radical amino, de modo preferido metil-amino, bencil-amino, fenil-amino o heteroaril-amino, sistemas anulares bicíclicos saturados o insaturados, de modo preferido bencimidazolilo y cicloalquilo, de modo preferido ciclohexilo. Además, R⁹ significa de modo preferido -CONH-heteroarilo, de modo más preferido -CONH-piridilo, -CONH-cicloalquilo C₃-C₁₀, de modo preferido -CONH-ciclopropilo, -CONH-ciclobutilo

-CONH-ciclopentilo, en particular de modo preferido -CONH-ciclopropilo; -CONH-heterocicloalquilo C₃-C₁₀, -CONH-arilo C₆-C₁₀, de modo preferido -CONH-fenilo, -COO-alquilo C₁-C₃, de modo especialmente preferido COOCH₃, COOH, halógeno, de modo preferido F o cloro, OH o un radical de la fórmula



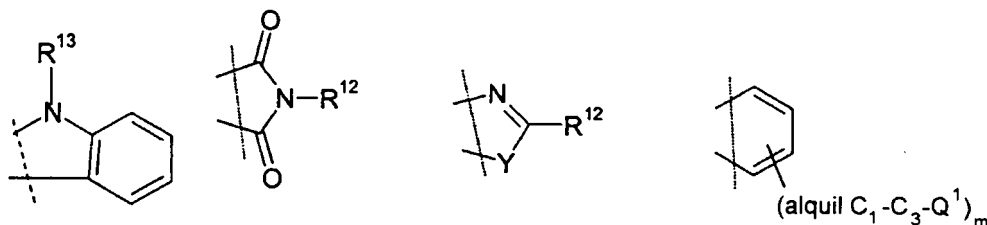
Todos los radicales reseñados en la definición de R⁹ pueden estar eventualmente sustituidos, de modo preferido con uno o varios de los radicales que se seleccionan entre el conjunto que consta de OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, COOH, CONHCH₂Ph y CONHCH₂-pirazinil-CH₃.

Los sustituyentes R¹⁰ pueden ser en cada caso iguales o diferentes y significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₆ eventualmente sustituido, de modo preferido alquilo C₁-C₃, alquienilo C₂-C₆, de modo preferido alquienilo C₂-C₃ y alquinilo C₂-C₆, de modo preferido alquinilo C₂-C₃, -O-alquilo C₁-C₆, de modo preferido -O-alquilo C₁-C₃, -O-alquienilo C₂-C₆, -O-alquinilo C₂-C₆, heterocicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente sustituidos, o

un radical que se selecciona entre el conjunto que consta de hidrógeno, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOR}^8$, $-\text{OCON}(\text{R}^8)_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHCOR}^8$, $-\text{NHCON}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$ y halógeno, por ejemplo fluoro, cloro, bromo o yodo.

De modo preferido, el sustituyente R^{10} significa hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro o cloro, de modo especialmente preferido hidrógeno o metoxi, en particular de modo preferido metoxi.

Radicales R^9 y R^{10} contiguos pueden significar en común un puente de la fórmula general



significando

Y O, S ó NR^{11} , de modo preferido NR^{11} ,

m 0, 1 ó 2, de modo preferido 1,

R^{11} hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$, de modo preferido hidrógeno o metilo, de modo especialmente preferido hidrógeno,

R^{12} hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$ -fenilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$ -piridilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$ -pirazinilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$ -pirimidinilo y alquil $\text{C}_1\text{-C}_3$ -piridazinilo, eventualmente sustituidos, de modo preferido fenilo, piridilo y pirazinilo y

R^{13} alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, de modo preferido metilo o etilo.

La preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar de acuerdo con los procedimientos de síntesis A y B descritos seguidamente, teniendo los sustituyentes de las fórmulas generales (A1) hasta (A6) los significados que se han mencionado con anterioridad. Estos procedimientos han de entenderse como una explicación del invento sin limitar al mismo a su objeto.

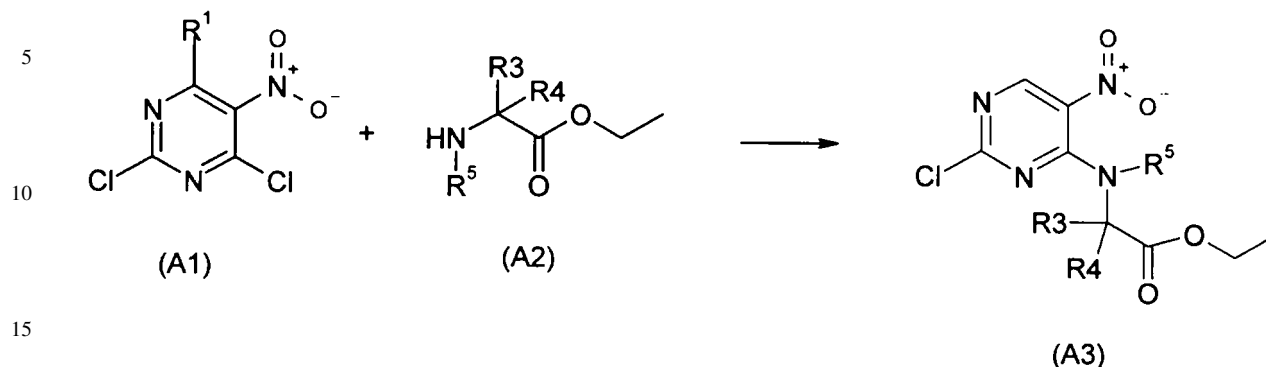
Procedimiento A

Etapas 1A

Un compuesto de la fórmula (A1) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (A2) para formar un compuesto de la fórmula (A3) (Esquema 1A). Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con los documentos WO 0043369 ó WO 0043372. El compuesto (A1) es obtenible comercialmente, por ejemplo de la entidad City Chemical LLC, 139, Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU.. El compuesto (A2) se puede preparar de acuerdo con prescripciones conocidas por la bibliografía:

- (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 314-333;
- b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6373-6374;
- c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* 1970, 35, 1912-915;
- d) F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* 1998, 30, 5313-5316;
- e) J. M. Ranajuhi, M. M. Joullie *Synth. Commun.* 1996, 26, 1379-1384).

Esquema 1A



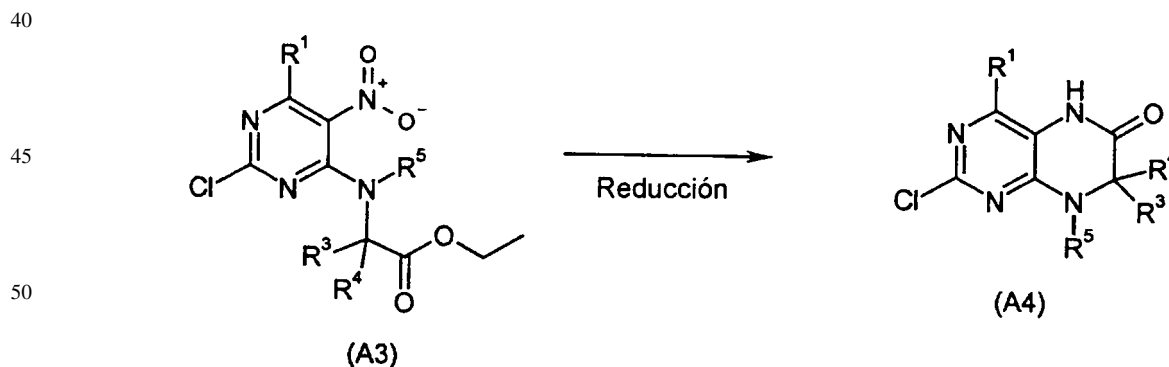
20 En la Etapa 1A, 1 equivalente del compuesto (A1) y de 1 a 1,5 equivalentes, de modo preferido 1,1 equivalentes de una base, de modo preferido carbonato de potasio, hidrógeno-carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrógeno-carbonato de sodio, carbonato de calcio, de modo especialmente preferido carbonato de potasio, se agitan en un agente diluyente inerte, por ejemplo acetona, acetona acuosa, tetrahidrofurano, dietil-éter o dioxano, de modo preferido acetona o dietil-éter, de modo especialmente preferido acetona.

25 A una temperatura de 0 a 15°C, de modo preferido de 5 a 10°C, se añade gota a gota 1 equivalente de un aminoácido de la fórmula (A2) disuelto en un disolvente orgánico, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, dietil-éter o dioxano, de modo preferido acetona. La mezcla de reacción se calienta mediando agitación a una temperatura de 18°C a 30°C, de modo preferido a alrededor de 22°C, y a continuación se sigue agitando durante 10 a 24 horas adicionales, de modo preferido alrededor de 12 horas. Después de ello el agente diluyente se separa por destilación, el residuo se reúne con agua y la mezcla se extrae con dos a tres veces más de un disolvente orgánico, por ejemplo dietil-éter o acetato de etilo, de modo preferido acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan y el disolvente se separa por destilación. El residuo (compuesto A3) se puede emplear en la Etapa 2 sin purificación previa.

Etapa 2A

35 El Compuesto (A3) obtenido en la Etapa 1A se reduce en el grupo nitro y se cicliza para dar el compuesto de la fórmula (A4) (Esquema 2A).

Esquema 2A

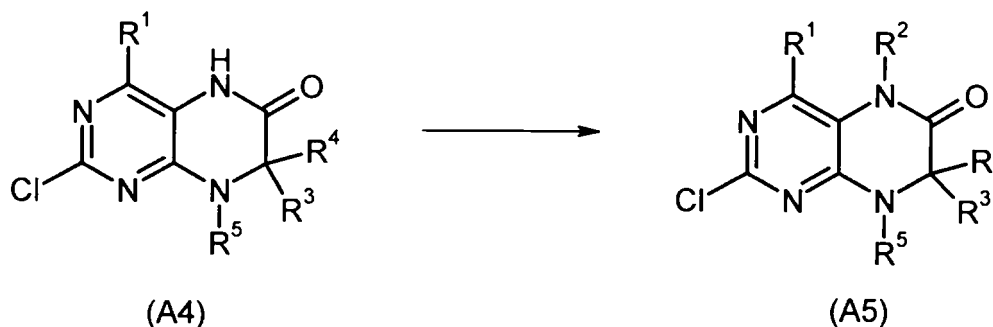


55 En la Etapa 2A 1 equivalente del compuesto de nitro (A3) se disuelve en un ácido, de modo preferido ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico, de modo preferido ácido acético glacial, y se calienta a 50 hasta 70°C, de modo preferido a alrededor de 60°C. A continuación se añade un agente de reducción, por ejemplo zinc, estaño o hierro, de modo preferido polvo de hierro, hasta la terminación de la reacción exotérmica y se agita durante 0,2 a 2 horas, de modo preferido durante 0,5 horas, a 100 hasta 125°C, de modo preferido a alrededor de 117°C. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, la sal de hierro se separa por filtración y el disolvente se separa por destilación. El residuo se recoge en disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo acetato de etilo o una mezcla de diclorometano y metanol 9/1 y en una solución semisaturada de NaCl, y se filtra por ejemplo a través de tierra de infusorios (Kieselgur). La fase orgánica se seca y se concentra. El residuo (compuesto (A4)) se puede purificar por cromatografía o mediante cristalización o se puede emplear como producto bruto en la Etapa 3A de la síntesis.

Etapa 3A

El Compuesto (A4) obtenido en la Etapa 2A se puede hacer reaccionar mediante sustitución electrófila de acuerdo con el Esquema 3A para formar el compuesto de la fórmula (A5)

Esquema 3A



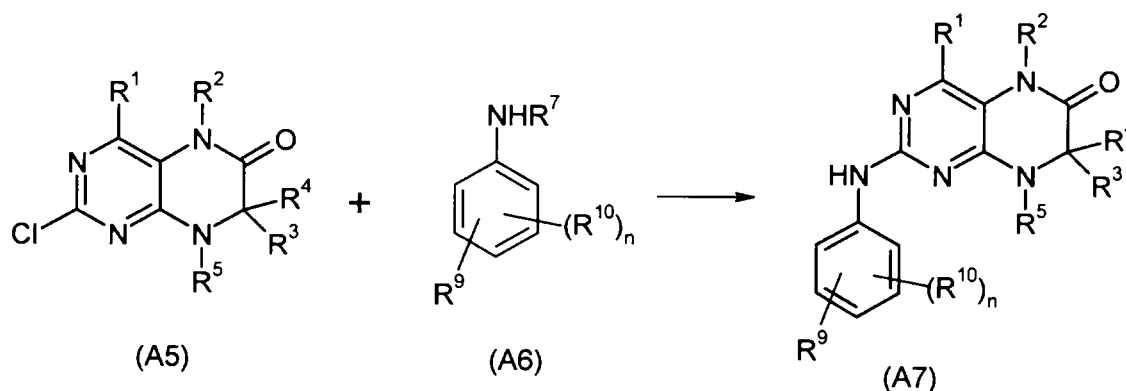
En la Etapa 3A, 1 equivalente de la amida de la fórmula (A4) se disuelve en un disolvente orgánico, por ejemplo dimetil-formamida o dimetil-acetamida, de modo preferido dimetil-acetamida y se enfría a aproximadamente -5 hasta 5°C, de modo preferido a 0°C.

A continuación se añaden de 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y de 0,9 a 1,3 equivalentes de un halogenuro de alquilo, por ejemplo yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1-3 horas, de modo preferido durante aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0 hasta 10°C, de modo preferido a aproximadamente 5°C, y eventualmente se puede dejar reposar durante otras 12 horas a este intervalo de temperaturas. La mezcla de reacción se concentra y se extrae con agua y con un disolvente orgánico, de modo preferido diclorometano o acetato de etilo. Las fases orgánicas se concentran. El residuo (compuesto (A5)) se puede purificar por cromatografía, de modo preferido a través de gel de sílice.

Etapa 4A

La aminación del compuesto (A5) obtenido en la Etapa 3A para dar el compuesto de la fórmula (A7) (Esquema 4A) se puede llevar a cabo de acuerdo con los métodos conocidos por la bibliografía de las variantes 4.1 A (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie *J. Chem. Soc.* **1951**, 1218-1221; b) F.H.S. Curd, F.C. Rose *J. Chem. Soc.* **1946**, 343-348; 4.2 A (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 131 b) Ghosh y Dolly *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, 58, 512-513.

Esquema 4A

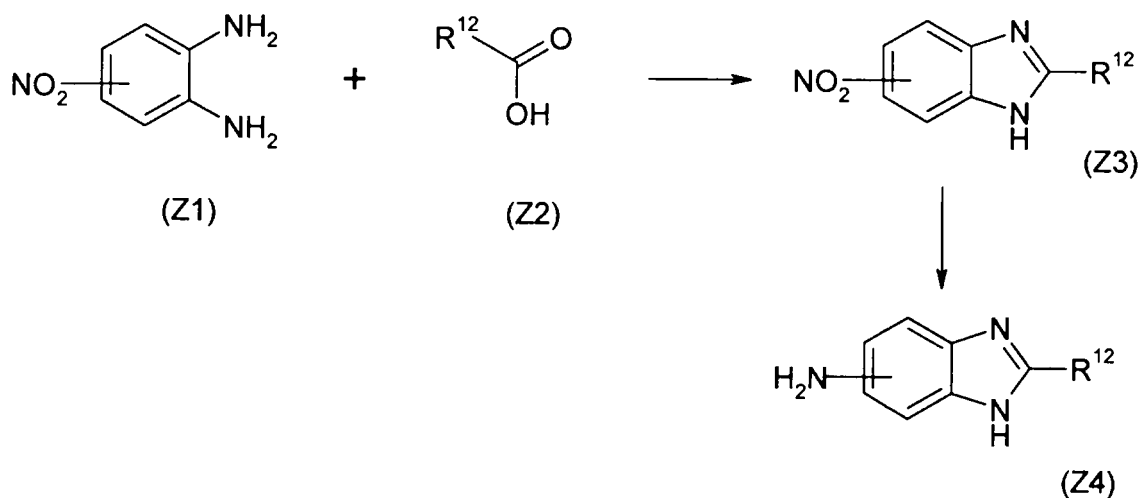


Por ejemplo, en la variante 4.1 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes, de modo preferido alrededor de 2 equivalentes del compuesto (A6) se calientan a 100 hasta 220°C, de modo preferido a aproximadamente 160°C, sin ningún disolvente o en un disolvente orgánico tal como por ejemplo sulfolano, dimetil-formamida, dimetil-acetamida, tolueno, N-metil-pirrolidona, dimetil-sulfóxido o dioxano, de modo preferido sulfolano, en el transcurso de 0,1 a 4 horas, de modo preferido 1 hora. Después de haber enfriado, por adición de disolventes orgánicos o mezclas de tales disolventes, por ejemplo una mezcla de dietil-éter y metanol, acetato de etilo, cloruro de metileno o dietil-éter, de modo preferido una mezcla de dietil-éter y metanol 9/1, el producto (A7) se cristaliza o se purifica por cromatografía.

Por ejemplo, en la variante 4.2 A, 1 equivalente del compuesto (A5) y de 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) se agitan con un ácido, por ejemplo con 1-10 equivalentes de ácido clorhídrico al 10-38% y/o con un alcohol, por ejemplo etanol, propanol, butanol, de modo preferido etanol, a reflujo durante 1 a 48 horas, de modo preferido alrededor de 5 horas.

El producto (A7) precipitado se separa por filtración y eventualmente se lava con agua, se seca y se cristaliza a partir de un apropiado disolvente orgánico.

En el caso de que R^6 tenga el significado de un bencimidazol eventualmente sustituido, la preparación de los compuestos (A6) se puede efectuar de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía, por ejemplo de modo correspondiente al siguiente esquema:



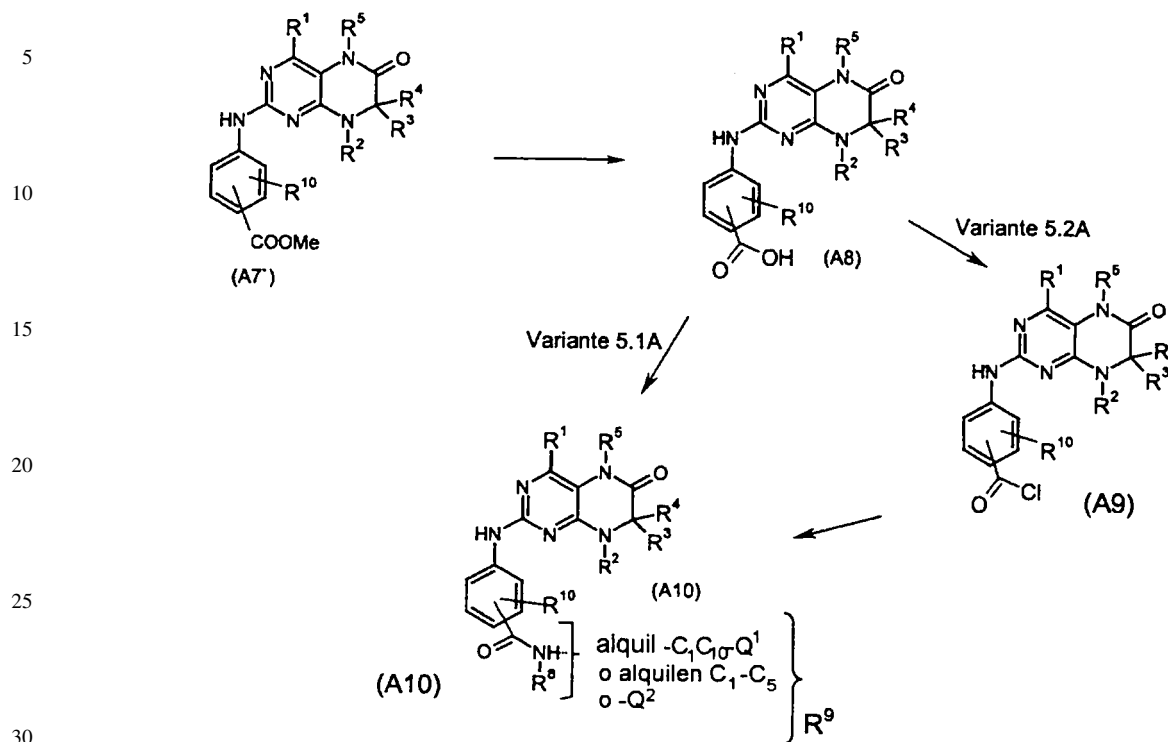
Por consiguiente, se agitan por ejemplo 33 mmol del compuesto (Z1), 49 mmol del compuesto (Z2) y 49 mmol de 1-etoxicarbonil-2-etoxi-dihidro-quinolina (EEDQ) en 50 ml de un disolvente orgánico, de modo preferido dimetil-formamida, a aproximadamente 100 hasta 130°C, de modo preferido a aproximadamente 115°C, durante 1 a 4 horas, de modo preferido durante aproximadamente 3 horas. A continuación, la solución de reacción enfriada se vierte en 50 hasta 400 ml, de modo preferido aproximadamente 200 ml, de una mezcla de agua y acetato de etilo (relación de mezcla aproximadamente 1:1). Los cristales de (Z3) resultantes se filtran con succión y se lavan. A continuación se agitan 4,2 mmol del compuesto (Z3), junto con 12,5 mmol de cloruro de estaño(II) y 30 mmol de carbonato de potasio, en aproximadamente 50 ml de un agente diluyente orgánico, de modo preferido acetato de etilo, a aproximadamente 22°C, durante 4 a 48 horas, de modo preferido durante aproximadamente 24 horas. Después de haber añadido 22 g de tierra de infusorios se extrae con un agente diluyente orgánico o con una mezcla de tales disolventes, de modo preferido con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1), los extractos reunidos se concentran y el precipitado de (Z4) resultante o los cristales de (Z4) resultantes se aíslan.

Etapa 5A

En el caso de que R^9 posea el significado de $-CONR^8$ -alquil $C_1-C_{10}-Q^1$, $-CONH$ -alquileo C_1-C_5 ó $CONR^8-Q^2$, teniendo los sustituyentes los significados precedentemente mencionados, la preparación de los compuestos conformes al invento se puede efectuar de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía, por ejemplo de modo correspondiente al Esquema 5A.

El compuesto (A7') obtenido en la Etapa 4A se puede hacer reaccionar ya sea por saponificación y subsiguiente aminación para formar la amida de la fórmula general (A10) (Esquema (5A), variante 5.1A), o bien por saponificación, con subsiguiente transformación en el cloruro de ácido (A9) y posterior aminación (Esquema (5A), variante 5.2A).

Esquema 5A



Variante 5.1 A

En la variante 5.1 A se calientan por ejemplo 20 mmol del éster (A7') en aproximadamente 100 ml de una base, de modo preferido una solución 1 N de hidróxido de sodio o de hidróxido de litio, y en aproximadamente 500 ml de un alcohol, por ejemplo con etanol, dioxano o metanol, de modo preferido metanol, hasta la conversión química completa del éster. A continuación, el alcohol se separa por destilación. El residuo se recoge en aproximadamente 200 ml de agua y se acidifica mediando enfriamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, de modo preferido con ácido clorhídrico 2 N. El producto (A8) se separa por filtración y se seca.

Por ejemplo, se disuelven aproximadamente 0,5 mmol del compuesto (A8), junto con aproximadamente 0,5 mmol de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU) y aproximadamente 1,4 mmol de diisopropil-etil-amina (DIPEA) en aproximadamente 5 ml de un agente diluyente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano, dimetil-formamida, N-metil-pirrolidona, dimetil-acetamida, de modo preferido dimetil-formamida. Después de haber añadido aproximadamente 0,75 mmol de una amina que forma el sustituyente R⁹, la mezcla de reacción se agita durante 0,1 a 24 horas, de modo preferido aproximadamente 12 horas a 20°C hasta 100°C. A través, por ejemplo, de una cristalización o purificación por cromatografía se obtiene el producto de la fórmula (A10).

Variante 5.2 A

En la variante 5.2 A se agitan por ejemplo aproximadamente 1 mmol del ácido (A8) en aproximadamente 2,7 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a 40°C hasta 80°C, de modo preferido a aproximadamente 50°C, y a temperatura constante se le añaden a la mezcla de reacción, mediando agitación, de 2 a 10 gotas, de modo preferido aproximadamente 3 gotas, de dimetil-formamida. A continuación, se agita a 90°C hasta el final de la reacción. El cloruro de tionilo en exceso se separa por destilación.

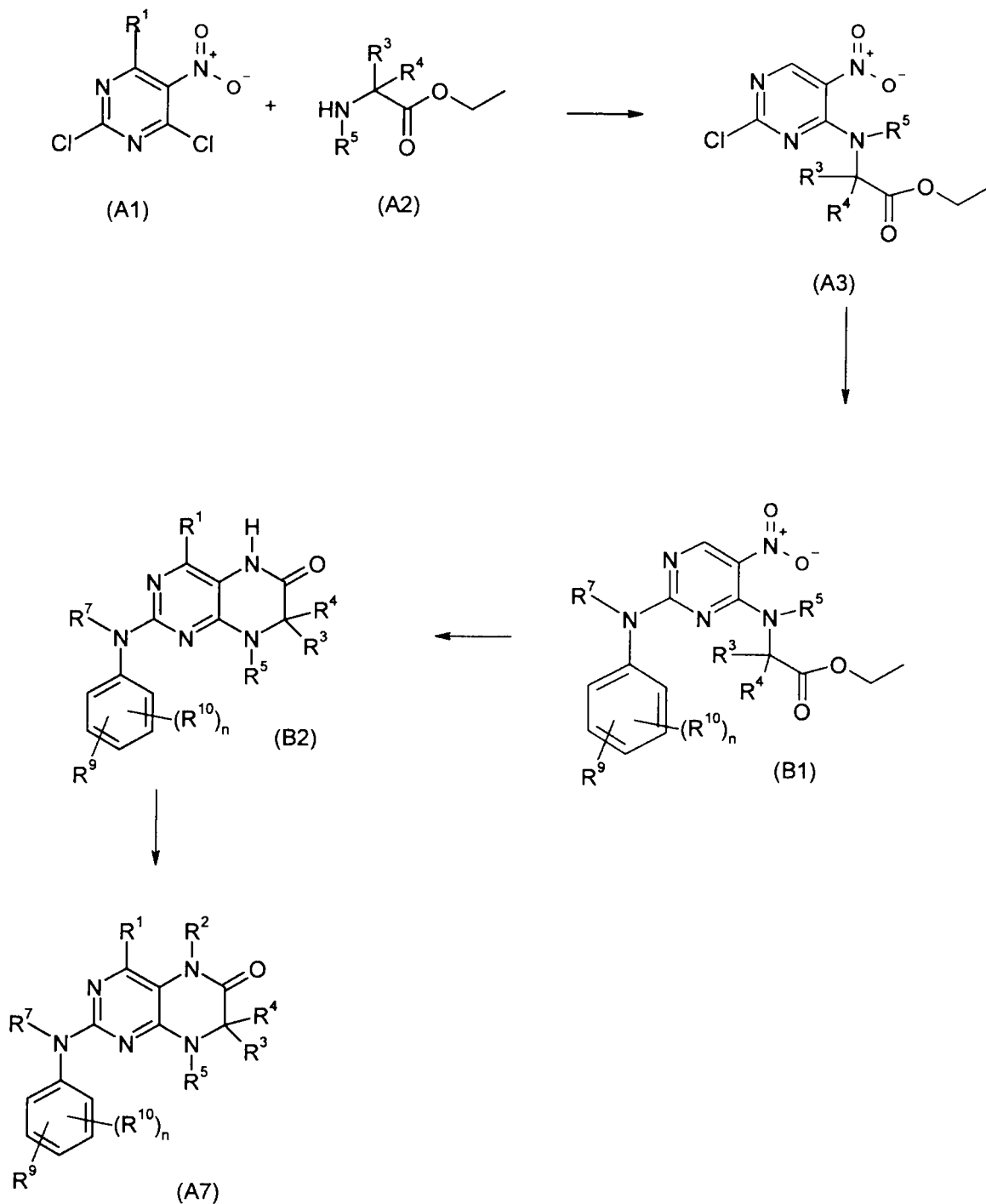
Aproximadamente 1 mmol del cloruro de ácido (A9) resultante se disuelven en aproximadamente 30 ml de un agente diluyente orgánico, por ejemplo diclorometano. Después de la adición de una amina que forma el sustituyente R⁹ se agita a aproximadamente 22°C. El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con agua. El residuo remanente se lava con un agente diluyente orgánico, por ejemplo metanol. Las aguas madres se purifican, por ejemplo por cromatografía, y se concentran. Queda remanente el producto (A10).

Procedimiento B

Alternativamente a los procedimientos antes descritos, se pueden efectuar como se representa en el Esquema B, de acuerdo con métodos conocidos por la bibliografía a continuación de la Etapa 1A, en primer lugar una aminación

del compuesto (A3) y una subsiguiente ciclización del producto (B1) para formar el compuesto (B2). La sustitución ulterior del compuesto (B2) para formar el compuesto (A7) se puede efectuar por ejemplo análogamente a la Etapa 3A.

Esquema B

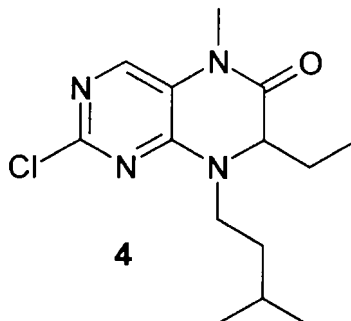


Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) se pueden sintetizar por analogía a los siguientes Ejemplos de síntesis. Estos Ejemplos han de entenderse no obstante solamente como un modo de proceder ilustrativo para dar una explicación más amplia del invento, sin limitar al mismo a su objeto.

ES 2 268 093 T3

Ejemplo 63 y Ejemplo 109

Para la síntesis de los compuestos 63 y 109 se prepara en primer lugar un compuesto intermedio 4



como seguidamente se describe.

38,9 ml (0,263 mol) del éster etílico de ácido 2-bromo-butírico y 36,4 g (0,263 mol) de carbonato de potasio se dispusieron previamente en 350 ml de acetato de etilo, y a continuación se añadieron gota a gota con rapidez 46,7 ml (0,402 mol) de isoamil-amina, disueltos en 70 ml de acetato de etilo. Se hirvió a reflujo durante 20 h. La sal resultante se separó por filtración, el material filtrado se concentró por evaporación, se mezcló con 50 ml de tolueno y de nuevo se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 54,3 g de un compuesto 1 (aceite de color rojo).

54,3 g del compuesto 1, disueltos en 400 ml de acetona, y 30,7 g (0,222 mol) de carbonato de potasio se enfriaron a 8°C mediando agitación, se mezclaron con 43,1 g (0,222 mol) de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 250 ml de acetona y a continuación se agitaron a TA (temperatura ambiente) durante 24 h.

La suspensión resultante se concentró por evaporación, el residuo se extrajo con agua y con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y con una solución de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 87,3 g de un compuesto 2 (aceite de color pardo).

44,1 g del compuesto 2 se disolvieron en 800 ml de ácido acético glacial, se calentaron a 65°C y se mezclaron en porciones con 36 g de polvo de hierro. Después de ello, se agitó a 70°C durante 3 h, el material precipitado se separó por filtración y el material filtrado se concentró por evaporación.

El residuo se extendió sobre gel de sílice en una mezcla de diclorometano y metanol 90:10, se concentró por evaporación y se purificó mediante cromatografía en columna (agente eluyente: mezcla de acetato de etilo y ciclohexano 1:1).

El residuo se precipitó a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 16,1 g de un compuesto 3 (polvo de color beige).

16,1 g del compuesto 3 se disolvieron en 75 ml de dimetil-acetamida y se enfriaron a 5°C mediando agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron 2,51 g (0,063 mol) de NaH, en forma de una dispersión al 60% en un aceite mineral, subiendo la temperatura transitoriamente a 16°C. Después de 30 min., se añadieron 3,94 ml (0,063 mol) de yoduro de metilo, disueltos en 75 ml de dimetil-acetamida, y se agitaron a 22°C durante 24 h.

El disolvente se concentró por evaporación, se mezcló con 200 ml de agua y el precipitado resultante se filtró con succión, y a continuación se extrajo por agitación con éter de petróleo.

Rendimiento: 15,1 g de un compuesto 4 (polvo de color amarillo).

¹H-NMR (250 MHz): = 7,80 (1H, s), 4,35 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 3H), 0,90 (m, 6H), 0,70 (t, 3H).

ES 2 268 093 T3

Síntesis del Ejemplo 63

2,5 g del compuesto 4, 1,43 g de ácido 4-amino-3-metoxi-benzoico, 1,25 ml de ácido clorhídrico concentrado, 150 ml de agua destilada y 37,5 ml de etanol se hirvieron a reflujo durante 10 h. El material precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se extrajo por agitación con metanol. A continuación, el material precipitado se recrystalizó con éter de petróleo y dimetil-éter.

Rendimiento: 1,6 g de un compuesto 5 (polvo de color blanco).

0,2 g del compuesto 5, 5 ml de bencil-amina, 0,16 g de TBTU y 0,17 g de DIPEA se disolvieron en 2 ml de dimetil-formamida (DMF) y se agitaron a la temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se recogió en cloruro de metileno, se lavó con agua y la fase orgánica se concentró. Al añadir una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 9:1, el producto precipita en forma de cristales de color beige claro.

Rendimiento: 0,18 g. Punto de fusión: 178°C.

Síntesis del Ejemplo 109

5 g de 2-amino-5-nitro-anilina, 6,03 g de ácido 4-piridil-carboxílico y 12,1 g de EEDQ se disuelven en 50 ml de DMF y se agitan durante 1,75 h a 115°C, luego el DMF se separa por destilación en vacío y la mezcla de reacción se calienta a continuación a 180°C durante 1 h. El residuo se recoge en 30 ml de DMF, y se mezcla con 200 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo. La papilla cristalina resultante se separa por filtración y se lava con agua, acetato de etilo y dietil-éter.

Rendimiento: 5,8 g de un compuesto 6.

2 g del compuesto 6 se mezclan con 0,2 g de Pd/C al 5% en 30 ml de etanol, y se hidrogenan en presencia de hidrógeno. A continuación se concentra y se cristaliza en etanol y tolueno.

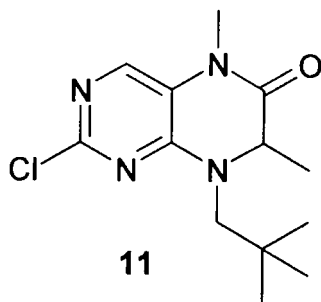
Rendimiento: 1,75 g de un polvo de color blanco de un compuesto 7.

0,2 g del compuesto 5, 0,28 g del compuesto 7, 0,001 g de terc.-butilato de sodio, 2,5 ml de etilen-glicol-dimetil-éter, 0,006 g de acetato de paladio(II) y 0,22 g de 2-(di-terc.-butil-fosfino)bifenilo se disuelven en 1,5 ml de N-metil-pirrolidona (NMP). Luego se calienta a 160°C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se purifica a continuación sobre 20 g de gel de sílice, y el producto se cristaliza en dietil-éter, acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,04 g de cristales de color amarillo. Punto de fusión: 180°C.

Ejemplos 218, 58 y 4

Para la síntesis de los compuestos 218, 58 y 4, se prepara en primer lugar un compuesto intermedio 11



como se describe en lo que sigue.

55,8 g de DL-éster metílico de alanina x HCl se disolvieron en 500 ml de metanol, luego se añadieron 76,1 ml de una solución al 30% de metilato de sodio y la sal se separó por filtración. Al material filtrado se le añadieron 37,8 g de trimetil-acetaldehído, luego se dejó reposar durante 22 h. Después de ello se efectuó la adición de 9,5 g de Pd al 10%/C, y se hidrogenó durante 3,1 h a 0,5 bar y 20°C. La mezcla de reacción se filtró con succión a través de tierra de infusorios y se concentró por evaporación. El residuo se recogió en dietil-éter, las sales se filtraron a través de tierra de infusorios y el material filtrado se concentró por evaporación.

Rendimiento: 55,8 g de un compuesto 8 (líquido transparente).

ES 2 268 093 T3

48,5 g de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina se dispusieron previamente en 400 ml de dietil-éter, se añadieron 41,0 g de hidrógeno-carbonato de potasio en 400 ml de agua, se enfrió a -5°C. 43,3 g del compuesto 8 se disolvieron en 400 ml de dietil-éter y se añadieron gota a gota a -5°C. Se agitó durante 1 h a -5°C y durante 2 h a 0°C, a continuación se calentó a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó reposar durante 24 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 79,2 g de un compuesto 9 (resina de color amarillo).

79,0 g del compuesto 9 se disolvieron en 1.000 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción, se añadieron en porciones 52 g de hierro. La temperatura subió a aproximadamente 110°C, y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La suspensión se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación.

El residuo se recogió en acetato de etilo y se mezcló con 150 ml de HCl concentrado, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentraron por evaporación, se extendieron sobre gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna (agente eluyente: mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 1:1).

Puesto que la sustancia aislada estaba todavía grandemente impurificada, se purificó de nuevo a través de gel de sílice. El compuesto deseado se separó por cristalización y los cristales se filtraron con succión. Las aguas madres se concentraron por evaporación y se recrystalizaron en una mezcla de acetato de etilo y dietil-éter.

Rendimiento: 17,63 g de un compuesto 10.

7,6 g del compuesto 10 y 6,4 ml de yoduro de metilo se dispusieron previamente en 75 ml de dimetil-acetamida (DMA) y se enfriaron a -15°C. Se añadieron en porciones 1,25 g de NaH, en forma de una dispersión al 60% en un aceite mineral, se agitó durante 30 min a -10 hasta -5°C. A continuación se añadieron 150 ml de una mezcla de hielo y agua, los cristales se filtraron con succión, y se lavaron con agua y con éter de petróleo. Los cristales se recogieron en diclorometano, se filtraron a través de tierra de infusorios y el material filtrado se concentró por evaporación hasta sequedad. Se recrystalizó en éter de petróleo.

Rendimiento: 6,3 g del compuesto 11 (cristales de color beige).

¹H-NMR (250 MHz): = 7,73 (1H, s), 4,35 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (d, 1H), 1,31 (d, 3H), 0,95 (s, 9H).

Síntesis del Ejemplo 218

0,2 g del compuesto 11, 3,5-difluoro-4-hidroxi-anilina y 0,75 ml de sulfolano se calentaron durante 15 min a 130°C, durante 15 min a 140°C y durante 10 min a 170°C. A continuación se mezcló con dietil-éter, la solución sobrenadante se separó por decantación y el residuo se cristalizó en una mezcla de metanol y dietil-éter y se recrystalizó de nuevo en metanol.

Rendimiento: 0,15 g de cristales de color blanco. Punto de fusión: >250°C.

Síntesis del Ejemplo 4

6,3 g del compuesto 11 se disolvieron en 25 ml de sulfolano a 100°C, luego se mezclaron con 4,0 g del éster etílico de ácido 4-amino-benzoico y se calentaron a 170°C durante 1 h. A continuación la tanda se mezcló con 50 ml de dietil-éter. Después de haberse iniciado la cristalización, se añadieron 50 ml adicionales de dietil-éter y 50 ml de metanol. Los cristales se recrystalizaron en metanol.

Rendimiento: 6,6 g de un compuesto 12 (cristales de color amarillento), punto de fusión: a partir de 65°C se inicia una descomposición.

3,55 g del compuesto 12 se suspendieron en 250 ml de metanol y a 60°C se mezclaron con 25 ml de una solución 4 N de hidróxido de sodio. Después de 6 h se añadieron 15 ml de ácido acético glacial, los cristales resultantes se separaron por filtración y se lavaron con una mezcla de metanol y dietil-éter.

Rendimiento: 1,2 g de un compuesto 13 (cristales de color blanco).

1,5 g del compuesto 13 se disolvieron en 7,5 ml de cloruro de tionilo y se calentaron a 80°C durante 1 h. Luego se separó por destilación con respecto del cloruro de tionilo, el residuo se mezcló agitando con dietil-éter, los cristales se filtraron con succión y se lavaron con dietil-éter.

Rendimiento: 1,7 g de un compuesto 14 (cristales de color amarillo).

ES 2 268 093 T3

0,18 g de 3-amino-piridina se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) y se mezclaron con 0,4 ml de trietil-amina. A continuación, se añadieron 0,22 g del compuesto 14 y se agitó a la temperatura ambiente durante 16 h. La tunda se concentró por evaporación hasta sequedad, se recogió en acetato de etilo, se extrajo con agua, se concentró nuevamente por evaporación y el producto se cristalizó en acetato de etilo.

Rendimiento: 0,07 g (cristales de color beige), punto de fusión: 215-216°C.

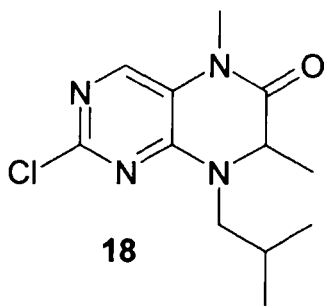
Síntesis del Ejemplo 58

0,05 g del compuesto 13 se suspendieron en 10 ml de diclorometano, y luego se mezclaron con 0,15 ml de DIPEA y 0,05 g de TBTU. A continuación, la solución se agitó durante 30 min., y se mezcló con 0,01 ml de 4-picolil-amina. Después de 18 h, la tunda se mezcló con 20 ml de agua, la fase orgánica se separó y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, y a continuación se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo.

Rendimiento: 0,044 g (cristales de color blanco), punto de fusión: 238-240°C.

Ejemplos 65 y 125

Para la síntesis de los compuestos 65 y 125, se prepara en primer lugar un compuesto intermedio 18



tal como se describe a continuación.

28,3 g de isobutil-amina, 36 g del R,S-éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico y 28 g de carbonato de potasio se hirvieron a reflujo durante 6 h en 150 ml de acetato de etilo. Después de haber enfriado, la sal se filtró con succión, las aguas madres se concentraron por evaporación. El residuo se mezcló con 100 ml de tolueno y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 37,2 g de un compuesto 15 (aceite de color amarillo).

38,4 g de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina se dispusieron previamente en 300 ml de dietil-éter, se añadieron 30 g de hidrógeno-carbonato de potasio en 300 ml de agua y se enfrió a 0°C. 37,0 g del compuesto 15 se disolvieron en 300 ml de dietil-éter y se añadieron gota a gota a 0-3°C. Después de 3 h las fases se separaron, la fase orgánica se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 71,6 g de un compuesto 16.

40,0 g del compuesto 16 se disolvieron en 300 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción, se añadieron en porciones 30 g de hierro. La temperatura subió a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a 90°C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. A continuación se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se agitó con 300 ml de agua y con 300 ml de diclorometano y se filtró a través de tierra de infusorios. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación hasta sequedad. Se extrajo por agitación a partir de éter de petróleo.

Rendimiento: 26,7 g de un compuesto 17.

15,0 g del compuesto 17 se dispusieron previamente en 100 ml de DMA, se añadieron 4,13 ml de yoduro de metilo y se enfriaron a 5°C. 2,60 g de NaH se añadieron en porciones como una dispersión al 60% en un aceite mineral. La temperatura subió a 13°C. Después de 30 min, se añadieron 300 ml de una mezcla de hielo y agua, los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con éter de petróleo.

Rendimiento: 13,9 g de un compuesto 18.

ES 2 268 093 T3

¹H-NMR (250 MHz): = 7,95 (1H, s), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Síntesis del Ejemplo 65

2,1 g del compuesto 18 se mezclaron en 10 ml de sulfolano con el éster etílico de ácido 4-amino-benzoico y se agitaron durante 2 h a 160°C. A continuación, se mezcló con dietil-éter y los cristales precipitados se lavaron con dietil-éter.

Rendimiento 3,0 g de un compuesto 19.

3 g del compuesto 19 se mezclaron con 200 ml de metanol y 25 ml de NaOH 4 N y se agitaron a 60°C durante 4 h. A continuación se mezcló con ácido acético glacial, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron posteriormente con dietil-éter.

Rendimiento: 2,3 g de un compuesto 20 (cristales de color blanco).

0,1 g del compuesto 20 se suspendieron en 3 ml de diclorometano y 3 ml de DMF, y a continuación se mezclaron con 0,13 g de DIPEA, 0,095 g de TBTU y 0,045 g de hidroxibenzotriazol (HOBt). A continuación, la solución se agitó durante 30 min., y se mezcló con 0,035 g de N-metil-3-picolil-amina. Después de 0,5 h, la tanda se mezcló con agua y con 1 g de carbonato de potasio, la fase acuosa se extrajo dos veces, cada vez con 50 ml de acetato de etilo, y el producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y a continuación se recrystalizó en una mezcla de etanol y acetona.

Rendimiento: 0,08 g.

Síntesis del Ejemplo 125

3,7 g del compuesto 20, 3,8 g de TBTU, 1,6 g de HOBt y 5 ml de DIPEA se disolvieron en 40 ml de DMF y se agitaron durante 4 h a la temperatura ambiente. La tanda se concentró, se recogió en 200 ml de acetato de etilo y se extrajo dos veces cada vez con 5 ml de una solución al 5% de carbonato de potasio. La fase orgánica se concentró, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo y con dietil-éter.

Rendimiento: 1,65 g de un compuesto 21 (cristales de color amarillento).

0,486 g del compuesto 21 se hirvieron a reflujo durante 0,5 h con 0,33 g de 1,2-fenilen-diamina en 10 ml de tolueno, a continuación la tanda se concentró. El residuo se mezcló con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se extrajo dos veces con agua. La fase orgánica se concentró, los cristales precipitados se filtraron con succión y se lavaron con un poco de acetato de etilo.

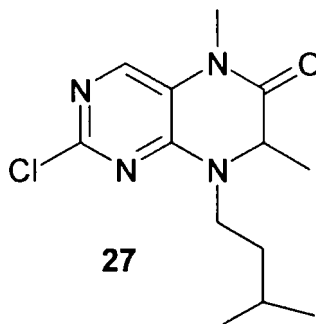
Rendimiento: 0,25 g de un compuesto 22 (cristales de color blanco).

0,22 g del compuesto 22 se agitaron en 20 g de un ácido polifosfórico durante 0,5 h a 150°C, luego se vertieron sobre hielo y se mezclaron con amoníaco. A continuación se extrajo dos veces cada vez con 100 ml de acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El producto precipitado (en forma de cristales) se filtró con succión y se lavó con acetato de etilo y con dietil-éter.

Rendimiento: 0,115 g de cristales de color amarillento, punto de fusión: 287°C (con descomposición).

Ejemplo 171

Para la síntesis del compuesto 171, se dispone previamente un compuesto intermedio 27



ES 2 268 093 T3

34,4 g de N-isopentil-bencil-amina, 36,2 g del éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico y 42,0 g de carbonato de potasio se dispusieron previamente en 250 ml de DMF y se agitaron durante 3 h a 110°C. Después de haber enfriado, las sales inorgánicas se separaron por filtración, y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se extrajo con agua y dietil-éter, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 55,5 g de un compuesto 23.

55,5 g del compuesto 23 se dispusieron previamente en 600 ml de etanol, se hidrogenaron con 20 ml de HCl al 32% y 6 g de Pd al 10%/C a 20°C y a 5 bar durante 20 min. A continuación, se filtró a través de tierra de infusorios y se concentró por evaporación. El residuo se mezcló con 400 ml de dietil-éter, el precipitado se filtró con succión y se lavó con dietil-éter.

Rendimiento: 23,5 g de un compuesto 24, punto de fusión 105°C.

23,5 g del compuesto 24 se disolvieron en 200 ml de agua y se mezclaron con 20,0 g (0,103 mol) de 2,4-dicloro-5-nitro-pirimidina en 400 ml de dietil-éter. Después de haber enfriado la mezcla de reacción a -10°C, se añadieron en porciones 50,0 g (0,499 mol) de carbonato de potasio. Se agitó durante 1 h a -5°C y durante 1 h a 0°C, luego se calentó a la temperatura ambiente. La fase de agua se separó, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 36,9 g de un compuesto 25.

20,0 g del compuesto 25 se disolvieron en 280 ml de ácido acético glacial y se calentaron a 70°C. Después de haber retirado la fuente de calefacción se añadieron 17 g de hierro. La temperatura subió a 100°C, y luego se agitó a esta temperatura durante 30 min.

A continuación se filtró en caliente y el material filtrado se concentró por evaporación. El residuo se mezcló con 300 ml de diclorometano y 30 ml de HCl al 32%, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y con una solución acuosa de amoníaco, se secaron y se concentraron por evaporación hasta sequedad. El residuo se extrajo por agitación con dietil-éter. Rendimiento: 10,5 g de un compuesto 26, punto de fusión: 182°-185°C.

2,7 g del compuesto 26 y 2,5 ml de yoduro de metilo se dispusieron previamente en 27 ml de DMA y se enfriaron a -10°C. Se añadieron 0,45 g de NaH, en forma de una dispersión al 60% en un aceite mineral, y se agitó durante 30 min a -5°C. A continuación se añadieron 10 g de hielo y 5 ml de HCl 2 N y se concentró por evaporación. El residuo se extrajo con acetato de etilo y con agua, la fase orgánica se secó, se concentró por evaporación hasta sequedad y se filtró a través de gel de sílice.

Rendimiento: 3,0 g del compuesto 27 (como un aceite).

¹H-NMR (250 MHz): = 7,67 (1H, s), 4,32-4,07 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,95 (m, 6H).

Síntesis del Ejemplo 171

0,28 g del compuesto 27, 0,9 ml de sulfolano y 0,22 g de bencil-amida de ácido p-amino-benzoico se agitaron a 170°C durante 0,5 h, a continuación la tanda se mezcló con dietil-éter y los cristales se separaron por filtración. El producto se recrystalizó en etanol. Rendimiento: 0,15 g, punto de fusión: 228-240°C (cristales de color amarillento).

Análogamente al modo de proceder precedentemente descrito se obtienen, entre otros, los compuestos de la fórmula (I) que se exponen en la Tabla 1.




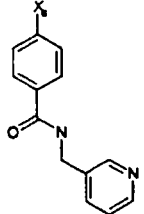


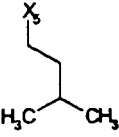
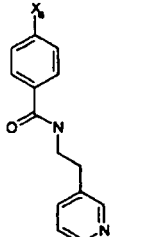


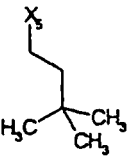
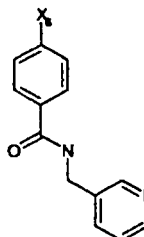


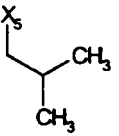
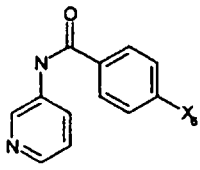


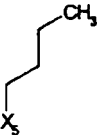
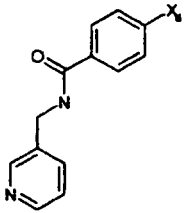


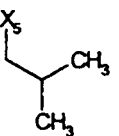
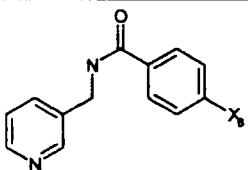


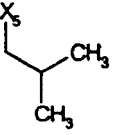
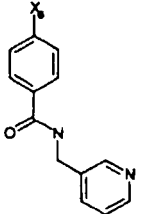
Las abreviaturas X₂, X₃, X₄, X₅ y X₆ utilizadas en la Tabla 1 representan en cada caso una unión con una posición en la fórmula general que se expone en la Tabla 1 en lugar de los correspondientes radicales R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶.

TABLA 1

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
1	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	H	Rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_5 \end{array}$		
2	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$		208
3	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X ₃ -CH ₃	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$		241
4	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H ₃ C-X ₃	H	Rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 \\ \\ X_5 \end{array}$		
5	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X ₃ -CH ₂ -CH ₃	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_5 \\ \\ CH_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$		175
6	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H ₃ C-X ₃	H	R	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 \\ \\ X_5 \end{array}$		190
7	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	H	Rac.			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
8			H	Rac.			200
9			H	Rac.			168
10			H	Rac.			190
11			H	Rac.			
12			H	Rac.			
13			H	Rac.			145
14			H	Rac.			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P. f. [°C]
15			H	Rac.			55
16			H	Rac.			250
17			H	Rac.			204
18			H	Rac.			
19			H	Rac.			
20			H	R			221
21			H	Rac.			172

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
22			H	Rac.			221
23			H	Rac.			
24			H	Rac.			210
25			H	R			213
26			H	Rac.			188
27			H	Rac.			
28			H	S			
29			H	Rac.			178

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
30			H	R			175
31			H	Rac.			
32			H	Rac.			221
33			H	R			124
34			H	Rac.			136
35			H	Rac.			162
36			H	Rac.			169
37			H	Rac.			219

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
38			H	Rac.			179
39			H	Rac.			211
40			H	Rac.			
41			H	Rac.			
42			H	R			100
43			H	Rac.			175
44			H	Rac.			203

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
45			H	Rac.			165
46			H	Rac.			
47			H	Rac.			
48			H	Rac.			
49			H	Rac.			
50			H	Rac.			212
51			H	S			
52			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
53	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
54	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
55	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$		H	Rac.			191
56	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	Rac.			158
57	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			230
58	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
59	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			125

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
60	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	H	Rac.	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_3-CH-CH_3 \end{array}$		250
61	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_3 \\ \\ CH-CH_2-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$		
62	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_3 \\ \\ H_3C-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$		169
63	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_3 \\ \\ H_3C-CH-CH_2-CH_3 \end{array}$		178
64	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_3 \\ \\ CH-CH_2-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$		
65	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} X_3 \\ \\ CH-CH_2-CH_3 \\ \\ CH_3 \end{array}$		
66	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	X_3-CH_3	H	R	$\begin{array}{c} H_3C-CH-CH_3 \\ \\ X_3-CH_2-CH_2- \end{array}$		225

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
67			H	Rac.			
68			H	Rac.			
69			H	Rac.			
70			H	Rac.			
71			H	Rac.			
72			H	Rac.			
73			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)


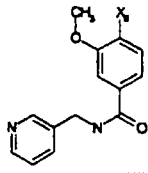
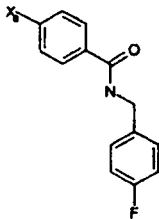
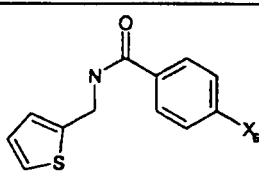
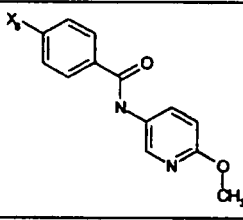
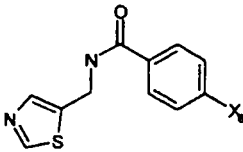
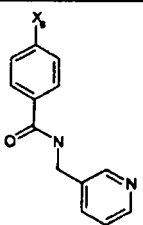
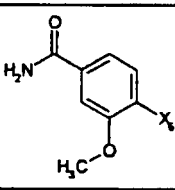
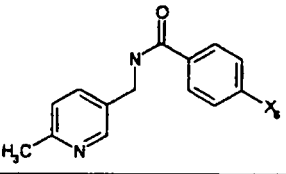
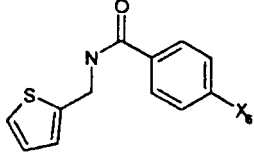

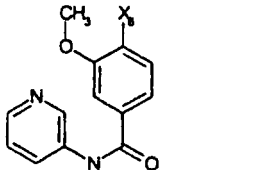
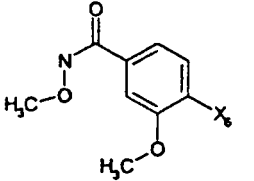
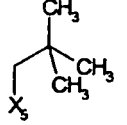
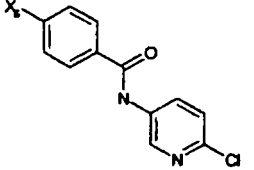
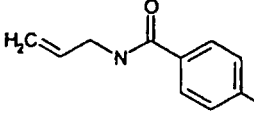
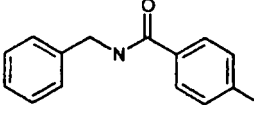
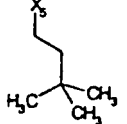
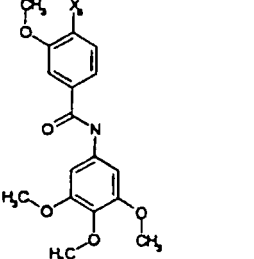
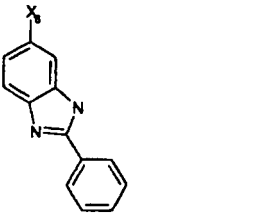
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
74	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		167
75	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
76	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		246
77	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_5-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
78	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		172
79	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		170
80	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	X_4-CH_3	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$		222
81	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$		187

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
82	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C-CH-CH}_3 \end{array}$		215
83	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C-CH-CH}_3 \end{array}$		199
84	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_3$	$\text{X}_4\text{-CH}_3$	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C-CH-CH}_3 \end{array}$		127
85	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C-X}_3$	H	Rac.			
86	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_3 \end{array}$		169
87	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_3\text{-CH-CH}_3 \end{array}$		250
88	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_3$	H	Rac.			233
89	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C-CH-CH}_3 \end{array}$		160

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
90			H	Rac.			154
91			H	Rac.			
92			H	Rac.			
93			H	Rac.			
94			H	R			
95			H	Rac.			150
96				Rac.			300
97			H	Rac.			243

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
98			H	Rac.			209
99			H	Rac.			182
100			H	Rac.			
101			H	R			232
102			H	Rac.			
103			H	Rac.			
104			H	Rac.			146

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
105			H	Rac.			209
106			H	Rac.			286
107			H	Rac.			
108			H	R			202
109			H	Rac.			180
110			H	Rac.			
111			H	Rac.			250

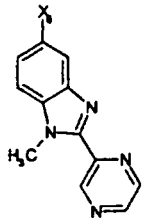
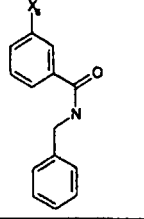
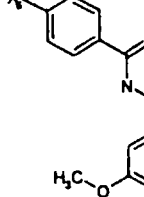
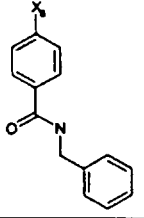
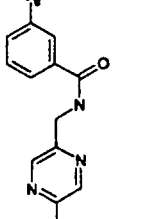
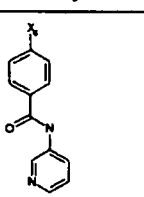
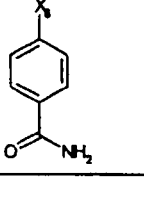
TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
112			H	Rac.			
113			H	Rac.			
114							237
115			H	Rac.			135
116			H	Rac.			
117			H	Rac.			
118			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
119			H	Rac.			213
120			H	Rac.			198
121			H	Rac.			
122			H	Rac.			
123			H	Rac.			
124			H	Rac.			
125			H	Rac.			287

TABLA 1 (continuación)



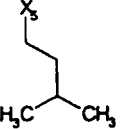
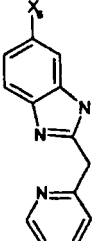


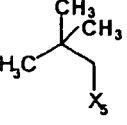
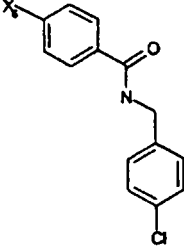


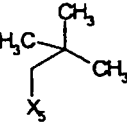
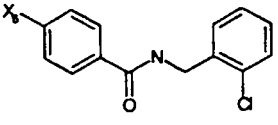


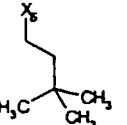
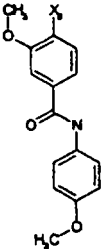


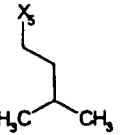
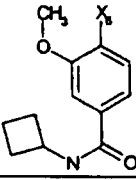



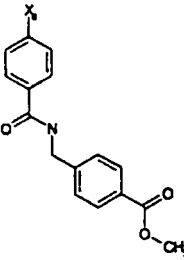



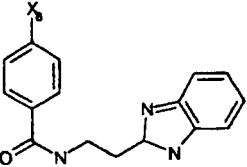
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
126	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		195
127	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		
128	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C---X}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C---C---CH}_3 \\ \\ \text{X}_5 \end{array}$		
129	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		247
130	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		
131	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	$\text{X}_4\text{---CH}_3$		$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		281
132	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3\text{---CH}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C---CH---CH}_3 \end{array}$		

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
133			H	Rac.			
134			H	Rac.			208
135			H	Rac.			
136			H	R			192
137			H	Rac.			212
138			H	Rac.			
139			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
140			H	Rac.			148
141			H	Rac.			
142			H	Rac.			
143			H	Rac.			186
144							199
145			H	Rac.			214
146			H	Rac.			155

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
147			H	Rac.			
148			H	Rac.			
149			H	Rac.			245
150			H	Rac.			
151			H	Rac.			
152			H	Rac.			
153			H	Rac.			
154			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
155			H	Rac.			
156			H	Rac.			265
157			H	Rac.			192
158			H	Rac.			222
159			H	Rac.			221
160							298
161			H	Rac.			181
162			H	S			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)


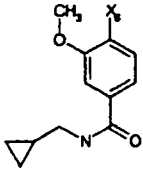
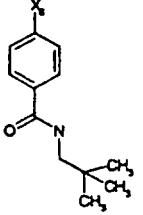
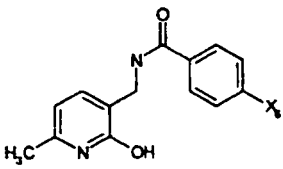
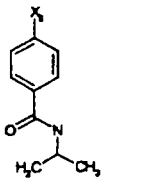
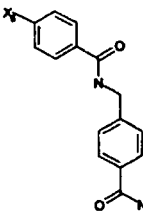
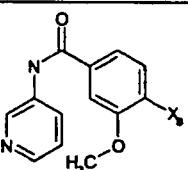

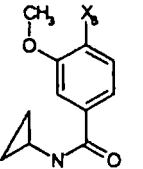
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
163	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		172
164	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		227
165	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		258
166	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	X_4-CH_3		$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		266
167	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		
168	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	X_4-CH_3	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		159
169	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$				$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		250

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
170	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			213
171	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			228
172	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			181
173	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			182
174	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.			
175	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	Rac.			197
176	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
177			H	Rac.			216
178			H	Rac.			200
179			H	Rac.			197
180				Rac.			143
181							234
182			H	Rac.			
183			H	Rac.			169

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
184	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
185	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			198
186	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$						202
187	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			200
188	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			
189	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			198
190	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$						196

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
191							253
192			H	Rac.			
193			H	Rac.			201
194			H	Rac.			250
195			H	Rac.			198
196			H	Rac.			245
197			H	Rac.			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
198	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
199	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			
200	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	X_4-CH_3				198
201	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H	H	Rac.			
202	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	Rac.			
203	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	X_3-CH_3	H	Rac.			198
204	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	$H_3C-CH_2-CH_2-X_3$	H	Rac.			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
205			H	Rac.			
206			H	Rac.			
207			H	Rac.			184
208			H	Rac.			253
209			H	Rac.			240
210			H	Rac.			
211							266

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
212			H	Rac.			
213			H	Rac.			
214			H	Rac.			
215			H	Rac.			232
216			H	Rac.			
217			H	Rac.			
218			H	Rac.			>250

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
219	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	Rac.	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		260 (desc.)
220	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		190
221	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		228
222	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		
223	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		243
224	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{X}_5 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		258
225	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		
226	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_6 \end{array}$		

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
227	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			241
228	$\begin{array}{c} \text{X}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			
229	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			300
230	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			200
231	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	R			232
232	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	R			149
234	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			197
235	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{X}_2 \end{array}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{X}_3$	H	R			226

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
236			H	R			182
237			H	R			
238			H	R			
239			H	R			
240			H	R			
241			H	R			194
242			H	R			200
243			H	R			156

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
244			H	R			195
245			H	R			147
246			H	R			
247			H	R			85
248			H	R			
249			H	R			
250			H	R			158
251			H	R			188

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
252			H	R			245
253			H	R			
254			H	R			128
255			H	R			
256			H	R			181
257			H	R			217
258			H	R			
259			H	R			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
260			H	R			
261			H	R			230
262			H	R			193
263			H	R			
264			H	R			152
265			H	R			207
266			H	R			229
267			H	R			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

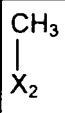
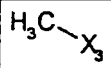
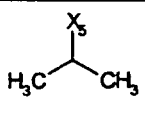
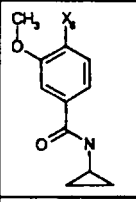
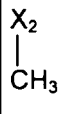
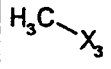
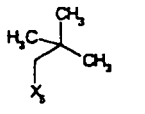
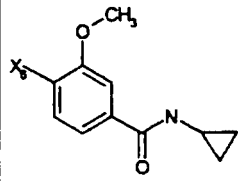
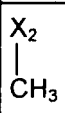
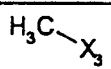
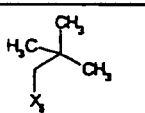
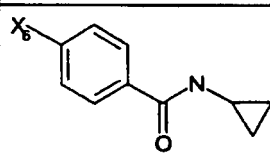
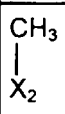
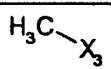
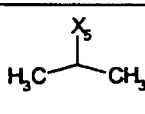
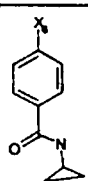
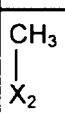
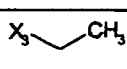
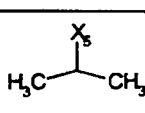
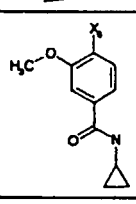
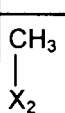
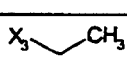
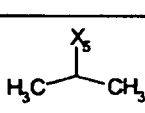
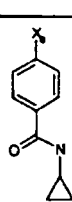
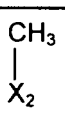
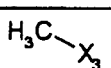

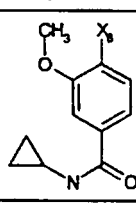
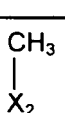
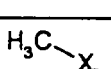

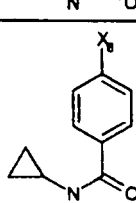
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
268			H	R			183
269			H	R			
270			H	R			161
271			H	R			282
272			H	R			157
273			H	R			129
274			H	R			164
275			H	R			219

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
276			H	R			
277			H	R			200
278			H	R			200
279			H	R			
280			H	R			
281			H	R			
282			H	R			
283			H	R			277

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
284			H	R			197
285			H	R			
286			H	R			182
287			H	R			
288			H	R			163
289			H	R			212
290			H	R			
291			H	R			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
292	$\begin{array}{c} X_2 \\ \\ CH_3 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			
293	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			200
294	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	R			144
295	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			221
296	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			150
297	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			
298	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	$X_3-CH_2-CH_3$	H	R			163
299	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ X_2 \end{array}$	H_3C-X_3	H	R			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
300			H	R			98
301			H	R			
302			H	R			
303			H	R			
304			H	R			
305			H	R			
306			H	R			
307			H	R			179

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
308			H	R			174
309			H	R			231
310			H	R			
311			H	R			
312			H	R			
313			H	R			
314			H	R			69
315			H	R			200

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
316			H	R			210
317			H	R			131
318			H	R			
319			H	R			145
320			H	R			
321			H	R			
322			H	R			149
323			H	R			

ES 2 268 093 T3

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
324			H	R			
325			H	R			
326			H	R			
327			H	R			
328			H	R			176
329			H	R			
330			H	R			
331			H	R			

TABLA 1 (continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	Config. R ³ o R ⁴	R ⁵	R ⁶	P.f. [°C]
332			H	R			
333			H	R			
334							250
335							236
En la Tabla precedente, las abreviaturas X ¹ hasta X ⁶ en los radicales indicados representan el enlace que une el respectivo radical con el correspondiente grupo R ¹ hasta R ⁶ .							

Tal como se encontró, los compuestos de la fórmula general (1) se distinguen por numerosas posibilidades de aplicación en el sector terapéutico. Han de resaltarse las posibilidades de aplicación, para las que desempeñan un cierto cometido la inhibición de específicas cinasas del ciclo celular, en particular el efecto inhibitor sobre la proliferación de células tumorales humanas cultivadas, pero también sobre la proliferación de otras células, tales como p.ej. células endoteliales. tal como se pudo mostrar mediante un análisis FACS, la inhibición de la proliferación, producida por los compuestos conformes al invento, es mediada por una detención de las células sobre todo en la fase G2/M del ciclo celular. Las células, dependiendo de cuáles sean las células utilizadas, detienen durante un intervalo de tiempo determinado en esta fase del ciclo celular, antes de que se inicie la muerte celular programada. Una detención en la fase G2/M del ciclo celular es provocada p.ej. por la inhibición de específicas cinasas del ciclo celular. Estudios realizados en organismos de modelo, tales como *Schizosaccharomyces pombe* o *Xenopus*, o investigaciones en células humanas han puesto de manifiesto, que la transición desde la fase G2 hacia la mitosis es regulada por la cinasa CDK1/ciclina B (Nurse, 1990). Esta cinasa, que también es denominada como “factor promotor de mitosis” (MPF, de *mitosis promoting factor*), fosforila y regula con ello un gran número de proteínas, tales como p.ej. laminas nucleares, proteínas motrices similares a cinesina, condensinas y proteínas de matriz de Golgi, que desempeñan un importante cometido en el caso de la descomposición de la envoltura del núcleo, en la separación de centrosomas, en la constitución del aparato de husillo mitótico, en la condensación de cromosomas y en la descomposición del aparato de Golgi (Nigg, E., 2001). Un linaje celular murino con una mutante de cinasa CDK1 sensible a la temperatura, muestra después de un aumento de la temperatura, una rápida descomposición de la cinasa de CDK1 y una detención subsiguiente en la fase G2/M (Th’ng y colaboradores, 1990). El tratamiento de células tumorales humanas con agentes inhibidores contra CDK1/ciclina B, tales como p.ej. butirolactona, conduce asimismo a una detención en la fase G2/M y a una subsiguiente apoptosis (Nishio, y colaboradores, 1996). Una cinasa adicional, que desempeña un cometido en las fases G2 y de mitosis es la cinasa 1 similar a Polo (Plk1, de *Polo-like Kinase 1*), que es responsable de la maduración de los centrosomas, de la activación de la fosfatasa Cdc25C, así como de la activación del complejo promotor de la anafase (Glover y colaboradores, 1998, Qian, y colaboradores, 2001). La inyección de anticuerpos de Plk1 conduce a una detención de G2 en células no transformadas, mientras que las células tumorales se detienen en la fase de mitosis (Lane y Nigg, 1996). Además de ello, se describió también para la cinasa de proteína aurora B una función esencial al entrar en la

mitosis. La aurora B fosforila a la histona H3 junto a Ser11 e inicia con ello la condensación de cromosomas (Hsu, J.Y. y colaboradores, 2000). Una específica detención del ciclo celular en la fase G2/M se puede provocar también p.ej. por inhibición de fosfatasa específicas, tales como p.ej. Cdc25C (Russell y Nurse, 1986). Las levaduras con un gen *cdc25* defectuoso se detienen en la fase G2 mientras que una expresión excesiva de *cdc25* conduce a una entrada anticipada en la fase de mitosis (Russell y Nurse, 1987). Una detención en la fase G2/M se puede provocar también por inhibición de determinadas proteínas motrices, las denominadas cinesinas, tales como p.ej. Eg5 (Mayer y colaboradores, 1999), o mediante agentes que estabilizan o desestabilizan a los microtúbulos (p.ej. colquicina, taxol, etoposido, vinblastina, vincristina) (Schiff y Horwitz, 1980).

Por causa de sus propiedades biológicas, los compuestos conformes al invento de la fórmula general I, sus isómeros y sus sales fisiológicamente compatibles, son apropiados para el tratamiento de enfermedades, que se caracterizan por una proliferación celular excesiva o anómala.

A tales enfermedades pertenecen por ejemplo: Infecciones víricas (p.ej. causadas por un HIV y el sarcoma de Kaposi); inflamación y enfermedades autoinmunitarias (p.ej. colitis, artritis, enfermedad de Alzheimer, glomerulonefritis y curación de las heridas); infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias; leucemias, linfomas y tumores sólidos; enfermedades cutáneas (p.ej. psoriasis); enfermedades de los huesos; enfermedades cardiovasculares (p.ej. reestenosis e hipertrofia). Además, los compuestos son útiles como protección de células en proliferación (p.ej. células de cabellos, intestinales, sangre y progenitoras) contra un deterioro del ADN por irradiación, tratamiento con UV (rayos ultravioletas) y/o un tratamiento citostático (Davis y colaboradores, 2001).

Los nuevos compuestos se pueden utilizar para la prevención, el tratamiento a corto plazo y a largo plazo de las enfermedades precedentemente mencionadas, incluso en combinación con otras sustancias activas, que encuentran utilización para las mismas indicaciones, p.ej. agentes citostáticos.

El efecto de los compuestos conformes al invento se determinó en el ensayo de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas y/o en un análisis FACS, por ejemplo en células HeLaS3. Los compuestos mostraron en ambos métodos de ensayo una actividad desde buena hasta muy buena, es decir por ejemplo un valor de EC_{50} (concentración eficaz del 50%) en un ensayo de citotoxicidad con HeLaS3, menor que 5 μmol , por regla general menor que 1 μmol .

Medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas

Para la medición de la citotoxicidad en células tumorales humanas cultivadas, se cultivaron células del linaje de células tumorales de carcinoma cervical HeLaS3 (obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC)) en el medio F12 de Ham (Life Technologies) y suero de ternero fetal al 10% (Life Technologies) y se cosecharon en la fase de crecimiento logarítmico. A continuación las células HeLaS3 se introdujeron en placas de 96 pocillos (Costar) con una densidad de 1.000 células por pocillo, y se incubaron durante una noche en una incubadora (a 37°C y 5% de CO_2), llenándose en cada una de las placas 6 pocillos solamente con el medio (3 pocillos para el testigo con medio, 3 pocillos para la incubación con AlamarBlue reducido). Las sustancias activas se añadieron a las células en diferentes concentraciones (disueltas en DMSO; concentración final: 1%) (en cada caso como determinación en triplicado). Después de haber incubado durante 72 horas se añadieron a cada pocillo 20 μl de AlamarBlue (de AccuMed International), y las células se incubaron durante 7 horas adicionales. Como testigo se añadieron a 3 pocillos en cada caso 20 μl de AlamarBlue reducido (reactivo AlamarBlue que se había tratado en autoclave durante 30 min). Después de haber incubado durante 7 h, el viraje del color del reactivo AlamarBlue en los pocillos individuales se determinó en un espectrofotómetro de fluorescencia Perkin Elmer (excitación a 530 nm, emisión a 590 nm, rendijas (*slits*) 15, tiempo integrado 0,1). La cantidad del reactivo AlamarBlue convertido representa la actividad metabólica de las células. La actividad celular relativa se calculó en tantos por ciento del testigo (células HeLaS3 sin inhibidor) y se dedujo la concentración de sustancia activa que inhibe a la actividad celular en un 50% (IC_{50}). Los valores se calcularon en este caso a partir del valor medio de tres determinaciones individuales - mediando corrección del valor en vacío (testigo con medio).

Análisis FACS

El yoduro de propidio (PI, de *Propidium Iodide*) se fija estequiométricamente a un ADN bicatenario y por consiguiente es apropiado para determinar el tanto por ciento de células en las fases G1, S y G2/M del ciclo celular sobre la base del contenido en ADN celular. Las células en las fases G0 y G1 tienen un cierto contenido de ADN diploide (2 N), mientras que las células en la fase G2 o de mitosis tienen un contenido de ADN 4 N. Para una coloración con PI se sembraron por ejemplo 0,4 millones de células HeLaS3 sobre un frasco de cultivo celular de 75 cm^2 , después de 24 h o bien se añadió 1% de DMSO como testigo o la sustancia se añadió en diferentes concentraciones (en DMSO al 1%). Las células se incubaron con la sustancia o con DMSO durante 24 h, antes de que estas células se lavasen con 2 x PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se desprendiesen con una mezcla de tripsina y EDTA. Las células se centrifugaron (a 1.000 rpm, durante 5 min., a 4°C) y el sedimento celular se lavó 2 veces con PBS, antes de que las células se volvieran a suspender en 0,1 ml de PBS. A continuación, las células se fijaron con etanol al 80% durante 16 horas a 4°C o alternativamente durante 2 horas a -20°C. Las células fijadas (10⁶ células) se centrifugaron (a 1.000 rpm, durante 5 min., a 4°C), se lavaron con PBS y a continuación se centrifugaron nuevamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 2 ml de Triton X-100 en PBS al 0,25%, y se incubó sobre hielo durante 5 min., antes de que se añadiesen 5 ml de PBS y se centrifugase renovadamente. El sedimento celular se volvió a suspender en 350 μl de una solución de tinción con PI (0,1 mg/ml de RNasa A, 10 μg /ml de yoduro de propidio en 1 x PBS). Las células se incubaron durante 20 min en la oscuridad con el tampón de tinción antes de que se transfiriesen a recipientes para la

medición de muestras para el sistema de exploración FACS Scan. La medición del ADN se efectuó en un analizador FACS de Becton Dickinson (BD), con un láser de argón (500 mW, emisión a 488 nm), y con el programa DNA Cell Quest (BD). La fluorescencia logarítmica de PI se determinó con un filtro de paso de banda (BP 585/42). La cuantificación de las poblaciones celulares en las fases individuales del ciclo celular se efectuó con el programa ModFit LT de Becton Dickinson.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden pasar a utilizarse a solas o en combinación con otras sustancias activas conformes al invento, eventualmente también en combinación con otras sustancias activas farmacológicamente. Formas de administración apropiadas son por ejemplo las de tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, - en particular soluciones para la inyección (s.c. (subcutánea), i.v. (intravenosa), i.m. (intramuscular) y la infusión - zumos, emulsiones o polvos dispersables. En este caso la proporción del o los compuesto(s) activo(s) farmacéuticamente debe estar situada en cada caso en el intervalo de 0,1-90% en peso, de modo preferido de 0,5-50% en peso de la composición total, es decir en cantidades que son suficientes, para conseguir el intervalo de dosificaciones seguidamente indicado. Las dosis mencionadas, caso de que sea necesario, se pueden administrar varias veces por día. Las tabletas correspondientes se pueden obtener por ejemplo por mezclamiento de la o las sustancia(s) activa(s) con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes, tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir el efecto de depósito (liberación retardada), tales como carboximetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa, o poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden constar también de varias capas.

Correspondientemente, se pueden producir grageas por recubrimiento de núcleos, preparados de manera análoga a las tabletas, con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o un azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede constar también de varias capas. De igual manera, también la envoltura de las grageas, con el fin de conseguir un efecto de liberación retardada, puede constar de varias capas, pudiendo utilizarse las sustancias auxiliares antes mencionadas con ocasión de las tabletas.

Los zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas conformes al invento pueden contener adicionalmente todavía un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o un azúcar, así como un agente mejorador del sabor, p.ej. sustancias aromatizantes, tales como vainillina o extracto de naranja. Éstos pueden contener además de ello agentes coadyuvantes de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetil-celulosa de sodio, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias de protección, tales como p-hidroxi-benzoatos.

Las soluciones para inyección e infusión se producen de un modo usual, p.ej. mediando adición de agentes isotónicos, agentes de conservación, tales como p-hidroxi-benzoatos, o estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos del ácido etilen-diamina-tetraacético, eventualmente mediando utilización de agentes emulsionantes y/o agentes dispersantes, pudiéndose emplear, por ejemplo en el caso de utilizarse agua como agente de dilución, eventualmente disolventes orgánicos como solubilizantes o disolventes auxiliares, y se envasan en frascos para inyección o bien en ampollas o frascos para infusión.

Las cápsulas que contienen una o varias sustancias activas o combinaciones de sustancias activas, se pueden producir por ejemplo mezclando las sustancias activas con vehículos inertes, tales como lactosa o sorbita, y encapsulándolas dentro de cápsulas de gelatina.

Los supositorios apropiados se pueden producir por ejemplo por mezclamiento con agentes de vehículo previstos para ello, tales como grasas neutras o un polietilen-glicol o bien sus derivados.

Como sustancias auxiliares se han de mencionar por ejemplo agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente inofensivos, tales como parafinas (p.ej. fracciones del petróleo), aceites de origen vegetal (p.ej. aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes mono- o poli-funcionales (p.ej. etanol o glicerol), sustancias de vehículo, tales como p.ej. polvos finos de piedras naturales (p.ej. caolines, tierras arcillosas, talco, greda), polvos finos de piedras sintéticas (p.ej. ácido silícico y silicatos muy dispersos), azúcares (p.ej. azúcar de caña, lactosa y glucosa), agentes emulsionantes (p.ej. lignina, lejías residuales del procedimiento al sulfito, metil-celulosa, un almidón y una poli(vinil-pirrolidona) y agentes de deslizamiento (p.ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril-sulfato de sodio).

La aplicación se efectúa de un modo usual, de modo preferido por vía oral o transdérmica, en particular de modo preferido por vía oral. En el caso de la administración por vía oral, las tabletas, evidentemente aparte de las sustancias de vehículo mencionadas, pueden contener también aditivos, tales como p.ej. citrato de sodio, carbonato de sodio y fosfato de dicalcio juntamente con sustancias aditivas suplementarias diferentes tales como almidones, de modo preferido almidón de patata, gelatinas y sustancias similares. Además, se pueden utilizar conjuntamente agentes de deslizamiento, tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco, para la compresión de tabletas. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas, aparte de las sustancias auxiliares antes mencionadas, se pueden mezclar con diferentes agentes mejoradores del sabor o colorantes. Para el caso de la administración por vía parenteral se pueden emplear soluciones de las sustancias activas mediando utilización de materiales de vehículo líquidos apropiados. La dosificación para la administración por vía intravenosa está situada entre 1 y 1.000 mg por hora, de modo preferido entre 5 y 500 mg por hora.

ES 2 268 093 T3

A pesar de todo, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal o del tipo de la vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de su formulación y del momento o intervalo de tiempo en el que se efectúa la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos que la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos se debe sobrepasar el límite antes mencionado. En el caso de la aplicación de cantidades mayores, puede ser recomendable distribuir estas cantidades en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los siguientes Ejemplos de formulación ilustran el presente invento, pero sin limitarlo en su extensión.

10 Ejemplos farmacéuticos de formulación

15	A)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
		Sustancia activa	100 mg
		Lactosa	140 mg
		Almidón de maíz	240 mg
		Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
		Estearato de magnesio	5 mg
20			500 mg

La sustancia activa finamente molida, la lactosa y una parte de almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, después de lo cual se humedece con una solución de poli(vinil-pirrolidona) en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se comprime para formar tabletas con una forma y un tamaño apropiada/o.

30	B)	<u>Tabletas</u>	<u>por tableta</u>
		Sustancia activa	80 mg
		Lactosa	55 mg
		Almidón de maíz	190 mg
		Celulosa microcristalina	35 mg
		Poli(vinil-pirrolidona)	15 mg
35		Carboximetil-almidón de sodio	23 mg
		Estearato de magnesio	2 mg
			400 mg

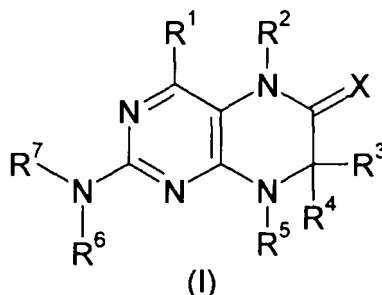
La sustancia activa finamente molida, una parte del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la poli(vinil-pirrolidona) se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza y se transforma con el resto del almidón de maíz y con agua para formar un granulado, que se seca y se tamiza. A ello se añade el carboximetil-almidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se comprime para formar tabletas con un tamaño apropiado.

45	C)	<u>Solución para ampollas</u>	
		Sustancia activa	50 mg
		Cloruro de sodio	50 mg
		Agua para inyectar	5 ml

La sustancia activa se disuelve en agua al pH propio o eventualmente a un pH de 5,5-6,5 y se mezcla con cloruro de sodio como agente isotonzante. La solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el material filtrado se envasa en condiciones asépticas dentro de ampollas, que a continuación se esterilizan y se cierran por fusión a la llama. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de la sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I),



en los que

R^1 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, NH_2 , XH , halógeno y un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno,

R^2 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, CHO , XH , $-X$ -alquilo C_1-C_2 y un grupo alquilo C_1-C_3 eventualmente sustituido,

R^3 y R^4 iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_8 , $-X$ -arilo, $-X$ -heteroarilo, $-X$ -cicloalquilo, $-NR^8$ -arilo, $-NR^8$ -heteroarilo, $-NR^8$ -cicloalquilo, o $-NR^8$ -heterocicloalquilo, X -heterocicloalquilo, heterocicloalquilo C_3-C_8 , eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, halógeno, $COXR^8$, $CON(R^8)_2$, COR^8 y XR^8 , o

R^3 y R^4 significan en común un puente de alquilo de 2 a 5 miembros, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^5 significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_2-C_{10} , alquino C_2-C_{10} , arilo, heteroarilo y cicloalquilo C_3-C_6 , eventualmente sustituidos, o

R^3 y R^5 ó R^4 y R^5 significan en común un puente de alquilo C_3-C_4 saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos,

R^6 significa arilo o heteroarilo, eventualmente sustituido,

R^7 significa hidrógeno o $-CO-X$ -alquilo C_1-C_4 , y

los X en cada caso independientemente unos de otros, significan O ó S ,

los R^8 en cada caso independientemente unos de otros, significan hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 y fenilo, eventualmente sustituidos,

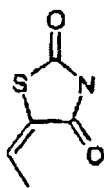
en donde, si no se mencionó de otro modo,

los sustituyentes de los grupos alquilo eventualmente sustituidos se eligen del grupo consistente en los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo, un radical elegido del grupo consistente en $-CN$, $-OCOCH_3$, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo saturado o insaturado, un radical amina, un sistema de anillo bicíclico, saturado o insaturado,

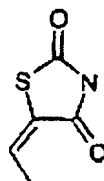
los sustituyentes de los grupos alqueno eventualmente sustituidos se eligen del grupo consistente en los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo,

los sustituyentes de los grupos alquino eventualmente sustituidos se eligen del grupo consistente en los átomos de halógeno flúor, cloro, bromo o yodo,

los sustituyentes de los grupos arilo eventualmente sustituidos se eligen del grupo consistente en $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-NH_2$, halógeno, $-alquilo C_1-C_{10}$, $-O$ -alquilo C_1-C_3 , $-N$ -metil-tetrahydro-oxazinilo, $-COOH$, $-COO$ -alquilo C_1-C_4 , $-CONH_2$, $-CONH$ -alquilo C_1-C_{10} , $-CONH$ -cicloalquilo C_3-C_8 , $-CONH$ -heterocicloalquilo, $-CONH$ -heteroarilo, $-CONH$ -arilo, $-CONMe$ -alquilo C_1-C_3 , bencimidazol o un radical de la fórmula



los sustituyentes del grupo heteroarilo eventualmente sustituido se eligen del grupo consistente en -OH, -NO₂, -CN, -OCHF₂, -OCF₃, -NH₂, halógeno, -alquilo C₁-C₁₀, -O-alquilo C₁-C₃, -N-metil-tetrahidro-oxazino, -COOH, -COO-alquilo C₁-C₄, -CONH₂, fenilo, heteroarilo, -CONH-alquilo C₁-C₁₀, -CONH-cicloalquilo C₃-C₈, -CONH-heteroarilo, -CONH-arilo, -CONMealquilo C₁-C₃, bencimidazol o un radical de la fórmula



los sustituyentes del grupo cicloalquilo eventualmente sustituido se eligen del grupo consistente en uno o varios átomos de oxígeno enlazados a través de un doble enlace, en donde el grupo cicloalquilo puede estar condensado a un anillo de benceno,

y en donde, si no se mencionó de otro modo,

por el término “arilo” mencionado precedentemente en las definiciones se ha de entender un sistema de anillo aromático con 6 a 14 átomos de carbono,

por el término “heteroarilo” mencionado precedentemente en las definiciones se ha de entender un anillo de heteroarilo de 5 a 10 miembros, mono- o bicíclico, en el que hasta tres átomos de C pueden estar reemplazados por uno o varios heteroátomos elegidos del grupo oxígeno, nitrógeno o azufre,

por el término “cicloalquilo” mencionado precedentemente en las definiciones se ha de entender un radical cicloalquilo, saturado o insaturado, con 3-8 átomos de carbono,

por el término “heterocicloalquilo” mencionado precedentemente en las definiciones se ha de entender un heterociclo de 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que como heteroátomo puede contener nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde cada uno de los heterociclos precedentemente mencionados puede estar condensado, además, a un anillo de benceno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

X y R⁶ presentan los significados indicados, y

R¹ significa hidrógeno,

R² significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos CHO, OH y CH₃,

R³, R⁴ iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, eventualmente sustituidos, o

R³ y R⁴ significan en común un puente de alquilo C₂-C₅,

R⁵ significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ y cicloalquilo C₃-C₆, eventualmente sustituidos, o

R³ y R⁵ ó R⁴ y R⁵ significan en común un puente de alquilo C₃-C₄ saturado o insaturado, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, y

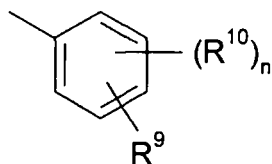
R⁷ significa hidrógeno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que

R^1 - R^5 , R^7 , R^8 y X presentan los significados indicados y

R^6 significa un radical de la fórmula general



en el que

n significa 1, 2, 3 ó 4,

R^9 significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , -CONH-alqueno C_1 - C_{10} , -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-cicloalquilo, -O-heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos, o

significa un radical seleccionado entre el conjunto que consta de -O-alquilo C_1 - C_6 - Q^1 , -CONR⁸-alquilo C_1 - C_{10} - Q^1 , -CONR⁸-alqueno C_2 - C_{10} - Q^1 , -CONR⁸- Q^2 , halógeno, OH, -SO₂R⁸, -SO₂N(R⁸)₂, -COR⁸, -COOR⁸, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -CONR⁸O-alquilo C_1 - C_{10} - Q^1 y -CONR⁸O Q^2 ,

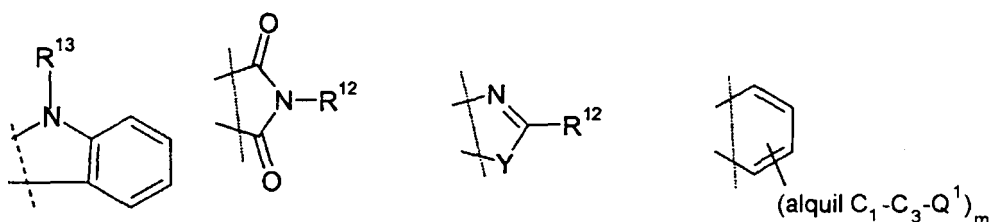
Q^1 significa hidrógeno, -NHCOR⁸, o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos -NH-arilo, -NH-heteroarilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3 - C_8 y heterocicloalquilo, eventualmente sustituidos,

Q^2 significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de uno de los grupos arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo C_3 - C_8 , cicloalquilo C_3 - C_8 y alquilo C_1 - C_4 -cicloalquilo C_3 - C_8 , eventualmente sustituidos,

los R^{10} iguales o diferentes, significan un radical seleccionado entre el conjunto que consta de alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 y alquino C_2 - C_6 , -O-alquilo C_1 - C_6 , -O-alqueno C_2 - C_6 , -O-alquino C_2 - C_6 , heterocicloalquilo C_3 - C_6 y cicloalquilo C_3 - C_6 , eventualmente sustituidos, o

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de hidrógeno, -CONH₂, -COOR⁸, -OCON(R⁸)₂, -N(R⁸)₂, -NHCOR⁸, -NHCON(R⁸)₂, -NO₂ y halógeno, o

radicales R^9 y R^{10} contiguos significan en común un puente de la fórmula general



Y significa O, S ó NR¹¹,

m significa 0, 1 ó 2,

R^{11} significa hidrógeno o alquilo C_1 - C_2 , y

R^{12} significa hidrógeno o un radical seleccionado entre el conjunto que consta de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, alquilo C_1 - C_3 -fenilo, alquilo C_1 - C_3 -piridilo, alquilo C_1 - C_3 -pirazinilo, alquilo C_1 - C_3 -pirimidinilo y alquilo C_1 - C_3 -piridazinilo,

R^{13} significa alquilo C_1 - C_6

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R^3 - R^6 , R^8 y X presentan los significados indicados y

R^1 significa hidrógeno,

R^2 significa CH_3 , y

R^7 significa hidrógeno,

eventualmente en forma de sus tautómeros, sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

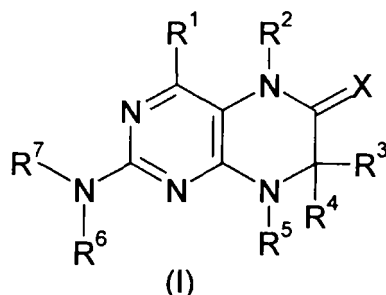
5. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como medicamento.

6. Compuesto de la fórmula I según una de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como medicamento con efecto antiproliferativo.

7. Uso de un compuesto de la fórmula I para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

8. Formulaciones farmacéuticas, que contienen como sustancia activa uno o varios compuestos de la fórmula general (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 o sus sales fisiológicamente compatibles, eventualmente en combinación con las sustancias auxiliares y/o de vehículo usuales.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),

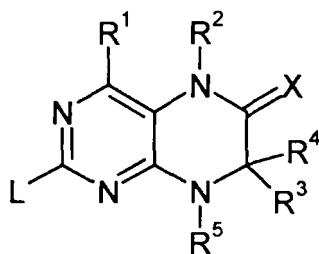


(I)

en el que

R^1 - R^7 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (II)

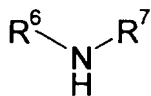


(II)

en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4 y L es un grupo lábil,

con un compuesto eventualmente sustituido de la fórmula general (III)

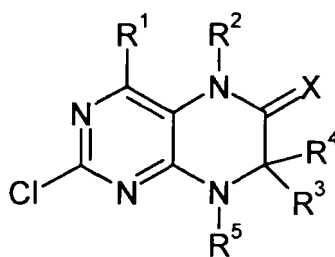


(III)

en el que

R^6 y R^7 presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4.

10. Compuesto de la fórmula (II),

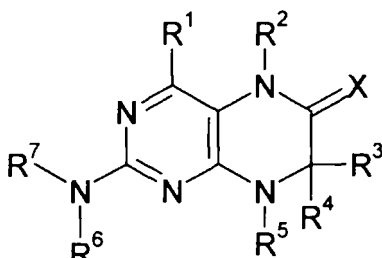


(II)

en el que

R^1 - R^5 y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4.

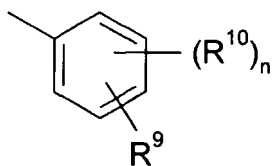
11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I),



(I)

en el que

R^6 significa un radical de la fórmula general,



R^9 significa un radical -CONH-alkileno C_1 - C_{10} eventualmente sustituido o

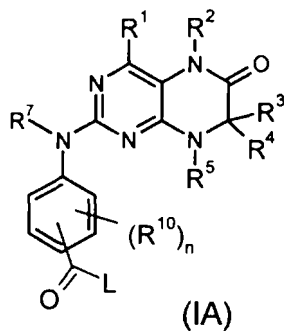
ES 2 268 093 T3

un radical seleccionado entre el conjunto que consta de $-\text{CONR}^8\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Q}^1$, $-\text{CONR}^8\text{-alquenil } \text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Q}^1$, $-\text{CONR}^8\text{-Q}^2$ y $-\text{COOR}^8$,

$\text{R}^1\text{-R}^5$, R^7 , R^{10} , n y X presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4,

y R^8 presenta los significados indicados en la reivindicación 1,

caracterizado porque un compuesto de la fórmula general (IA)



en el que

R^1 hasta R^5 , R^7 , R^{10} y n presentan los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4, y

L significa un grupo lábil,

se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria para formar la correspondiente amida o con un alcohol para formar el correspondiente éster.