



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 346 432**

(51) Int. Cl.:
C07D 473/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03788995 .3**
(96) Fecha de presentación : **03.11.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1562946**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Nuevos derivados de xantina, su preparación y su uso como medicamentos.**

(30) Prioridad: **08.11.2002 DE 102 51 927**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.10.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.10.2010

(73) Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 172
55216 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es: **Himmelsbach, Frank;**
Langkopf, Elke;
Eckhardt, Matthias;
Maier, Roland;
Mark, Michael;
Tadayyon, Mohammad y
Lotz, Ralf, R., H.

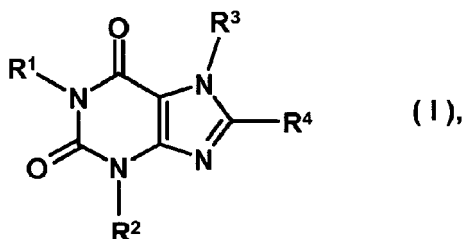
(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Nuevos derivados de xantina, su preparación y su uso como medicamentos.

Objeto de la presente invención son nuevas xantinas sustituidas de la fórmula general



sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas, sus profármacos y sus sales, en especial sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), su preparación, su uso para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están en relación con una actividad incrementada de DPP-IV o que se pueden evitar o aliviar por medio de la reducción de la actividad de DPP-IV, en especial de diabetes mellitus de tipo I o de tipo II, medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente tolerables, así como procedimientos para su preparación.

Objeto de la presente invención son, por consiguiente, los anteriores compuestos de la fórmula general I, que presentan valiosas propiedades farmacológicas, medicamentos que contienen a los compuestos farmacológicamente activos, su uso y procedimientos para su preparación.

Los documentos del estado conocido de la técnica WO 02/068420, DE 10109021 y DE 10117803 describen xantinas sustituidas en calidad de inhibidores de DPP4.

En la fórmula general I anterior significan

R¹ un grupo metilo sustituido con un grupo R_a, en donde

R_a significa un grupo 1,4-dihidro-quinazolinilo ó 3,4-dihidro-quinazolinilo,

un grupo 3,4-dihidro-isoquinolinilo,

un grupo 1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinilo ó 1-oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinilo,

un grupo 2*H*-benzo[1,4]oxazinilo ó 2-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazinilo ó 2*H*-benzo[1,4]tiazinilo,

un grupo 2-oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo ó 2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazinilo,

un grupo 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo ó 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,

un grupo 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo ó 4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepinilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]oxazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]tiazepinilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinilo,

un grupo 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinilo u 11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinilo,

ES 2 346 432 T3

un grupo 1*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepinilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinilo o dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinilo,

5 un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo, 5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo ó 5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]cicloheptenilo ó 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepinilo,

10 un grupo fenantridinilo, benzo[*c*][1,5]naftiridinilo, benzo[*h*][1,6]naftiridinilo, benzo[*c*][1,8]naftiridinilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo,

un grupo benzo[*f*]quinoxalinilo,

15 un grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinilo, 5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinilo o tieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinilo,

un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilideno,

20 un grupo benzo[1,2,5]oxadiazolilo,

un grupo dibenzofuranilo,

un grupo indolizinilo,

25 un grupo 1*H*-perimidinilo,

un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinoxolinilo o

30 un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolinilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolinilo,

en donde los grupos benzo de los radicales R_a precedentemente mencionados están sustituidos con los grupos R^{10} a R^{12} y las unidades de alquileo de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidas con uno o dos grupos alquil C_{1-3} o alquiloxi C_{1-3} -carbonilo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con un grupo trifluorometilo, y los grupos imino de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

40 un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-3} o ciclopropilo,

un grupo hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} o ciclopropiloxi,

45 un grupo nitro, amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,

un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino o alquil C_{1-3} -sulfonilamino,

50 un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,

un grupo mercapto, alquil C_{1-3} -sulfanilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo o alquil C_{1-3} -sulfonilo o un grupo aminosulfonilo o

55 un grupo difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi y

R^{11} y R^{12} , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

60 R^2 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C_{1-3} ,

65 un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o

un grupo fenilo mono- o di-sustituido eventualmente con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo trifluorometilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo

ES 2 346 432 T3

C₁₋₃, ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxi, alquilo C₁₋₃, difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R³ significa un grupo 2-butin-1-ilo

y

R⁴ significa un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos en los que significan

R¹ un grupo metilo sustituido con un grupo R_a, en donde

R_a significa un grupo 1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo ó 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,

un grupo 3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilo,

un grupo 1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ilo ó 1-oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ilo,

un grupo 2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo ó 2-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazin-2-ilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-2-ilo ó 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,

un grupo 2-oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-4-ilo ó 2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-ilo,

un grupo 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilo ó 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilo,

un grupo 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-ilo ó 4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-ilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2-ilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]oxazepin-4-ilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]tiazepin-5-ilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]tiazepin-4-ilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,

un grupo 1*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo u 1-oxo-1*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo,

un grupo 1*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepin-6-ilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ilo o dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ilo,

un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo ó 5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-10-ilo ó 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-10-ilo,

un grupo fenantridin-6-ilo, benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilo,

un grupo benzo[*f*]quinoxalin-6-ilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ilo, 5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11-ilo o tieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinil-9-ilo,

ES 2 346 432 T3

un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilideno,

un grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo,

un grupo dibenzofuran-2-ilo,

un grupo indolizin-2-ilo,

un grupo 1*H*-perimidin-2-ilo,

un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ilo o

un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-ilo,

en donde los grupos benzo de los radicales R_a precedentemente mencionados están sustituidos con los grupos R^{10} a R^{12} y las unidades de alquileo de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidas con uno o dos grupos metil- o metoxi-carbonilo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con un grupo trifluorometilo, y los grupos imino de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo metilo y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo o etilo,

un grupo hidroxil, metoxil o etoxil, o

un grupo difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxil o trifluorometoxil y

R^{11} y R^{12} , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxil,

R^2 un átomo de hidrógeno o

un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o ciclopropilo,

R^3 un grupo 2-butil-1-ilo

y

R^4 un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Compuestos muy particularmente preferidos de la fórmula general I anterior son aquellos compuestos en los que significan

R^1 un grupo 3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilmetilo,

un grupo 1-metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-ilmetilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ilmetilo,

un grupo 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilmetilo,

un grupo fenantridin-6-ilmetilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo 1*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilmetilo,

un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,

un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilidenmetilo,

un grupo 3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilmetilo,

un grupo 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetilo,

ES 2 346 432 T3

un grupo 5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ilmetilo,

un grupo 8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ilmetilo,

5 un grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilo,

un grupo 8-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo 1-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

10 un grupo 4-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-ilmetilo,

15 un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ilo,

un grupo benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ilmetilo,

20 un grupo benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-ilmetilo,

un grupo 1*H*-perimidin-2-ilmetilo,

un grupo benzo[*f*]quinoxalin-6-ilmetilo o

25 un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilmetilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-ilmetilo,

R² un grupo metilo o ciclopropilo,

R³ un grupo 2-butin-1-ilo

30 y

R⁴ un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo), sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

35 Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula general I:

(2) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

40 (4) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(5) 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

45 (6) 1-[(11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(7) 1-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

50 (8) 1-[(3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(9) 1-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

55 (10) 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(11) 1-[(5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

60 (12) 1-[(8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(13) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

65 (14) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(15) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

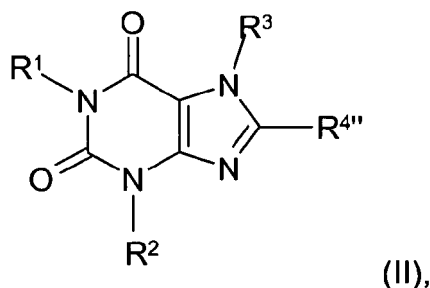
(16) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

ES 2 346 432 T3

- (17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (18) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 5 (19) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (20) 1-[(benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (21) 1-[(pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 10 (22) 1-[(benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (23) 1-[(benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 15 (24) 1-[(1*H*-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (25) 1-[(benzo[*f*]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (26) 1-[(imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 20 (27) 1-[(imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (28) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 25 (29) 1-[(2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 así como sus sales.

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general I se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:

a) Desprotección de un compuesto de la fórmula general



en la que R^1 , R^2 y R^3 se definen como se menciona al comienzo y

$R^{4''}$ significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R^4 , que contienen un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con un grupo protector.

La liberación de un grupo amino a partir de un precursor protegido es una reacción convencional en la química orgánica de síntesis. Como grupos protectores entran en consideración una pluralidad de grupos. Una perspectiva sobre la química de los grupos protectores se encuentra en Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, 1991, editorial John Wiley and Sons, así como en Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, editorial Georg Thieme, 1994.

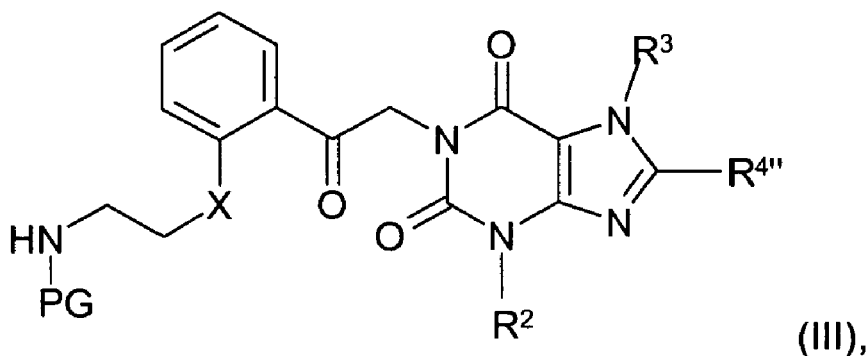
Como ejemplos de grupos protectores se pueden mencionar:

el grupo terc.-butiloxycarbonilo, que se puede separar por tratamiento con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, o por tratamiento con bromotrimetilsilano o yodotrimetilsilano eventualmente usando un disolvente, tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, dioxano, metanol, isopropanol o éter dietílico a temperaturas de entre 0 y 80°C,

el grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, que se puede separar por tratamiento con metales tales como, por ejemplo, zinc o cadmio en un disolvente tal como ácido acético o una mezcla a base de tetrahidrofurano y un ácido acuoso débil, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado y

el grupo carbobenciloxycarbonilo, que se puede separar, por ejemplo, por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de metal noble tal como, por ejemplo, paladio-carbono y un disolvente, tal como, por ejemplo, alcoholes, acetato de etilo, dioxano, tetrahidrofurano o mezclas de estos disolventes a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente, mediante tratamiento con tribromuro de boro en cloruro de metileno, a temperaturas entre -20°C y la temperatura ambiente, o por tratamiento con cloruro de aluminio/anisol a temperaturas entre 0°C y la temperatura ambiente.

b) Desprotección y ciclación de un compuesto de la fórmula general



en la cual R² y R³ se definen tal como se mencionó al principio,

R^{4''} significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R⁴, que contienen un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con uno de los grupos protectores precedentemente mencionados,

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo, sulfonilo o un grupo imino sustituido con R_x, y

la unidad -CH₂-CH₂-X-fenilo está sustituida con R¹⁰ a R¹² y puede estar sustituida, adicionalmente, con un grupo alquilo C₁₋₃,

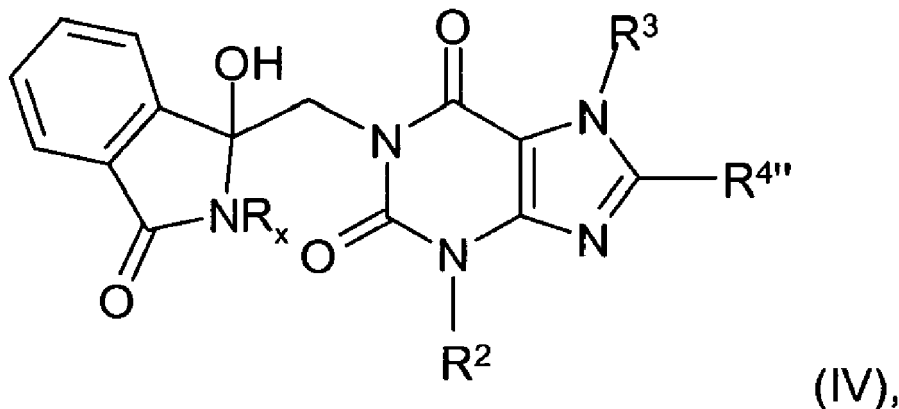
en donde R_x representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y R¹⁰ a R¹² están definidos como se menciona al comienzo, y

PG significa asimismo uno de los grupos protectores mencionados al comienzo,

en donde los dos grupos protectores se pueden separar al mismo tiempo o consecutivamente (véase el Ejemplo 2).

c) Para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R¹ representa un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilidenmetilo eventualmente sustituido con un grupo definido en las reivindicaciones 1 a 4:

Desprotección y deshidratación de un compuesto de la fórmula general



en la que el grupo benzo está sustituido con R¹⁰ a R¹²,

y R¹⁰ a R¹², así como R_x, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y R² y R³ están definidos como se menciona al comienzo, y

R^{4''} significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R⁴, que contienen un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con uno de los grupos protectores precedentemente mencionados, y

la deshidratación tiene lugar bajo las mismas condiciones de reacción que la separación del grupo protector (véase el Ejemplo 3).

Además, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, tal como se mencionó ya al comienzo, se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros. De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, mezclas cis/trans en sus isómeros cis y trans, y compuestos con al menos un átomo de carbono ópticamente activo se pueden separar en sus enantiómeros.

De esta manera, se pueden separar, por ejemplo, las mezclas obtenidas cis/trans por cromatografía en sus isómeros cis y trans, los compuestos obtenidos de la fórmula general I, que aparecen en racematos, de acuerdo con métodos conocidos en sí (ver Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) en sus antípodas ópticas y compuestos de la fórmula general I con al menos 2 átomos de carbono asimétricos debido a sus diferencias fisicoquímicas según métodos conocidos en sí, por ejemplo por cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros que, en caso de que se produzcan en forma racémica, se pueden separar luego, tal como se mencionó con anterioridad, en los enantiómeros.

La separación en los enantiómeros se lleva a cabo con preferencia por separación en columnas en fases quirales o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico, sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados o alcoholes activados, y separación de la mezcla de sales o del derivado diastereoisómero obtenido de esta forma, por ejemplo debido a diversas solubilidades, en donde se pueden liberar los antípodas libres por acción de agentes apropiados de las sales o derivados diastereoisómeros puros. Ácidos ópticamente activos, particularmente usuales, son, por ejemplo, las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-O-p-toluoiltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo se tiene en cuenta, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo, (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

Además, los compuestos obtenidos de la fórmula I se pueden convertir en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran aquí en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

Además, los nuevos compuestos obtenidos de esta manera de la fórmula I, en caso de que contengan un grupo carboxi, se pueden convertir luego, si se desea, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en especial para el uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, arginina, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

Los compuestos de las fórmulas generales II, III y IV usados como sustancias de partida se conocen de la bibliografía o se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos en sí en la bibliografía (véanse los Ejemplos I a XV).

Como se mencionó ya al comienzo, los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus sales fisiológicamente tolerables presentan valiosas propiedades farmacológicas, en especial una acción inhibidora sobre la enzima DPP-IV.

Las propiedades biológicas de los nuevos compuestos se evaluaron de la siguiente manera:

La capacidad de las sustancias y sus sales correspondientes que inhiben la actividad de la DPP-IV se puede mostrar en un ensayo en el que se usa un extracto de la línea celular de carcinoma de colon humano Caco-2 como fuente de DPP-IV. La diferenciación de las células para inducir la expresión de DPP-IV se realizó de acuerdo con la descripción de Reiher *et al.* en un artículo con el título "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", publicado en Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, páginas 5757-5761 (1993). El extracto celular se obtuvo de células solubilizadas en un tampón (Tris HCl 10 mM, NaCl 0,15 M, 0,04 u.i.t. de aprotinina, Nonidet-P40 al 0,5%, pH 8,0) por centrifugación a 35.000 g durante 30 minutos a 4°C (para eliminar los restos celulares).

El ensayo de DPP-IV se realizó de la siguiente manera:

50 μ l de solución de sustrato (AFC; AFC es amido-4-trifluorometilcumarina), concentración final 100 μ M, se dispusieron en placas de microtitulación negras. 20 μ l de tampón de ensayo (concentraciones finales Tris HCl 50 mM pH 7,8, NaCl 50 mM, DMSO al 1%) se agregaron con pipeta. La reacción se inició con la adición de 30 μ l de proteína solubilizada de Caco-2 (concentración final 0,14 μ g de proteína por pocillo). Las sustancias de ensayo por probar se añadieron prediluidas típicamente en 20 μ l, reduciéndose correspondientemente el volumen del tampón de ensayo. La reacción se realizó a temperatura ambiente, la incubación duró 60 minutos. Luego se midió la fluorescencia en un contador Victor 1420 Multilabel Counter, en donde la longitud de onda de excitación era de 405 nm y la longitud

ES 2 346 432 T3

de onda de emisión era de 535 nm. Se obtuvieron valores nulos (correspondientes al 0% de actividad) en tandas sin proteína Caco-2 (volumen reemplazado por tampón de ensayo), valores de control (correspondientes al 100% de actividad), en tandas sin adición de sustancia. La potencia de acción de las distintas sustancias de ensayo, expresada como valores de CI_{50} , se calcularon a partir de curvas de dosis-efecto, que estaban compuestas por 11 puntos de medición cada una. Con ello se obtuvieron los siguientes resultados:

	Compuesto (Ejemplo n°)	Inhibición de DPP IV CI_{50} [nM]
10	1(1)	32
	1(3)	5
15	1(4)	5
	1(7)	11
	1(8)	4
20	1(10)	8
	1(12)	14
25	1(15)	11
	1(20)	10
	1(25)	7
30	1(26)	7
	1(27)	2
	1(28)	2
35	1(29)	3
	1(30)	3
40	1(32)	4
	1(33)	4
45	2	6

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son bien tolerables ya que, por ejemplo, después de una administración oral de 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1 (2) en ratas, no se pudieron observar variaciones en el comportamiento de los animales.

Respecto de la capacidad de inhibir la actividad de DPP-IV, son apropiados los compuestos de la fórmula general I según la invención y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables para influir sobre aquellos estados o enfermedades que se pueden influir por medio de una inhibición de la actividad de DPP-IV. Por ello, se ha de esperar que los compuestos según la invención sean apropiados para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados tales como diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, complicaciones diabéticas, acidosis metabólica o cetosis, resistencia a la insulina, dislipidemias de diversa génesis, artritis, aterosclerosis y enfermedades afines, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis causada por calcitonina. Más allá de ello, estas sustancias son apropiadas para impedir la degeneración de las células B tal como, por ejemplo, apoptosis o necrosis de las células B pancreáticas. Las sustancias también son apropiadas para mejorar o reestablecer la funcionalidad de células pancreáticas, también para elevar el número y el tamaño de células B pancreáticas. Además y en base al papel de los péptidos similares a glucagón tales como, por ejemplo, GLP-1 y GLP-2 y su relación con la inhibición de DPP-IV, se espera que los compuestos según la invención sean apropiados para lograr, entre otros, un efecto sedante o ansiolítico, más allá de ello, influir favorablemente estados catabólicos después de las operaciones o respuestas hormonales a estrés o reducir la mortalidad y morbilidad después del infarto de miocardio. Más allá de ello, son apropiados para tratar todos los estados que están relacionados con los efectos antes mencionados y que están mediados por GLP-1 o GLP-2. Los compuestos según la invención también se pueden emplear como diuréticos o antihipertensivos y son apropiados para la prevención y el tratamiento de insuficiencia renal aguda. Asimismo, son apropiados para la prevención y la terapia de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas. Más allá de ello, se espera que los inhibidores de DPP-IV y,

por consiguiente, también los compuestos según la invención se puedan usar para el tratamiento de la infertilidad o para mejorar la fertilidad en el ser humano o en el organismo de los mamíferos, en especial cuando la infertilidad está relacionada con una resistencia a la insulina o con el síndrome ovárico poliquístico. Además, son apropiadas las sustancias para influir sobre los estados deficitarios de la hormona del crecimiento que están acompañados de un retraso en el crecimiento.

Los compuestos según la invención también se pueden usar en combinación con otros principios activos. A los agentes terapéuticos apropiados para una combinación de este tipo pertenecen, por ejemplo, antidiabéticos tales como, por ejemplo, metformina, sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamida, tolbutamida, glimepirida), nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas de PPAR-gamma (por ejemplo, GI 262570), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa), alfa2-antagonistas, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1 (por ejemplo, exendina-4) o amilina. Además, inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1, sustancias que afectan una producción de glucosa desregulada en el hígado tales como, por ejemplo, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, o la fructosa-1,6-bisfosfatasa, la glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón e inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, la glucógeno sintetasa quinasa o la piruvato deshidroquinasa, reductores de lípidos tales como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina), fibratos (por ejemplo, bezafibrato, fenofibrato), ácido nicotínico y sus derivados, inhibidores de la resorción del colesterol tales como, por ejemplo, ezetimiba, sustancias que se unen al ácido biliar tales como, por ejemplo, colestiramina, compuestos que elevan el HDL tales como, por ejemplo, inhibidores de CETP o reguladores de ABC1 o principios activos para el tratamiento de la obesidad tales como, por ejemplo, sibutramina o tetrahidrolipstatina o agonistas $\beta 3$ tales como SB-418790 o AD-9677.

Además, es apropiada una combinación con medicamentos para influir sobre la hipertensión arterial tales como, por ejemplo, antagonistas de AII o inhibidores de ACE, diuréticos, β -bloqueantes y otros o sus combinaciones.

La dosis necesaria para lograr una correspondiente acción es, convenientemente, en caso de administración por vía intravenosa, de 1 a 100 mg, con preferencia de 1 a 30 mg, y en caso de administración por vía oral, de 1 a 1000 mg, con preferencia de 1 a 100 mg, en cada caso de 1 a 4 veces al día. Para ello, se pueden elaborar los compuestos de la fórmula I preparados según la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, junto con uno o varios vehículos y/o diluyentes usuales inertes, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, caña de azúcar, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbita, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasas, tal como grasa dura u sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los siguientes ejemplos explican la invención con mayor detalle:

Preparación de los compuestos de partida:

Ejemplo I

1-[(1-metil-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Una mezcla a base de 260 mg de 3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 185 mg de 4-bromo-metil-1-metil-1H-benzo[c][1,2]tiazin-2,2-dióxido y 550 mg de carbonato de potasio en 4 ml de N,N-dimetilformamida se agita durante aproximadamente 40 h a la temperatura ambiente. Dado que de acuerdo con el cromatograma en capa fina no se puede reconocer reacción digna de mención alguna, la mezcla se calienta durante 2 h hasta 60°C y, a continuación, se agita todavía durante 15 h a 50°C hasta que la reacción casi se ha completado. Luego se añaden 30 ml de agua, y el precipitado resultante se filtra con succión y se seca. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente. Rendimiento: 225 mg (59% del teórico)

Valor R_f : 0,19 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 640$ [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo I se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 632$ [M+H]⁺

ES 2 346 432 T3

- (2) *1-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 445, 447 [M+H]⁺

- (3) *1-[2-(2-etoxicarbonil-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

(realización en N-metilpirrolidin-2-ona a 60°C)

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 623 [M+H]⁺

- (4) *1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 462, 464 [M+H]⁺

- (5) *1-[1-(fenantridin-6-il)metil]-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,80 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 608 [M+H]⁺

- (6) *1-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 2:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 612 [M+H]⁺

- (7) *1-[1-(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 622 [M+H]⁺

- (8) *1-[1-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,70 (gel de sílice, acetato de etilo/ciclohexano = 3:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

- (9) *1-[1-(3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,60 (óxido de aluminio, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 628 [M+H]⁺

- (10) *1-[1-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 624 [M+H]⁺

ES 2 346 432 T3

- (11) *1-[(3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 588$ [M+H]⁺

- (12) *1-[(metoxicarbonil)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 489$ [M+H]⁺

- (13) *1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 456$ [M+H]⁺

- (14) *1-[(5-metil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 637$ [M+H]⁺

- (15) *1-[(8-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 638$ [M+H]⁺

- (16) *1-[(2-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,70 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 638$ [M+H]⁺

- (17) *1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,73 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 549$ [M+H]⁺

- (18) *1-[(2-cloro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,75 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 658, 660$ [M+H]⁺

- (19) *1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 634$ [M+H]⁺

ES 2 346 432 T3

- (20) *1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,67 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

- (21) *1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,75 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 608 [M+H]^+$

- (22) *1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,60 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 634 [M+H]^+$

- (23) *1-[(dibenzofuran-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,85 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 597 [M+H]^+$

- (24) *1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,80 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

- (25) *1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,85 (gel de sílice, cloruro de metileno/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 622 [M+H]^+$

- (26) *1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,54 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 94:6)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

- (27) *1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,67 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 598 [M+H]^+$

- (28) *1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 609 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

(29) *1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,55 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 609 [M+H]^+$

(30) *1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,80 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 456 [M+H]^+$

(31) *1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 609 [M+H]^+$

(32) *1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 597 [M+H]^+$

(33) *1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,14 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 597 [M+H]^+$

(34) *1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,20 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 608 [M+H]^+$

Ejemplo II

4-bromo-metil-1-metil-1H-benzo[c][1,2]tiazin-2,2-dióxido

390 mg de 1,4-dimetil-1H-benzo[c][1,2]tiazin-2,2-dióxido en 20 ml de 1,2-dicloroetano se mezclan con 332 mg de N-bromsuccinimida y 50 mg de 2,2'-azodiisobutironitrilo. La solución amarilla se calienta a reflujo durante un total de 10 h y, a continuación, se deja reposar todavía dos días a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre agua y cloruro de metileno, la fase orgánica se continúa lavando con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Queda una resina amarillenta que se purifica a través de una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 4:1) en calidad de eluyente. Se obtiene una mezcla a base de 4-bromo-metil-1-metil-1H-benzo[c][1,2]tiazin-2,2-dióxido y 3-bromo-1,4-dimetil-1H-benzo[c][1,2]tiazin-2,2-dióxido, que se hace reaccionar ulteriormente como tal.

Rendimiento: 190 mg (35% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 288, 290 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

Análogamente al Ejemplo II se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *5-bromometil-benzo[h][1,6]naftiridina*

Valor R_f : 0,76 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 273, 275 [M+H]^+$

(2) *6-clorometil-benzo[c][1,8]naftiridina*

(realización con N-clorosuccinimida en presencia de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono)

Valor R_f : 0,47 (gel de sílice, acetato de etilo/metanol = 98:2)

(3) *6-bromometil-benzo[c][1,5]naftiridina*

(realización en presencia de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono)

Valor R_f : 0,64 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 273, 275 [M+H]^+$

(4) *6-bromometil-benzo[f]quinoxalina*

(realización en presencia de peróxido de benzoílo en tetracloruro de carbono)

Valor R_f : 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 273, 275 [M+H]^+$

Ejemplo III

3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Una mezcla a base de 20,50 g de 3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina, 13,64 g de 3-terc.-butiloxycarbonilamino-piperidina y 20,27 g de carbonato de potasio en 100 ml de dimetilsulfóxido se agita durante 4 h a 115°C. Luego se añaden de nuevo 2,50 g de 3-terc.-butiloxycarbonilamino-piperidina y la mezcla de reacción se agita durante otras 2 h a 115°C. La solución de reacción enfriada se vierte sobre 1 l de hielo-agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

Valor R_f : 0,60 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 433 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo III se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *3-metil-7-(2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Punto de fusión: 235-237°C

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 417 [M+H]^+$

(2) *1-[2-(2-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 551 [M+H]^+$

(3) *1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:2)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 582 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

(4) *3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

(5) *3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,70 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

(6) *3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,73 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

(7) *3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0.35 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 443 [M+H]⁺

(8) *1-[(indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺

Ejemplo IV

3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina

A 20,00 g de 3-metil-8-bromo-xantina en 200 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 15,37 ml de base de Hünig y 9,98 ml de bromuro de 3,3-dimetilalilo. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente media a la temperatura ambiente y, a continuación, se diluye con 500 ml de agua. El precipitado resultante se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

Rendimiento: 20.50 g (80% de la teoría)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 313, 315 [M+H]⁺

Análogamente al Ejemplo IV se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina*

Valor R_f: 0,72 (gel de sílice, acetato de etilo)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 297, 299 [M+H]⁺

(2) *3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-bromo-xantina*

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 299, 301 [M+H]⁺

(3) *3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina*

Valor R_f: 0.45 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 323, 325 [M+H]⁺

ES 2 346 432 T3

Ejemplo V

Éster metílico del ácido 1-clorometil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-3-il-carboxílico

- 5 Preparado a partir de éster metílico del ácido 2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-3-fenil-propiónico, análogamente a Das *et al.*, *Indian J. Chem.* **1985**, 24B, 1302.

Valor R_f : 0,52 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

- 10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 252, 254 [M+H]⁺

Ejemplo VI

- 15 *1-[2-{2-[2-(terc.-butiloxycarbonilamino)-etoxi]-fenil}-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

- 20 A 400 mg de 1-[2-(2-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina y 150 mg de carbonato de potasio en 6 ml de N,N-dimetilformamida se añaden 187 mg de éster terc.-butílico del ácido 2-bromo-etil-carbámico y la mezcla de reacción se agita durante una noche a 55°C. Luego se añaden otra vez 90 mg de éster terc.-butílico del ácido 2-bromo-etil-carbámico. Al cabo de otras ocho horas a 55°C la reacción se ha completado. La mezcla de reacción enfriada se combina con agua, el precipitado resultante se filtra con succión, se continúa lavando con agua y se seca.

- 25 Rendimiento: 368 mg (73% del teórico)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 694 [M+H]⁺

- 30 Ejemplo VII

1-[2-(2-hidroxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina

- 35 Preparada mediante tratamiento de 1-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina con tribromuro de boro en presencia de un tamiz molecular de 4Å en cloruro de metileno a 4°C.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 431, 433 [M+H]⁺

- 40 Ejemplo VIII

1-[1-(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina

- 45 Una mezcla a base de 250 mg de 1-[2-(2-carboxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina, 404 mg de carbonato de amonio, 135 mg de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 57 mg de hidroxibenzotriazol y 59 µl de trietilamina en 3 ml de tetrahidrofurano se agita durante ocho horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con 30 ml de acetato de etilo y se lava con solución de ácido cítrico al 10%, solución de carbonato de potasio al 10% y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se concentra y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (98:2 hasta 80:20). Como producto principal se obtiene el compuesto ciclado.

Rendimiento: 160 mg (64% del teórico)

- 55 Valor R_f : 0,40 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 594 [M+H]⁺

- 60 Ejemplo IX

1-[2-(2-carboxi-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

- 65 Una mezcla a base de 2,60 g de 1-[2-(2-etoxycarbonil-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina y 8 ml de lejía de sosa 3 N en 25 ml de metanol se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se neutraliza con 24 ml de ácido clor-

ES 2 346 432 T3

hídrico 1 N, se acidifica ligeramente mediante adición de 20 ml de solución de ácido cítrico al 10% y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. Rendimiento: 2.00 g (80% de la teoría).

Valor R_f : 0,49 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masa (ESI^-): $m/z = 593 [M-H]^-$

Análogamente al Ejemplo IX se obtiene el siguiente compuesto:

(1) *1-carboximetil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina*

(La separación del éster tiene lugar con lejía de potasa 4 M en una mezcla a base de metanol y tetrahydrofurano.)

Espectro de masa (ESI^-): $m/z = 473 [M-H]^-$

Ejemplo X

1-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Una mezcla a base de 200 mg de 1-{2-[2-(2-cloro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil}-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina, 5 ml de amoníaco conc., 2 ml de tetrahydrofurano y 2 ml de metanol se agita durante aproximadamente una semana a la temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción oscura se añade a un paquete a base de 14 g de Extrelut y se separa a fondo por lavado después de 20 minutos con cloruro de metileno. El filtrado se concentra y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (10:0 hasta 8:2) en calidad de eluyente. Rendimiento: 95 mg (51% del teórico)

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 2:8)

Ejemplo XI

1-{2-[2-(2-cloro-acetilamino)-fenil]-2-oxo-etil}-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

A 319 mg de 1-[2-(2-amino-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina y 60 μ l de piridina en 1 ml de cloruro de metileno se añaden 51 μ l de cloruro de bromoacetilo. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a 35°C y después del enfriamiento se enfría hasta la temperatura ambiente con ácido cítrico 0,5 M. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se concentran y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo (6:4) en calidad de eluyente.

Rendimiento: 210 mg (58% del teórico)

Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo/isopropanol = 14:3:3)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 628, 630 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *N-(1-bencil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-cloro-acetamida*

(La reacción tiene lugar con cloruro de cloroacetilo en dietiléter en presencia de trietilamina.)

Valor R_f : 0,45 (óxido de aluminio, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 266 [M+H]^+$

(2) *2-cloro-N-(4-metil-bifenil-2-il)-acetamida*

(La reacción tiene lugar con cloruro de cloroacetilo en dietiléter en presencia de diisopropiletilamina.)

Valor R_f : 0,82 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 260, 262 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

(3) 2-cloro-N-(6-metil-bifenil-2-il)-acetamida

(La reacción tiene lugar con cloruro de cloroacetilo en presencia de diisopropiletilamina.)

Valor R_f : 0,60 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 260, 262 [M+H]^+$

(4) 2-cloro-N-(3-metil-bifenil-2-il)-acetamida

(La reacción tiene lugar con cloruro de cloroacetilo en dietiléter en presencia de diisopropiletilamina.)

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 3:1)

Ejemplo XII

1-[2-(2-amino-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina

Preparada por reducción de 6,34 g de 1-[2-(2-nitro-fenil)-2-oxo-etil]-3-metil-7-((E)-2-buten-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina con 5,15 g de hierro en polvo en una mezcla a base de 260 ml de etanol, 85 ml de agua y 33 ml de ácido acético glacial a reflujo.

Rendimiento: 5.38 g (90% de la teoría)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 552 [M+H]^+$

Ejemplo XIII

Hidrocloruro de 6-clorometil-1,2,3,4-tetrahidro-fenantridina

Preparada mediante tratamiento con 110 mg de 6-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidro-fenantridina con 60 μ l de cloruro de tionilo en 2,5 ml de cloruro de metileno a 0°C hasta la temperatura ambiente.

Rendimiento: 140 mg (100% del teórico)

Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 232, 234 [M+H]^+$

Ejemplo XIV

6-hidroximetil-1,2,3,4-tetrahidro-fenantridina

A una suspensión a base de 37 mg de borohidruro de litio en 15 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota, bajo enfriamiento en un baño de hielo y en el espacio de cinco minutos, una solución a base de 350 mg de éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il-carboxílico en 10 ml de tetrahidrofurano. A continuación, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se continúa agitando todavía durante 2,5 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento se añaden a la solución de reacción parda, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 2 ml de ácido cítrico 1M. La mezcla se combina agitando con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua y se ajusta a pH 10 con lejía de sosa 4 N. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4 hasta 1:1) como eluyente.

Rendimiento: 120 mg (41% del teórico)

Valor R_f : 0,40 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 214 [M+H]^+$

Ejemplo XV

Éster etílico del ácido 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il-carboxílico

- 5 Análogamente al procedimiento descrito por Gonsalves *et al.* (*Tetrahedron* **1992**, 48, 6821) se calienta a reflujo una solución a base de 3,90 g de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-benzo[1,2,4]triazin-3-carboxílico (Sagi *et al.*, *Heterocycles* **1989**, 29, 2253) en 20 ml de dioxano. Luego se añaden gota a gota, con ayuda de dos embudos de goteo y simultáneamente, 8,22 g de ácido antranílico y 7,02 g de nitrito de isoamilo, en cada caso disueltos en 20 ml de dioxano, en el espacio de 25 minutos. La mezcla de reacción se calienta todavía durante otros 30 minutos a reflujo.
- 10 Para el tratamiento, la solución de reacción parda oscura enfriada se diluye con 150 ml de dietiléter, se lava con 100 ml de lejía de sosa 2 N y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo del matraz oleoso, de color pardo, se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20:80 hasta 50:50) como eluyente. El producto obtenido está todavía algo impurificado, pero se continúa haciendo reaccionar sin purificación ulterior.

15 Rendimiento: 380 mg (8% del teórico)

Valor R_f : 0,55 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 2:1)

20 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 256 [M+H]⁺

Ejemplo XVI

1-clorometil-3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolina

- A 4,00 g de ácido polifosfórico caliente se añaden 0,74 ml de oxiclорuro de fósforo y 530 mg de N-(1-bencil-2,2,2-trifluoro-etil)-2-cloro-acetamida y la mezcla de reacción viscosa se agita durante 1,5 h a 130°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se combina agitando con hielo-agua y se filtra con succión. La torta de filtración se disuelve en acetato de etilo, la solución se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Queda un sólido blanco.
- 30

Rendimiento: 415 mg (84% del teórico)

35 Valor R_f : 0,55 (óxido de aluminio, éter de petróleo/acetato de etilo = 10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 248, 250 [M+H]⁺

Ejemplo XVII

1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina

- 45 Una mezcla a base de 280 mg de 1-[2-(2-amino-bencilamino)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina y 4 ml de ácido acético glacial se calienta durante dos horas a ebullición. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y el residuo del matraz se purifica a través de una columna a base de óxido de aluminio (etapa de actividad III) con cloruro de metileno/acetato de etilo/metanol (5:5:0 hasta 5:4:1) como eluyente. En este caso se obtiene, junto a la 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina deseada, también 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina ya desprotegida.
- 50

Rendimiento: 120 mg (44% del teórico)

55 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

Ejemplo XVIII

1-[2-(2-amino-bencilamino)-2-oxo-etil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina

- Una mezcla a base de 397 mg de 1-carboximetil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina, 110 mg de 2-amino-bencilamina y 460 μ l de diisopropiletilamina en 3 ml de N,N-dimetilformamida se combina con 272 mg de tetrafluoroborato de (benzotriazol-1-il)-N-tetrametil-uronio y se agita durante dos horas a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se mezcla triturando con 15 ml de lejía de sosa 1M y se filtra con succión. La torta de filtración se lava con un poco de etanol y éter dietílico y se seca.
- 65

ES 2 346 432 T3

Rendimiento: 400 mg (83% del teórico)

Valor R_f : 0,68 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

5 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 579 [M+H]^+$

Ejemplo XIX

10 *1-[(3-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

15 A 400 mg de 1-cianometil-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxicarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina en 5 ml de metanol se añaden 0,5 ml de solución de metanolato de sodio 1M. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a la temperatura ambiente y luego se añaden otros 150 μ l de solución de metanolato de sodio 1 M. Después de otras dos horas, se ha completado la reacción para dar el iminoéster y la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético 1M en metanol. Después se añade una solución a base de 130 mg de 2-metilaminometil-fenilamina en 3 ml de metanol y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres horas. A continuación, el metanol se separa por destilación y el residuo se mezcla agitando con agua, se filtra con succión y se seca.

20 Rendimiento: 250 mg (50% del teórico)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 575 [M+H]^+$

25 Análogamente al Ejemplo XIX se obtiene el siguiente compuesto:

(1) *1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(R)-3-(terc.-butiloxicarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina*

30 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 597 [M+H]^+$

Ejemplo XX

35 *3-ciclopropil-8-bromo-xantina*

A una mezcla a base de 3,67 g de 3-ciclopropil-xantina y 3,40 g de carbonato de potasio en 60 ml de acetonitrilo se añaden lentamente, gota a gota, a una temperatura del baño de aceite de 60°C, 1,08 ml de bromo. La mezcla de reacción se agita durante seis horas a esta temperatura y luego se añaden otros 100 μ l de bromo. Después de otras tres horas, el acetonitrilo se separa por destilación en vacío y el residuo se disuelve en 100 ml de agua. Luego se añaden 10 ml de solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 1M, tras lo cual se forma un precipitado fino. El precipitado se filtra con succión, se lava con agua y éter dietílico y se seca en la estufa de secado por aire circulante a 80°C. Rendimiento: 3.36 g (65% de la teoría).

45 Valor R_f : 0.65 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 271, 273 [M+H]^+$

Ejemplo XXI

6-clorometil-8-metil-fenantridina

55 600 g de 2-cloro-N-(4'-metil-bifenil-2-il)-acetamida se calientan en 3 ml de oxiclورو de fósforo durante aproximadamente 6 horas hasta 100°C. A continuación, se separa por destilación el oxiclورو de fósforo. El residuo se suspende en agua y acetato de etilo y se neutraliza, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con lejía de sosa 3 M. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se tritura con éter diisopropílico, se filtra con succión y se seca.

60 Rendimiento: 160 mg (29% del teórico)

Valor R_f : 0,45 (gel de sílice, ciclohexano/acetato de etilo = 1:1)

65 Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 242, 244 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

Análogamente al Ejemplo XXI se obtienen los siguientes compuestos:

(1) *6-clorometil-1-metil-fenantridina*

5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 242, 244 [M+H]⁺

(2) *6-clorometil-4-metil-fenantridina*

10 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 242, 244 [M+H]⁺

Ejemplo XXII

15 *1-[(indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina*

A una mezcla a base de 594 mg de 3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-bromo-xantina, 353 mg de (indolizin-2-il)-metanol y 826 mg de trifenilfosfina en 30 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,61 ml de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Para el tratamiento, se diluye con cloruro de metileno, se extrae sobre 6 g de gel de sílice y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (7:3 hasta 1:5) como eluyente.

Rendimiento: 405 mg (48% del teórico)

25 Valor R_f: 0,62 (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 426, 428 [M+H]⁺

30 Ejemplo XXIII

6-metil-benzo[c][1,8]naftiridina

A una mezcla a base de 960 mg de sulfato de hierro (II) heptahidrato, 12,00 g de sal sódica de ácido 3-nitrobenzo-sulfónico, 15 ml de ácido sulfúrico conc. y 1,70 g de ácido bórico se añaden, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 8,7 ml de glicerina y 4,38 g de 3-amino-1-metil-isoquinolina. La masa pegajosa y viscosa se calienta hasta aproximadamente 55°C, se combina con 15 ml de agua y, a continuación, se agita durante tres horas a 140°C. La mezcla de reacción enfriada se diluye con algo de hielo, se alcaliniza, bajo enfriamiento en un baño de hielo, con lejía de sosa 15 N y se extrae con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo del matraz se cromatografía a través de una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol (99:1 hasta 94:6) como eluyente. El producto bruto, así obtenido, se mezcla agitando con terc.-butilmetiléter y algo de acetato de etilo, se filtra con succión y se seca.

45 Rendimiento: 2.05 g (38% de la teoría)

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, éster de ácido acético)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 195 [M+H]⁺

50 Análogamente al Ejemplo XXIII se obtiene el siguiente compuesto:

(1) *6-metil-benzo[c][1,5]naftiridina*

Valor R_f: 0,52 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

55 Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 195 [M+H]⁺

Ejemplo XXIV

60 *6-metil-benzo[f]quinoxalina*

170 mg de 4-metil-naftalin-1,2-diamina y 114 µl de glioxal se agitan en una mezcla a base de 2 ml de agua y 2 ml de etanol durante media hora a 75°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción enfriada se diluye con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (100:0 hasta 99:1) como eluyente.

ES 2 346 432 T3

Rendimiento: 140 mg (73% del teórico)

Valor R_f : 0,84 (gel de sílice, acetato de etilo)

5 Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 195 [M+H]^+$

Ejemplo XXV

10 2-clorometil-imidazo[2,1-a]isoquinolina

1,47 g de 1-amino-isoquinolina y 635 mg de 1,3-dicloroacetona se calientan a reflujo durante una hora en 10 ml de acetonitrilo. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se combina con metanol, se extiende sobre aproximadamente 5 g de gel de sílice y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (98:2 hasta 15 96:4) como eluyente.

Rendimiento: 420 mg (39% del teórico)

Valor R_f : 0,65 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

20

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 217, 219 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo XXV se obtiene el siguiente compuesto:

25 (1) 2-clorometil-imidazo[1,2-a]isoquinolina

Valor R_f : 0,64 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 95:5)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 217, 219 [M+H]^+$

30

Preparación de los compuestos finales

Ejemplo 1

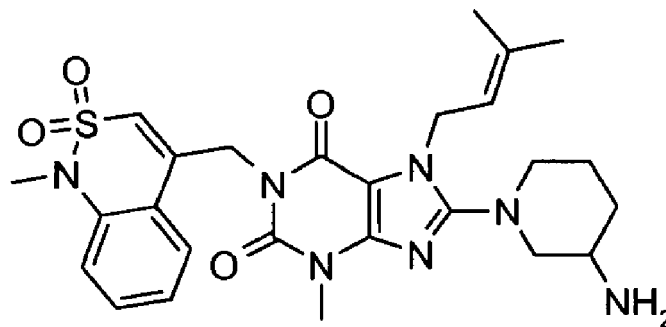
35

(Ejemplo de referencia)

40

45

50



1-[(1-metil-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina

55 A 340 mg de 1-[(1-metil-2,2-dioxo-1H-benzo[c][1,2]tiazin-4-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-piperidin-1-il]-xantina en 15 ml de cloruro de metileno se añaden 3,5 ml de ácido clorhídrico isopropanólico (5-6 M) y la mezcla de reacción se agita durante tres horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, se diluye con agua y cloruro de metileno y se mezcla con 18 ml de lejía de sosa 1N. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se 60 concentran. El residuo del matraz amarillento y espumoso se mezcla agitando con terc.-butilmetiléter y un poco de éter dietílico, y el precipitado claro resultante se filtra con succión y se seca en la pistola de secado a 60°C.

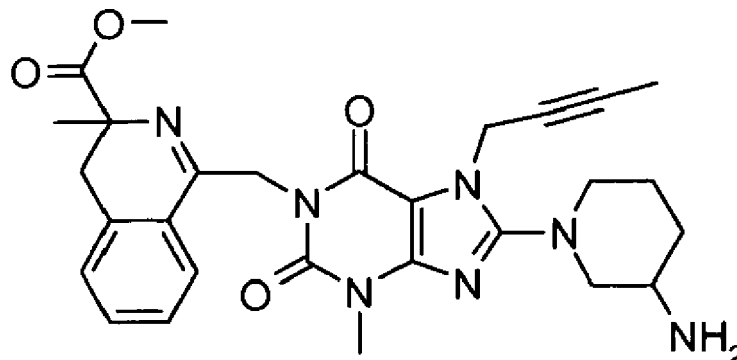
Rendimiento: 220 mg (77% del teórico)

65 Punto de fusión: 205-208°C (descomposición)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 540 [M+H]^+$

Análogamente al Ejemplo 1 se obtienen los siguientes compuestos:

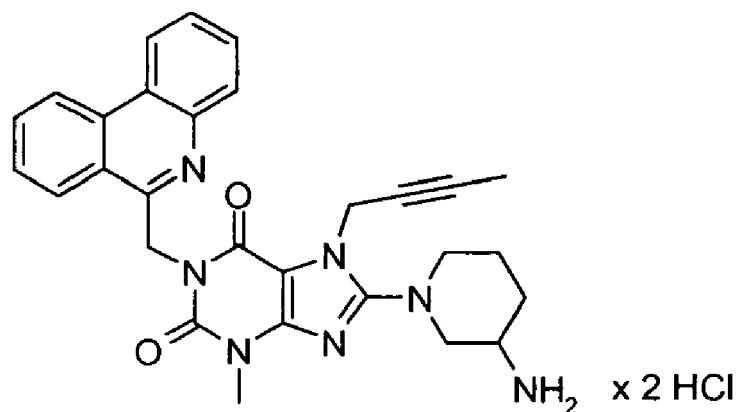
- (1) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,42 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 532 [M+H]⁺

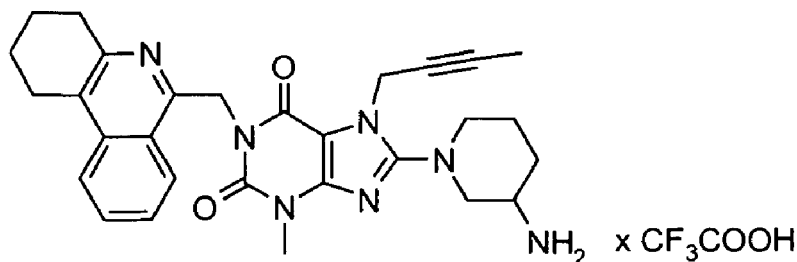
- (3) Dihidrocloruro de 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

- (4) 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina x ácido trifluoroacético

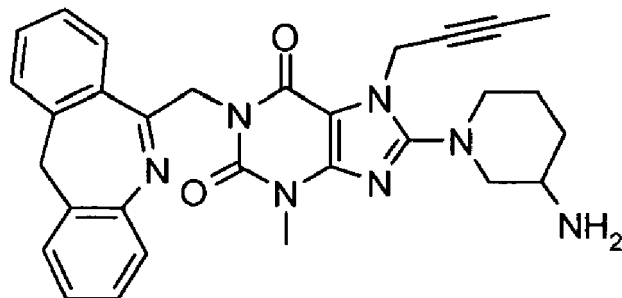


(realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno)

Valor R_f : 0,75 (óxido de aluminio, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 512 [M+H]⁺

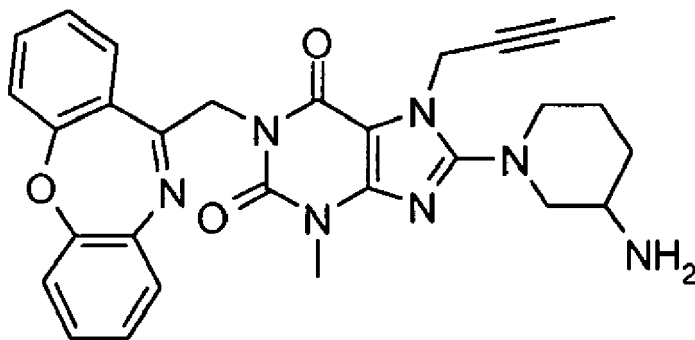
(5) 1-[(11H-dibenzo[b,e]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,45 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

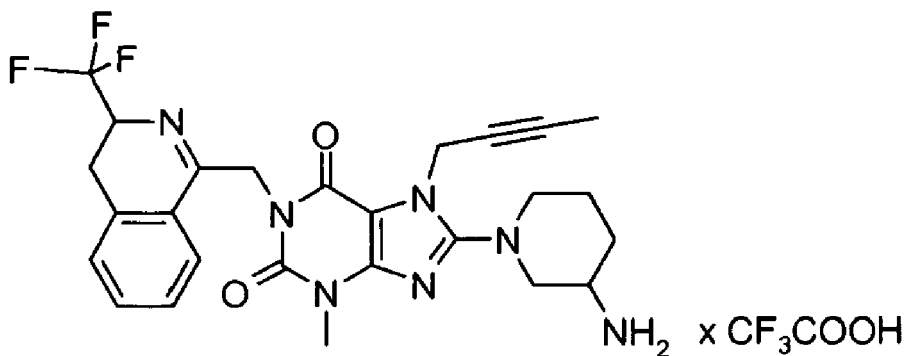
Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$

(6) 1-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 524 [M+H]^+$

(7) 1-[(3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina x ácido trifluoroacético



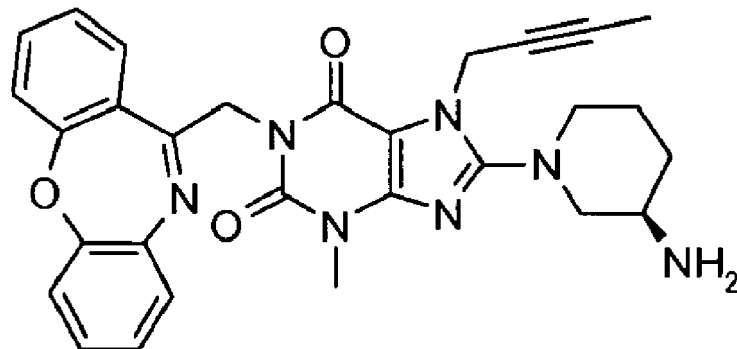
(realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno)

Valor R_f : 0,30 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 528 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

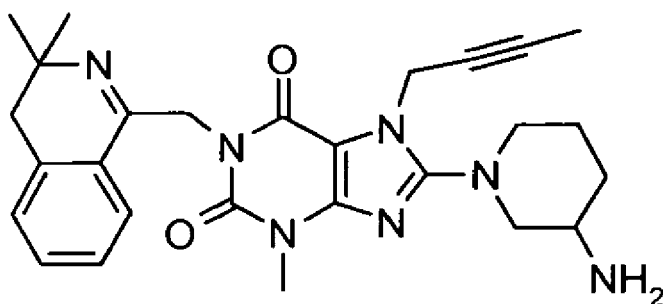
(8) 1-[(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 524 [M+H]⁺

Punto de fusión: 128°C

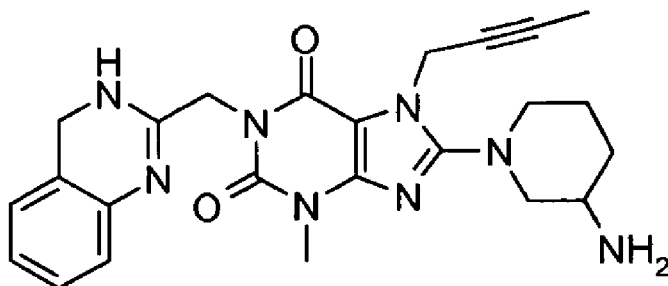
(9) 1-[(3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f: 0.55 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

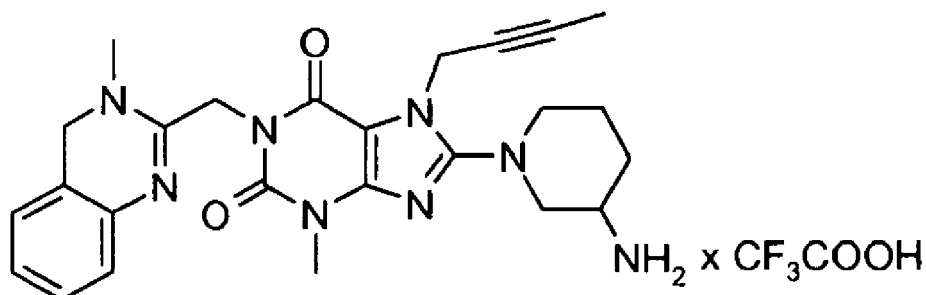
(10) 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



(realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

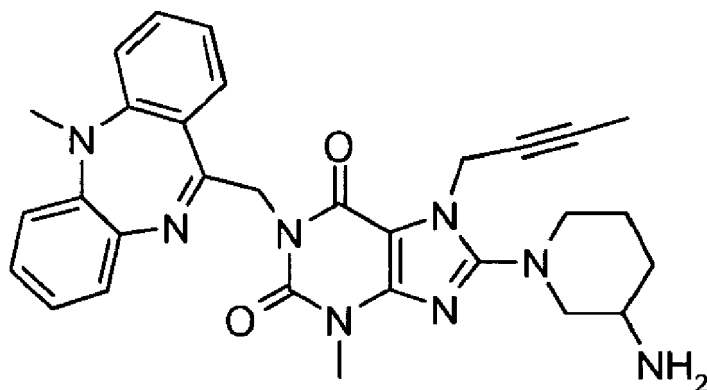
- (11) 1-[3-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina
x ácido trifluoroacético



(realización con ácido trifluoroacético en cloruro de metileno)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

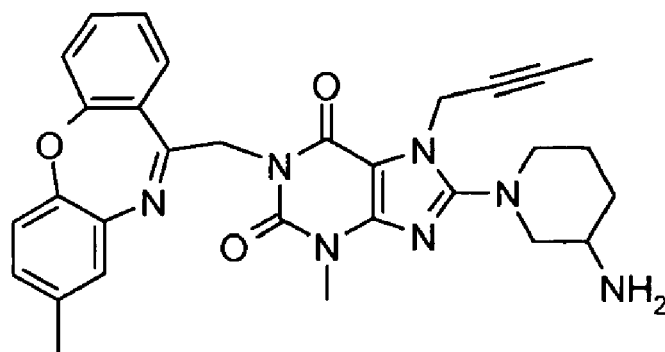
- (12) 1-[5-metil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f: 0.45 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 537 [M+H]⁺

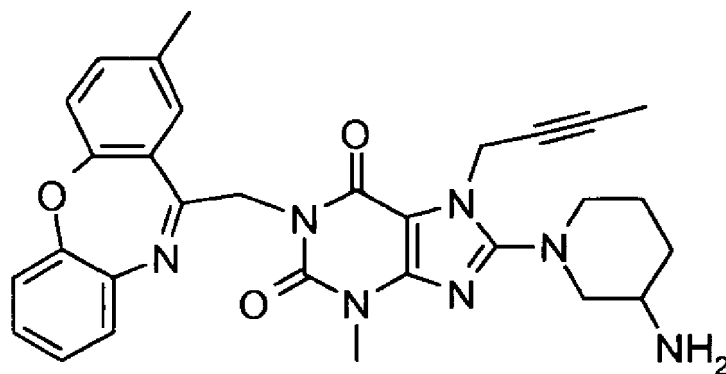
- (13) 1-[8-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f: 0.60 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

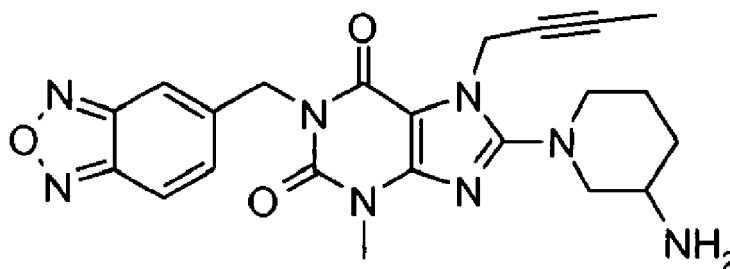
- (14) 1-[(2-metil-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,55 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 538 [M+H]⁺

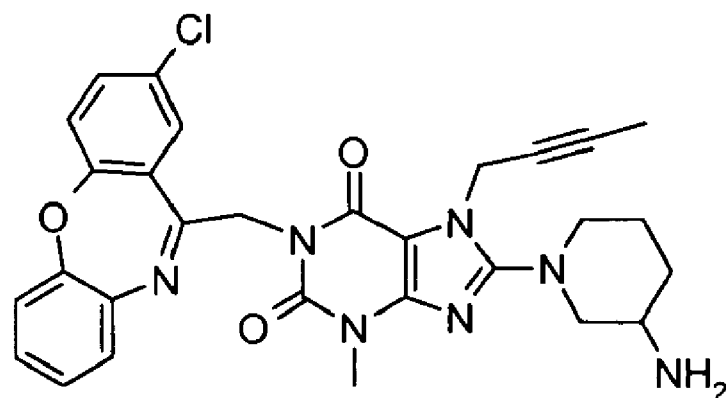
- (15) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,38 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 449 [M+H]⁺

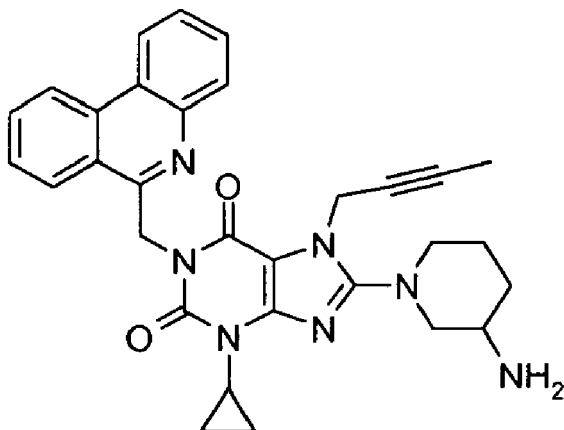
- (16) 1-[(2-cloro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,50 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

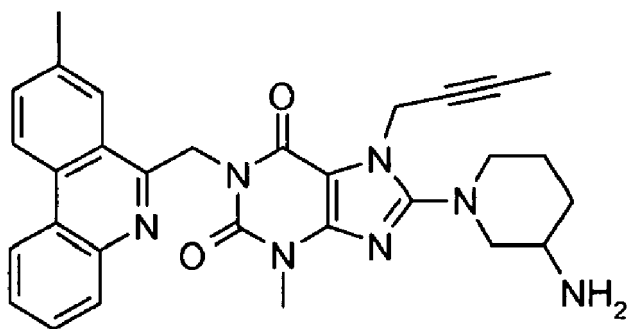
(17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.50 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 534 [M+H]^+$

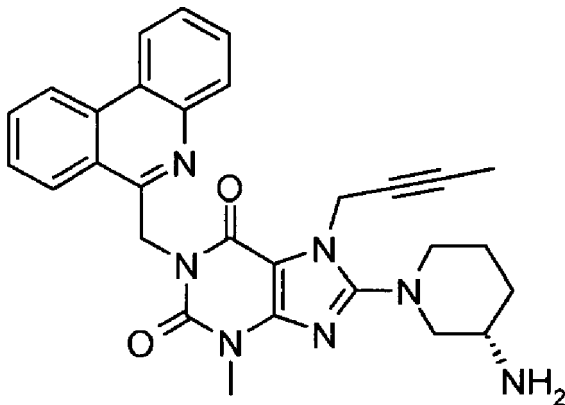
(18) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Punto de fusión: 200-205°C

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$

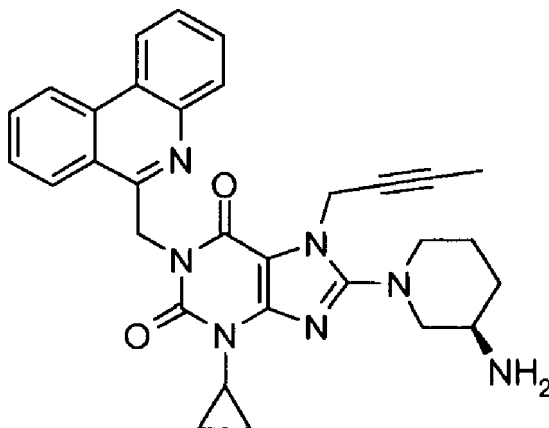
(19) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((S)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.55 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 508 [M+H]^+$

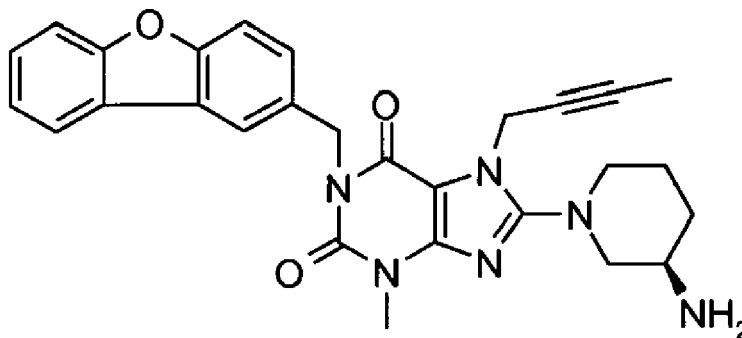
(20) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.50 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

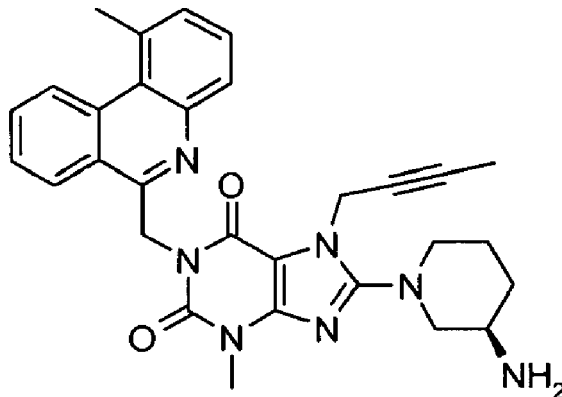
(21) 1-[(dibenzofuran-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.40 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 497 [M+H]⁺

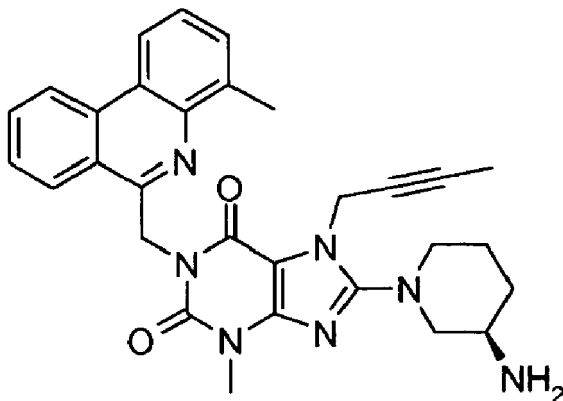
(22) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.50 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 522 [M+H]⁺

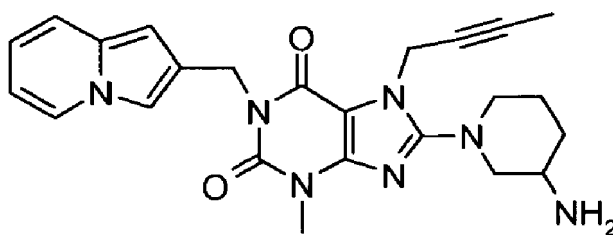
(23) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.40 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 522 [M+H]^+$

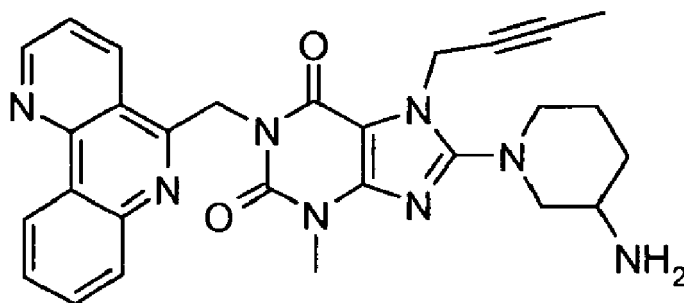
(24) 1-[(indolizin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 446 [M+H]^+$

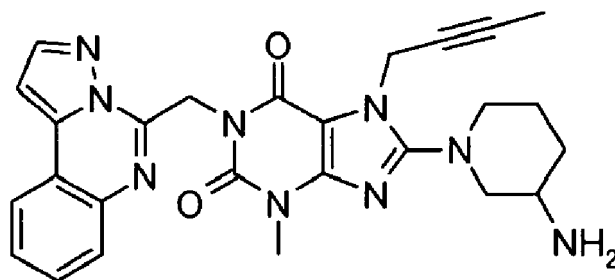
(25) 1-[(benzo[h][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0.49 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

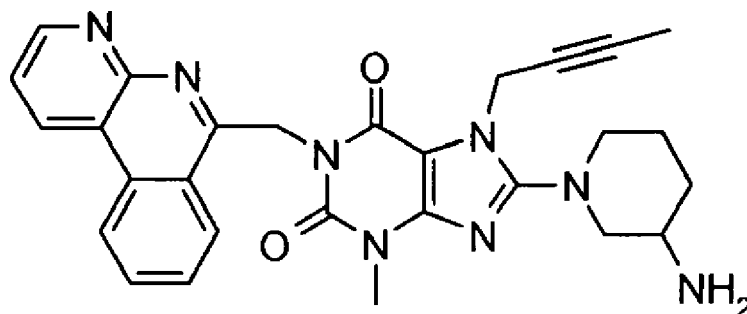
(26) 1-[(pirazolo[1,5-c]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,46 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 498 [M+H]^+$

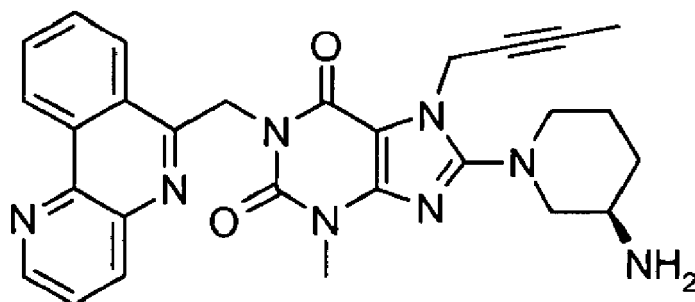
(27) 1-[(benzo[c][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,48 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 509 [M+H]^+$

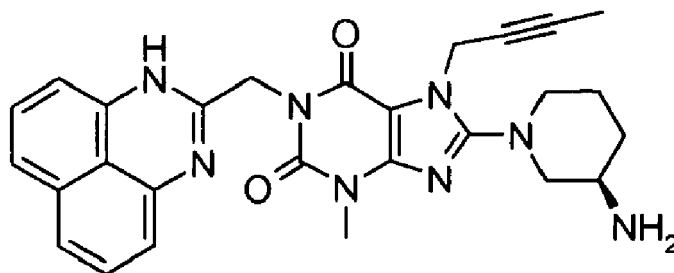
(28) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,51 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 509 [M+H]^+$

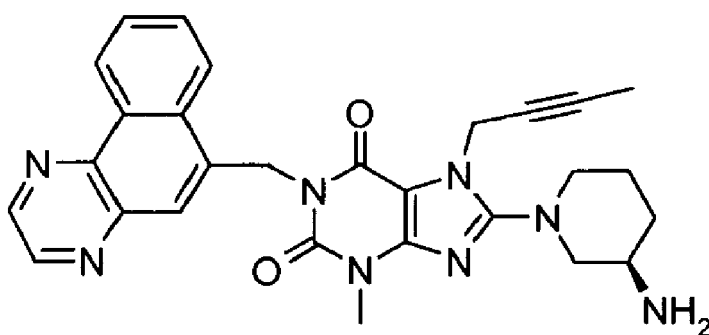
(29) 1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,47 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 497 [M+H]^+$

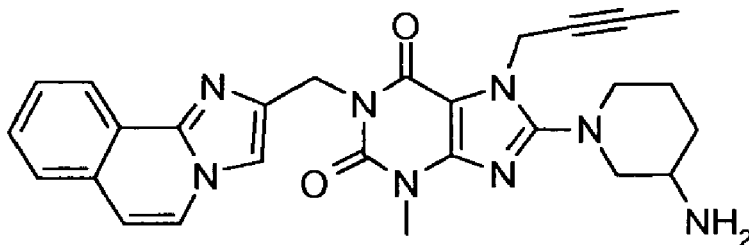
(30) 1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f : 0,50 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 509 [M+H]^+$

(31) 1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina

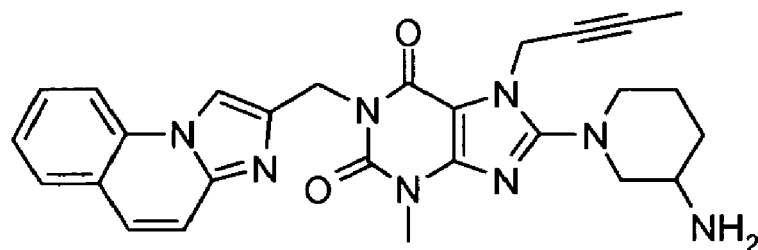


Valor R_f : 0,54 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/amoniaco acuoso concentrado = 90:10:1)

Espectro de masas (ESI^+): $m/z = 497 [M+H]^+$

ES 2 346 432 T3

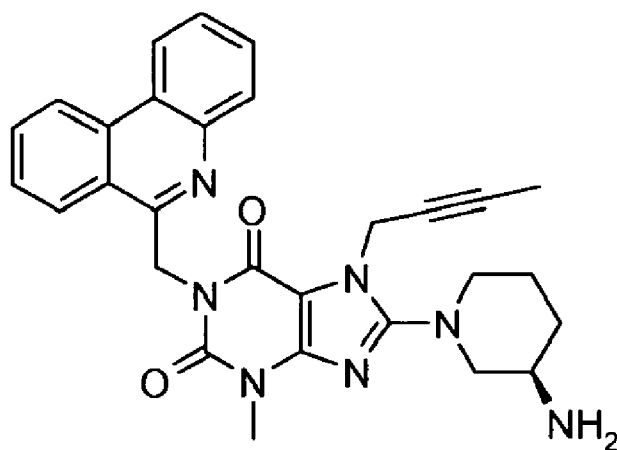
(32) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Punto de fusión: 194-198.5°C

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 497 [M+H]⁺

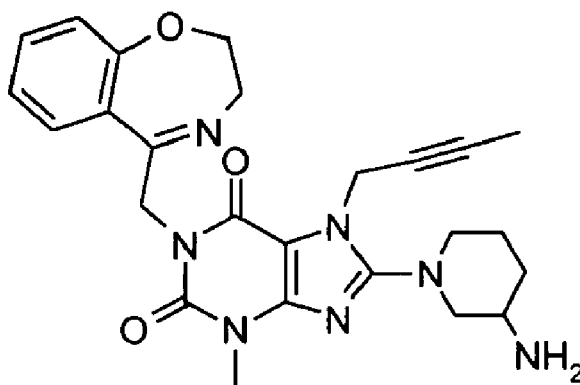
(33) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina



Valor R_f: 0.55 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

Espectro de masas (ESI⁺): m/z = 508 [M+H]⁺

Ejemplo 2



ES 2 346 432 T3

1-[(2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina

A 368 mg de 1-(2-{2-[2-(terc.-butiloxycarbonilamino)-etoxi]-fenil}-2-oxo-etil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina en 7 ml de cloruro de metileno se añaden, bajo enfriamiento en un baño de hielo, 1,15 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente tres horas a la temperatura ambiente y, a continuación, se añade a solución enfriada de carbonato de potasio. La fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto bruto se purifica sobre una columna de gel de sílice con cloruro de metileno/metanol (10:0 hasta 7:3) como eluyente.

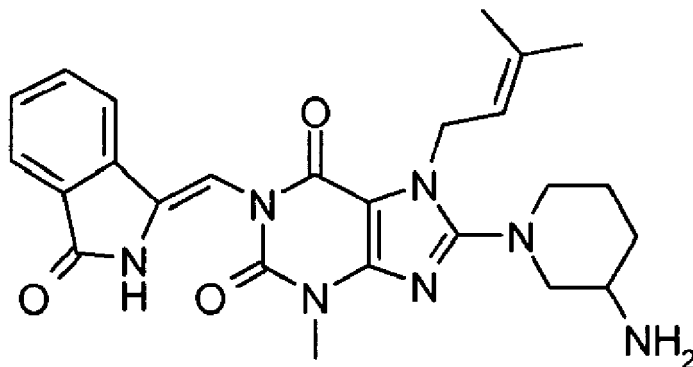
Rendimiento: 75 mg (30% del teórico)

Valor R_f : 0,20 (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 9:1)

Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 476 [M+H]^+$

Ejemplo 3

(Ejemplo de referencia)



1-[(3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-iliden)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-(3-amino-diperidin-1-il)-xantina

150 mg de 1-[(1-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)metil]-3-metil-7-(3-metil-2-buten-1-il)-8-[3-(terc.-butiloxycarbonil-amino)-piperidin-1-il]-xantina se agitan durante cuatro horas en una mezcla a base de 0,4 ml de ácido trifluoroacético y 1,2 ml de cloruro de metileno. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con 30 ml de cloruro de metileno, se combina con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10% y se agita a fondo con intensidad. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra.

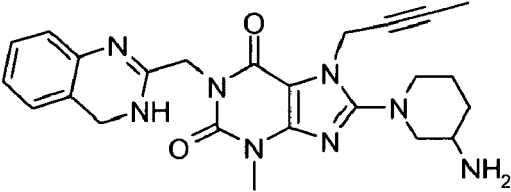
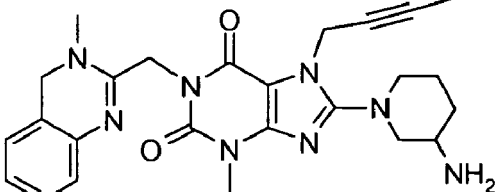
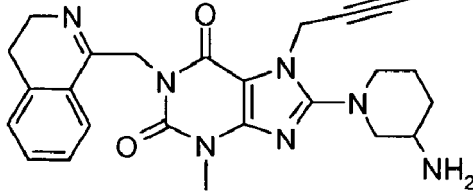
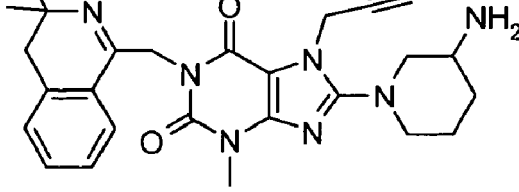
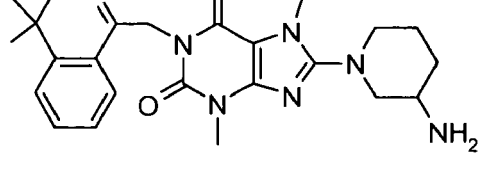
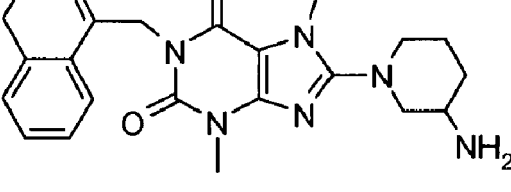
Rendimiento: 50 mg (42% del teórico)

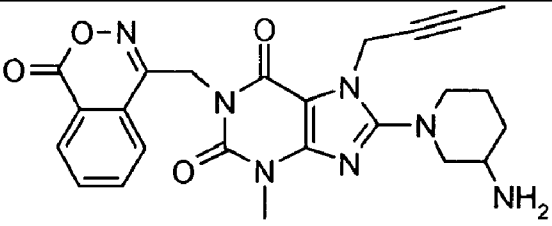
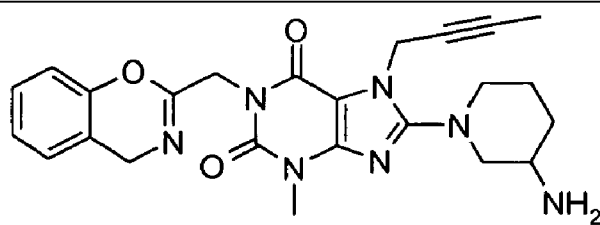
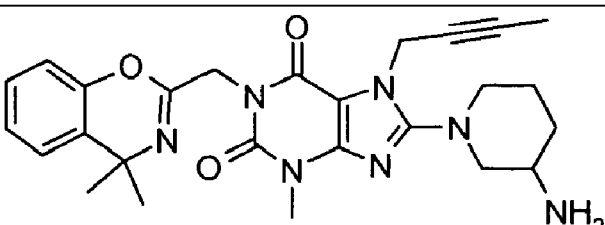
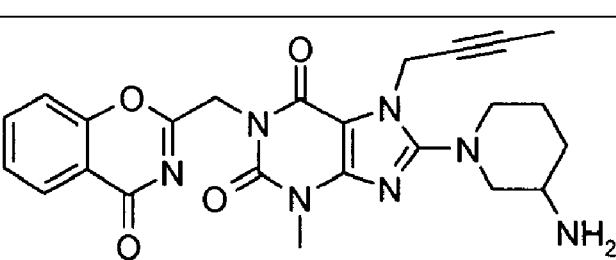
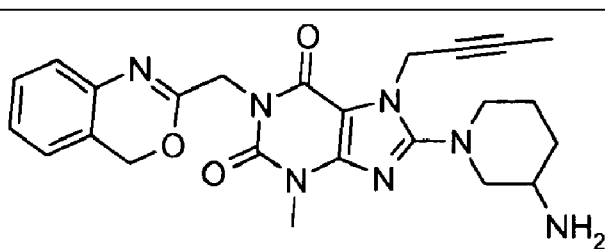
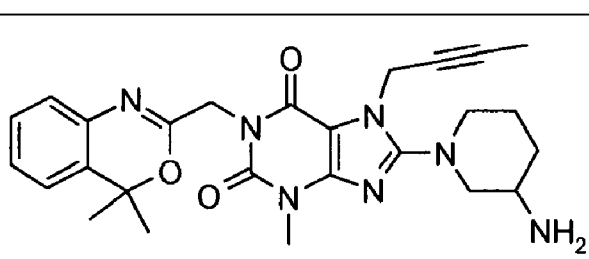
Valor R_f : 0.56 (placa lista DC en fase inversa (E. Merck), acetonitrilo/agua/ ácido trifluoroacético = 50:50:1)

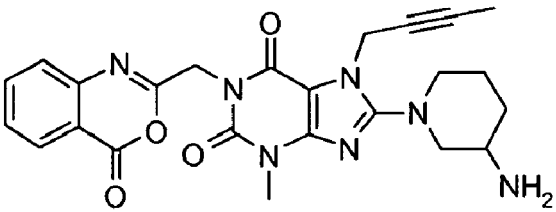
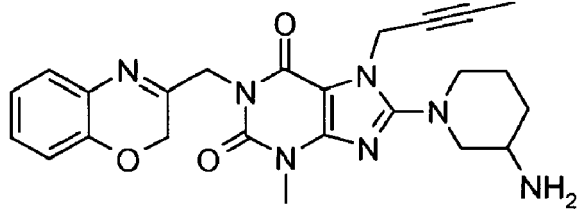
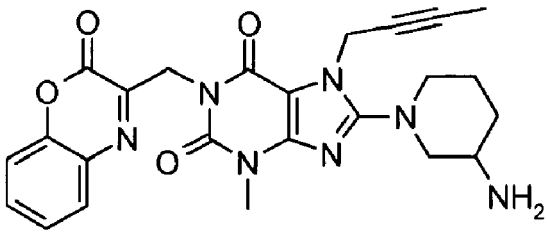
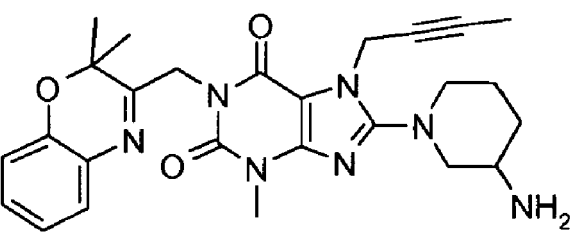
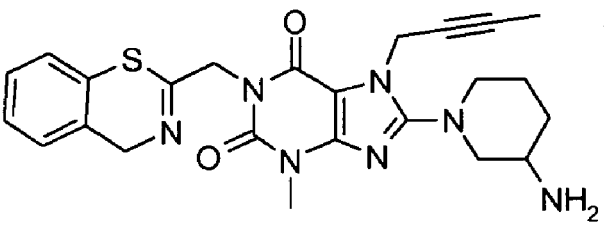
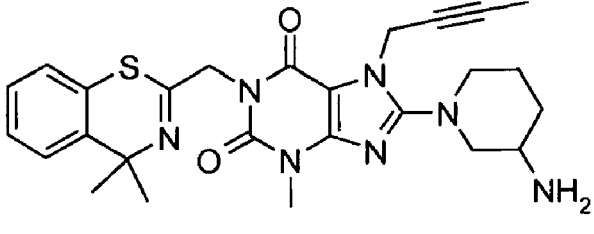
Espectro de masas (ESI⁺): $m/z = 476 [M+H]^+$

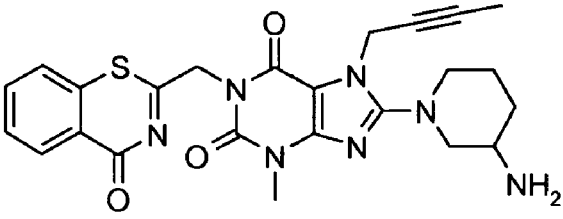
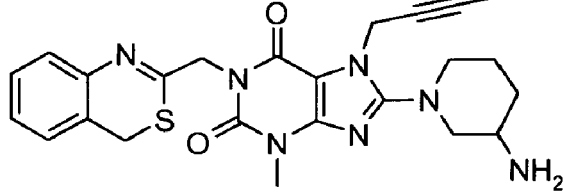
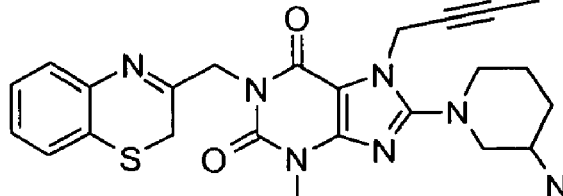
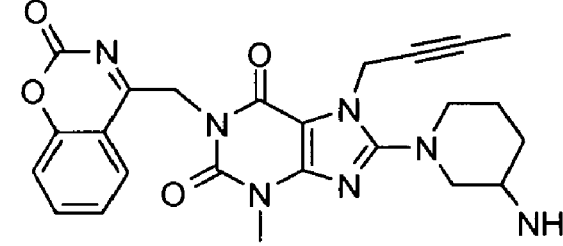
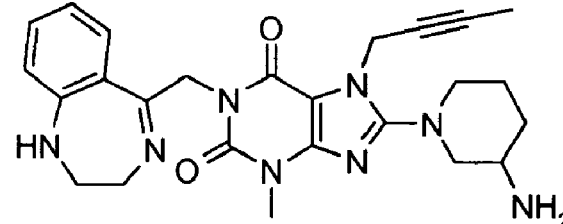
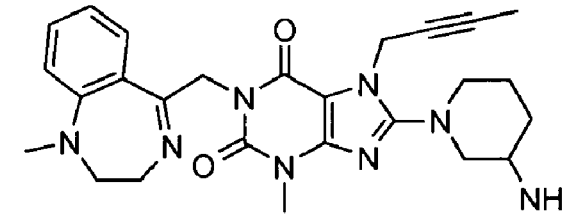
Análogamente a los anteriores ejemplos y otros procedimientos conocidos en la bibliografía también se pueden obtener los siguientes compuestos:

N.º	Nombre	Fórmula estructural
(1)	1-[(1-metil-1,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

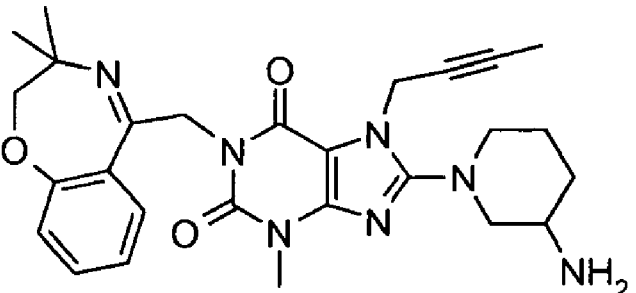
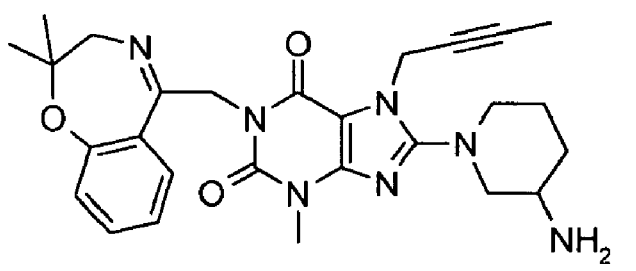
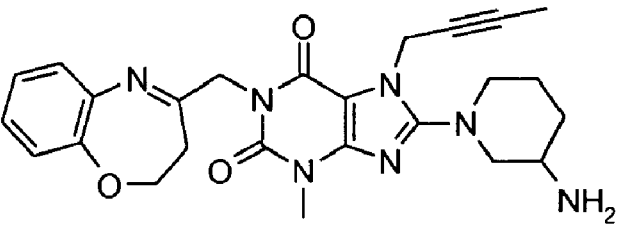
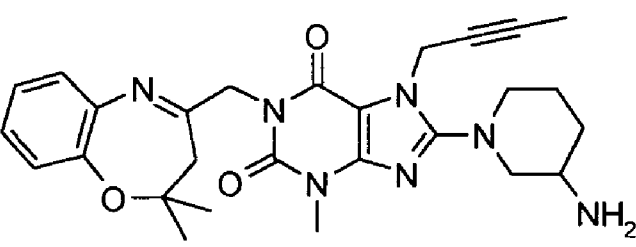
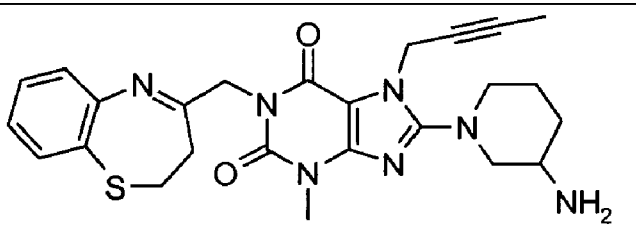
(2)	1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(3)	1-[(3-metil-3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(4)	1-[(3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(5)	1-[(3,3-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(6)	1-[(4,4-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(7)	1-[(1 <i>H</i> -benzo[d][1,2]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

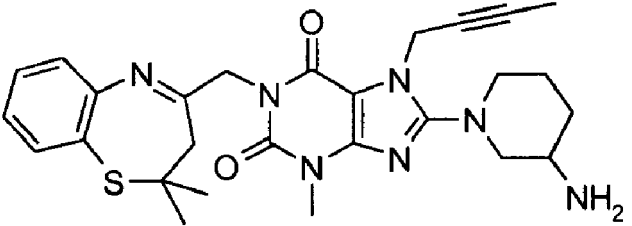
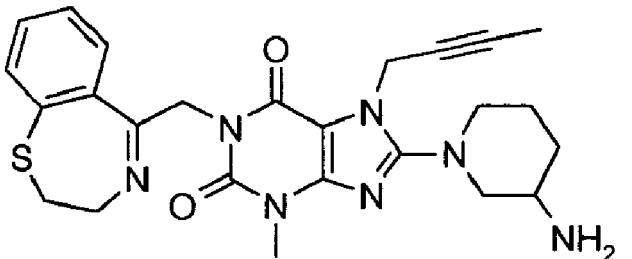
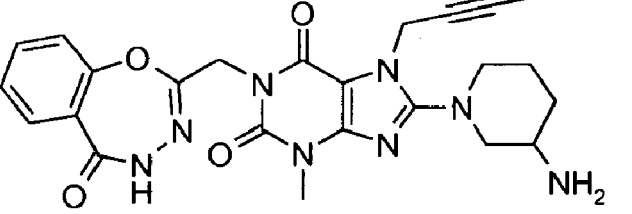
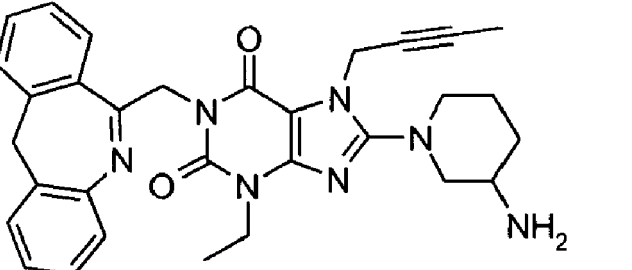
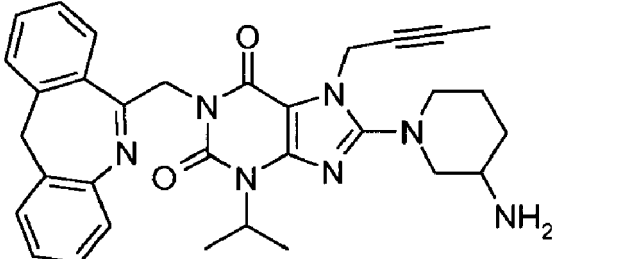
(8)	1-[(1-oxo-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(9)	1-[(4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(10)	1-[(4,4-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(11)	1-[(4-oxo-4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(12)	1-[(4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(13)	1-[(4,4-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

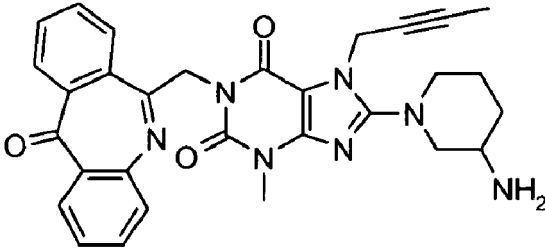
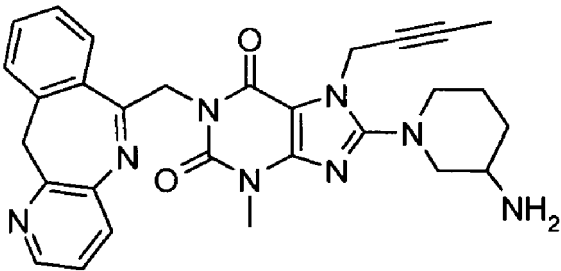
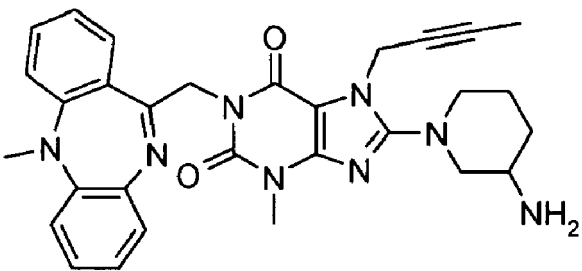
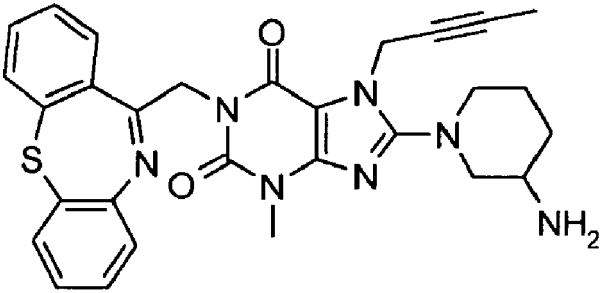
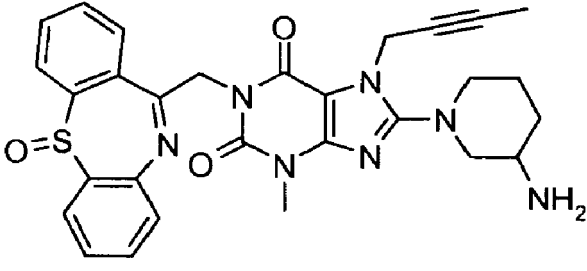
(14)	1-[(4-oxo-4 <i>H</i> -benzo[d][1,3]oxazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(15)	1-[(2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(16)	1-[(2-oxo-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(17)	1-[(2,2-dimetil-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(18)	1-[4 <i>H</i> -benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(19)	1-[4,4-dimetil-4 <i>H</i> -benzo[e][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(20)	1-[4-oxo-4 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(21)	1-[(4 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,3]tiazin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(22)	1-[(2 <i>H</i> -benzo[1,4]tiazin-3-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(23)	1-[(2-oxo-2 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,3]oxazin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(24)	1-[(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(25)	1-[(1-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

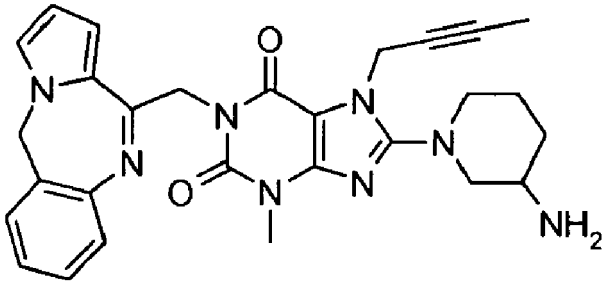
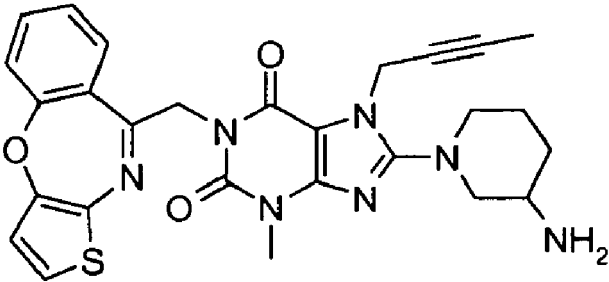
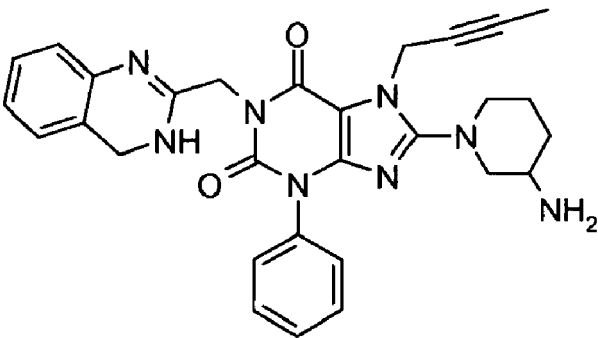
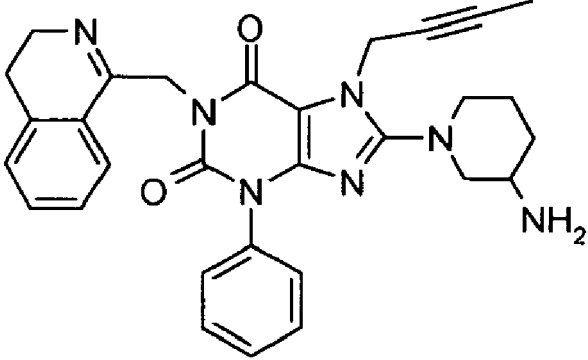
(26)	1-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(27)	1-[(4-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(28)	1-[(5-metil-4-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(29)	1-[5-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(30)	1-[4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

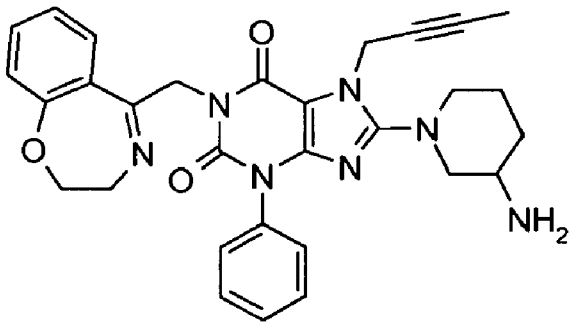
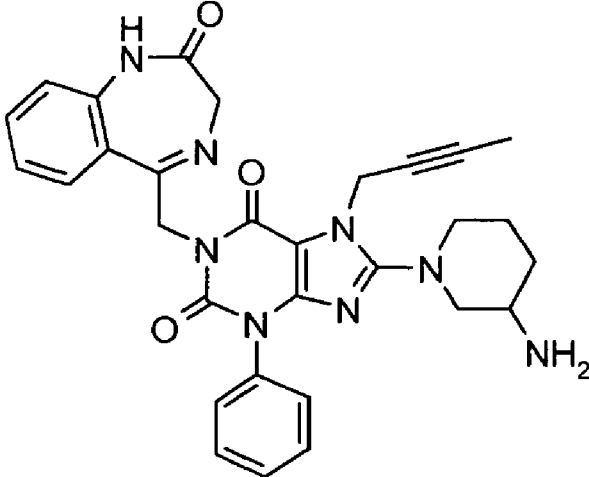
(31)	1-[(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(32)	1-[(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(33)	1-[(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(34)	1-[(6,6-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(35)	1-[(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(36)	1-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzo[<i>b</i>][1,4]tiazepin-4-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(37)	1-[(2,3-dihidro-benzo[<i>f</i>][1,4]tiazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(38)	1-[(5-oxo-4,5-dihidro-benzo[<i>f</i>][1,3,4]oxadiazepin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(39)	1-[(11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6-il)metil]-3-etil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,	
(40)	1-[(11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6-il)metil]-3-isopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(41)	1-[(11-oxo-1<i>H</i>-dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(42)	1-[(11<i>H</i>-benzo[<i>e</i>]pirido[3,2-<i>b</i>]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(43)	1-[(5-metil-5<i>H</i>-dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(44)	1-[(dibenzo[<i>b,f</i>][1,4]tiazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(45)	1-[(5-oxo-dibenzo[<i>b,f</i>][1,4]tiazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(46)	1-[(5,5-dioxo-dibenzo[<i>b,f</i>][1,4]tiazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(47)	1-[(5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]ciclohepten-10-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(48)	1-[(5-metil-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepin-10-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(53)	1-[(benzo[<i>c</i>][1,5]naftiridin-6-il)metil]3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(54)	1-[(5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,f</i>][1,3]diazepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

5 10	(55) 1-[(5 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
15 20 25	(56) 1-[(tieno[3,2- <i>b</i>][1,4]benzoxazepin-9-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
30 35 40	(57) 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
45 50 55	(58) 1-[(3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

(59)	1-[(2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	
(60)	1-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)metil]-3-fenil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina	

Ejemplo 4

Grageas con 75 mg de sustancia activa

Sustancia activa	75,0 mg
Fosfato de calcio	93,0 mg
Almidón de maíz	35,5 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
	230,0 mg

Preparación

La sustancia activa se mezcla con fosfato de calcio, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y la mitad de la cantidad indicada de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos se preparan comprimidos con un diámetro de aprox. 13 mm, luego se trituran en una máquina apropiada a través de un tamiz con ancho de malla de 1,5 mm y se mezclan con la cantidad restante de estearato de magnesio. En una máquina para la formación de comprimidos este granulado se prensa en comprimidos con la forma deseada.

Peso del núcleo:	230 mg
Troquel:	9 mm, convexo

ES 2 346 432 T3

Los núcleos de las grageas así preparados se revisten con una película, constituida esencialmente por hidroxipropilmetilcelulosa. Las grageas con película, acabadas, se abrillantan con cera de abeja.

Peso de la gragea: 245 mg.

5

Ejemplo 5

Comprimidos con 100 mg de sustancia activa

10

Composición

Sustancia activa	100,0 mg
Lactosa	80,0 mg
Almidón de maíz	34,0 mg
Polivinilpirrolidona	4,0 mg
Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

15

20

25

Procedimiento de preparación

La sustancia activa, la lactosa y el almidón se mezclan y se humedecen uniformemente con una solución acuosa de la polivinilpirrolidona. Después de tamizar la masa húmeda (ancho de malla de 2,0 mm) y secarla en estufa de secado de estantes a 50°C, se vuelve a tamizar (ancho de malla de 1,5 mm) y se añade el lubricante. La mezcla lista para ser prensada se elabora en forma de comprimidos.

30

Peso del comprimido: 220 mg

diámetro: 10 mm, biplano con faceta por ambas caras y hendidura en una cara.

35

Ejemplo 6

Comprimidos con 150 mg de sustancia activa

40

Composición

Sustancia activa	150,0 mg
Lactosa en polvo	89,0 mg
Almidón de maíz	40,0 mg
Ácido silícico coloidal	10,0 mg
Polivinilpirrolidona	10,0 mg
Estearato de magnesio	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

45

50

55

Preparación

La sustancia activa mezclada con lactosa, almidón de maíz y ácido silícico se humedece con una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona y se pasa por un tamiz con un ancho de malla de 1,5 mm.

60

El granulado secado a 45°C se tritura nuevamente por el mismo tamiz y se mezcla con la cantidad indicada de estearato de magnesio. A partir de la mezcla se prensan comprimidos.

Peso del comprimido: 300 mg

Troquel: 10 mm, plano

65

ES 2 346 432 T3

Ejemplo 7

Cápsulas de gelatina dura con 150 mg de sustancia activa

5	Sustancia activa	150,0 mg
	Almidón de maíz	aprox. 180,0
	secado	mg
10	Lactosa en polvo	aprox. 87,0 mg
	Estearato de magnesio	<u>3,0 mg</u>
15		aprox. 420,0
		mg

Preparación

20 La sustancia activa se mezcla con los adyuvantes, se pasa por un tamiz de ancho de malla 0,75 mm y se mezcla de manera homogénea en un aparato apropiado. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.

	Relleno de la cápsula:	aprox. 320 mg
25	Envuelta de la cápsula:	cápsula de gelatina dura del tamaño 1.

Ejemplo 8

30 *Supositorios con 150 mg de sustancia activa*

	Sustancia activa	150,0 mg
35	Polietilenglicol 1500	550,0 mg
	Polietilenglicol 6000	460,0 mg
	Monoestearato de	<u>840,0 mg</u>
40	polioxietilensorbitano	
		2000,0 mg

Preparación

45 Después de fundir la masa para supositorios, se distribuye allí dentro del principio activo y se vierte la masa fundida en moldes previamente enfriados.

Ejemplo 9

Suspensión con 50 mg de sustancia activa

55	Sustancia activa	1,00 g
	Sal de carboximetilcelulosa sódica	0,10 g
	Éster metílico del ácido p-	0,05 g
60	hidroxibenzoico	
	Éster propílico del ácido p-	0,01 g
	hidroxibenzoico	
65	Caña de azúcar	10,00 g
	Glicerina	5,00 g

ES 2 346 432 T3

	Solución de sorbita al 70%	20,00 g
	Aromatizante	0,30 g
5	Agua dest.	ad 100 ml

Preparación

Se calienta agua destilada hasta 70°C. En ella se disuelven bajo agitación los ésteres metílico y propílico del ácido p-hidroxibenzoico y la glicerina y la sal de carboximetilcelulosa sódica. Se enfría hasta temperatura ambiente y se añade la sustancia activa bajo agitación y se dispersa de modo homogéneo. Tras añadir y disolver el azúcar, la solución de sorbita y la sustancia aromatizante, la suspensión se evacua bajo agitación para quitarle el aire.

5 ml de suspensión contienen 50 mg de sustancia activa.

Ejemplo 10

Ampollas con 10 mg de sustancia activa

Composición

Sustancia activa	10,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n c.s.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

Preparación

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta isotónicamente con cloruro de sodio, se filtra bajo esterilidad y se envasa en ampollas de 2 ml.

Ejemplo 11

Ampollas con 50 mg de sustancia activa

Composición

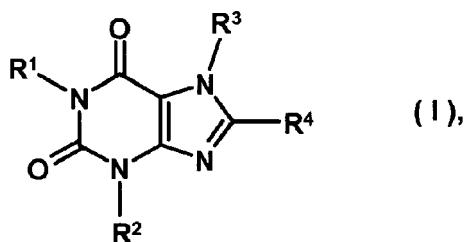
Sustancia activa	50,0 mg
ácido clorhídrico 0,01 n c.s.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

Preparación

La sustancia activa se disuelve en la cantidad necesaria de HCl 0,01 n, se ajusta isotónicamente con cloruro de sodio, se filtra bajo esterilidad y se envasa en ampollas de 10 ml.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general



en la cual

R^1 un grupo metilo sustituido con un grupo R_a , en donde

R_a significa un grupo 1,4-dihidro-quinazolinilo ó 3,4-dihidro-quinazolinilo,
un grupo 3,4-dihidro-isoquinolinilo,

un grupo 1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinilo ó 1-oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazinilo,

un grupo 2*H*-benzo[1,4]oxazinilo ó 2-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazinilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazinilo,

un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazinilo ó 2*H*-benzo[1,4]tiazinilo,

un grupo 2-oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazinilo ó 2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazinilo,

un grupo 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo ó 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,

un grupo 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo ó 4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepinilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]oxazepinilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]tiazepinil-2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepinilo,

un grupo 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinilo u 11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinilo,

un grupo 11*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepinilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepinilo o dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinilo,

un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo, 5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo ó 5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepinilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]cicloheptenilo ó 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepinilo,

un grupo fenantridinilo, benzo[*c*][1,5]naftiridinilo, benzo[*h*][1,6]naftiridinilo, benzo[*c*][1,8]naftiridinilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridinilo,

un grupo benzo[*f*]quinoxalinilo,

un grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepinilo, 5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinilo o tieno[3,2-*b*][1,4]benzo-xazepinilo,

ES 2 346 432 T3

un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilideno,

un grupo benzo[1,2,5]oxadiazolilo,

un grupo dibenzofuranilo,

un grupo indolizínilo,

un grupo 1*H*-perimidínilo,

un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinoxolinilo o

un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolinilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolinilo,

en donde los grupos benzo de los radicales R_a precedentemente mencionados están sustituidos con los grupos R^{10} a R^{12} y las unidades de alquileo de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidas con uno o dos grupos alquil C_{1-3} - o alquiloxi C_{1-3} -carbonilo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con un grupo trifluorometilo, y los grupos imino de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C_{1-3} y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C_{1-3} o ciclopropilo,

un grupo hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} o ciclopropilo,

un grupo nitro, amino, alquil C_{1-3} -amino o di-(alquil C_{1-3})-amino,

un grupo alquil C_{1-3} -carbonilamino o alquil C_{1-3} -sulfonilamino,

un grupo ciano, carboxi, alquiloxi C_{1-3} -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-3} -aminocarbonilo o di-(alquil C_{1-3})-aminocarbonilo,

un grupo mercapto, alquil C_{1-3} -sulfanilo, alquil C_{1-3} -sulfinilo o alquil C_{1-3} -sulfonilo o un grupo aminosulfonilo o

un grupo difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi y

R^{11} y R^{12} , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^2 un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C_{1-3} ,

un grupo cicloalquilo C_{3-6} , o

un grupo fenilo mono- o di-sustituido eventualmente con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, un grupo trifluorometilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, alquilo C_{1-3} , ciclopropilo, etenilo, etinilo, hidroxilo, alquiloxi C_{1-3} , difluorometoxi o trifluorometoxi, en donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes,

R^3 significa un grupo 2-butin-1-ilo

y

R^4 significa un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

en donde, siempre y cuando no se haya mencionado otra cosa, los grupos alquilo previamente mencionados pueden ser de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

ES 2 346 432 T3

2. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 1, en los que significan

R¹ un grupo metilo sustituido con un grupo R_a, en donde

R_a significa un grupo 1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo ó 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilo,
un grupo 3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilo,
un grupo 1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ilo ó 1-oxo-1*H*-benzo[*d*][1,2]oxazin-4-ilo,
un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-2-ilo,
un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-ilo,
un grupo 2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo ó 2-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ilo,
un grupo 4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazin-2-ilo ó 4-oxo-4*H*-benzo[*e*][1,3]tiazin-2-ilo,
un grupo 4*H*-benzo[*d*][1,3]tiazin-2-ilo ó 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ilo,
un grupo 2-oxo-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazin-4-ilo ó 2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-ilo,
un grupo 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilo ó 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilo,
un grupo 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-ilo ó 4-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*][1,4]diazepin-2-ilo,
un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2-ilo,
un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]oxazepin-4-ilo,
un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]tiazepin-5-ilo ó 2,3-dihidro-benzo[*b*][1,4]tiazepin-4-ilo,
un grupo 5-oxo-4,5-dihidro-benzo[*f*][1,3,4]oxadiazepin-2-ilo,
un grupo 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo u 11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilo,
un grupo 11*H*-benzo[*e*]pirido[3,2-*b*]azepin-6-ilo,
un grupo 5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-ilo o dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-ilo,
un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo, 5-oxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo ó 5,5-dioxo-dibenzo[*b,f*][1,4]tiazepin-11-ilo,
un grupo 5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-10-ilo ó 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-10-ilo,
un grupo fenantridin-6-ilo, benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-ilo, benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-ilo, benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilo,
un grupo benzo[*f*]quinoxalin-6-ilo,
un grupo 5*H*-dibenzo[*d,f*][1,3]diazepin-6-ilo, 5*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11-ilo o tieno[3,2-*b*][1,4]benzoxazepinil-9-ilo,
un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilideno,
un grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilo,
un grupo dibenzofuran-2-ilo,
un grupo indolizin-2-ilo,
un grupo 1*H*-perimidin-2-ilo,
un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ilo o
un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-ilo,

en donde los grupos benzo de los radicales R_a precedentemente mencionados están sustituidos con los grupos R^{10} a R^{12} y las unidades de alquileo de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidas con uno o dos grupos metil- o metoxi-carbonilo, en donde los radicales pueden ser iguales o diferentes, o pueden estar sustituidos con un grupo trifluorometilo, y los grupos imino de los radicales R_a precedentemente mencionados pueden estar sustituidos con un grupo metilo y

R^{10} significa un átomo de hidrógeno,

un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo o etilo,

un grupo hidroxilo, metoxi o etoxi, o

un grupo difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi y

R^{11} y R^{12} , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^2 un átomo de hidrógeno o

un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo o ciclopropilo,

R^3 un grupo 2-buten-1-ilo

y

R^4 un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general I según la reivindicación 2, en los que significan

R^1 un grupo 3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilmetilo,

un grupo 1-metil-2,2-dioxo-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazin-4-ilmetilo,

un grupo 2,3-dihidro-benzo[*f*][1,4]oxazepin-5-ilmetilo,

un grupo 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-ilmetilo,

un grupo fenantridin-6-ilmetilo ó 1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo 1*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ilmetilo,

un grupo dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1*H*-ilmetilo,

un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilidenmetilo,

un grupo 3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-ilmetilo,

un grupo 3,4-dihidro-quinazolin-2-ilmetilo,

un grupo 5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-1*H*-ilmetilo,

un grupo 8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-1*H*-ilmetilo,

un grupo benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetilo,

un grupo 8-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo 1-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo 4-metil-fenantridin-6-ilmetilo,

un grupo benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-ilmetilo,

un grupo pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-ilo,

un grupo benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ilmetilo,

un grupo benzo[*c*][1,5]naftiridin-6-ilmetilo,

un grupo 1*H*-perimidin-2-ilmetilo,

un grupo benzo[*f*]quinoxalin-6-ilmetilo o

un grupo imidazo[2,1-*a*]isoquinolin-2-ilmetilo o imidazo[1,2-*a*]isoquinolin-2-ilmetilo,

R² un grupo metilo o ciclopropilo,

R³ un grupo 2-butin-1-ilo

y

R⁴ un grupo (3-amino-piperidin-1-ilo),

sus tautómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Los siguientes compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1:

(2) 1-[(3-metoxycarbonil-3-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(4) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(5) 1-[(1,2,3,4-tetrahidro-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(6) 1-[(1*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(7) 1-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(8) 1-[(3-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolin-1-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(9) 1-[(dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(10) 1-[(3,4-dihidro-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(11) 1-[(5-metil-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(12) 1-[(8-metil-dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepin-11-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(13) 1-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(14) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(15) 1-[(8-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(16) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*S*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(17) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-ciclopropil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(18) 1-[(1-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(19) 1-[(4-metil-fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((*R*)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(20) 1-[(benzo[*h*][1,6]naftiridin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(21) 1-[(pirazolo[1,5-*c*]quinazolin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

(22) 1-[(benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

- (23) 1-[(benzo[c][1,5]naftiridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (24) 1-[(1H-perimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 5 (25) 1-[(benzo[f]quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (26) 1-[(imidazo[2,1-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 (27) 1-[(imidazo[1,2-a]isoquinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 10 (28) 1-[(fenantridin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina, y
 (29) 1-[(2,3-dihidro-benzo[f][1,4]oxazepin-5-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 15 así como sus sales.

5. Sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.

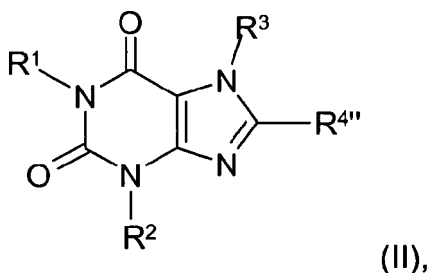
6. Medicamento, que contiene un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 5, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 para preparar un medicamento, que es apropiado para el tratamiento de diabetes mellitus de tipo I y de tipo II, artritis, adiposidad, trasplante de aloinjerto y osteoporosis causada por calcitonina.

8. Procedimiento para preparar un medicamento de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** porque por vía no química se incorpora un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

9. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque

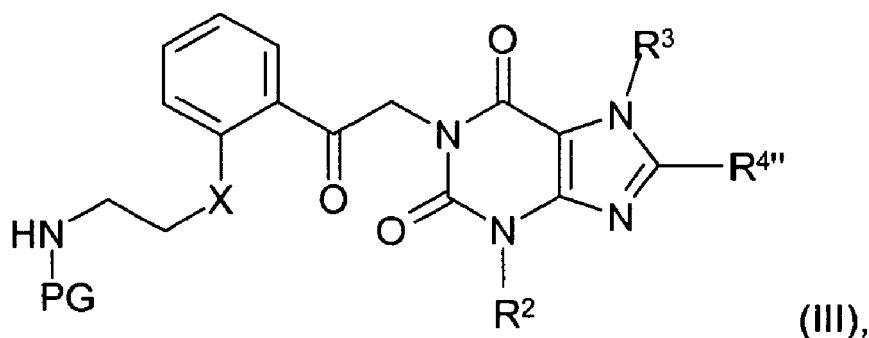
a) se desprotege un compuesto de la fórmula general



en la que R¹, R² y R³ están definidos tal como se mencionó en la reivindicación 1 y

R^{4''} significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R⁴, que contiene un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con un grupo protector,

b) se desprotege y se cicla un compuesto de la fórmula general



en la que R^2 y R^3 están definidos tal como se mencionó en la reivindicación 1 y

$R^{4''}$ significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R^4 , que contiene un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con uno de los grupos protectores precedentemente mencionados,

X significa un átomo de oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo, sulfonilo o un grupo imino sustituido con R_x , y

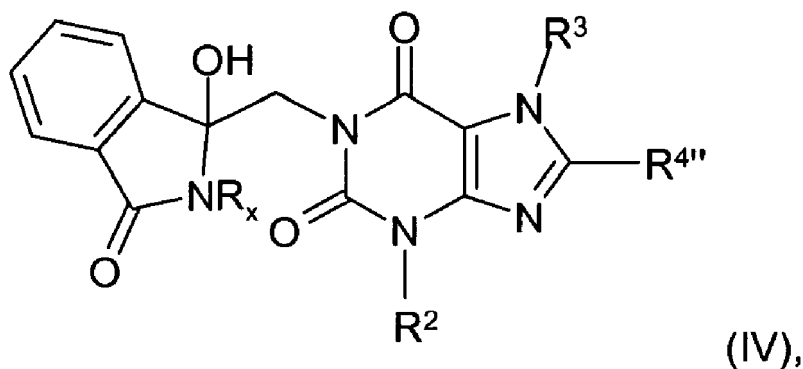
la unidad $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}$ -fenilo está sustituida con R^{10} a R^{12} y puede estar sustituida, adicionalmente, con un grupo alquilo C_{1-3} ,

en donde R_x representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , y R^{10} a R^{12} están definidos como se menciona al comienzo, y

PG significa asimismo uno de los grupos protectores mencionados al comienzo,

en donde los dos grupos protectores pueden ser separados al mismo tiempo o consecutivamente,

c) para la preparación de un compuesto de la fórmula general I, en la que R^1 representa un grupo 3-oxo-2,3-dihidro-isoindol-1-ilidenmetilo eventualmente sustituido con un grupo definido en las reivindicaciones 1 a 4, un compuesto de la fórmula general



en la que el grupo benzo está sustituido con R^{10} a R^{12} ,

y R^{10} a R^{12} , así como R_x representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} , y R^2 y R^3 están definidos como se menciona al comienzo, y

$R^{4''}$ significa uno de los grupos mencionados al comienzo para R^4 , que contiene un grupo amino, en donde el grupo amino está sustituido con uno de los grupos protectores precedentemente mencionados, y

la deshidratación tiene lugar bajo las mismas condiciones de reacción que la separación del grupo protector,

los compuestos así obtenidos de la fórmula general I se separan en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros, y/o

los compuestos obtenidos de la fórmula I se transforman en sus sales, en especial para uso farmacéutico en sus sales fisiológicamente tolerables con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos.