



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 284 741**

(51) Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)	C07D 243/12 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)	C07D 215/02 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)	C07D 403/00 (2006.01)
C07D 417/00 (2006.01)	C07D 405/00 (2006.01)
C07D 409/00 (2006.01)	C07D 413/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/47 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02007987 .7**

(86) Fecha de presentación : **07.06.1995**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1221440**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **10.07.2002**

(54) Título: **Derivados de benzoheterocíclicos utilizados como moduladores de vasopresina o de oxitocina.**

(30) Prioridad: **15.06.1994 JP 6-132355**
03.03.1995 JP 7-70727

(73) Titular/es:
Otsuka Pharmaceutical Company, Limited
9, Kandatsukasa-cho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101, JP

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(72) Inventor/es: **Ogawa, Hidenori;**
Kondo, Kazumi;
Yamashita, Hiroshi;
Kan, Keizo;
Matsuzaki, Takayuki;
Shinohara, Tomoichi;
Tanada, Yoshihisa;
Kurimura, Muneaki;
Tominaga, Michiaki y
Yabuuchi, Yoichi

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

Derivados de benzoheterocíclicos utilizados como moduladores de vasopresina o de oxitocina.

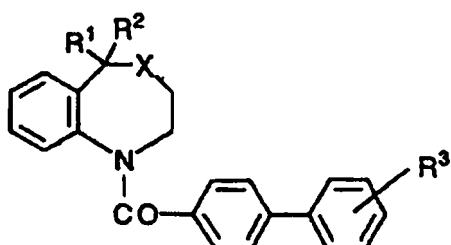
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados benzoheterocíclicos novedosos que tienen actividades antagónicas de vasopresina, actividades agonísticas de vasopresina y actividades antagónicas de oxitocina excelentes.

10 **Técnica antecedente**

Se conocen diferentes compuestos benzoheterocíclicos análogos a los compuestos de la presente invención por tener actividades anti-vasopresina en la Publicación de Patente Europea Núm. 0382128 (publicada el 15 de Agosto de 1990), la publicación WO 91/05549 (publicada el 2 de Mayo de 1991), la publicación WO 91/16916 (publicada el 14 de Noviembre de 1991), la publicación WO 94/08582 (publicada el 28 de Abril de 1994), la publicación WO 94/12476 (publicada el 9 de Junio de 1994), JP-A-5-320135 (publicada el 3 de Diciembre de 1993), JP-A-6-16643 (publicada el 25 de Junio de 1994), y JP-A-6-157480 (publicada el 3 de Junio de 1994), entre las cuales, por ejemplo, JP-A-6-16643 describe los siguientes compuestos.

20

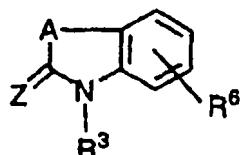


25

30

Algunas otras publicaciones describen diferentes compuestos benzoheterocíclicos que son análogos a los compuestos de la presente invención en la estructura química pero son diferentes en las propiedades farmacológicas. Por ejemplo, EP-A-294647 describe algunos compuestos análogos que tienen acción inotrópica positiva, actividad vasodilatadora y actividad inhibidora de la aglutinación plaquetaria, donde también se describen los compuestos intermedios de la siguiente fórmula.

40

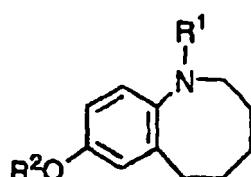


45

50

55

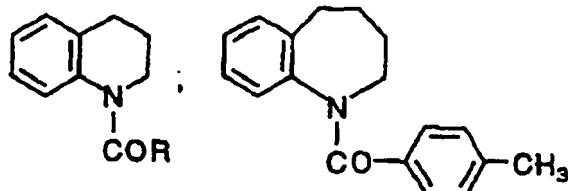
Las Patentes de los Estados Unidos Núms. 3.542.760 (presentada el 24 de Noviembre de 1970), 3.516.987 (presentada el 23 de Junio de 1970) y 3.458.498 (presentada el 29 de Julio de 1969) describen también los siguientes compuestos que son útiles como diuréticos, hipoglucémicos, antibacterianos o anti-convulsivos.



60

65

En J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1985, págs. 1381-1385 se describen los siguientes compuestos pero no se hace mención alguna de la actividad farmacológica de los mismos.

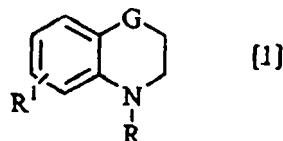


Descripción de la invención

La invención se refiere a

- 5 (1) Un derivado benzoheterocíclico de la siguiente fórmula [1]:

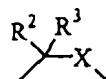
10



15

donde G es un grupo de fórmula:

20



25

R¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo aminocarbonilalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆,

30

R² es

35

un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi, o un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo;

40

un átomo de hidrógeno;

un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi C₁-C₆;

45

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano;

50

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo;

55

un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆;

un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo;

60

un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi;

un grupo alcanoilo C₁-C₆; o

65

un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde m y u son cada uno 0 o 1, pero m y u no deben ser simultáneamente 0, A es un grupo alquieno C₁-C₆, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆,

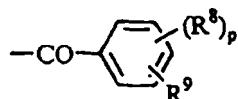
R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi,

ES 2 284 741 T3

o R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo,

- 5 R es un grupo de fórmula:

10



donde p es 1 o 2,

- 15 R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitro, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₆,

R⁹ es

- 20 un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi;

un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo;

un grupo cicloalquilo C₃-C₈;

- 25 un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆;

- 30 un grupo fenoxi;

un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo;

- 35 un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo;

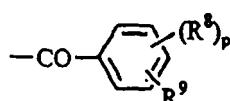
un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o

- 40 un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A se define como antes, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1;

X es un grupo metileno, un enlace sencillo, un grupo de fórmula: =CH- o un grupo de fórmula: -NR¹⁴⁻, donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcanoilo C₁-C₆,

- 45 siempre que cuando X es grupo metileno, R es un grupo de fórmula:

50



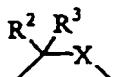
- 55 donde R⁸ se define como antes, y R⁹ es un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A se define como antes, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1;

- 60 o cuando R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo monoalquil(C₁-C₆)amino o un grupo dialquil(C₁-C₆)amino, o R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un grupo oxo, R⁹ no debe ser un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo hidroxi, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi en el anillo de fenilo,

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

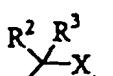
ES 2 284 741 T3

(2) El compuesto según (1), donde G es un grupo de fórmula:



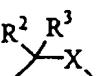
donde R^2 y R^3 se definen como en (1) y X es un grupo metileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3) El compuesto según (1), donde G es un grupo de fórmula:



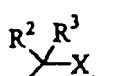
15 donde R^2 y R^3 se definen como en (1) y X es un enlace sencillo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El compuesto según (1), donde G es un grupo de fórmula:



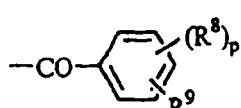
25 donde R^2 y R^3 se definen como en (1) y X es un grupo de fórmula; =CH-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El compuesto según (1), donde G es un grupo de fórmula:



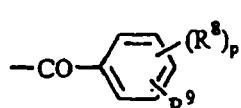
35 donde R^2 y R^3 se definen como en (1) y X es un grupo de fórmula. -NR¹⁴-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El compuesto según (2), donde R es un grupo de fórmula:



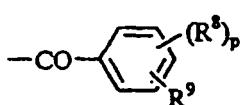
45 donde R^8 , R^9 y p se definen como en (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El compuesto según (3), donde R es un grupo de fórmula:



55 donde R^8 , R^9 y p se definen como en (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) El compuesto según (4), donde R es un grupo de fórmula:

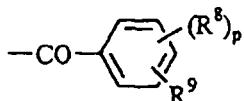


65 donde R^8 , R^9 y p se definen como en (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

ES 2 284 741 T3

(9) El compuesto según (5), donde R es un grupo de fórmula:

5



10 donde R⁸, R⁹ y p se definen como en (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) El compuesto según (6), donde R⁹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈; un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 (11) El compuesto según (6), donde R⁹ es un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A es un grupo alquieno C₁-C₆, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 (12) El compuesto según (9), donde R⁹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈; o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 (13) El compuesto según (9), donde R⁹ es un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A es un grupo alquieno C₁-C₆, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 (14) El compuesto según (10), donde R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se definen como en (1), y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(15) El compuesto según (10), donde R² es un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde R⁶, R⁷, A, m y u se definen como en (1), y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 (16) El compuesto según (10), donde R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, o un grupo alcanoilo C₁-C₆, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 (17) El compuesto según (10), donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El compuesto según (10), donde R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 (19) El compuesto según (12), donde R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se definen como en (1), y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 284 741 T3

(20) El compuesto según (12), donde R² es un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde R⁶, R⁷, A, m y u se definen como en la reivindicación 1, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (21) El compuesto según (12), donde R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, o un grupo alcanoilo C₁-C₆, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (22) El compuesto según (12), donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (23) El compuesto según (12), donde R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 (24) El compuesto según (15), donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (25) El compuesto según (15), donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 (26) El compuesto según (15), donde m y n son 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(27) El compuesto según (20), donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 (28) El compuesto según (20), donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

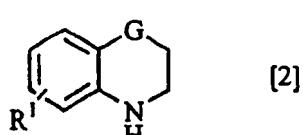
45 (29) El compuesto según (20), donde m y n son 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(30) El compuesto según uno cualquiera de (6) a (9), donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 (31) El compuesto según uno cualquiera de (6) a (9), donde R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo aminoalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo aminocarbonilalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 (32) Un agonista de vasopresina, que comprende como ingrediente activo un compuesto benzoheterocíclico como se ha mostrado en (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 (33) Un procedimiento para preparar un compuesto según (1), que comprende hacer reaccionar un compuesto benzoheterocíclico de fórmula [2]:



donde R¹ y G se definen como en (1), con un compuesto ácido carboxílico de fórmula [3]:

ROH

[3]

5 donde R se define como en (1), mediante una reacción de producción de enlace amido convencional.

Los autores de la presente invención han estudiado intensamente y han encontrado que los compuestos de fórmula [1] y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen actividades antagónicas de vasopresina, actividades agonísticas de vasopresina excelentes y actividades antagónicas de oxitocina excelentes.

10 Los compuestos de fórmula [1] de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos muestran una actividad antagónica de vasopresina excelente, por ejemplo, actividad vasodilatadora, actividad hipotensora, actividad para inhibir la liberación de sacáridos en el hígado, actividad para inhibir el crecimiento de las células 15 mesangiales, actividad diurética de agua, actividad inhibidora de la aglutinación plaquetaria, actividad inhibidora del vómito, actividad promotora de la excreción de urea, actividad inhibidora de la secreción de factor VIII, actividad promocional de la función cardíaca, actividad inhibidora de la constricción de las células mesangiales, actividad inhibidora de la producción de sacáridos en el hígado, actividad inhibidora de la secreción de aldosterona, actividad inhibidora de la producción de endotelina, actividad reguladora de la secreción de renina, actividad reguladora de la memoria, 20 actividad termorreguladora, actividad reguladora de la producción de prostaglandina, y por tanto, son útiles como vasodilatadores, agentes hipotensores, diuréticos de agua, inhibidores de la aglutinación plaquetaria, promotores de la excreción de urea, agente para la insuficiencia cardíaca, agente para la insuficiencia renal, etc., y se utilizan en la profilaxis o el tratamiento de la hipertensión, el edema, la ascitis, la insuficiencia cardíaca, el trastorno de la función renal, el síndrome de parasecreción de vasopresina (SIADH), la cirrosis hepática, la hiponatremia, la hipopotasemia, 25 la diabetes, los trastornos circulatorios, el mareo por movimiento, el trastorno del metabolismo hídrico, la insuficiencia renal, diferentes enfermedades relacionadas con la isquemia, y similares. Además, los compuestos de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se caracterizan por tener muy pocos efectos secundarios y una acción prolongada durante un tiempo prolongado en el cuerpo viviente.

30 Los compuestos [1] de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también muestran actividades agonísticas de vasopresina, por ejemplo, efectos sobre diferentes trastornos urinarios, poliuria o trastornos hemostáticos, y por tanto, son útiles en la profilaxis o el tratamiento de polaquisuria, diabetes insípida, incontinencia urinaria, enuresis, especialmente enuresis nocturna, hemorragia espontánea, hemofilia, enfermedad de von Willebrand, uremia, disfunción plaquetaria congénita y adquirida, desarreglo hemostático ocasionado por procedimientos quirúrgicos o trauma accidental, o cirrosis hepática.

35 Además, los compuestos [1] de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también muestran actividades antagónicas de oxitocina, por ejemplo, efecto inhibidor sobre la constricción de la musculatura lisa uterina, efecto inhibidor sobre la secreción de leche, efecto inhibidor sobre la síntesis y la secreción de prostaglandinas, y actividad vasodilatadora, y por tanto, son útiles en la protección o el tratamiento de las enfermedades asociadas con la oxitocina, especialmente el parto prematuro, la dismenorrea, la endometritis, o en la detención de la preparación al parto para el parto por Cesárea.

40 Los derivados benzoheterocíclicos de fórmula [1] de la presente invención incluyen especialmente los siguientes compuestos.

(1) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula:-C(R²)(R³)-X-, X es un grupo metíleno, R¹ se define como antes en la definición para la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (donde R⁴ y R⁵ se definen como antes en la definición para la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, R un grupo piridilcarbonilo que tiene opcionalmente un substituyente seleccionado entre un grupo fenilo que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo y un grupo piridilo en el anillo de piridina.

(2) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

(3) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

(4) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(5) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

(6) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior

ES 2 284 741 T3

(7) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

5 (8) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(9) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

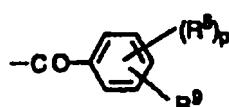
10 (10) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

15 (11) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

(12) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (1) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

20 (13) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo metileno, R¹ se define como antes en la definición para la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la definición para la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxí, y R es un grupo de fórmula:

25



30

(R⁹ y p se definen como antes, y R⁸ es un átomo de hidrógeno).

35 (14) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

(15) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un grupo hidroxí.

40 (16) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

45 (17) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

(18) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un grupo alcanoilo(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

50 (19) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

(20) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

55 (21) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

60 (22) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

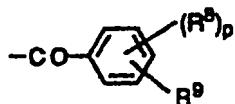
65 (23) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

ES 2 284 741 T3

(24) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (13) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

- 5 (25) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo metileno, R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

10



15 (R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo alquilo inferior).

(26) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

20 (27) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

(28) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

25

(29) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

30

(30) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

(31) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

35

(32) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

40

(33) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

(34) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

45

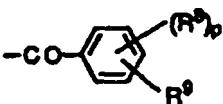
(35) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

50

(36) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (25) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

(37) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo metileno, R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

60



(R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo hidroxi).

65

(38) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

ES 2 284 741 T3

(39) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

5 (40) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(41) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

10 (42) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior

15 (43) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

(44) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

20 (45) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

25 (46) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

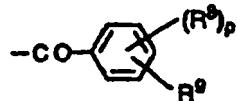
30 (47) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

35 (48) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (37) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

(49) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G Es un grupo de fórmula: -C

35 (R²)(R³)-X-, X es grupo metileno, R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

40



45

(R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo nitro).

50 (50) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

(51) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

55 (52) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(53) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

60 (54) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior.

65 (55) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

ES 2 284 741 T3

(56) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

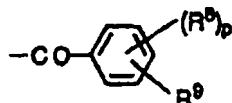
5 (57) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

10 (58) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior,

15 (59) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

20 (60) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (49) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

25 (61) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo metileno, R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:



30 (R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un átomo de halógeno).

(62) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

35 (63) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

40 (64) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es un carboxi sustituido grupo alquilo inferior.

(65) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

45 (66) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es un grupo alcanoíl(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

50 (67) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² es un grupo alcanoílo inferior.

(68) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

55 (69) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

(70) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

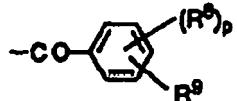
60 (71) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

65 (72) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (61) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

ES 2 284 741 T3

(73) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: $-C(R^2)(R^3)-X-$, X es un grupo metileno, R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: $-NR^4R^5$ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

5



10

(R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo alcoxi inferior).

15

(74) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

20

(75) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

(76) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

25

(77) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

30

(78) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior.

(79) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

35

(80) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(81) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

40

(82) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

45

(83) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

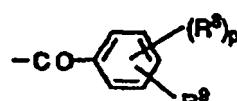
50

(84) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ and R se definen como en el apartado (73) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

55

(97) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: $-C(R^2)(R^3)-X-$, X es un grupo de fórmula: $-NR^{14}-$ (R¹⁴ se define como antes en la fórmula [1]), R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: $-NR^4R^5$ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

60



65 (R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un átomo de hidrógeno).

(98) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

ES 2 284 741 T3

(99) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

5 (100) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(101) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

10 (102) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

15 (103) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

(104) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

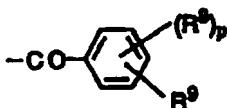
20 (105) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

(106) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

25 (107) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

30 (108) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (97) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

35 (109) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo de fórmula: -NR¹⁴⁻ (R¹⁴ se define como antes en la fórmula [1]), R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:



45 (R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo alquilo inferior).

(110) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

50 (111) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

(112) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

55 (113) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

60 (114) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

(115) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

65 (116) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

ES 2 284 741 T3

(117) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² y R³, se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

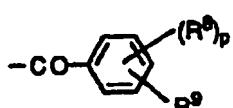
5 (118) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

10 (119) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

15 (120) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (109) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

20 (121) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo de fórmula: -NR¹⁴- (R¹⁴ se define como antes en la fórmula [1]), R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

25



30 (R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo hidroxi).

35 (122) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

40 (123) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

45 (124) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(125) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

50 (126) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior.

(127) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

55 (128) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(129) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

60 (130) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

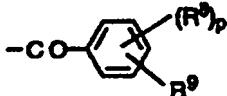
65 (131) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

(132) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (121) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

ES 2 284 741 T3

(133) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: $-C(R^2)(R^3)-X-$, X es un grupo de fórmula: $-NR^{14}-$ (R^{14} se define como antes en la fórmula [1]), R^1 se define como antes en la fórmula [1], R^2 es un grupo de fórmula: $-NR^4R^5$ (R^4 y R^5 se definen como antes en la fórmula [1]), R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

5



10

(R^9 y p se definen como antes en la fórmula [1], y R^8 es un grupo nitro).

(134) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

(135) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un grupo hidroxi.

20 (136) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

25 (137) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

(138) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

30 (139) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 es un grupo alcanoilo inferior.

35 (140) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(141) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

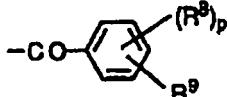
40 (142) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

45 (143) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

(144) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 y R se definen como en el apartado (133) anterior, y R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

50 (145) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: $-C(R^2)(R^3)-X-$, X es un grupo de fórmula: $-NR^{14}-$ (R^{14} se define como antes en la fórmula [1]), R^1 se define como antes en la fórmula [1], R^2 es un grupo de fórmula: $-NR^4R^5$ (R^4 y R^5 se definen como antes en la fórmula [1]), R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

55



60

(R^9 y p se definen como antes en la fórmula [1], y R^8 es un átomo de halógeno).

(146) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R^2 es un átomo de hidrógeno.

65

(147) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R^1 , R^3 y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R^2 es un grupo hidroxi.

ES 2 284 741 T3

(148) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

5 (149) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

(150) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior.

10 (151) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

15 (152) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(153) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

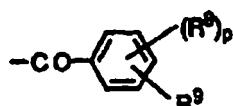
20 (154) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

25 (155) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

30 (156) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (145) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

35 (157) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G es un grupo de fórmula: -C(R²)(R³)-X-, X es un grupo de fórmula: -NR¹⁴⁻ (R¹⁴ se define como antes en la fórmula [1]), R¹ se define como antes en la fórmula [1], R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵ (R⁴ y R⁵ se definen como antes en la fórmula [1]), R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y R es un grupo de fórmula:

35



40

(R⁹ y p se definen como antes en la fórmula [1], y R⁸ es un grupo alcoxi inferior).

45 (158) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un átomo de hidrógeno.

(159) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un grupo hidroxi.

50 (160) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi.

(161) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo.

55

(162) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un substituyente alquilo inferior.

60

(163) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹, R³ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² es un grupo alcanoilo inferior.

65

(164) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo.

(165) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior.

ES 2 284 741 T3

(166) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior.

5 (167) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi (inferior)carbonilo.

10 (168) Un derivado benzoheterocíclico de fórmula [1] o una sal del mismo, donde G, X, R¹ y R se definen como en el apartado (157) anterior, y R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo.

Cada grupo en la fórmula [1] anterior significa específicamente los grupos siguientes.

15 El grupo alcoxi inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.

El grupo alquilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.

20 20 El átomo de halógeno es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El grupo alcanoil(inferior)oxi incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, pentanoiloxi, terc-butilcarboniloxi, hexanoiloxi, y similares.

25 30 El grupo alcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2-fluoroacetilo, 2-yodoacetilo, 2,2-difluoroacetilo, 2,2-dibromoacetilo, 3,3,3-trifluoropropionilo, 3,3,3-tricloropropionilo, 3-cloropropionilo, 2,3-dicloropropionilo, 4,4,4-triclorobutirilo, 4-fluorobutirilo, 5-cloropentanoilo, 3-cloro-2-metilpropionilo, 6-bromohexanoilo, 5,6-dibromohexanoilo, y similares.

35 40 El grupo aminoalcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo alcanoilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que está sustituido opcionalmente con 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminometoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 4-aminobutoxi, 5-aminopentiloxi, 6-aminohexiloxi, 1,1-dimetil-2-aminoetoxi, 2-metil-3-aminopropoxi, acetilaminometoxi, 1-acetilaminoetoxi, 2-propionilaminoetoxi, 3-isopropionilaminopropoxi, 4-butirilaminobutoxi, 5-pentanoilaminopentiloxi, 6-hexanoilaminohexiloxi, formilaminometoxi, metilamino-metoxi, 1-ethylaminoatoxi, 2-propilaminoetoxi, 3-isopropilaminoproxi, 4-butilaminobutoxi, 5-pentilamino-pentiloxi, 6-hexilamino-hexiloxi, dimetilaminometoxi, (N-etyl-N-propilamino)metoxi, 2-(N-metil-N-hexilamino)etoxi, y similares.

45 50 El grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo amino que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 2 grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, N-metil-N-etyl-amino, N-etyl-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-metil-N-hexilamino, y similares.

55 60 El grupo alcoxi inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, metoxicarbonilmetoxi, 3-metoxicarbonil-propoxi, etoxicarbonilmetoxi, 3-etoxicarbonilpropoxi, 4-etoxicarbonilbutoxi, 5-isopropoxicarbonilpentiloxi, 6-propoxicarbonilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-butoxicarbonil-etoxy, 2-metil-3-terc-butoxicarbonilpropoxi, 2-pentiloxicarboniletoxi, hexiloxicarbonilmetoxi, y similares.

65 70 El grupo alcoxi inferior sustituido con carboxi incluye un grupo carboxialcoxi donde el radical alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, carboximetoxi, 2-carboxietoxi, 1-carboxietoxi, 3-carboxipropoxi, 4-carboxibutoxi, 5-carboxipentiloxi, 6-carboxihexiloxi, 1,1-dimetil-2-carboxietoxi, 2-metil-3-carboxipropoxi, y similares,

75 80 El grupo aminocarbonilalcoxi inferior que tiene un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo aminocarbonilo que tiene 1 a 2 grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilaminocarbonilmetoxi, 1-othilaminocarboniletoxi, 2-propilaminocarboniletoxi, 3-isopropilaminocarbonilpropoxi, 4-butilaminocarbonil-butoxi, 5-pentilaminocarbonilpentiloxi, 6-hexilaminocarbonilhexiloxi, dimetilaminocarbonilmetoxi, 3-dietilaminocarbonilpropoxi, dietilaminocarbonilmetoxi, (N-etyl-N-propilamino)carbonilmethoxi, 2-(N-metil-N-hexilamino)-carboniletoxi, y similares.

ES 2 284 741 T3

El grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo incluye un grupo benzoilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes halógeno en el anillo de fenilo, por ejemplo, benzoilo, 2-clorobenzoilo, 3-clorobenzoilo, 4-clorobenzoilo, 2-fluorobenzoilo, 3-fluorobenzoilo, 4-fluorobenzoilo, 2-bromobenzoilo, 3-bromobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 2-yodobenzoilo, 3-yodobenzoilo, 4-yodobenzilo, 3,4-diclorobenzoilo, 2,6-diclorobenzoilo, 2,3-diclorobenzoilo, 2,4-diclorobenzoilo, 3,4-difluorobenzoilo, 3,5-dibromobenzoilo, 3,4,5-triclorobenzoilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con carboxi incluye un grupo carboxilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 1-carboxietilo, 3-carboxipropilo, 4-carboxibutilo, 5-carboxipentilo, 6-carboxihexilo, 1,1-dimetil-2-carboxietilo, 2-metil-3-carboxilpropilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, metoxicarbonilmethyl, 3-metoxicarbonil-propilo, etoxicarbonilmethyl, 3-etoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 5-isopropoxicarbonilpentilo, 6-propoxicarbonilhexilo, 1,1-dimetil-2-butoxicarboniletilo, 2-metil-3-terc-butoxicarbonilpropilo, 2-pentiloxi-carboniletilo, hexiloxicarbonilmethyl, y similares.

El grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-aminoacetiloxy, 3-aminopropioniloxi, 2-aminopropioniloxi, 4-aminobutiriloxi, 2,2-dimetil-3-aminopropioniloxi, 5-aminopentanoiloxi, 6-aminohexanoiloxi, 2-metil-3-aminopropioniloxi, 2-metilaminacetiloxy, 3-ethylamino-propioniloxi, 2-propilaminopropioniloxi, 4-isopropil-aminobutiriloxi, 4-butilaminobutiriloxi, 4-terc-butil-aminobutiriloxi, 5-pentilaminopentanoiloxi, 6-hexilaminohexanoiloxil, 2-dimetilaminoacetiloxy, 3-diethylaminopropioniloxi, 2-dimethylaminopropioniloxi, 2-(N-ethyl-N-propilamino)acetiloxy, 3-(N-metil-N-hexilamino)-propioniloxi, y similares.

El grupo alcanoilo inferior incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, t-butilcarbonilo, hexanoilo, y similares.

El grupo alquilideno inferior incluye un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, y similares.

El grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, etoxicarbonilmethylideno, 2-metoxicarboniletildeno, 3-isopropoxicarbonilpropilideno, 2-propoxicarbonil-isopropilideno, 4-butoxicarbonilbutilideno, 5-pentiloxicarbonilpentilideno, 6-hexiloxicarbonil-hexilideno, y similares.

El grupo alquilideno inferior sustituido con alcoxi inferior incluye un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilideno, 2-etoxyetilideno, 3-propoxipropilideno, 2-isopropoxisopropilideno, 4-butoxibutilideno, 5-pentiloxipentilideno, 6-hexiloxihexilideno, y similares.

El grupo alquilideno inferior sustituido con fenilo incluye un grupo alquilideno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo fenilo, por ejemplo, fenilmetilideno, 2-feniletilideno, 3-fenilpropilideno, 2-fenilpropilideno, 4-fenilbutilideno, 5-fenilpentilideno, 6-fenilhexilideno, y similares.

El grupo alquieno inferior incluye un grupo alquieno de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, etc.

El grupo alquilo inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente hasta 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilo, 2-metil-3-aminopropilo, metilaminometilo, 1-etylaminometilo, 2-propilamino etilo, 3-isopropilaminopropilo, 4-butilaminobutilo, 5-pentilaminopentilo, 6-hexilamino-hexilo, dimetilaminometilo, 2-diethylaminoetilo, 2-dimethylaminoetilo, (N-ethyl-N-propilamino)metilo, 2-(N-metil-N-hexilamino)etilo y similares.

El grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros que se forma uniendo R⁶ y R⁷ o R^B y R^C junto con el átomo de nitrógeno adyacente al que están unidos estando o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, homopiperazinilo, y similares.

El grupo heterocíclico anterior que tiene un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo fenilalquilo inferior incluye los grupos heterocíclicos anteriormente mencionados que tienen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con 1 a 2 grupos fenilo, por ejemplo, 4-metilpiparazinilo, 3,4-dimetilpiperazinilo, 3-etilpirrolidinilo, 2-propilpirrolidinilo, 1-metilpirrolidinilo, 3,4,5-trimetilpiperidinilo, 4-butilpiperidinilo, 3-pentilmorfolino, 4-ethylhomopiperazinilo, 4-metilhomopiperazinilo, 4-hexilpiperazinilo, 4-difenilmetilpiperazinilo, 4-bencilpiperazinilo, 3-metil-4-bencilpiperazinilo, 3-(2-feniletil)pirrolidinilo, 2-(1-feniletil)pirrolidinilo, 4-(3-fenilpropil)-piperidinilo, 3-(4-fenilbutil)morfolino, 3-(5-fenilpentil)piperidinilo, 4-(6-fenilhexil)-piperazinilo, y similares.

El grupo heterocíclico anterior sustituido con un grupo alquilo inferior incluye los grupos heterocíclicos anteriormente mencionados que están sustituidos con 1 a 3 grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 4-metilpiperazinilo, 3,4-dimetilpiperazinilo, 3-etilpirrolidinilo, 2-propilpirrolidinilo, 1-metilpirrolidinilo, 3,4,5-trimetilpiperidinilo, 4-butilpiperidinilo, 3-pentilmorfolino, 4-metilhomopiperazinilo, 4-hexilpiperazinilo, y similares.

El grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo fenilo que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etylphenilo, 3-propilphenilo, 4-butilphenilo, 2-pentilphenilo, 3-hexilphenilo, 3,4-dimetilphenilo, 3,4,5-trimetilphenilo, y similares.

El grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alcoxi inferior incluye un grupo fenilo que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxyfenilo, 3-propoxifenilo, 4-butoxyfenilo, 2-pentiloxifenilo, 3-hexiloxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, y similares.

El grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, y que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi en el radical alquilo incluye un grupo fenilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y dicho radical alquilo que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi, y el anillo de fenilo puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 2-clorobencilo, 2-(3-clorofenil)etilo, 2-fluorobencilo, 1-(4-clorofenil)etilo, 3-(2-fluorofenil)propilo, 4-(3-fluorofenil)butilo, 5-(4-fluorofenil)pentilo, 1,1-dimetil-2-(2-bromofenil)etilo, 6-(3-bromofenil)hexilo, 4-bromobencilo, 2-(2-yodofenil)etilo, 1-(3-yodofenil)etilo, 3-(4-yodofenil)propilo, 3,4-diclorobencilo, 3,5-diclorobencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,3-diclorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 3,4-difluorobencilo, 3,5-dibromobencilo, 3,4,5-triclorobencilo, 3,5-dicloro-4-hidroxibencilo, 3,5-dimetil-4-hidroxibencilo, 2-metoxi-3-clorobencilo, 2-metilbencilo, 2-(2-metilfenil)etilo, 1-(3-metilfenil)-etilo, 3-(4-metilfenil)propilo, 4-(2-etylfenil)butilo, 5-(3-propilfenil)-pentilo, 6-(4-butilfenil)hexilo, 2-(2-pentilfenil)etilo, 1-(3-hexilfenil)etilo, 3-(3,4-dimetilfenil)propilo, 2-(3,4,5-trimetilfenil)etilo, (2-metil-6-clorofenil)metilo, 3-fenil-2-hidroxipropilo, 2-fenil-2-hidroxietilo, 1-fenil-1-hidroximetilo, 3-(4-metilfenil)-3-hidroxipropilo, 4-(3-clorofenil)-4-hidroxi-butilo, 5-(2-bromofenil)-5-hidroxipentilo, 6-(4-fluorofenil)-6-hidroxihexilo, y similares.

El grupo fenoxialquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo fenoxi que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, fenoximetilo, 2-fenoxietilo, 1-fenoxietilo, 4-fenoxibutilo, 5-fenoxipentilo, 6-fenoxihexilo, 1,1-dimetil-2-fenoxietilo, 2-metil-3-fenoxipropilo, (2-metilfenoxi)metilo, 2-(2-metilfenoxi)etilo, 3-fenoxipropilo, 4-(3-metilfenoxi)butilo, 5-(2-etylfenoxi)pentilo, 6-(3-propilfenoxi)hexilo, 4-(butilfenoxi)metilo, 2-(2-pentilfenoxi)etilo, 1-(3-hexilfenoxi)etilo, 3-(3,4-dimetilfenoxi)propilo, 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)etilo, (2-metil-6-clorofenoxi)metilo, y similares.

El grupo fenoxialcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo nitró, un grupo amino sustituido con alcanoilo inferior y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, y que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el radical alcanoilo incluye un grupo fenoxialcanoilo que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que están sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo nitró, un grupo amino sustituido con un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, y el radical alcanoilo es un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes halógeno, por ejemplo, 2-fenoxyacetilo, 2-fenoxipropionilo, 3-fenoxipropionilo, 2-fenoxibutirilo, 4-fenoxibutirilo, 2,2-dimetil-3-fenoxi propionilo, 5-fenoxipentanoilo, 6-fenoxihexanoilo, 2-(2-clorofenoxi)-acetilo, 2-(3-clorofenoxi)acetilo, 2-(4-clorofenoxi)acetilo, 2-(2-fluorofenoxi)acetilo, 2-(3-fluorofenoxi)acetilo, 3-(4-fluorofenoxi)propionilo, 2-(2-bromofenoxi)propionilo, 4-(3-bromofenoxi)butirilo, 5-(4-bromofenoxi)-penta-

noilo, 6-(2-yodofenoxy)hexanoilo, 2-(3-yodofenoxy)acetilo, 3-(4-yodofenoxy)propionilo, 4-(3,4-diclorofenoxy)butirilo, 2-(3,4-diclorofenoxy)acetilo, 2-(2,6-diclorofenoxy)acetilo, 2-(2,3-diclorofenoxy)acetilo, 2-(2,4-diclorofenoxy)acetilo, 2-(3,4-difluorofenoxy)acetilo, 3-(3,5-dibromofenoxy)propionilo, 2-(3,4,5-triclorofenoxy)acetilo, 2-(2-metilfenoxi)acetilo, 2-(3-metilfenoxi)acetilo, 2-(4-metilfenoxi)acetilo, 3-(2-etilfenoxi)propionilo, 2-(3-etilfenoxi)propionilo, 4-(4-etilfenoxi)-butirilo, 5-(4-isopropilfenoxi)pentanoilo, 6-(3-butilfenoxi)hexanoilo, 3-(4-pentilfenoxi)propionilo, 2-(4-hexilfenoxi)acetilo, 2-(3,4-dimetilfenoxi)acetilo, 2-(9,4-dietilfenoxi)acetilo, 2-(2,4-dimetilfenoxi)acetilo, 2-(2,5-dimetilfenoxi)acetilo, 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetilo, 2-(3,4,5-trimetilfenoxi)acetilo, 2-(3-cloro-4-metilfenoxi)acetilo, 2-(3-dimetilamino-fenoxy)acetilo, 2-(3-nitrofenoxi)acetilo, 2-(2-metoxifenoxy)acetilo, 2-(3-metoxifenoxy)acetilo, 2-(4-matoxifenoxy)acetilo, 2-(2-fenilfenoxi)acetilo, 2-(2-trifluorometilfenoxi)acetilo, 3-(2-aminofenoxy)propionil.

4-(4-etylaminofenoxy)butirilo, 5-(2,3-dimetoxifenoxy)-pentanoilo, 6-(2,4,6-trimetoxifenoxy)hexanoilo, 3-(2-etoxifenoxy)propionilo, 4-(3-propoxifenoxy)propionilo, 2-(4-butoxifenoxy)acetilo, 3-(4-pentiloxifenoxy)propionilo, 4-(4-hexiloxifenoxy)butirilo, 3-(2-nitrofenoxi)propionilo, 4-(4-nitrofenoxi)butirilo, 3-(3-fenilfenoxi)propionilo, 4-(4-fenilfenoxi)butirilo, 5-[3-(2,2,2-tricloroetil)fenoxy]pentanoilo, 6-[4-(5-bromohexil)fenoxy]hexanoilo, 2-(4-fenil-2-metoxifenoxy)acetilo, 2-(2-fenil-4-metilfenoxi)acetilo, 2-(2,4,6-trinitrofenoxi)acetilo, 2-(2,4-dinitrofenoxi)acetilo, 2-(3-fenil-2-dimetilaminofenoxy)acetilo, 2-fenoxy-2,2-difluoroacetilo, 3-(3-dimetilaminofenoxy)-3-bromo-propionilo, 4-(3-nitrofenoxi)-3,4,4-triclorobutirilo, 5-(2-metoxifenoxy)-5-yodopentanoilo, 2-(2,6-diclorofenoxy)-2-cloroacetilo, 2-(4-metilfenoxi)-2,2-difluoroacetilo, 2-(2-fenilfenoxi)-2,2-difluoroacetilo, 6-(2-fenilfenoxi)-6-bromohexanoilo, 2-(2-acetilaminofenoxy)acetilo, y similares.

20 El grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior y un grupo fenilalquilo inferior incluye un grupo aminocarbonilo que puede tener opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo piridilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilamino-carbonilo, dipropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, dipentilaminocarbonilo, dihexilaminocarbonilo, N-metil-N-ethylaminocarbonilo, N-ethyl-N-propilaminocarbonilo, N-metil-N-butilaminocarbonilo, N-metil-N-hexilaminocarbonilo, N-ethyl-N-(piridilmethyl)aminocarbonilo, N-ethyl-N-bencilaminocarbonilo, bencilaminocarbonilo, (2-feniletil)aminocarbonilo, (1-feniletil)aminocarbonilo, (3-fenilpropil)aminocarbonilo, (4-fenilbutil)amino-carbonilo, (5-fenilpentil)aminocarbonilo, (6-fenilhexil)aminocarbonilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilo, piridilmethylaminocarbonilo, (2-piridil-ethyl)aminocarbonilo, (3-piridilpropil)aminocarbonilo, (4-piridilbutil)aminocarbonilo, (5-piridilpentil)amino-carbonilo, (6-piridilhexil)amino-carbonilo, N-(piridilmethyl)-N-bencilaminocarbonilo, N-metil-N-(piridilmethyl)aminocarbonilo, y similares.

35 25 El grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo benzoilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, benzoilo, 2-metilbenzoilo, 3-metilbenzoilo, 4-metilbenzoilo, 2-etylbenzoilo, 3-propilbenzoilo, 4-butilbenzoilo, 2-pentilbenzoilo, 3-hexilbenzoilo, 3,4-dimetilbenzoilo, 3,4,5-trimetilbenzoilo, y similares.

40 El grupo cicloalquilo incluye un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.

45 El grupo alquil(inferior)tio incluye un grupo alquiltio de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, y similares.

50 El grupo fenilalcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo fenilalcanoilo donde el radical alcanoilo es un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, 2-fenilacetilo, 3-fenilpropionilo, 4-fenilbutirilo, 2,2-dimetil-3-fenilpropionilo, 5-fenilpentanoilo, 6-fenilhexanoilo, 2-(2-metilfenil)acetilo, 2-(3-metilfenil)acetilo, 2-(4-metilfenil)acetilo, 3-(2-etilfenil)-propionilo, 2-(3-etilfenil)propionilo, 4-(4-etylfenil)butirilo, 5-(4-isopropilfenil)pentanoilo, 6-(3-butilfenil)hexanoilo, 3-(4-pentilfenil)propionilo, 2-(4-hexilfenil)acetilo, 2-(3,4-dimetilfenil)acetilo, 2-(3,4-dietilfenil)acetilo, 2-(2,4-dimetilfenil)acetilo, 2-(2,5-dimetilfenil)acetilo, 2-(2,6-dimetilfenil)acetilo, 2-(3,4,5-trimetilfenil)acetilo, y similares.

60 55 El grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometoxi, triclorometoxi, clorometoxi, bromometoxi, fluorometoxi, yodometoxi, difluorometoxi, dibromometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 3-bromopropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxi, 4-fluorobutoxi, 5-cloropentiloxi, 3-cloro-2-metilpropoxi, 5-bromohexiloxi, 5,6-diclorohexiloxi, y similares.

65 65 El grupo alcoxi inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminometoxi, 2-aminoetoxi, 1-aminoetoxi, 3-aminopropoxi, 4-aminobutoxi, 5-ami-

nopentiloxi, 6-aminohexiloxi, 1,1-dimetil-2-aminoetoxi, 2-metil-3-aminopropoxi, metilamino-metoxi, 1-etilaminoetoxi, 2-propilaminoetoxi, 3-isopropilaminopropoxi, 4-isopropilaminobutoxi, 4-butilaminobutoxi, 4-terc-butilaminobutoxi, 5-pentilaminopentiloxi, 6-hexilaminohexiloxi, dimetilamino-metoxi, 2-dietilaminoetoxi, 2-dimetilaminoetoxi, (N-etil-N-propilamino)metoxi, 2-(N-metil-N-hexilamino)etoxi, y similares.

5 El grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(inferior)oxi, un grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo inferior, un grupo fenilo y un grupo alcoxi inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo fenilo que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidroxi, un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-propilfenilo, 4-butilfenilo, 2-pentilfenilo, 3-hexilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4,5-trimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-matoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 3-propoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-butoxifenilo, 2-pentiloxifenilo, 3-hexiloxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 2,4,6-trihidroxi-fenilo, 2-acetiloxifenilo, 3-propioniloxifenilo, 2-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-benciloxifenilo, 2-(2-feniletoxi)fenilo, 3-(3-fenilpropoxi)fenilo, 4-(4-fenilbutoxi)fenilo, 3-(1-feniletoxi)fenilo, 2-(5-fenilpentiloxi)fenilo, 3-(6-fenilhexiloxi)fenil; 2,4-dibenciloxifenilo, 3,4-dibenciloxifenilo, 3,4,5-tribenciloxifenilo, 4-butiriloxifenilo, 2-pentanol-oxifenilo, 4-hexanoiloxifenilo, 2,4-diacetiloxifenilo, 2,6-diacetiloxifenilo, 3,4,5-triacetiloxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-(2-cloroetoxi)fenilo, 2-(3-bromopropoxi)fenilo, 4-yodometoxifenilo, 2-(2,3-dicloropropoxi)fenilo, 3-(4-fluorobutoxi)fenilo, 4-(3-cloro-2-metilpropoxi)fenilo, 2-(5-bromohehiloxi)fenilo, 3-(5,6-diclorohexiloxi)fenilo, 4-(2,2,2-tricloroetoxi)-fenilo, 2,4-bistrifluorometoxifenilo, 2,4,6-tri(trifluorometoxi)fenilo, 2-aminometoxifenilo, 3-(1-aminoetoxi)fenilo, 4-(3-aminopropoxi)fenilo, 2-(4-aminobutoxi)fenilo, 3-(5-aminopentiloxi)fenilo, 4-(6-aminohexiloxi)fenilo, 2-metilaminometoxifenilo, 3-(2-propilaminoetoxi)fenilo, 2-(3-isopropilaminopropoxi)-fenilo, 4-(4-butilaminobutoxi)fenilo, 2-(5-pentilamino-pentiloxi)fenilo, 3-(6-hexilaminohexiloxi)fenilo, 4-dimetilaminometoxifenilo, 2-(N-etil-N-propilaminometoxi)-fenilo, 2-metil4-metoxifenilo, 2-metil-6-hidroxifenilo, 4-metil-2-(3-bromopropoxi)fenilo, 4-metoxi-2-(3-isopropilaminopropoxi)fenilo, 2-fenilfenilo, 3-fenilfenilo, 4-fenilfenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2,3-dinitrofenilo, 2,4,6-trinitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2,4-diaminofenilo, 3,4,5-triaminofenilo, 4-acetilaminofenilo, 2-propionilaminofenilo, 3-butirilaminofenilo, 4-pentanoilaminofenilo, 4-hexanoilaminofenilo, 2,3-diacetilaminofenilo, 2,4,6-triacetilaminofenilo, y similares.

40 El grupo anilinoalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo anilinoalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, anilinometilo, 2-anilinoetilo, 1-anilinoetilo, 3-anilinopropilo, 4-anilinobutilo, 1,1-dimetil-2-anilinoetilo, 5-anilinopentilo, 6-anilinohexilo, 2-metil-3-anilinopropilo, (2-metilanilino)metilo, 2-(2-metilanilino)etilo, 1-(3-metilanilino)etilo, 3-(4-metilanilino)propilo, 4-(2-etenylanilino)butilo, 5-(3-propilanilino)pentilo, 6-(4-butilanilino)hexilo, 2-(2-pentilanilino)etilo, 1-(3-hexilanilino)etilo, 3-(3,4-dimetilanilino)propilo, 2-(3,4,5-trimetilanilino)etilo, y similares.

50 El grupo fenilalcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo aminoalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo fenilalcoxi inferior donde el radical alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, y un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, fenilmethoxi, 2-feniletoxi, 1-feniletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi, 2-metil-3-fenilpropoxi, (2-clorofenil)metoxi, (2-bromofenil)metoxi, 2-(4-fluorofenil)etoxi, 1-(4-bromofenil)etoxi, 3-(3-bromofenil)propoxi, 4-(4-clorofenil)butoxi, 5-(2-yodofenil)pentiloxi, 6-(3-yodofenil)hexiloxi, (2,6-diclorofenil)metoxi, (2,3-diclorofenil)metoxi, (2,4-diclorofenil)metoxi, (3,4-difluorofenil)metoxi, (3,4,5-triclorofenil)metoxi, (2-metoxicarbonilfenil)metoxi, (3-etoxicarbonilfenil)metoxi, 2-(4-isopropoxicarbonilfenil)etoxi, 3-(2-butoxicarbonil-fenil)propoxi, 4-(3-pentiloxicarbonilfenil)butoxi, 5-(4-hoxiloxicarbonilfenil)pentiloxi, 6-(2-metoxicarbonil-fenil)hexiloxi, (2,4-dimetoxicarbonilfenil)metoxi, (2,4,6-trietoxicarbonilfenil)metoxi, (2-carbamoilfenil)-metoxi, 2-(3-metilaminocarbonilfenil)etoxi, 1-(4-etylaminocarbonilfenil)etoxi, 3-(2-isopropilaminocarbonilfenil)propoxi, 4-(3-butilaminocarbonilfenil)-butoxi, 5-(4-pentilaminocarbonilfenil)pentiloxi, 6-(2-hexilaminocarbonilfenil)hexiloxi, (2-dimetilamino-carbonilfenil)metoxi, 2-(3-dibutilaminocarbonilfenil)-etoxi, 1-(4-dihexila-

5 minocarbonilfenil)etoxi, 3-[2-(N-etil-N-propilaminocarbonil)fenil]propoxi, (2-aminometil-aminocarbonilfenil)metoxi, 2-[3-(2-aminoethylamino-carbonil)fenil]etoxi, 3-[4-(3-aminopropilaminocarbonil)-fenil]propoxi, 4-[2-(4-aminobutilaminocarbonil)fenil]-butoxi, 5-[3-(5-aminopentilaminocarbonil)fenil]pentiloxi, 6-[4-(6-aminohexilaminocarbonil)fenil]hexiloxi, [2-(N-metil-N-metilaminometil)aminocarbonilfenil]metoxi, 2-[3-(3-isopropilaminopropilaminocarbonil)fenil]etoxi, 3-{4-[N-propil-N-(5-pentilaminopentil)aminocarbonil]fenil}-propoxi {2-[N-metil-N-(2-dietilaminoethyl)aminocarbonil]-fenil}metoxi, {2-[N,N-bis(dietilaminoethyl)amino-carbonil]fenil}metoxi, 4-[3-(N-etil-N-propilamino)metil-aminocarbonilfenil]butoxi, 5-[4-(N-[2-(N-metil-N-hexil-amino)etil]-N-etilaminocarbonil)fenil]pentiloxi, 6-{4-cloro-2-[N-butil-N-(6-hexilaminohexil)aminocarbonil]-fenil}hexiloxi, [2-bromo-4-(N-hexil-N-dimetilaminometil)-aminocarbonilfenil]metoxi, (2-metoxicarbonil-3-cloro-fenil)metoxi, y similares.

10 El grupo benzoilalcoxi inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo incluye un grupo benzoilalcoxi donde el radical alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes halógeno en el anillo de fenilo, por ejemplo, benzoilmethoxi, 2-benzoiletoxi, 1-benzoiletoxi, 3-benzoilpropoxi, 4-benzoilbutoxi, 5-benzoilhexiloxi, 6-benzoilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-benzoiletoxi, 2-metil-3-benzoilpropoxi, 2-(2-clorobenzoil)etoxi, 1-(3-clorobenzoil)etoxi, (4-clorobenzoil)metoxi, 3-(2-fluorobenzoil)propoxi, 4-(3-fluorobenzoil)butoxi, 5-(4-fluorobenzoil)pentiloxi, 6-(2-bromobenzoil)hexiloxi, 1,1-dimetil-2-(3-bromobenzoil)-etoxi, 2-metil-3-(4-bromobenzoil)propoxi, (2-yodobenzoil)metoxi, 2-(3-yodobenzoil)etoxi, 3-(4-yodobenzoil)propoxi, 4-(3,4-diclorobenzoil)butoxi, 5-(2,6-diclorobenzoil)pentiloxi, 6-(2,3-diclorobenzoil)-hexiloxi, (2,4-diclorobenzoil)metoxi, (3,4-difluoro-benzoil)metoxi, (3,5-dibromobenzoil)metoxi, (3,4,5-triclorobenzoil)metoxi, y similares.

25 El grupo fenilalquenilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo incluye un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes halógeno en el anillo de fenilo, por ejemplo, estirilo, 3-fenil-2-propenilo, 3-fenil-1-propenilo, 4-fenil-3-butenilo, 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-1-butenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 5-fenil-2-pentenilo, 5-fenil-1-pentenil-1-metil-3-fenil-2-butenilo, 6-fenil-5-hexenilo, 1-metilestirilo, 2-, 3- o 4-cloroestirilo, 3-(4-bromofenil)-2-propenilo, 3-(3-fluorofenil)-1-propenilo, 4-(4-yodofenil)-3-butenilo, 5-(2-clorofenil)-4-pentenilo, 2-metil-3-bromoestirilo, 3,4-dicloro-estirilo, 3,4,5-tricloroestirilo, y similares.

30 El grupo benzoilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo benzoilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, benzoilmethilo, 2-benzoiletilo, 1-benzoiletilo, 3-benzoilpropilo, 4-benzoilbutilo, 1,1-dimetil-2-benzoiletilo, 5-benzoilpentilo, 6-benzoilhexilo, 2-metil-3-benzoilpropilo, 2-(metilbenzoil)metilo, 2-(2-metilbenzoil)etilo, 1-(3-metilbenzoil)etilo, 3-(4-metilbenzoil)propilo, 4-(2-etylbenzoil)butilo, 5-(3-propilbenzoil)pentilo, 6-(4-butilbenzoil)hexilo, 2-(2-pentilbenzoil)etilo, 1-(3-hexilbenzoil)etilo, 3-(3,4-dimetilbenzoil)propilo, 2-(3,4,5-trimetilbenzoil)etilo, y similares.

40 El grupo alcoxi inferior sustituido con pirrolidinilo incluye un grupo pirrolidinilalcoxi donde el radical alcoxi es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, (2-pirrolidinil)metoxi, 2-(2-pirrolidinil)etoxi, 1-(3-pirrolidinil)etoxi, 3-(2-pirrolidinil)propoxi, 4-(3-pirrolidinil)butoxi, 5-(2-pirrolidinil)pentiloxi, 6-(3-pirrolidinil)hexiloxi, 1,1-dimetil-2-(2-pirrolidinil)etoxi, 2-metil-3-(3-pirrolidinil)propoxi, 5-(1-pirrolidinil)pentiloxi, 2-(1-pirrolidinil)etoxi, y similares.

45 El grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo incluye un grupo fenilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en el anillo de fenilo, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, 2-metilbencilo, 2-(2-metilfenil)etilo, 1-(3-metilfenil)etilo, 3-(4-metilfenil)propilo, 4-(2-etylfenil)butilo, 5-(3-propilfenil)pentilo, 6-(4-butilfenil)hexilo, 2-(2-pentilfenil)etilo, 1-(3-hexilfenil)etilo, 3-(3,4-dimetilfenil)propilo, 2-(3,4,5-trimetilfenil)etilo, (2-metil-6-clorofenil)metilo, y similares.

55 El grupo alcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo aloxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxi-carbonilo, y similares.

60 El grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo aminocarbonilo que puede tener opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminocarbonilo, metilamino-carbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, diethylaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, dipentilaminocarbonilo, dihexilaminocarbonilo, N-metil-N-ethylaminocarbonilo, N-ethyl-N-propilaminocarbonilo, N-metil-N-butylaminocarbonilo, N-metil-N-hexilaminocarbonilo, aminometilaminocarbonilo, 2-aminoethylaminocarbonilo, 7-aminoethylaminocarbonilo, 3-aminopropila-

ES 2 284 741 T3

minocarbonil; 4-aminobutilaminocarbonilo, 5-aminopentilaminocarbonilo, 6-aminohexilaminocarbonilo, 1,1-dimetil-2-aminoetilaminocarbonilo, 2-metil-3-aminopropilamino-carbonilo, metilaminometilaminocarbonilo, 1-etilamino-etylaminocarbonilo, 2-propilaminometilaminocarbonilo, 3-isopropilaminopropilaminocarbonilo, 4-butilaminobutilaminocarbonilo, 5-pentilaminopentilaminocarbonilo, 6-hexilaminohaxilaminocarbonilo, dimetilaminometilamino-carbonilo, 2-dietilaminoetilaminocarbonilo, 2-dimetilaminoetilaminocarbonilo, (N-etil-N-propilamino)-metilaminocarbonilo, 2-(N-metil-N-hexilamino)etilamino-carbonilo, N-metil-N-(2-dietilaminoetil)aminocarbonilo, N-etil-N-(metilaminometil)aminocarbonilo, y similares.

El grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes hidroxi, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, y similares.

El grupo carbamoilalquilo inferior incluye un grupo carbamoilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, carbamoilmethyl, 2-carbamooletilo, 1-carbamooletilo, 3-carbamoilpropilo, 4-carbamoilbutilo, 5-carbamoilpentilo, 6-carbamoilhexilo, 1,1-dimetil-2-carbamooletilo, 2-metil-3-carbamoilpropilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con adamantilo incluye un grupo adamantilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, adamantilmethyl, 2-adamanatiletilo, 1-adamanatiletilo, 3-adamantilpropilo, 4-adamantilbutilo, 5-adamantilpentilo, 6-adamantilhexilo, 1,1-dimetil-2-adamanatiletilo, 2-metil-3-adamantilpropilo, y similares.

El grupo alquil(inferior)sulfonilo incluye un grupo alquilsulfonilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene 1 a 3 sustituyentes hidroxi, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5,5,4-trihidroxipentilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, y similares.

El grupo fenilalquilo inferior incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con 1 a 2 grupos fenilo, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 2-metil-3-fenilpropilo, difenilmethyl, 2,2-difeniletilo, y similares.

El grupo alcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, por ejemplo, además de los grupos alcanoilo inferiores que tienen opcionalmente un sustituyente halógeno anteriormente mencionados, 2-hidroxiacetilo, 3-hidroxiproplonilo, 2-hidroxipropionilo, 4-hidroxibutirilo, 5-hidroxipentanoilo, 6-hidroxihexanoilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropionilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con halógeno incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo, triclorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, yodometilo, difluorometilo, dibromometilo, 2-cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-bromopropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 4,4,4-triclorobutilo, 4-fluorobutilo, 5-cloropentilo, 3-cloro-2-metilpropilo, 5-bromohexilo, 5,6-diclorohexilo, y similares.

El grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo amino que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, dipentilamino, dihexilamino, N-metil-N-ethylamino, N-etil-N-propilamino, N-metil-N-butilamino, N-metil-N-hexilamino, y similares.

El grupo alcoxi(inferior)carbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno incluye un grupo alcoxcarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes halógeno, por ejemplo, además de los grupos alcoxi(inferior)carbonilo anteriormente mencionados, trifluorometoxicarbonilo, triclorometoxicarbonilo, cloro-metoxicarbonilo, bromometoxicarbonilo, fluorometoxicarbonilo, yodometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo, dibromometoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 3-bromopropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 4,4,4-triclorobutoxicarbonilo, 4-fluorobutoxicarbonilo, 5-cloropentiloxicarbonilo, 3-cloro-2-metilpropoxicarbonilo, 5-bromohexiloxicarbonilo, 5,6-diclorohexiloxicarbonilo, y similares.

El grupo alcanoilo inferior sustituido con alcoxi incluye un grupo alcoxialcanoilo donde el radical alcanoilo es un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el radical alcoxi es un

ES 2 284 741 T3

grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-metoxiacetilo, 3-metoxipropionilo, 2-etoxiacetilo, 3-etoxipropionilo, 4-etoxibutirilo, 3-propoxipropionilo, 2-metoxipropionilo, 6-propoxi-hexanoilo, 5-isopropoxipentanoilo, 2,2-dimetil-3-butoxipropionilo, 2-metil-3-terc-butoxipropionilo, 2-pentiloxyacetilo, 2-hexiloxiacetilo, y similares.

5 El grupo alcanoilo inferior sustituido con alcanoil(inferior)oxi incluye un grupo alcanoiloxialcanoilo donde los radicales alcanoilo son un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-acetiloxyacetilo, 3-acetiloxypropionilo, 2-propioniloxiacetilo, 3-propioniloxipropionilo, 4-propioniloxibutirilo, 3-butiriloxipropionilo, 2-acetiloxypropionilo, 6-propioniloxihexanoilo, 5-butiriloxipentanoilo, 2,2-dimetil-3-butiriloxipropionilo, 2-pentanoiloxiacetilo, 2-hexanoiloxiacetilo, y similares.

10 15 El grupo alcanoilo sustituido con quinoliloxi incluye un grupo quinoliloxialcanoilo donde el radical alcanoilo es un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-quinoliloxiacetilo, 3-quinoliloxipropionilo, 2-quinoliloxipropionilo, 4-quinoliloxibutirilo, 2,2-dimetil-3-quinoliloxipropionilo, 5-quinoliloxipentanoilo, 6-quinoliloxihexanoilo, y similares.

20 25 El grupo fenilalcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo fenilcoxicarbonilo donde el radical alcoxicarbonilo es un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, benciloxicarbonilo, 2-feniletoxicarbonilo, 1-feniletoxicarbonilo, 3-fenilpropoxicarbonilo, 4-fenil-butoxicarbonilo, 5-fenilpentiloxicarbonilo, 6-fenil-hexiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-feniletoxi-carbonilo, 2-metil-3-fenilpropoxicarbonilo, y similares.

30 35 El grupo benzoilalquilo inferior incluye un grupo benzoilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, benzoilmethyl, 2-benzoiletilo, 1-benzoiletilo, 3-benzoilpropilo, 4-benzoilbutilo, 5-benzoinpento, 6-benzoilhexilo, 1,1-dimetil-2-benzoiletilo, 2-metil-3-benzoilpropilo, y similares.

40 45 El grupo alcanoilo inferior sustituido con tetrahidroquinoliloxi que tiene opcionalmente un sustuyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo oxo en el anillo de quinolina incluye un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo tetrahidroquinoliloxi que tiene opcionalmente de 1 a 3 sustuyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo oxo en el anillo de quinolina, por ejemplo, 2-tetrahidroquinoloxiacetilo, 3-tetrahidroquinoloxipropionilo, 2-tetrahidroquinolil-oxipropionilo, 4-tetrahidroquinoliloxibutirilo, 2,2-dimetil-3-tetrahidroquinoliloxipropionilo, 5-tetrahidro-quinoliloxipentanoilo, 6-tetrahidroquinoliloxihexanoilo, 2-(1-metiltetrahidroquinoliloxi)acetilo, 2-(2-oxo-tetrahidroquinoliloxi)acetilo, 3-(2-etiltetrahidro-quinoliloxi)propionilo, 2-(3-propiltetrahidroquinolil-oxi)propionilo, 4-(4-butiltetrahidroquinoliloxi)butirilo, 2,2-dimetil-3-(5-pentiltetrahidroquinoliloxi)propionilo, 5-(6-hexiltetrahidroquinoliloxi)pentanoilo, 6-(7-metil-tetrahidroquinoliloxi)hexanoilo, 2-(8-metiltetrahidro-quinoliloxi)acetilo, 2-(1,4-dimetiltetrahidroquinolil-oxi)acetilo, 2-(2,4,6-trimetiltetrahidroquinoliloxi)-acetilo, 2-(1-metil-2-oxotetrahidroquinoliloxi)acetilo, 3-(2-oxotetrahidroquinoliloxi)propionilo, 4-(2-oxo-tetrahidroquinoliloxi)butirilo, 5-(2-oxotetrahidro-quinoliloxi)pentanoilo, 6-(2-oxotetrahidroquinoliloxi)-hexanoilo, 2-(1,6-dimetil-2-oxotetrahidroquinoliloxi)-acetilo, y similares.

50 55 El grupo tetrahidronaftiloxialcanoilo inferior incluye un grupo tetrahidronaftiloxialcanoilo donde el grupo alcanoilo es un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-tetrahidronaftiloxiacetilo, 3-tetrahidronaftiloxipropionilo, 2-tetrahidronaftil-oxipropionilo, 4-tetrahidronaftiloxibutirilo, 2,2-dimetil-3-tetrahidronaftiloxipropionilo, 5-tetrahidro-naftiloxipentanoilo, 6-tetrahidronaftiloxihexanoilo, y similares.

60 65 El grupo fenilalquenil(inferior)carbonilo incluye un grupo fenilalquenilcarbonilo donde el radical alquenilcarbonilo es un grupo alquenilcarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el radical alquenilo, por ejemplo cinamoilo, 3-fenil-2-propenilcarbonilo, 3-fenil-1-propenilcarbonilo, 4-fenil-3-butenilcarbonilo, 4-fenil-2-butenilcarbonilo, 4-fenil-1-butenilcarbonilo, 5-fenil-4-petenilcarbonilo, 5-fenil-3-petenilcarbonilo, 5-fenil-2-petenilcarbonilo, 5-fenil-1-petenilcarbonilo, 1-metil-3-fenil-2-butenil-carbonilo, 1-metilcinnamoilo, y similares.

El grupo cicloalquenilo incluye un grupo cicloalquenilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

66 71 El grupo fenilalquil(inferior)aminocarbonilo incluye un grupo fenilalquilaminocarbonilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, bencilaminocarbonilo, (2-feniletil)amino-carbonilo, (1-feniletil)aminocarbonilo, (3-fenilpropil)-aminocarbonilo, (4-fenilbutil)aminocarbonilo, (5-fenilpentil)aminocarbonilo, (6-fenilhexil)aminocarbonilo, (1,1-dimetil-2-feniletil)aminocarbonilo, (2-metil-3-fenilpropil)aminocarbonilo, y similares.

72 77 El grupo heteromonocíclico o heteromonobicíclico de 5 a 11 miembros, saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre incluye, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolino, tiomorfólico, piridilo, homopiperazinilo, 1,2,5,6-tetrahi-

dropiridilo, tienilo, quinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, benzotiazolilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, pirrolilo, carboestriolo, 3,4-dihidrocarboestriolo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, imidazolidinilo, isoquinolilo, quinazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, quinoxalinilo, cinolinilo, ftalazinilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, 1,2,4-triazolilo, cromanilo, isoindolinilo, isocromanilo, pirazolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzofurilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzotienilo, 1-azacicloheptilo, 4H-cromenilo, 1H-indazolilo, isoindolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirrolinilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piranilo, pirazolidinilo, 2-pirazolinilo, quinuclidinilo, 1,4-benzoxazinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzotiazinilo, 1,4-benzotiadinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo, 1,3-ditia-2,4-dihidronaftalenilo, tetrahidroxazolilo, 1,4-ditianaftalenilo, y similares.

El grupo heterocíclico anteriormente mencionado que tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcanoilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo fenilalquilo inferior y un grupo oxo incluye los grupos heterocíclicos anteriormente mencionados que tienen de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo fenilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo oxo, por ejemplo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxo-1-azabacicloheptilo, 2-oxopirrolidinilo, 5-fenil-tiazolilo, 1-metilimidazolilo, 1-propilimidazolilo, 4-metilimidazolilo, 4-fenilimidazolilo, 1,4-dimetil-pirrolilo, 4-metilpiparazinilo, 4-fenilpiperidinilo, 4-metiltiazolilo, 2-oxotiazolilo, 5-etiltiazolilo, 4-feniltiazolilo, 4-propiltiazolilo, 5-butiltiazolilo, 4-pentiltiazolilo, 2-hexiltiazolilo, 4,5-dimetiltiazolilo, 5-fenil-4-metiltiazolilo, 1-ethylimidazolilo, 4-propil-imidazolilo, 5-butylimidazolilo, 1-pentylimidazolilo, 1-hexylimidazolilo, 1,4-dimetylimidazolilo, 1,4,5-trimetylimidazolilo, 1-fenylimidazolilo, 2-fenil-imidazolilo, 5-fenylimidazolilo, 1-metil-4-fenil-imidazolilo, 3-metil-1,2,4-triazolilo, 5-etyl-1,2,4-triazolilo, 3-fenil-1,2,4-triazolilo, 2-oxo-1-metylimidazolilo, 2-oxoimidazolilo, 2-etylpirrolilo, 3-propilpirrolilo, 5-butylpirrolilo, 4-pentylpirrolilo, 2-hexylpirrolilo, 2,4,5-trimetilpirrolilo, 2-fenylpirrolilo, 2,5-difenylpirrolilo, 2-metil-5-fenylpirrolilo, 2-oxopirrolilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-fenil-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-etyl-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-propil-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-butyl-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-pentyl-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-hexyl-1,2,3,4-tetrazolilo, 1-fenyl-1,2,3,4-tetrazolilo, 2-metilpiridilo, 3-etylpiridilo, 4-propilpiridilo, 2-butylpiridilo, 3-pentylpiridilo, 4-hexylpiridilo, 2-fenylpiridilo, 3-fenylpiridilo, 4-fenylpiridilo, 2,4-dimetylpiridilo, 2,4,6-trimetilpiridilo, 2-metil-4-fenylpiridilo, 2,4-difenylpiridilo, 2,4,5-trifenyl-piridilo, 2-oxo-piridilo, 4-oxopiridilo, 4-metil-2-oxopiridilo, 2-fenil-4-oxopiridilo, 3-metilimidazo[1,2-a]piridilo, 4-etylmidazo[1,2-a]piridilo, 3-fenil-imidazo[1,2-a]piridilo, 5-fenylimidazo[1,2-a]piridilo, 3-metil-1H-indazolilo, 3-feno-1H-indazolilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 5-etyl-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolilo, 6-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1-oxo-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 1-oxo-7-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dimetilpiperazinilo, 3-etyl-pirrolidinilo, 2-propilpirrolidinilo, 1-metil-pirrolidinilo, 3,4,5-trimetilpiperidinilo, 4-butyl-piperidinilo, 4-pentylmorpholino, 4-hexylpiperazinilo, 4-butylmorpholino, 4-hexyl-piperazinilo, 3-metiltiomorpholino, 4-fenylpiperazinilo, 3-fenylpirrolidinilo, 2-oxo-4-metilpiperidinilo, 2-oxo-3-metilpirrolidinilo, 2-oxo-4-fenylpiperidinilo, 4-metil-1-azabacicloheptilo, 5-fenil-1-azacicloheptilo, 6-metil-2-oxo-1-azacicloheptilo, 1-metil-2-oxo-imidazolidinilo, 1-isobutyl-2-oxoimidazolidinilo, 1-bencil-2-oxo-imidazolidinilo, 2-oxotetrahidro-1,3-oxazinilo, 3-fenil-2-oxo-1-azacicloheptilo, 2-oxotetrahidroxazolilo, 3-cloropiridilo, 4-metilpiparazinilo, 4-isobutyl-piperazinilo, 4-metilhomopiperazinilo, 4-acetyl-piperazinilo, 4-bencilpiperazinilo, 4-etyl-homopiperazinilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con ciano incluye un grupo cianoalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo, 3-cianopropilo, 4-cianobutilo, 5-cianopentilo, 6-cianohexilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-metil-3-cianopropilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con tetrazolilo incluye un grupo tetrazolilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, tetrazolilmetilo, 2-tetrazoliletido, 1-tetrazoliletido, 3-tetrazolilpropilo, 4-tetrazolilbutilo, 5-tetrazolipentilo, 6-tetrazolohexilo, 1,1-dimetil-2-tetrazoliletido, 2-metil-3-tetrazolilpropilo, y similares.

El grupo alquilo inferior sustituido con alcanoilo(inferior)oxi incluye un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, acetiloximetilo, 2-propioniloxietilo, 1-butiriloxietilo, 3-acetiloxipropilo, 4-acetiloxibutilo, 4-isobutiriloxibutilo, 5-pentanoiloxipentilo, 6-acetiloxihexilo, 6-terc-butilcarboniloxihexilo, 1,1-dimetil-2-hexanoiloxietilo, 2-metil-3-acetiloxipropilo, y similares.

El grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo inferior incluye un grupo amino que tiene opcionalmente un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, amino, formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino, terc-butilcarbonilamino, hexanoilamino, y similares.

El grupo piridilalquilo inferior incluye un grupo piridilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, (4-piridil)metilo, 1-(3-piridil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 3-(2-piridil)-propilo, 4-(3-piridil)butilo, 5-(4-piridil)pentilo, 6-(2-piridil)hexilo, 1,1-dimetil-2-(3-piridil)etilo, 2-metil-3-(4-piridil)propilo, y similares.

El grupo fenoxialcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo fenoxialcoxicarbonilo donde el radical alcoxicarbonilo es un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, fenoxyimetoxicarbonilo, 2-fenoxietoxicarbonilo, 1-fenoxietoxicarbonilo, 3-fenoxipropoxicarbonilo, 4-fenoxi-butoxicarbonilo, 5-fenoxipentiloxicarbonilo, 6-fenoxi-hexiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-fenoxietoxicarbonilo, 2-metil-3-fenoxipropoxicarbonilo, y similares.

El grupo piridilalcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo piridilalcoxicarbonilo donde el grupo alcoxicarbonilo es un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, (4-piridil)methoxicarbonilo, (2-piridil)methoxicarbonilo, (3-piridil)methoxicarbonilo, 2-(2-piridil)ethoxicarbonilo, 1-(1-piridil)ethoxicarbonilo, 3-(3-piridil)propoxicarbonilo, 4-(4-piridil)butoxicarbonilo, 5-(3-piridil)pentiloxicarbonilo, 6-(2-piridil)hexiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-(4-piridil)ethoxicarbonilo, 2-metil-3-(3-piridil)propoxicarbonilo, y similares.

El grupo fluorenilalcoxi(inferior)carbonilo incluye un grupo fluorenilalcoxicarbonilo donde el radical alcoxicarbonilo es un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, por ejemplo, (5-fluorenil)methoxicarbonilo, 2-(2-fluorenil)ethoxicarbonilo, 1-(1-fluorenil)ethoxicarbonilo, 3-(3-fluorenil)propoxicarbonilo, 4-(4-fluorenil)butoxicarbonilo, 5-(5-fluorenil)pentiloxicarbonilo, 6-(1-fluorenil)hexiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-(2-fluorenil)ethoxicarbonilo, 2-metil-3-(3-fluorenil)propoxicarbonilo, y similares.

El grupo alquenil(inferior)oxicarbonilo incluye un grupo alqueniloxicarbonilo donde el radical alqueniloxicarbonilo es un grupo alqueniloxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en el radical alqueniloxi, por ejemplo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2-buteniloxicarbonilo, 3-buteniloxicarbonilo, 1-metilaliloxicarbonilo, 2-penteniloxicarbonilo, 2-hexeniloxicarbonilo.

El grupo piperidinilalcoxi(inferior)carbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y un grupo alquilo inferior en el anillo de piperidina incluye un grupo piperidinilalcoxicarbonilo donde el grupo alcoxicarbonilo es un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi, que puede tener opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el radical alcoxi y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, (4-piperidinil)methoxicarbonilo, 2-(3-piperidinil)ethoxicarbonilo, 1-(2-piperidinil)ethoxy-carbonilo, 3-(1-piperidinil)propoxicarbonilo, 4-(4-piperidinil)butoxicarbonilo, 5-(3-piperidinil)pentiloxicarbonilo, 6-(2-piperidinil)hexiloxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-(4-piperidinil)ethoxicarbonilo, 2-metil-3-(1-piperidinil)propoxicarbonilo, (1-ethyl-4-piperidinil)methoxicarbonilo, (1-t-butoxicarbonil-4-piperidinil)methoxicarbonilo, (1-acetyl-4-piperidinil)methoxicarbonilo, 2-(1-methyl-4-piperidinil)ethoxicarbonilo, 1-(4-propyl-2-piperidinil)ethoxicarbonilo, 3-(4-butyl-3-piperidinil)propoxicarbonilo, 4-(3-pentyl-2-piperidinil)butoxi-carbonilo, 5-(1-hexyl-4-piperidinil)pentiloxicarbonilo, (1,2-dimethyl-4-piperidinil)methoxicarbonilo, (3,4,5-trimethyl-1-piperidinil)methoxicarbonilo, 2-(1-methoxy-carbonil-4-piperidinil)ethoxicarbonilo, 1-(1-ethoxy-carbonil-4-piperidinil)ethoxicarbonilo, 3-(4-propoxi-carbonil-1-piperidinil)propoxicarbonilo, 4-(3-pentiloxy-carbonil-2-piperidinil)butoxicarbonilo, 5-(1-hexiloxi-carbonil-4-piperidinil)pentiloxicarbonilo, 6-(4-methoxy-carbonil-1-piperidinil)hexiloxicarbonilo, 2-(2-acetyl-1-piperidinil)ethoxicarbonilo, 1-(3-propionyl-2-piperidinil)ethoxicarbonilo, 3-(4-butyl-3-piperidinil)propoxicarbonilo, 4-(4-pentanoyl-1-piperidinil)butoxicarbonilo, 5-(1-hexanoyl-4-piperidinil)pentiloxicarbonilo, 6-(1-acetyl-2-methyl-4-piperidinil)hexiloxicarbonilo, (1-ethoxy-carbonil-2,6-dimethyl-4-piperidinil)methoxicarbonilo, y similares.

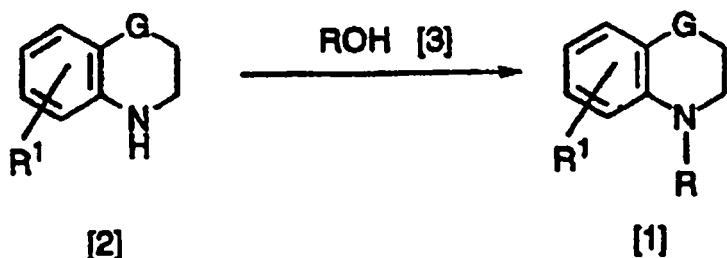
El grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior incluye un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente de 1 a 2 sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, aminosulfoniloxi, metilaminosulfoniloxi, etilamino-sulfoniloxi, propilaminosulfoniloxi, isopropilamino-sulfoniloxi, butilaminosulfoniloxi, terc-butilamino-sulfoniloxi, pentilaminosulfoniloxi, hexilamino-sulfoniloxi, dimetilaminosulfoniloxi, dietilamino-sulfoniloxi, dipropilaminosulfoniloxi, dibutilamino-sulfoniloxi, dipentilaminosulfoniloxi, dihexilamino-sulfoniloxi, N-metil-N-ethylaminosulfoniloxi, N-ethyl-N-propilaminosulfoniloxi, N-methyl-N-butylaminosulfoniloxi, N-methyl-N-hexylaminosulfoniloxi, y similares.

El grupo fenilalquilo inferior incluye un grupo fenilalquilo donde el radical alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 1,1-dimetil-2-feniletilo, 5-fenilpentilo, 6-fenilhexilo, 2-metil-3-fenilpropilo, y similares.

El grupo amino sustituido con alcanoilo inferior incluye un grupo amino sustituido con un grupo alcanoilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, pentanoilamino, terc-butilcarbonilamino, hexanoilamino, y similares.

Los derivados benzoheterocíclicos de la presente invención se pueden preparar mediante los siguientes procedimientos.

Esquema de Reacción 1



donde G , R^1 , R^2 , R^3 , R y X se definen como antes.

El procedimiento del Esquema de Reacción 1 se lleva a cabo haciendo reaccionar un compuesto benzoheterocíclico [2] y un compuesto ácido carboxílico [3] mediante la reacción de producción de enlace amido convencional. La reacción de producción de enlace amido se puede llevar a cabo en las condiciones para la reacción de producción de enlace amido convencional, por ejemplo,

(a) el procedimiento del anhídrido de ácido mixto, es decir el procedimiento de hacer reaccionar el compuesto ácido carboxílico [3] con un carbonato de alquilo para formar un anhídrido de ácido mixto y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amónico [2].

(b) el procedimiento del éster activado, es decir el procedimiento de convertir el compuesto ácido carboxílico [3] en un éster activado tal como éster p-nitrofenílico, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de 1-hidroxibenzotriazol, etc., y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amónico [2].

(c) el procedimiento de la carbodiimida, es decir el procedimiento de condensar el compuesto ácido carboxílico [3] y el compuesto amínico [2] en presencia de un agente activador tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, etc.

(d) otros procedimiento, es decir el procedimiento de convertir el compuesto ácido carboxílico [3] en un anhídrido carboxílico tratándolo con un agente deshidratante tal como anhídrido acético, y hacer reaccionar el resultante con el compuesto amínico [2]; el procedimiento de hacer reaccionar un éster del compuesto ácido carboxílico [3] con un alcohol inferior y el compuesto amínico [2] a alta temperatura a alta presión; el procedimiento de hacer reaccionar un compuesto haluro de ácido del compuesto ácido carboxílico [3], es decir un haluro de ácido carboxílico, con el compuesto amínico [2], y similares.

El anhídrido de ácido mixto utilizado en el procedimiento del anhídrido de ácido mixto (a) anterior se obtiene mediante la conocida reacción de Schötten-Baumann, y el producto de reacción se utiliza sin aislarlo de la mezcla de reacción para la reacción con el compuesto amílico [2] para producir el compuesto deseado [1] de la presente invención. La reacción de Schötten-Baumann reacción anterior se lleva a cabo usualmente en presencia de un compuesto alcalino. El compuesto alcalino es cualquier compuesto convencional utilizado en la reacción de Schötten-Baumann e incluye, por ejemplo, compuestos alcalinos orgánicos tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, 1-metil-2-pirrolidina (NMP), N-metilmorfolina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), y incompuestos alcalinos orgánicos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 50°C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 horas, preferiblemente durante 5 minutos a aproximadamente 2 horas.

La reacción entre el anhídrido de ácido mixto obtenido de este modo y el compuesto amínico [2] se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -20°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a una temperatura de 10°C a aproximadamente 50°C, durante 5 minutos a aproximadamente 10 horas, preferiblemente durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas. El procedimiento del anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo usualmente en un disolvente. El disolvente puede ser cualquier disolvente convencional que se utilice usualmente en el procedimiento del anhídrido de ácido mixto e incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (p. ej. cloroformo, diclorometano, dicloroetano, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, p-clorobenceno, tolueno, xileno, etc.), éteres (p. ej. éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc.), ésteres (p. ej. acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, triamida de ácido hexametilfosfórico, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El halocarbonato de alquilo utilizado en el procedimiento del anhídrido de ácido mixto incluye, por ejemplo, cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, y similares en dicho procedimiento, el compuesto ácido carboxílico [3], halocarbonato de alquilo y el compuesto amínico [2] se utilizan usualmente cada uno en una cantidad equimolar, pero preferiblemente, el halocarbonato de alquilo y el compuesto ácido carboxílico [3] se utilizan cada uno en una cantidad de aproximadamente 1 a 1,5 moles respecto a 1 mol del compuesto amínico [2].

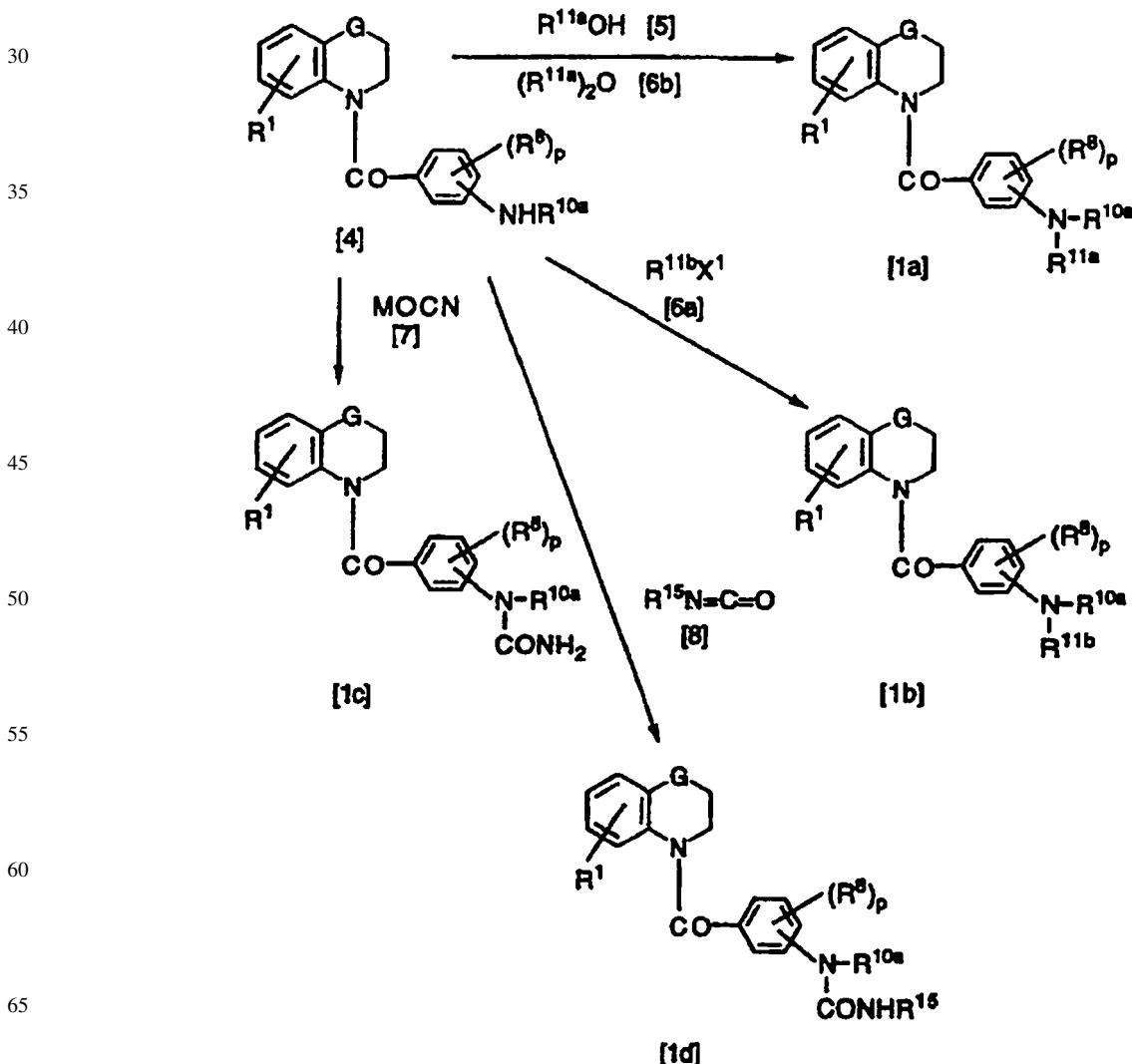
Entre los otros procedimientos (d) anteriores, en el caso del procedimiento de hacer reaccionar el haluro de ácido carboxílico con el compuesto amínico [2], la reacción se lleva a cabo usualmente en presencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado. El compuesto alcalino es cualquier compuesto convencional e incluye, por ejemplo, además de los compuestos alcalinos utilizados en la reacción de Schötten-Baumann anterior, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares. El disolvente incluye, por ejemplo, además de los disolventes utilizados en el procedimiento del anhídrido de ácido mixto, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etilcellosolve, metilcellosolve, etc.), piridina, acetona, agua, y similares. La cantidad del compuesto amínico [2] y el haluro de ácido carboxílico no es crítica, pero el haluro de ácido carboxílico se utiliza usualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente aproximadamente en una cantidad de 1 mol a 5 moles respecto a 1 mol del compuesto amínico [2]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 180°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 150°C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

La reacción de producción de enlace amido en el anterior Esquema de Reacción 1 también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto ácido carboxílico [3] y el compuesto amínico [2] en presencia de un agente condensante tal como compuestos de fósforo (p. ej. fenilfosfino-2,2'-ditiodipiridina, cloruro de difenilfosfinilo, clorhidato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico, etc.).

La reacción se lleva a cabo usualmente en presencia del disolvente y el compuesto alcalino utilizado en la reacción anterior del haluro de ácido carboxílico y el compuesto amínico [2] a una temperatura de -20°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 100°C, durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas. El agente condensante y el compuesto ácido carboxílico [3] se utilizan al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto amínico [2].

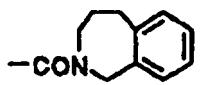
25

Esquema de Reacción 2



donde G, p, R¹, R², R³, R⁸ y X se definen como antes, R^{10a} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, R^{11a} es un grupo alcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno y un grupo hidroxi, un grupo fenoxialcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo nitro, un grupo amino sustituido con alcanoilo inferior y un átomo de halógeno, donde el radical alcanoilo puede estar opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcanoilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior sustituido con alcanoil(inferior)oxi, un grupo de fórmula:

10



15 un grupo a fenoxialcoxi(inferior)carbonilo, un grupo quinolilcarbonilo, un grupo alcanoilo inferior sustituido con quinoliloxi, un grupo alcanoilo inferior sustituido con tetrahidroquinoliloxi que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo oxo en el anillo de quinolina, un grupo piridilalcoxi(inferior) carbonilo, un grupo fluorenilalcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alquenil(inferior)oxicarbonilo, un grupo alcanoilo inferior sustituido con tetrahidronaftiloxi, un grupo piperidinilalcoxi(inferior)carbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y un grupo alquilo inferior en el anillo de piperidina, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, un grupo benzofurilcarbonilo, un grupo benzimidazolilcarbonilo, un grupo tetrahidroisoquinolilcarbonilo, un grupo fenilalcoxi-(inferior)carbonilo o un grupo fenilalquenil(inferior)-carbonilo, R^{11b} es un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo, un grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, un grupo fenoxialquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior y un grupo fenilalquilo inferior, un grupo benzoilalquilo inferior o un grupo alquil(inferior)sulfonilo, X¹ es un átomo de halógeno, M es un metal alcalino tal como sodio, potasio, etc., y R¹⁵ es un grupo alquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior o un grupo fenilalquilo inferior.

20

25

30

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [5] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1.

35 La reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] se lleva a cabo usualmente en presencia o ausencia de un compuesto alcalino en un disolvente inerte apropiado. El disolvente inerte incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), éteres (p. ej. tetrahidrofurano, dioxano, dimetiléter de dietilenglicol, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, butanol, t-butanol, etc.), ácido acético, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, o una mezcla de estos disolventes. 40 El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, carbonatos o hidrogenocarbonatos de metal alcalino (p. ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, etc.), hidróxidos metálicos (p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.), hidruro de sodio, potasio, sodio, amiduro de sodio, alcoholatos metálicos (p. ej. metilato de sodio, etilato de sodio, etc.), o compuestos alcalinos orgánicos tales como piridina, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, trietilamina, 1,5-diazabiciclo-[4,3,0]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO). La cantidad del compuesto [4] y el compuesto [6a] no es crítica, pero el compuesto [6a] se utiliza usualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 170°C, durante 30 minutos a aproximadamente 75 horas. Se puede añadir un haluro de metal alcalino tal como yoduro de sodio, yoduro de potasio, polvo de cobre, etc. al sistema de reacción.

45

50

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [6b] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto [1t] y el compuesto [18] en el siguiente Esquema de Reacción 9.

55

60

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [7] se lleva a cabo en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos orgánicos (p. ej. ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), o ácidos inorgánicos (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.). El disolvente pueden ser los mismos disolventes que los utilizados en la reacción del haluro de ácido carboxílico y el compuesto amínico [2] en el anterior Esquema de Reacción. El compuesto [7] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a una temperatura ambiente a aproximadamente 100°C, durante 10 minutos a aproximadamente 5 horas.

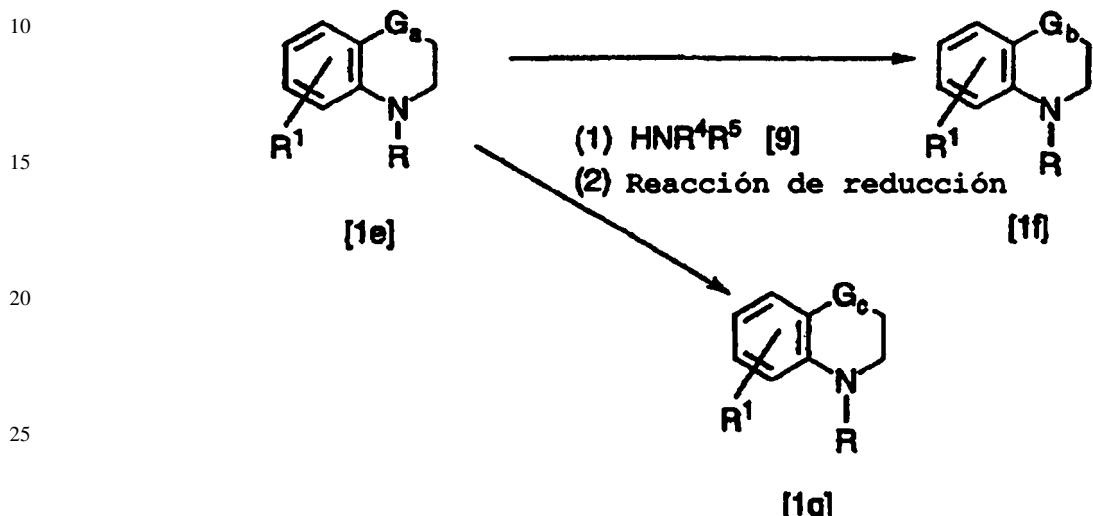
65

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [8] se lleva a cabo en presencia o ausencia de un compuesto alcalino, preferiblemente en ausencia de un compuesto alcalino, en un disolvente apropiado o sin disolvente. El disolvente y el compuesto alcalino utilizados aquí son los mismos que los utilizados en la reacción del haluro de ácido carboxílico y el compuesto amínico [2] en el anterior Esquema de Reacción 1.

ES 2 284 741 T3

El compuesto [8] se utiliza usualmente al menos en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, durante 5 minutos a aproximadamente 30 horas. Se puede añadir un compuesto de boro tal como etiléter de trifluoruro de boro, etc. al sistema de reacción.

Esquema de Reacción 3



donde R¹ y R se definen como antes, G^a es un grupo de fórmula:



G^b es un grupo de fórmula:



G^c es un grupo de fórmula:



y X, R⁴ y R⁵ se definen como antes.

La reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1f] se lleva a cabo mediante reducción. La reacción de reducción se lleva a cabo utilizando un agente hidrogenante. El agente hidrogenante incluye, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, diborano, etc., y se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 15 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción de reducción se lleva a cabo usualmente en un disolvente apropiado tal como agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres (p. ej. tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima, etc.), o una mezcla de estos disolventes. La reducción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente -60°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de -30°C a 100°C, durante aproximadamente 10 minutos a 15 horas. Cuando se utiliza hidruro de litio y aluminio o diborano como agente reductor, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente anhidro tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima, etc.

La reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1g] se lleva a cabo en un disolvente apropiado o sin disolvente en presencia o ausencia de un agente deshidratante. El disolvente incluye, por ejemplo, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocar-

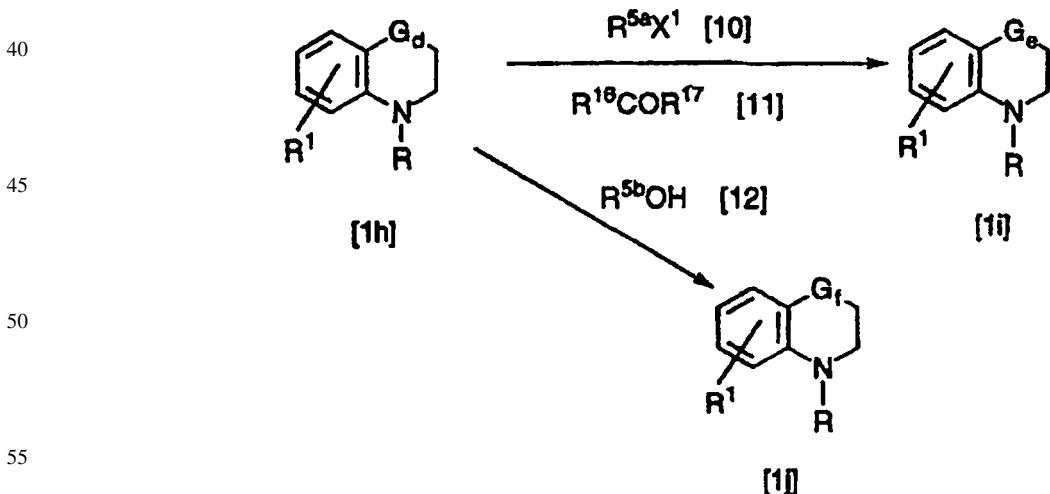
buros halogenados (p. ej. diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El agente deshidratante incluye, por ejemplo, agentes secantes que se utilizan convencionalmente para secar disolventes (p. ej. tamices moleculares, etc.), ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, trifluoruro de boro, etc.), ácidos orgánicos (p. ej. ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, etc.). La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 250°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 200°C, durante una a aproximadamente 48 horas. La cantidad del compuesto [9] no es crítica, pero se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 mol a una cantidad en exceso, con respecto a 1 mol del compuesto [1e]. El agente deshidratante se utiliza en una cantidad en exceso cuando se utiliza un agente secante, y cuando se utiliza un ácido como agente deshidratante, se utiliza en una cantidad catalítica.

La reducción subsiguiente se lleva a cabo mediante diferentes reacciones de reducción, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, ácido acético, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos (p. ej. hexano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej. dimetiléster de dietilenglicol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.), ésteres (p. ej. acetato de etilo, acetato de metilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. dimetilformamida, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El catalizador es, por ejemplo, paladio, negro de paladio, paladio-carbono, platino, óxido de platino, cromita de cobre, níquel Raney, y similares. El catalizador se utiliza usualmente en una cantidad de 0,02 a 1 mol con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -20°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 70°C, a una presión de 1 atm a 10 atm de hidrógeno, durante 0,5 horas a aproximadamente 20 horas.

Las condiciones anteriormente mencionadas para la reducción se pueden emplear en la presente reducción, pero es más preferible la reducción utilizando un agente hidrogenante. El agente hidrogenante incluye, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, diborano, etc., y se utiliza al menos en una cantidad de 0,1 moles, preferiblemente en una cantidad de 0,1 moles a 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [1e]. La reducción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres (p. ej. tetrahidrofurano, éter dietílico, diglima, etc.), dimetilformamida, o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura de aproximadamente -60°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a una temperatura de -30°C a la temperatura ambiente, durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 5 horas. Cuando se utiliza hidruro de litio y aluminio o diborano como agente reductor, se utiliza preferiblemente un disolvente anhídrido tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, diglima, etc.

35

Esquema de Reacción 4



donde R^1 , R y X^1 se definen como antes, R^{5a} es un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi, R^{16} y R^{17} son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^{5b} es un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo, G_d es un grupo de fórmula:



65

ES 2 284 741 T3

G_e es un grupo de fórmula:

5



10 G_f es un grupo de fórmula:

15



20 R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido con hidroxi, y X, R⁴, R^{5a} y R^{5b} se definen como antes.

La reacción del compuesto [1h] y el compuesto [10] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6] en el anterior Esquema de Reacción 2.

25 La reacción del compuesto [1h] y el compuesto [11] se lleva a cabo en presencia de un agente reductor en un disolvente apropiado o sin disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), acetonitrilo, ácido fórmico, ácido acético, éteres (p. ej. dioxano, éter dietílico, diglima, tetrahidrofurano, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), o una mezcla de los mismos. El agente reductor incluye, por ejemplo, ácido fórmico, formiato de amonio, sales de metales alcalinos de ácidos grasos (p. ej. formiato de sodio, etc.), agentes hidrogenantes (p. ej. borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, etc.), catalizadores (p. ej. negro de paladio, paladio-carbono, óxido de platino, negro de platino, níquel Raney, etc.), y similares.

35 Cuando se utiliza ácido fórmico como agente reductor, la reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C, durante aproximadamente una a aproximadamente 10 horas. El ácido fórmico se utiliza en una cantidad en exceso con respecto al compuesto [1h].

40 Cuando se utiliza un agente hidrogenante, la reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C, durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 12 horas. El agente hidrogenante se utiliza en una cantidad de 1 mol a 20 moles, preferiblemente en una cantidad de 1 mol a 6 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [1h]. Especialmente, cuando se utiliza hidruro de litio y aluminio como agente reductor, el disolvente es preferiblemente un éter (p. ej. éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, diglima, etc.) o un hidrocarburo aromático (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.).

55 Por otra parte, cuando se utiliza un catalizador, la reacción se lleva a cabo usualmente de la presión atmosférica a 20 atmós de hidrógeno, preferiblemente, de la presión atmosférica a 10 atmós de hidrógeno, o en presencia de un donador de hidrógeno tal como ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, hidrato de hidrazina, etc., a una temperatura de -30°C a 100°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 60°C, durante aproximadamente una a 12 horas. El catalizador se utiliza usualmente en una cantidad de 0,1 a 40% en peso, preferiblemente en una cantidad de 1 a 20% en peso con respecto a la cantidad del compuesto [1h]. El donador de hidrógeno se utiliza usualmente en una cantidad en exceso con respecto al compuesto [1h].

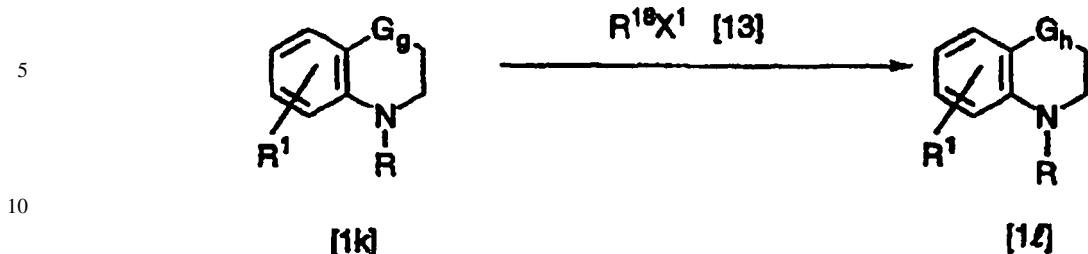
55 El compuesto [11] se utiliza usualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 mol a una cantidad en exceso, con respecto a 1 mol del compuesto [1h].

60 La reacción del compuesto [11] y el compuesto [12] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1.

65

ES 2 284 741 T3

Esquema de Reacción 5



15 donde R¹, R y X¹ se definen como antes, R¹⁸ es un grupo alcanoilo inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi o un grupo de fórmula: -ACONR⁶R⁷ (A, R⁶ y R⁷ se definen como antes), G_g es un grupo de fórmula:



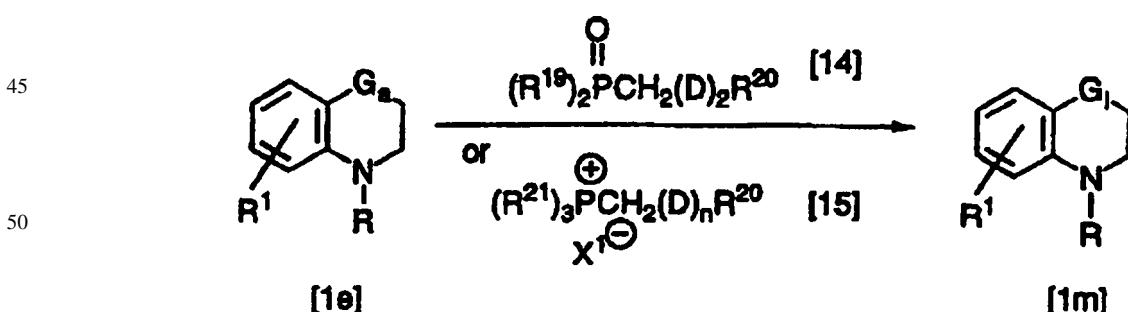
25



35 X, y R^{3a} se definen como antes, R^{18'} es un grupo alcanoil(inferior)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alcoxi inferior sustituido con alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi inferior sustituido con carboxi o un grupo de fórmula: -O-ACNR⁶R⁷ (A, R⁶ y R⁷ se definen como antes).

La reacción del compuesto [1k] y el compuesto [13] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

40 Esquema de Reacción 6



55 donde R¹, R, X¹ y G^a se definen como antes, G_l es un grupo de fórmula:



65 X se define como antes, R¹⁹ es un grupo alcoxi inferior, R²⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo fenilo, D es un grupo alquíleno inferior, n es 0 o 1, y R²¹ es un grupo fenilo.

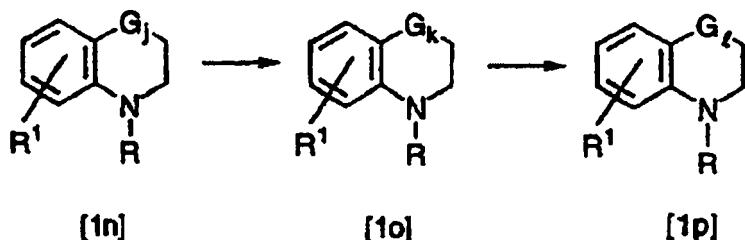
ES 2 284 741 T3

La reacción del compuesto [1e] y el compuesto [14] o el compuesto [15] se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado. El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, bases inorgánicas (p. ej. sodio, potasio, hidruro de sodio, amiduro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.), bases orgánicas tales como alcoholatos de metales alcalinos (p. ej. metilato de sodio, etilato de sodio, t-butóxido de potasio, etc.), un alquil litio, aril litio o amiduro de litio (p. ej. metil litio, n-butil litio, fenil litio, diisopropilamiduro de litio, etc.), piridina, piperidina, quinolina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, y similares. El disolvente puede ser cualquier disolvente que no afecte a la reacción, por ejemplo, éteres (p. ej. éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglima, diglina, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos (p. ej. n-hexano, heptano, ciclohexano, etc.), aminas (p. ej. piridina, N,N-dimetilanilina, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico, etc.), alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -80°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de -80°C a aproximadamente 120°C, durante 0,5 a aproximadamente 15 horas.

15

Esquema de Reacción 7

20



25

donde R¹ y R se definen como antes, G_j es un grupo de fórmula:

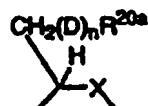
30



35

G_k es un grupo de fórmula:

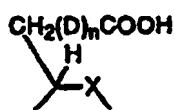
40



45

G_t es un grupo de fórmula:

50



X, y D se definen como antes, y R^{20a} es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo.

55

La reacción para convertir el compuesto [1n] en el compuesto [10] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reducción reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1g] en el anterior Esquema de Reacción 3. Cuando un agente hidrogenante se utiliza en dicha reacción de reducción, se puede añadir preferiblemente un haluro metálico tal como cloruro de níquel al sistema de reacción.

60

El compuesto [1n] también se puede convertir en el compuesto [1o] reduciendo el compuesto [1n] con magnesio metálico-metanol. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a 50°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a la temperatura ambiente, durante una a aproximadamente 10 horas. El magnesio metálico se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 10 moles, preferiblemente en una cantidad de 1 a 7 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [1n].

65

Cuando el compuesto [1n] donde X es un grupo metileno se utiliza en esta reacción, se puede obtener el compuesto [1o] donde X es un grupo metileno y el compuesto [1o] donde X es un grupo de fórmula: =CH-, pero estos compuestos [1o] se separan fácilmente.

ES 2 284 741 T3

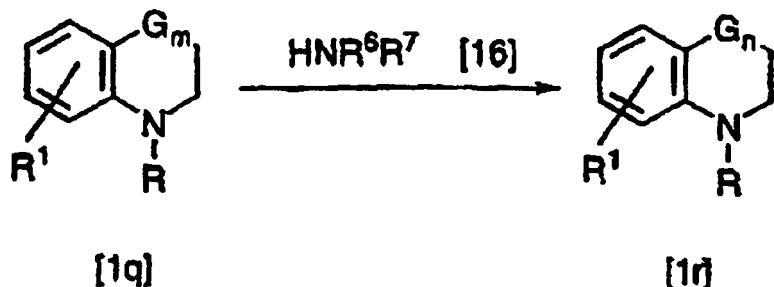
La reacción para convertir el compuesto [10] en el compuesto [1p] se lleva a cabo en presencia o ausencia de un ácido o un compuesto alcalino en un disolvente apropiado o sin disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), cetonas (p. ej. acetona, metiletilcetona, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, etc.), ácidos grasos (p. ej. ácido acético, ácido fórmico, etc.), 5 o una mezcla de estos disolventes. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.) y ácidos orgánicos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfónico aromático, etc.). Los compuestos alcalinos incluyen, por ejemplo, carbonatos metálicos (p. ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), hidróxidos metálicos (p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio, etc.), y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, 10 preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C; durante 10 minutos a aproximadamente 25 horas.

El compuesto [1p] también se prepara tratando el compuesto [10] en un disolvente apropiado en presencia de un sulfuro de dialquilo-ácido de Lewis tal como sulfuro de dimetilo-cloruro de aluminio. Los disolventes pueden ser los 15 mismos disolventes que para la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a 70°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 50°C, durante una a 10 horas.

20

Esquema de Reacción 8

25



30

donde R¹ y R se definen como antes, G_m es un grupo de fórmula:

35



40

G_n es un grupo de fórmula:

45



50

R²² es un grupo alquilo inferior sustituido con carboxi, y R^{3ₐ}, R⁶, R⁷, A y X se definen como antes.

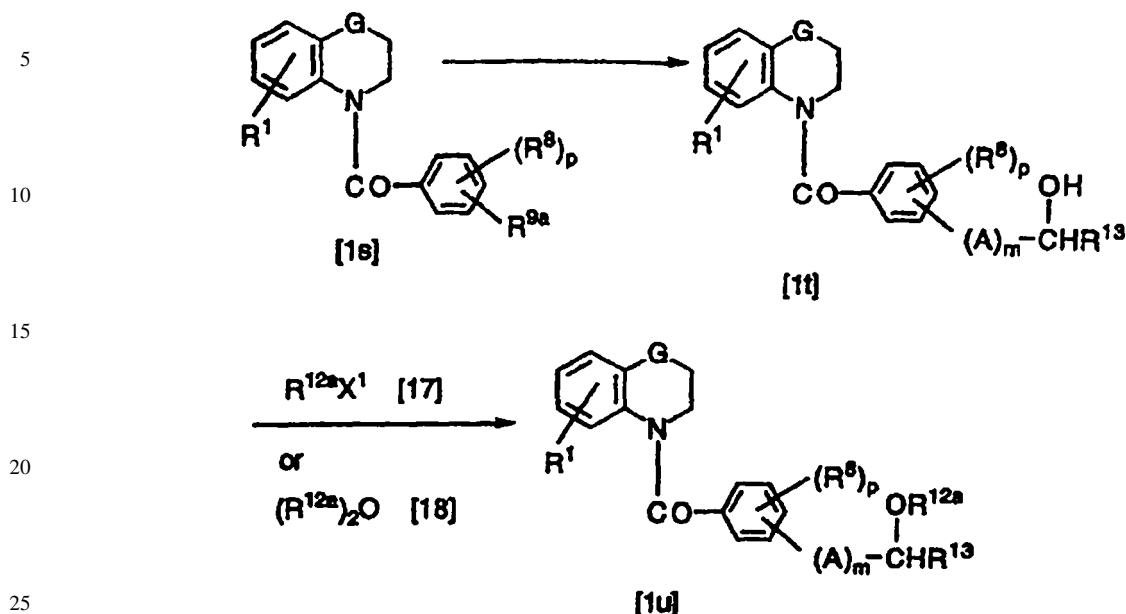
55

La reacción del compuesto [1q] y el compuesto [16] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1.

60

65

Esquema de Reacción 9



donde G, p, R¹, R⁸, X¹, A, m y R¹³ se definen como antes, R^{9a} es un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, un grupo fenilalcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo o un grupo benzoilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, y R^{12a} es un grupo alcanoilo inferior.

La reacción para convertir el compuesto [1s] en el compuesto [1t] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1f] en el anterior Esquema de Reacción 3.

La reacción del compuesto [1t] y el compuesto [17] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

La reacción del compuesto [1t] y el compuesto [18] se lleva a cabo en presencia o ausencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado o sin disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, propanol, etc.), dimetilformamida, dimetilo sulfóxido, hidrocarburos halogenados (p. ej. cloroformo, cloruro de metileno, etc.), acetona, piridina, y similares anteriormente mencionados. El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, bases orgánicas (p. ej. trietilamina, piridina, etc.), hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, y similares. La reacción se lleva a cabo también en presencia de un ácido mineral (p. ej., ácido sulfúrico, etc.) en un disolvente tal como ácido acético.

El compuesto [18] se utiliza en una cantidad de 1 mol a una cantidad en exceso, con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 150°C, durante 0,5 hora a aproximadamente 20 horas.

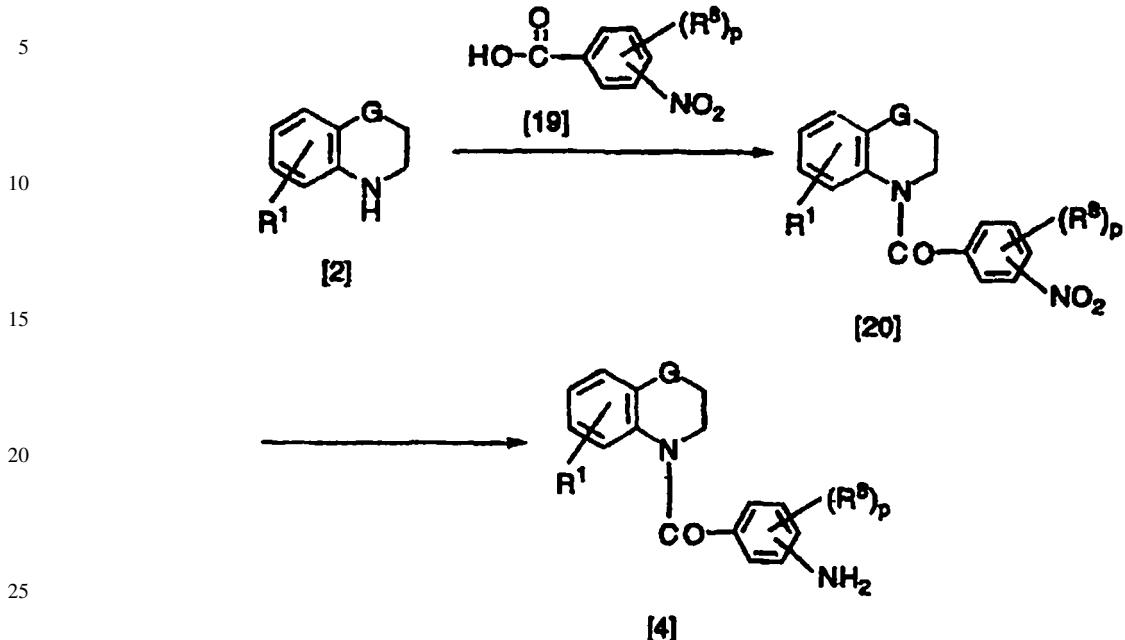
El compuesto de partida [2a] se puede preparar mediante los procedimientos ilustrados mediante el siguiente Esquema de Reacción.

55

60

65

Esquema de Reacción 10



donde G, p, R¹ y R⁸ se definen como antes.

La reacción del compuesto [2] y el compuesto [19] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1.

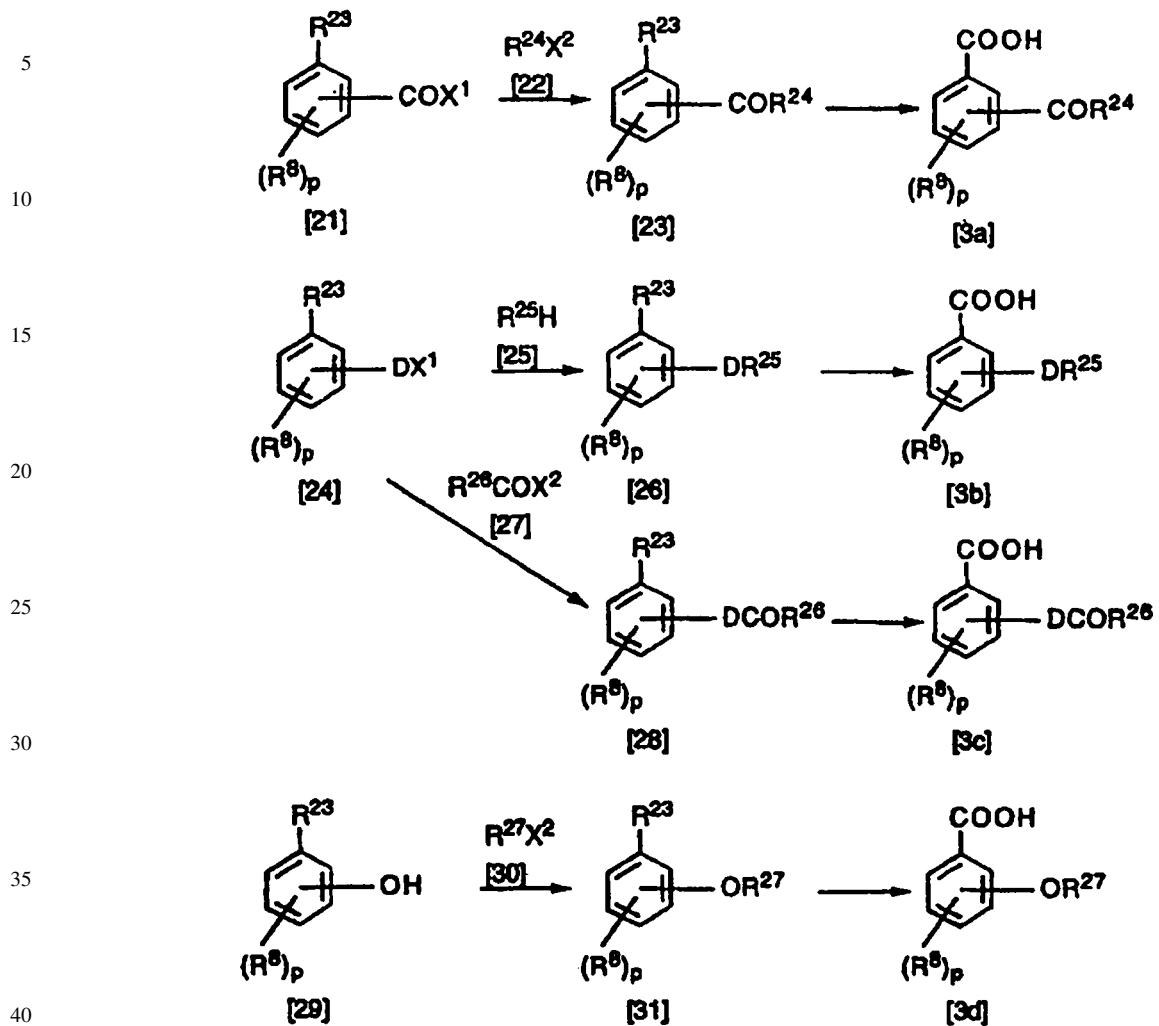
La reacción para convertir el compuesto [20] en el compuesto [4] se lleva a cabo (i) sometiendo el compuesto [20] a reacción de reducción utilizando un catalizador en un disolvente apropiado, o (ii) sometiendo el compuesto [20] a reacción de reducción utilizando una mezcla de un metal o una sal metálica con un ácido, un metal o una sal metálica con un hidróxido de metal alcalino, un sulfuro, una sal de amonio en un disolvente inerte apropiado.

Cuando (i) se utiliza un catalizador, el disolvente incluye, por ejemplo, agua, ácido acético, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos (p. ej. hexano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetiléter de dietenglicol, etc.), ésteres (p. ej. acetato de etilo, acetato de metilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. N,N-dimetilformamida, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El catalizador incluye, por ejemplo, paladio, negro de paladio, paladio-carbono, platino, óxido de platino, cromita de cobre, níquel Raney, y similares. El catalizador se utiliza en una cantidad de 0,02 a 1 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -20°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 100°C, a una presión de 1 a 10 atmósferas de hidrógeno, durante 0,5 horas a 10 horas. Se puede añadir un ácido tal como ácido clorhídrico al sistema de reacción.

Cuando se emplea el método (ii), se utiliza como agente reductor una mezcla de hierro, zinc, estaño o cloruro estannoso y un ácido mineral (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), o una mezcla de hierro, sulfuro de hierro, zinc o estaño y un hidróxido de metal alcalino (p. ej. hidróxido de sodio, etc.), un sulfuro (p. ej. sulfuro de amonio, etc.), amoníaco acuoso, una sal de amonio (p. ej. cloruro de amonio, etc.). El disolvente inerte incluye, por ejemplo, agua, ácido acético, metanol, etanol, dioxano, y similares. Las condiciones para la reducción anterior se pueden seleccionar según las clases de agente reductor que se vaya a utilizar. Por ejemplo, cuando se utiliza una mezcla de cloruro estannoso y ácido clorhídrico como agente reductor, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 80°C, durante 0,5 hora a aproximadamente 10 horas. El agente reductor se puede utilizar al menos en una cantidad equimolar, usualmente en una cantidad de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de partida.

El compuesto de partida [3] se prepara mediante los procedimientos ilustrados mediante los siguientes Esquemas de Reacción.

Esquema de Reacción 11



donde p, R^8 , D y X^1 se definen como antes, R^{24} es un grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, X^2 es un átomo de halógeno, R^{23} es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, R^{25} es un grupo fenoxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, R^{26} es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, R^{27} es un grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, o un grupo benzoilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo.

La reacción del compuesto [21] y el compuesto [22] y la reacción del compuesto [24] y el compuesto [27] se llevan a cabo en presencia de zinc y un catalizador en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (p. ej. 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), acetonitrilo, dimetilformamida, y similares. El catalizador incluye, por ejemplo, compuestos de paladio o compuestos de níquel tales como tetrakistrifenilfosfina-paladio [$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$], acetato de paladio [$\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$], cloruro de paladio [PdCl_2], dicloruro de bistrifenilfosfina-níquel [$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$], y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a 70°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 50°C, durante 1 hora a aproximadamente 80 horas.

El compuesto [24] o el compuesto [27] se utilizan al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [21] o el compuesto [22], respectivamente. El catalizador se utiliza usualmente en una cantidad de 0,01 a aproximadamente 1 mol, preferiblemente en una cantidad de 0,03 a aproximadamente 0,3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de partida.

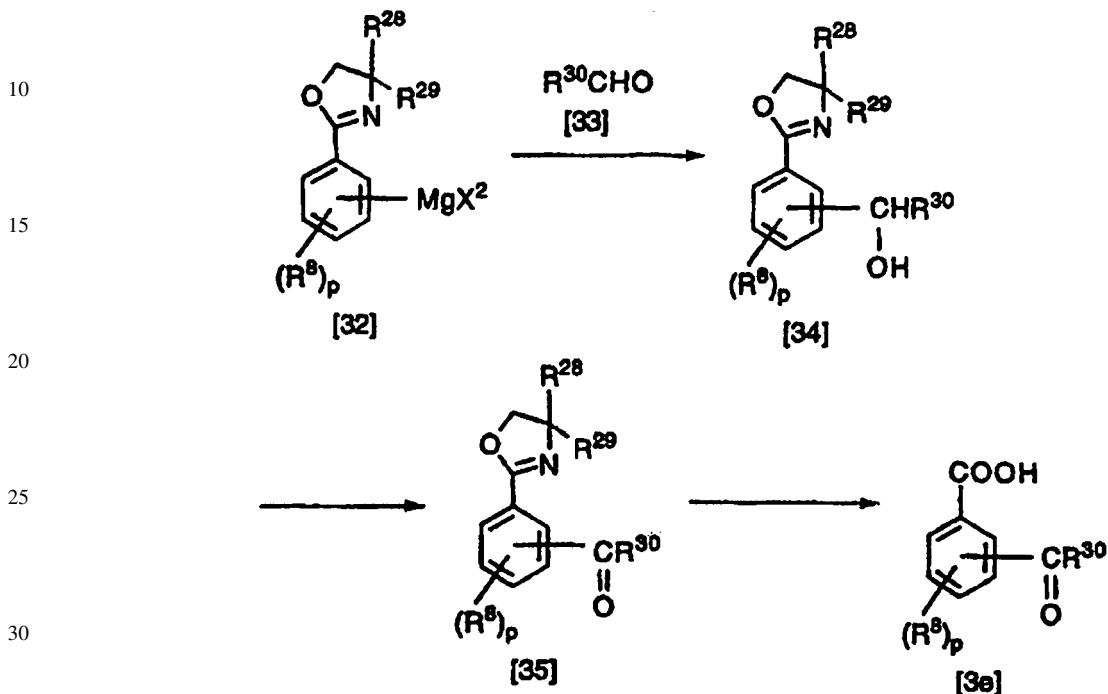
La reacción del compuesto [24] y el compuesto [25] y la reacción del compuesto [29] y el compuesto [30] se llevan a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

ES 2 284 741 T3

La reacción para convertir el compuesto [23], [26], [28] o [31] en el compuesto [3a], [3b], [3c] o [3d], respectivamente, se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [10] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 7.

5

Esquema de Reacción 12



35 donde R^{28} y R^{29} son cada uno un grupo alquilo inferior, R^{30} es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, y p, R^8 y X^2 se definen como antes.

La reacción del compuesto [32] y el compuesto [33] se lleva a cabo en un disolvente apropiado. El disolvente puede ser cualquier disolvente utilizado en la reacción de Grignard, pero preferiblemente es un éter (p. ej. éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc.), un hidrocarburo aromático (p. ej. benceno, tolueno, etc.), un hidrocarburo saturado (p. ej. pentano, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), y similares. El compuesto [33] se utiliza usualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [32]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -70°C a 50°C, preferiblemente a una temperatura de -30°C a la temperatura ambiente, durante 1 a aproximadamente 50 horas.

45 La reacción para convertir el compuesto [34] en el compuesto [35] se lleva a cabo en presencia de un agente oxidante en un disolvente apropiado. El agente oxidante incluye, por ejemplo, sales de ácido crómico y piridinio (p. ej. clorocromato de piridinio, diclorocromato de piridinio, etc.), dimetilsulfóxido-cloruro de oxazolilo, ácido dicrómico, dicromatos (p. ej. dicromato de sodio, dicromato de potasio, etc.), ácido permanganico, permanganatos (p. ej. permanganato de potasio, permanganato de sodio, etc.), dióxido de manganeso, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y similares. El disolvente utilizado en la reacción con un agente oxidante incluye, por ejemplo, agua, ácidos orgánicos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.), alcoholes (p. ej. metanol, etanol, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. cloroformo, diclorometano, etc.), éteres (p. ej. tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, etc.), dimetilsulfóxido, dimetilformamida, o una mezcla de estos disolventes. El agente oxidante se utiliza usualmente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 mol a 25 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 70°C, durante 1 hora a aproximadamente 7 horas.

60 La reacción para convertir el compuesto [35] en el compuesto [3e] se lleva a cabo sometiendo el compuesto [35] a alquilación en presencia de un agente alquilante en un disolvente apropiado, sometiendo después el producto a hidrólisis, o sometiendo directamente el compuesto [35] a hidrólisis.

65 En la alquilación del compuesto [35], el agente alquilante utilizado aquí incluye, por ejemplo, un haluro de alquilo tal como yoduro de metilo, etc. La reacción de alquilación se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, durante 1 hora a aproximadamente 30 horas. El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléster de etilenglicol, éter dietílico, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno,

tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), disolventes polares (p. ej. dimetilsulfóxido, dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, acetona, acetonitrilo, nitrometano, etc.), y similares. El agente alquilante se utiliza usualmente en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 8 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [35].

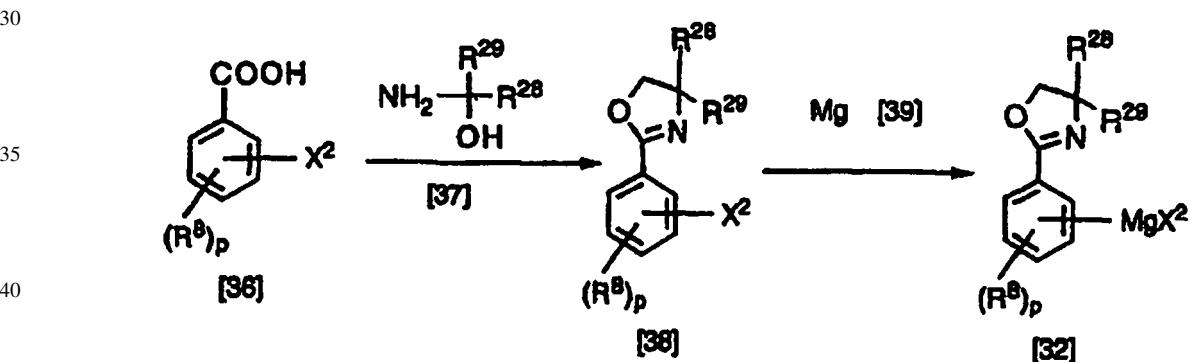
La hidrólisis subsiguiente se puede llevar a cabo mediante un método convencional, por ejemplo, en presencia de un compuesto alcalino (p. ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario, etc.), o un ácido mineral (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.), o un ácido orgánico (p. ej. ácido acético, etc.), en un disolvente tal como agua, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), cetonas (p. ej. acetona, metiletilcetona, etc.), éteres (p. ej. dioxano, dimetiléter de etilenglicol, etc.), ácido acético, o una mezcla de estos disolventes. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, durante 0,5 hora a 20 horas.

En la reacción para someter directamente el compuesto [35] a hidrólisis, la reacción se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la hidrólisis anterior. La reacción se lleva a cabo durante 1 hora a 30 horas.

El compuesto [3e] también se prepara sometiendo el compuesto [35] a hidrólisis en presencia de un ácido mineral (p. ej. ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, etc.), o en presencia de un ácido orgánico (p. ej. ácido acético, ácido sulfónico aromático, etc.) en las mismas condiciones por ejemplo disolventes, temperatura de reacción, período de reacción, que las de la reacción de hidrólisis anterior.

El compuesto de partida [32] se prepara mediante los procedimientos ilustrados en el siguiente Esquema de Reacción.

Esquema de Reacción 13



donde p, R^8 , X^2 , R^{28} y X^2 se definen como antes.

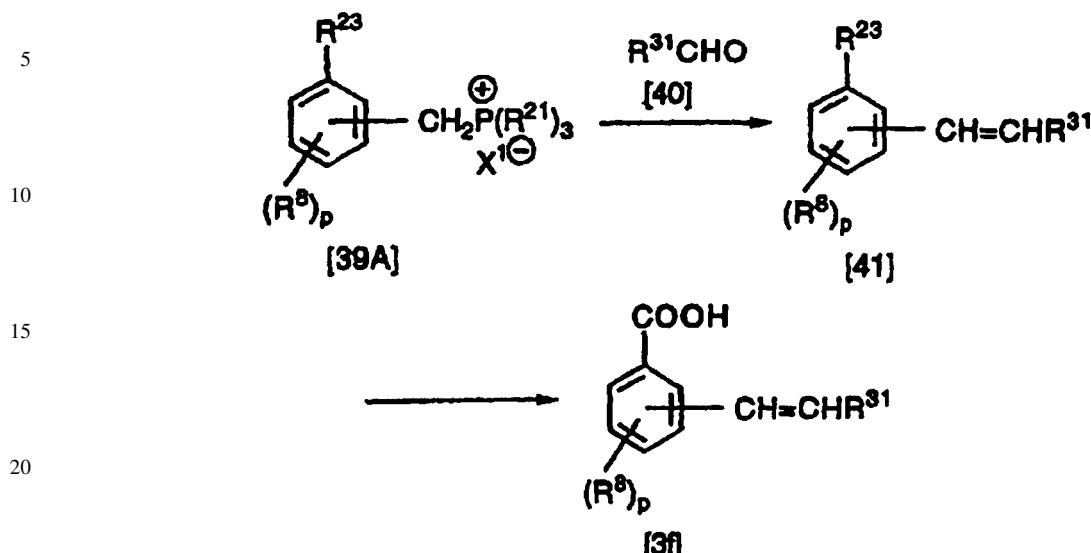
La reacción del compuesto [36] y el compuesto [37] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1 donde se utiliza un haluro de ácido carboxílico. El compuesto [37] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [36].

La reacción del compuesto [38] y el compuesto [39] se lleva a cabo en un disolvente tal como éteres (p. ej. éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima, diglima, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos alifáticos (p. ej. n-hexano, heptano, ciclohexano, etc.), a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 100°C, durante 0,5 horas a aproximadamente 5 horas. El compuesto [39] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [38].

60

65

Esquema de Reacción 14

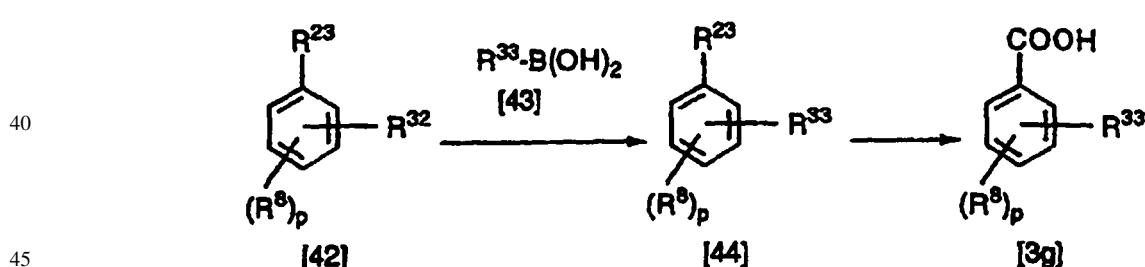


donde p, R⁸, R²³, R²¹ y X¹ se definen como antes, y R³¹ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno.

La reacción del compuesto [39A] y el compuesto [40] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [1e] y el compuesto [14] o el compuesto [15] en el anterior Esquema de Reacción 6.

La reacción para convertir el compuesto [41] en el compuesto [3f] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1o] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 6.

Esquema de Reacción 15

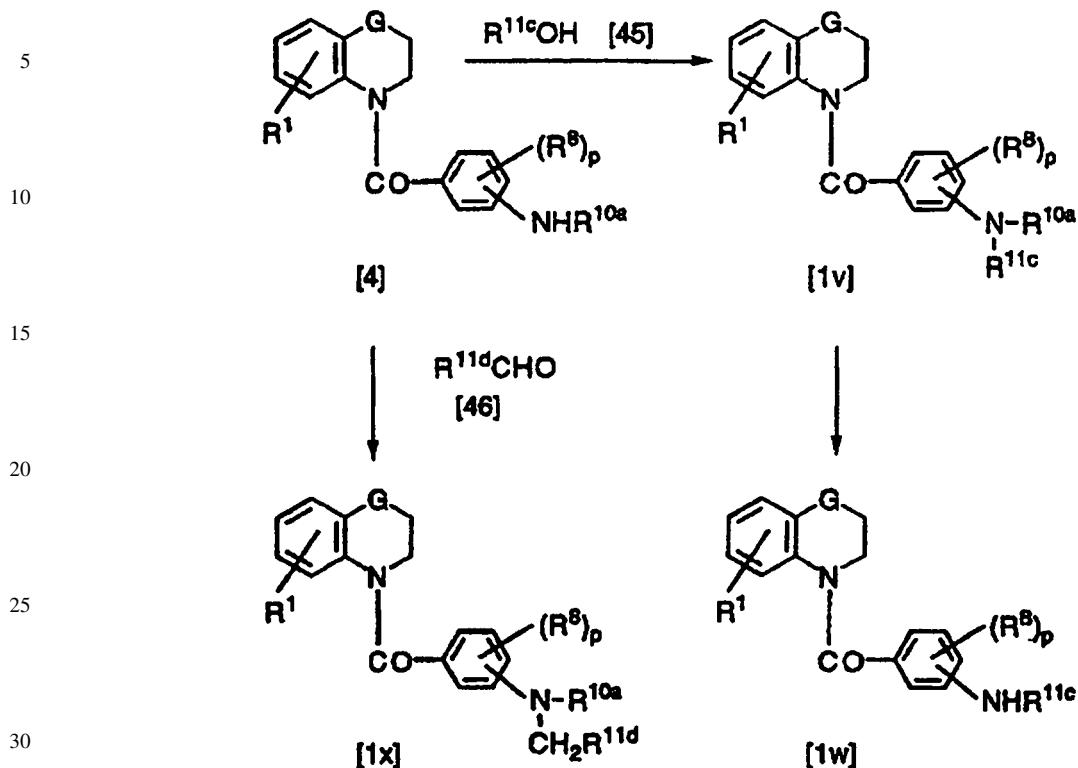


donde p, R⁸ y R²³ se definen como antes, R³² un grupo alquil(inferior)sulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o un átomo de halógeno, y R³³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo inferior, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(inferior)oxi, un grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno, un grupo fenilo y un grupo alcoxi inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior.

La reacción del compuesto [42] y el compuesto [43] se lleva a cabo en un disolvente apropiado en presencia o ausencia de un compuesto de litio tal como cloruro de litio, etc., en presencia de un compuesto alcalino y un catalizador. Los disolventes pueden ser los mismos disolventes que los utilizados en la reacción del compuesto [38] y el compuesto [39] en el anterior Esquema de Reacción 13. Los compuestos alcalinos pueden ser los mismos compuestos alcalinos que los utilizados en la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1 donde se utiliza un haluro de ácido carboxílico. El catalizador incluye, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de paladio, y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, durante una a aproximadamente 10 horas. El compuesto alcalino y el compuesto de litio se utilizan cada uno al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [42]. El catalizador se utiliza en una cantidad catalítica.

La reacción para convertir el compuesto [44] en el compuesto [3g] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [10] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 7.

Esquema de Reacción 16



donde G, p, R¹, R⁸ y R^{10a} se definen como antes, R^{11c} es un grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, y que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi en el radical alquilo, un grupo benzoilalquilo inferior, o un grupo fenoxialquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, R^{11d} es además de los grupos para R^{11c}, un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno.

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [45] se lleva a cabo en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo (p. ej. azodicarboxilato de dietilo, diazodicarboxilato de dibutilo, etc.), una dialquilazodicarboxamida (p. ej. 1,1'-azodicarbonildi-(piperidina), etc.), y un compuesto de fósforo (p. ej. una trialquilfosfina, una triarilfosfina, etc.). El disolvente incluye, por ejemplo, éteres (p. ej. tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, éter diisopropílico, diglima, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El azodicarboxilato de dialquilo, el compuesto de fósforo y el compuesto [45] son utilizados cada uno al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -20°C a 100°C, preferiblemente a una temperatura de -20°C a 50°C, durante 1 hora a 30 horas.

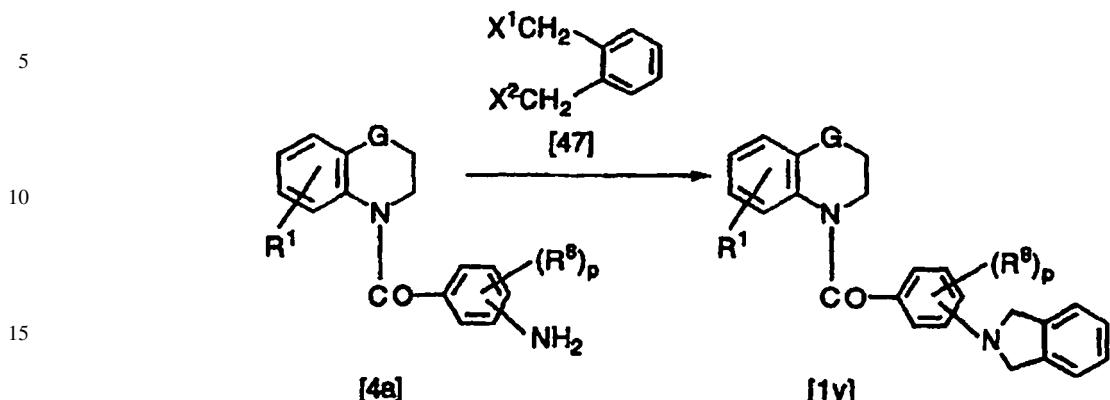
El compuesto [1v] donde R^{10a} es un grupo alcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno se puede convertir en el compuesto correspondiente [1w] sometiendo el compuesto [1v] a hidrólisis. La hidrólisis se lleva a cabo en las mismas condiciones las de la hidrólisis del compuesto [1] donde R⁹ es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente alcanoiloxi inferior en el anillo de fenilo.

La reacción del compuesto [4] y el compuesto [46] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1g] en el anterior Esquema de Reacción 3. El compuesto [46] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4].

60

65

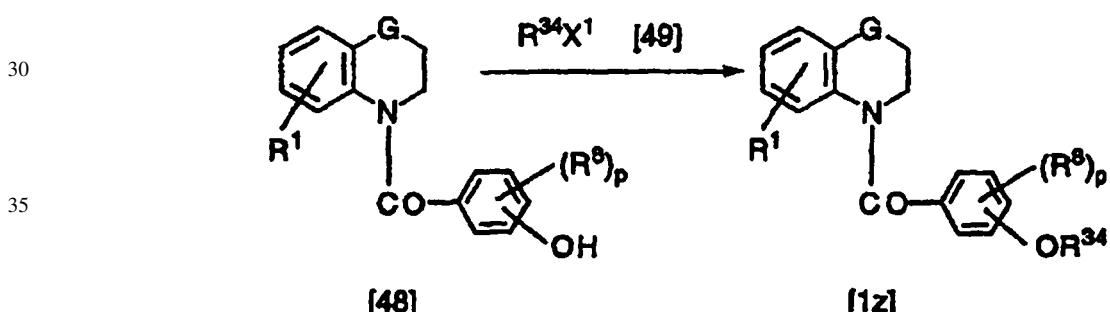
Esquema de Reacción 17



20 donde G , p , R^1 , R^8 , X^1 y X^2 se definen como antes.

La reacción del compuesto [4a] y el compuesto [47] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 18

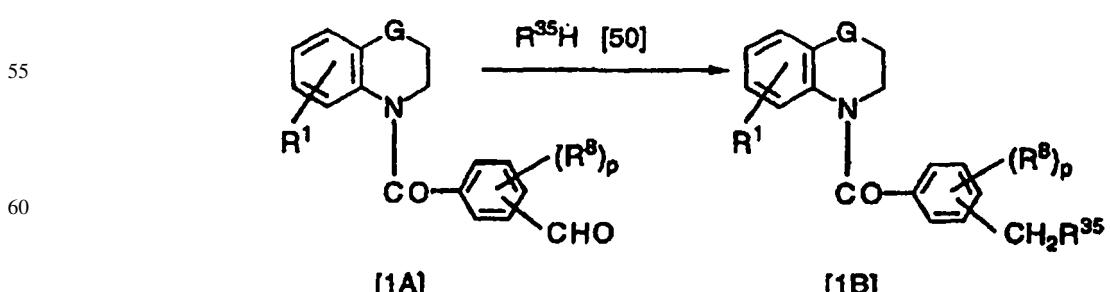


40 donde G, p, R¹, R⁸ y X¹ se definen como antes, y R³⁴ es un grupo alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo alquilo inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo, o un grupo alquilo inferior sustituido con pirrolidinilo.

45

La reacción del compuesto [48] y el compuesto [49] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

Esquema de Resación 10



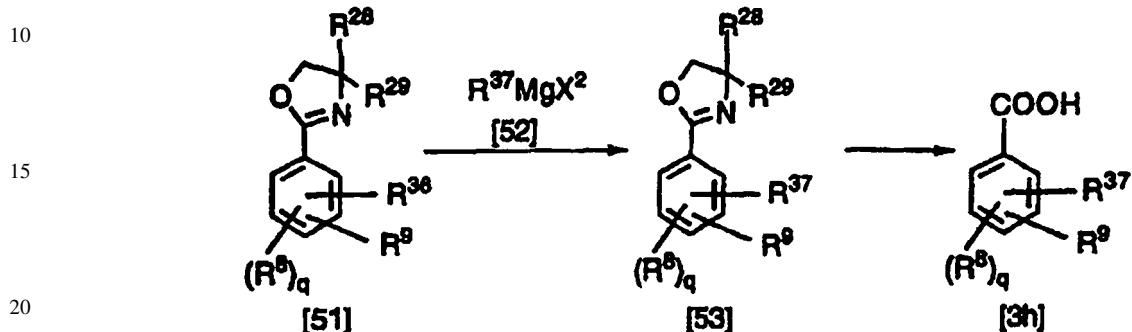
65 donde G, p, R¹ y R⁸ se definen como antes, y R³⁵ es un grupo anilino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo.

ES 2 284 741 T3

La reacción del compuesto [1A] y el compuesto [50] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1g] en el anterior Esquema de Reacción 3. El compuesto [50] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [1A].

5

Esquema de Reacción 20



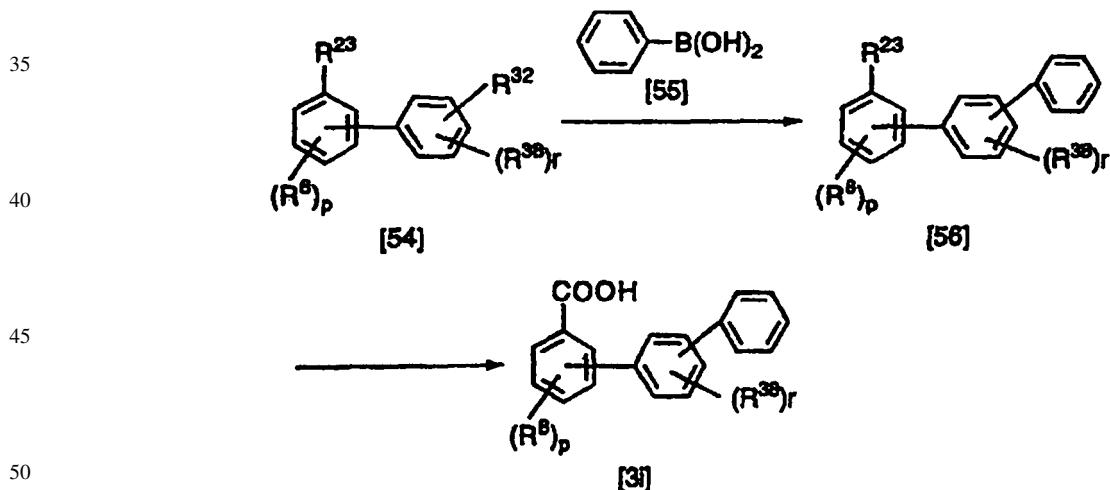
donde R^{36} es un grupo alcoxi inferior o un átomo de halógeno, R^{37} es un grupo alquilo inferior, R^8 , R^{28} , R^{29} , R^9 y X^2 se definen como antes, y q es 0 o 1.

25

La reacción del compuesto [51] y el compuesto [52] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [32] y el compuesto [33] en el anterior Esquema de Reacción 12. El compuesto [52] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [51].

30

Esquema de Reacción 21



50

donde R^8 , p, R^{32} y R^{23} se definen como antes, R^{38} es un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo fenilalcoxi inferior, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(inferior)oxi, un grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo inferior, un grupo fenilo, o un grupo alcoxi inferior sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, y r es 0, 1 o 2.

55

La reacción del compuesto [54] y el compuesto [55] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [42] y el compuesto [43] en el anterior Esquema de Reacción 15.

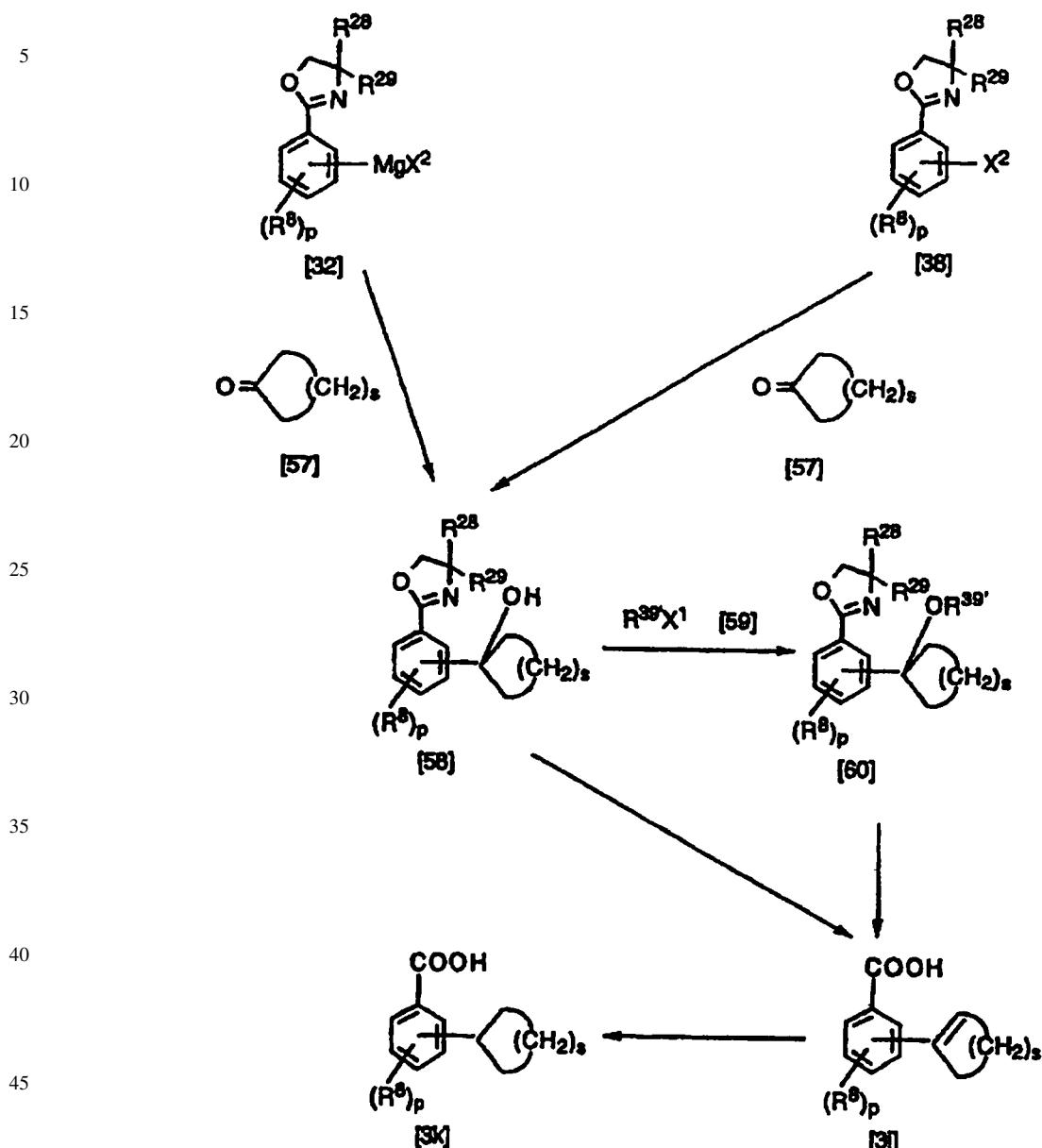
60

La reacción para convertir el compuesto [56] en el compuesto [3i] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [44] en el compuesto [3g] en el anterior Esquema de Reacción 15.

65

ES 2 284 741 T3

Esquema de Reacción 22



50 donde R^{28} , R^{29} , R^8 , p , X^1 y X^2 se definen como antes, s es un entero de 0 a 5, y $R^{39'}$ es un grupo alquilo inferior.

La reacción del compuesto [32] y el compuesto [57] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [32] y el compuesto [33] en el anterior Esquema de Reacción 12.

55 La reacción del compuesto [58] y el compuesto [59] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

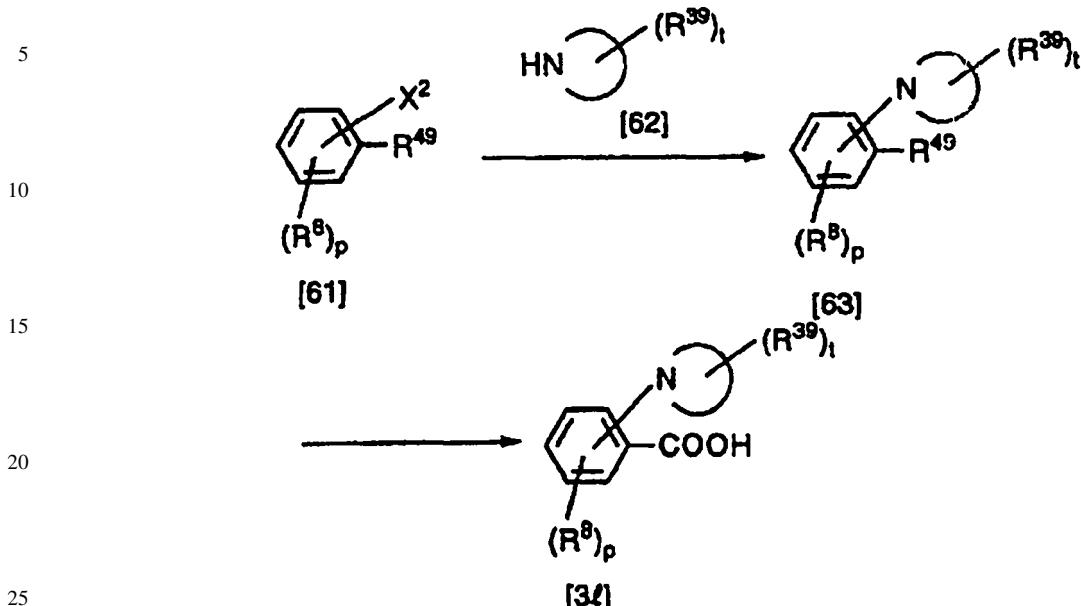
60 La reacción del compuesto [38] y el compuesto [57] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [1e] y el compuesto [14] o el compuesto [15] en el anterior Esquema de Reacción 6. El compuesto [57] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 1,5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [38].

65 La reacción para convertir el compuesto [58] o el compuesto [60] en el compuesto [3j] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1o] en el compuesto [p] en el anterior Esquema de Reacción 7, excepto que la reacción se lleva a cabo durante 1 hora a aproximadamente 50 horas.

La reacción para convertir el compuesto [3j] en el compuesto [3k] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [1e] en el compuesto [1g] en el anterior Esquema de Reacción 3.

ES 2 284 741 T3

Esquema de Reacción 23



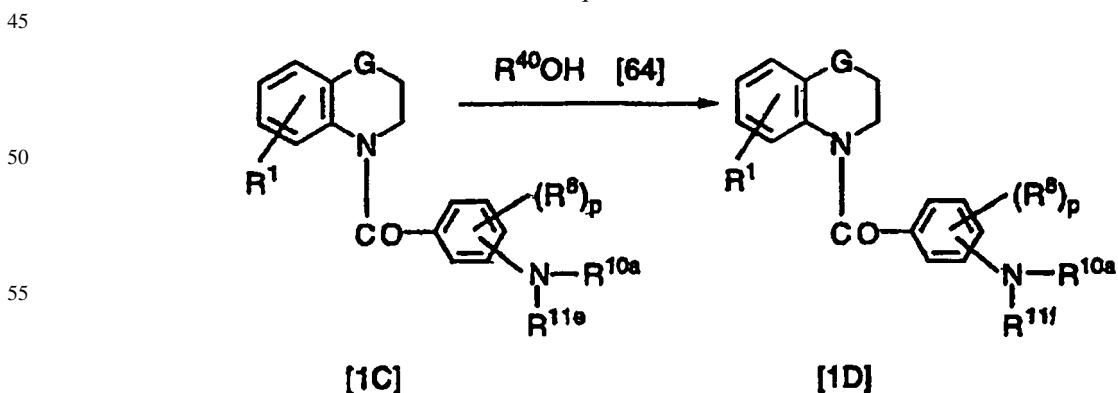
donde R^8 , p y X^2 se definen como antes, R^{49} es un grupo ciano, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo o un grupo carboxi, R^{39} es un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcanoilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo

fenilalquilo inferior, o un grupo oxo, y t es un entero de 0 a 3, y el grupo de fórmula: es un grupo heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o insaturado, de 5 a 11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre.

La reacción del compuesto [61] y el compuesto [62] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

Cuando el compuesto [63] es un compuesto de fórmula [63] donde R^{49} es un grupo ciano o un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, la reacción para convertir el compuesto [63] en el compuesto [3k] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto, [1o] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 7.

Esquema de Reacción 24



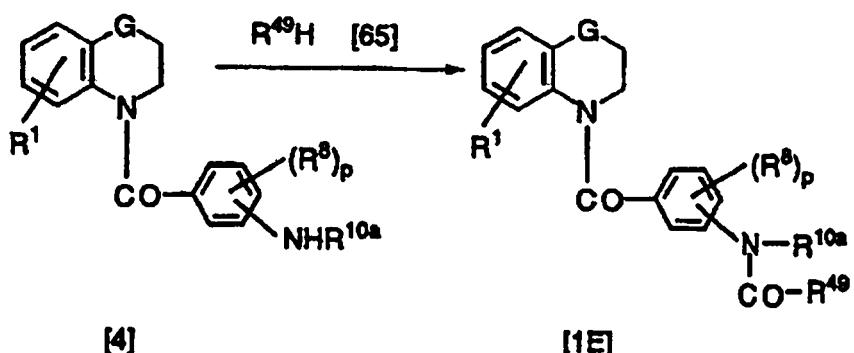
donde G , R^1 , R^8 , p y R^{10a} se definen como antes, R^{11a} es un grupo alcanoilo inferior que tiene un sustituyente halógeno, R^{40} es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo amino sustituido con alcanoilo inferior, un grupo nitro y un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcanoilo inferior, un grupo quinolilo, un grupo tetrahidroquinolilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo oxo en el anillo de quinolina, o un grupo tetrahidronaftilo, R^{11b} es un grupo fenoxialcanoilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilo

inferior sustituido con halógeno, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo inferior, un grupo amino sustituido con alcanoilo inferior, un grupo nitro y un átomo de halógeno en el anillo de fenilo, un grupo alcanoilo inferior sustituido con alcoxi inferior, un grupo alcanoilo inferior sustituido con alcanoil(inferior)oxi, un grupo alcanoilo inferior sustituido con quinoliloxi, un grupo alcanoilo inferior sustituido con tetrahidroquinoliloxi que tiene 5 opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo inferior y un grupo oxo en el anillo de quinolina, o un grupo alcanoilo inferior sustituido con tetrahidronaftiloxi.

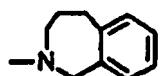
La reacción del compuesto [1C] y el compuesto [63] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

10 El compuesto [1D] donde R^{11f} es grupo alcanoilo inferior sustituido con alcanoil(inferior)oxi se hace reaccionar en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [10] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 7 para producir el compuesto [1D] donde el R^{11f} correspondiente es un grupo alcanoilo inferior que tiene un sustituyente hidroxi

Esquema de Reacción 25



donde R^1 , G , R^8 , p y R^{10a} se definen como antes, y R^{49} es un grupo tetrahidroisoquinolilo o un grupo de fórmula:



La reacción para convertir el compuesto [4] en el compuesto [1E] se lleva a cabo (i) haciendo reaccionar el compuesto [4] con un agente carbonilante en presencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado, (ii) haciendo reaccionar después el producto resultante con el compuesto [65] en presencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado.

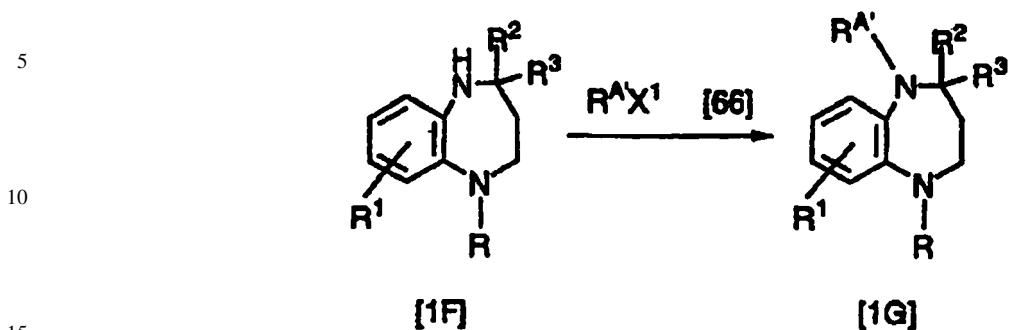
49 El disolvente y el compuesto alcalino utilizados en el procedimiento (i) anterior pueden ser los mismos que los utilizados en la reacción para hacer reaccionar un haluro de ácido carboxílico con el compuesto amónico [2] en el anterior Esquema de Reacción 1. El agente carbonilante incluye, por ejemplo, carbonildiimidazol, fosgено, difosgeno, urea, trifosgeno, etc. El agente carbonilante se utiliza usualmente en una cantidad de 0,05 a 1 moles, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 1 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a 200°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 180°C, durante 1 hora a aproximadamente 10 horas.

50

55 El disolvente y el compuesto alcalino utilizados en el procedimiento (ii) anterior, pueden ser los mismos que los utilizados en el procedimiento (i). Los procedimientos (i) y (ii) se llevan a cabo en un sistema de un recipiente. El compuesto [65] se utiliza en una cantidad de 1 a 5 moles, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 120°C, durante 0,5 horas a aproximadamente 5 horas.

ES 2 284 741 T3

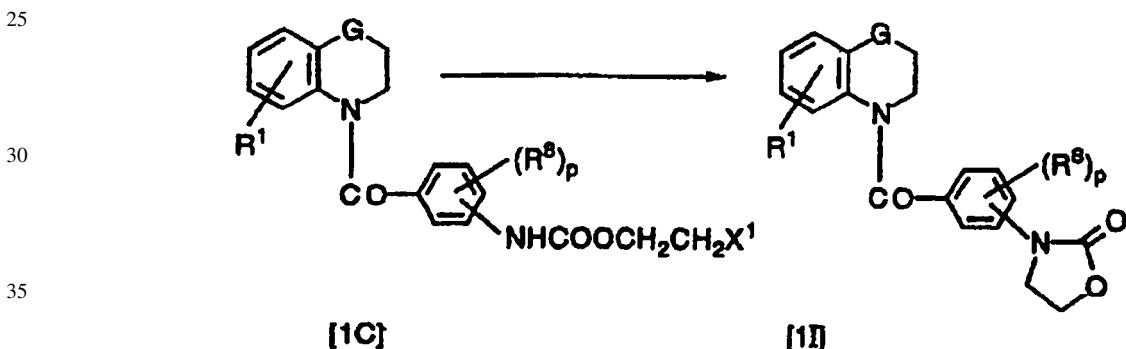
Esquema de Reacción 26



donde R^1 , R^2 , R^3 , R y X^1 se definen como antes, y $R^{A'}$ es el mismo grupo que para R^A distinto de un átomo de hidrógeno.

20 La reacción del compuesto [1F] y el compuesto [66] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

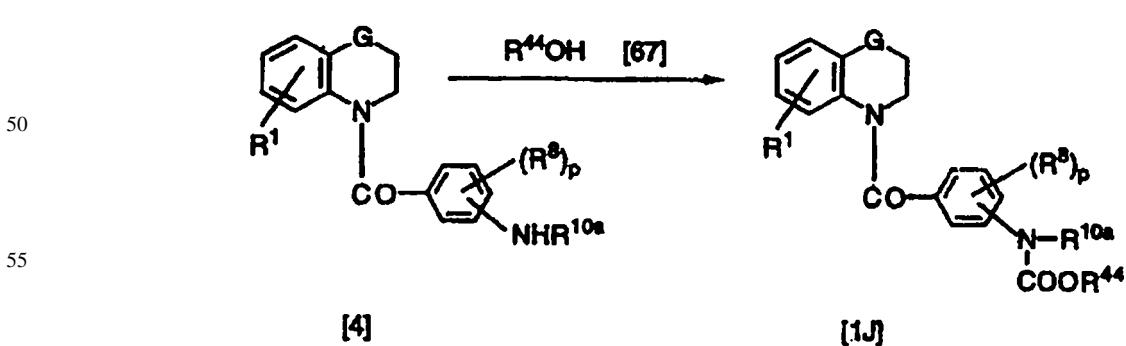
Esquema de Reacción 27



donde R^1 , G , R^8 , p y X^1 se definen como antes.

La reacción para convertir el compuesto [1H] en el compuesto [1I] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 28

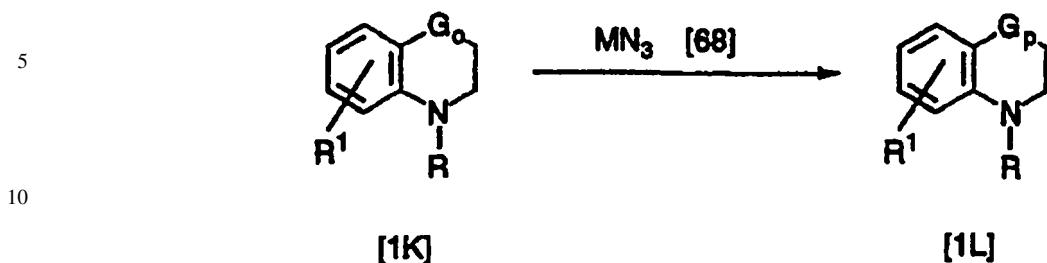


60 donde R^1 , G , R^8 , p y R^{10a} se definen como antes, R^{44} es un grupo alquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, un grupo fenoxialquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior, un grupo piridilalquilo inferior, un grupo fluorenilalquilo inferior, un grupo alquenilo inferior o un grupo piperidinilalquilo inferior que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alcanoilo inferior, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo y un grupo alquilo inferior en el anillo de piperidina.

La reacción para convertir el compuesto [4] en el compuesto [67] se lleva a cabo en las mismas condiciones que las de la reacción para convertir el compuesto [4] en el compuesto [1E] en el anterior Esquema de Reacción 25.

ES 2 284 741 T3

Esquema de Reacción 29



donde R^1 y R se definen como antes, G_o es un grupo de fórmula:



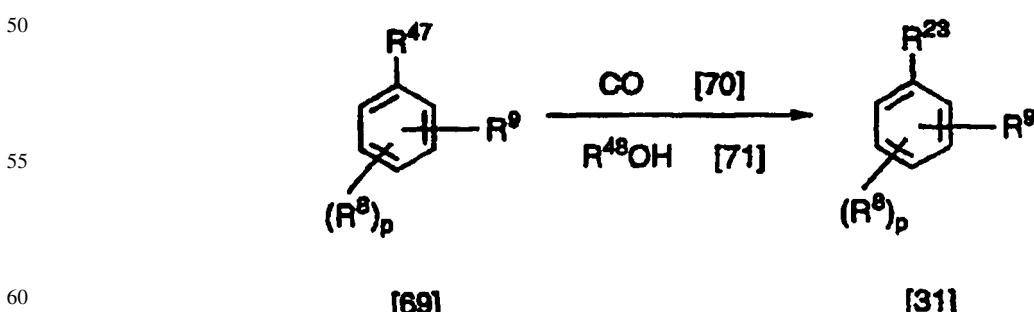
G es un grupo de fórmula:



³⁰ R^{3a} y x se definen como antes, R⁴⁵ es un grupo alquilo inferior sustituido con ciano, R⁴⁶ es un grupo alquilo inferior sustituido con tetrazolilo, y M es un metal alcalino tal como sodio, potasio, etc.

La reacción para convertir el compuesto [1K] en el compuesto [1L] se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto [1K] con el compuesto [68] en presencia de un compuesto alcalino en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (p. ej. cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), éteres (p. ej. dioxano, dimetiléter de dietilenglicol, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.), disolventes polares (p. ej. dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, anhídrido acético, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, triamida de ácido hexametilfosfórico, etc.). El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, bases inorgánicas (p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, sodio, potasio, amiduro de sodio, etc.), o bases orgánicas (p. ej. N,N-dimetilanilina, piperidina, piridina, trietilamina, acetato de sodio, acetato de potasio, etc.). El compuesto [68] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 5 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [1K]. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente a una temperatura de 50°C a aproximadamente 150°C, durante 1 hora a aproximadamente 40 horas.

Esquema de Reacción 30



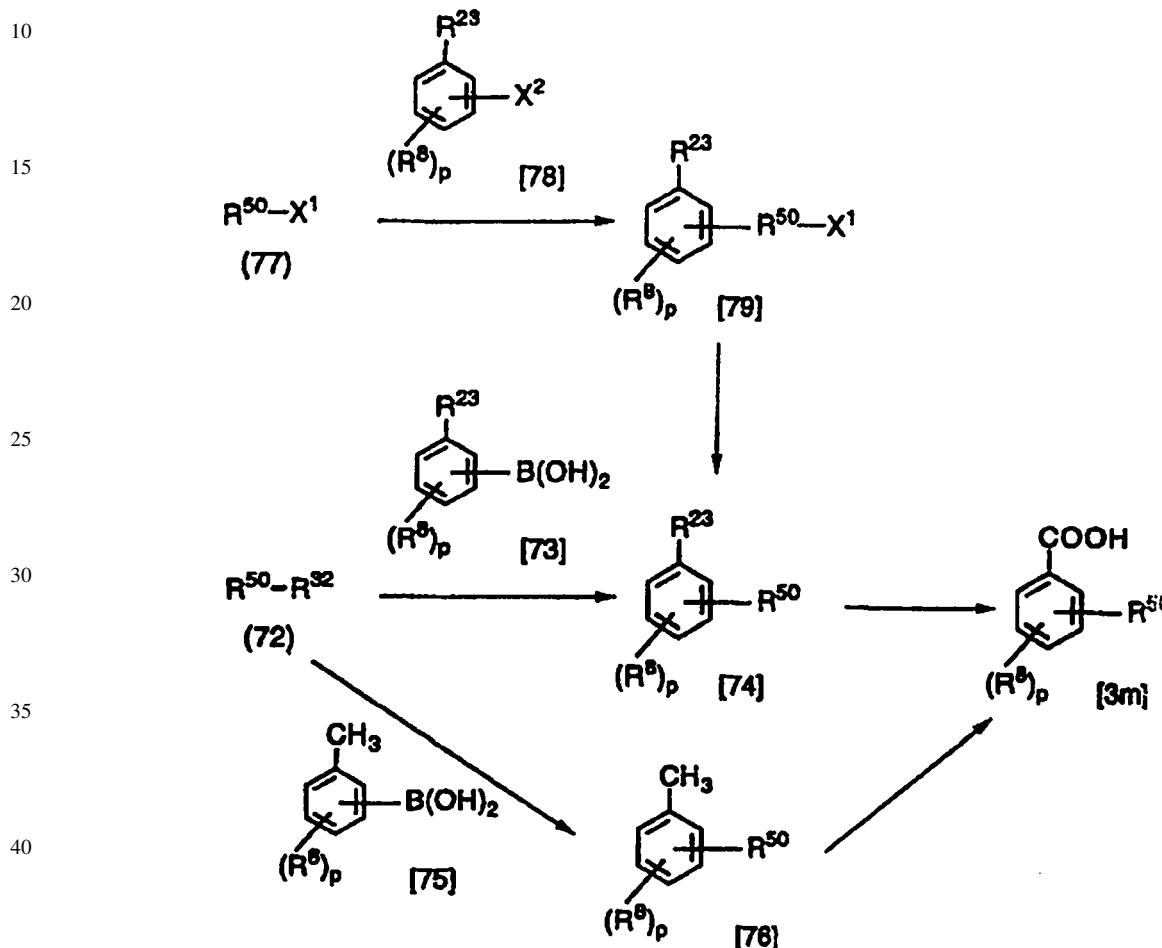
donde R⁸, p, R⁹ y R²³ se definen como antes, R⁴⁷ un grupo alquil(inferior)sulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, y R⁴⁸ es un grupo alquilo inferior.

65 La reacción del compuesto [69], monóxido de carbono [70] y el compuesto [71] se lleva a cabo en presencia de un catalizador y un compuesto alcalino en un disolvente apropiado El disolvente y el compuesto alcalino utilizado aquí son los mismos que los utilizados en la reacción del compuesto [2] y el compuesto [3] en el anterior Esquema

ES 2 284 741 T3

de Reacción 1 donde se utiliza un haluro de ácido carboxílico. El catalizador incluye, por ejemplo, acetato de paladio, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 200°C. preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, durante 1 hora a aproximadamente 10 horas. El compuesto [70], el compuesto [71] y el catalizador se utilizan 5 cada uno en una cantidad en exceso con respecto al compuesto [69].

Esquema de Reacción 31



donde R^{50} es un grupo heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o insaturado, de 5 a 11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con 1 a 3 grupos seleccionados entre un grupo alquilo inferior, un grupo fenilo, un grupo alcanoilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo fenilalquilo y un grupo oxo, y R^{32} , R^{23} , R^8 , 50 p , X^1 y X^2 se definen como antes.

La reacción del compuesto [72] y el compuesto [73] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto [54] y el compuesto [55] en el anterior Esquema de Reacción 21.

55 La reacción para convertir el compuesto [74] en el compuesto [3m] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción para convertir el compuesto [1o] en el compuesto [1p] en el anterior Esquema de Reacción 7.

La reacción del compuesto [72] y el compuesto [75] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción 60 del compuesto [54] y el compuesto [55] en el anterior Esquema de Reacción 21.

La reacción para convertir el compuesto [76] en el compuesto [3m] se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino y un agente oxidante en un disolvente apropiado. El disolvente y el agente oxidante utilizados aquí son los mismos que los utilizados en la reacción para convertir el compuesto [34] en el compuesto [35] en el anterior Esquema de Reacción 12.

65 El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio, etc.

ES 2 284 741 T3

El agente oxidante se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 4 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [76].

La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 120°C, durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 7 horas.

La reacción del compuesto [77] y el compuesto [78] se lleva a cabo tratando el compuesto [77] con un compuesto alcalino en un disolvente apropiado, a una temperatura de -80°C a 50°C, preferiblemente a una temperatura de -80°C a la temperatura ambiente, durante 0,5 hora a 5 horas, y haciendo reaccionar después el producto con el compuesto [78] en presencia de un compuesto de cinc (p. ej. cinc, cloruro de cinc, etc.), un catalizador y un compuesto alcalino en el mismo disolvente.

El compuesto alcalino utilizada para el tratamiento del compuesto [77] incluye un alquil litio, un aril litio, o un amiduro de litio, por ejemplo, metil litio, n-butil litio, fenil litio, diisopropilamiduro de litio, y similares. El compuesto alcalino se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [77]. El disolvente y el catalizador son los mismos que los de la reacción del compuesto [21] y el compuesto [22] en el anterior Esquema de Reacción 11, y se utilizan en la misma cantidad que los de dicha reacción en el anterior Esquema de Reacción 11.

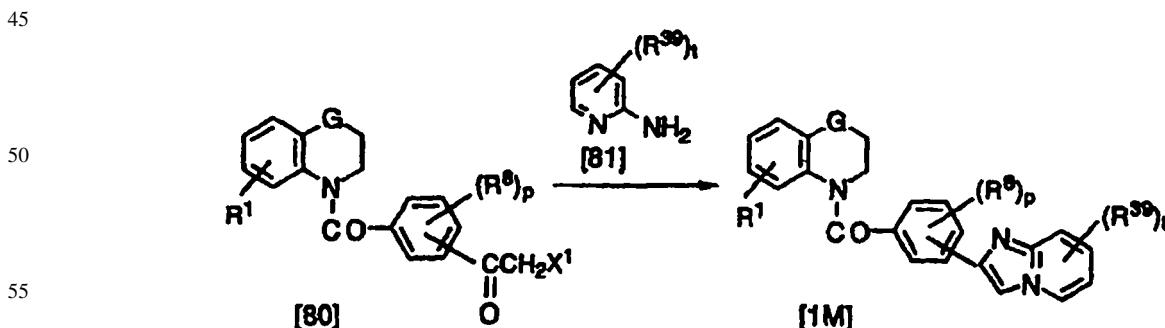
La reacción del producto derivado del compuesto [77] y el compuesto [78] se lleva a cabo usualmente a una temperatura de 0°C a 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 100°C, durante 1 hora a aproximadamente 10 horas.

El compuesto alcalino utilizado en la reacción del producto derivado del compuesto [77] y el compuesto [78] incluye, por ejemplo, además de diisopropiletilamina, los mismos compuestos alcalinos utilizados en la reacción de un haluro de ácido carboxílico del compuesto [3] y el compuesto amónico [2] en el anterior Esquema de Reacción 1.

El compuesto de cinc y el compuesto alcalino utilizados en la reacción del producto derivado del compuesto [77] y el compuesto [78] se utilizan al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [77].

La reacción para convertir el compuesto [79] en el compuesto [74] se lleva a cabo sometiendo el compuesto [79] a hidrogenación catalítica en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, ácido acético, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), hidrocarburos (p. ej. hexano, ciclohexano, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetileter de dietenglicol, etc.), ésteres (p. ej. acetato de etilo, acetato de metilo, etc.), disolventes polares apróticos (p. ej. N,N-dimetilformamida, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El catalizador incluye, por ejemplo, paladio, negro de paladio, paladio-carbono, platino, óxido de platino, cromita de cobre, níquel Raney, y similares. El catalizador se utiliza usualmente en una cantidad de 0,02 a 1 moles, con respecto a 1 mol del compuesto de partida. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -20°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a aproximadamente 100°C, en 1 a 10 atmósferas de hidrógeno, durante 0,5 horas a aproximadamente 10 horas. Se puede añadir acetato de sodio, etc. al sistema de reacción.

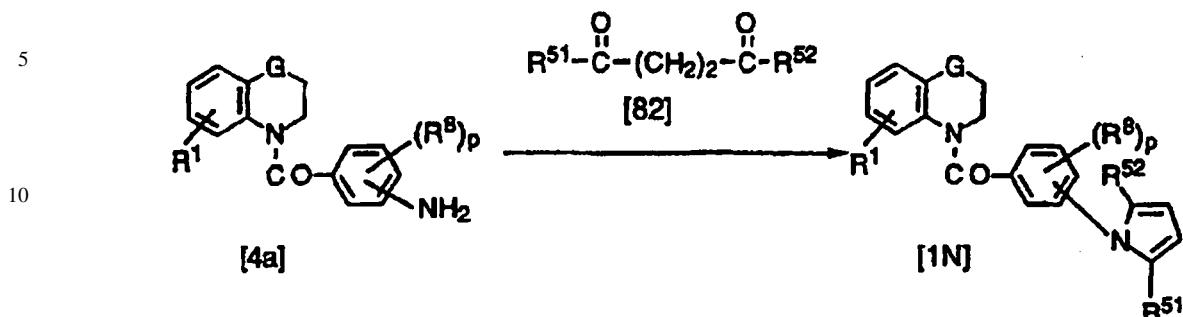
Esquema de Reacción 32



donde R¹, G, R⁸, p, X¹, R³⁹ y t se definen como antes.

La reacción del compuesto [80] y el compuesto [81] se lleva a cabo en las mismas condiciones que en la reacción del compuesto [4] y el compuesto [6a] en el anterior Esquema de Reacción 2.

Esquema de Reacción 33



donde R^1 , G , R^8 y p se definen como antes, y R^{51} y R^{52} son cada uno un grupo alquilo inferior.

La reacción del compuesto [4a] y el compuesto [82] se lleva a cabo en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), cetonas (p. ej. acetona, metiletilcetona, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol, etc.), ácidos grasos (p. ej. ácido acético, ácido fórmico, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), ácidos orgánicos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfónico aromático, etc.).

La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, durante 0,5 hora a aproximadamente 5 horas. El compuesto [82] se utiliza al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del compuesto [4a].

El compuesto de fórmula [1] donde R^1 es un grupo hidroxi se puede preparar sometiendo el compuesto de fórmula [1] donde R^1 es un grupo alcoxi inferior a desalquilación. La reacción de desalquilación se lleva a cabo en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), disolventes polares (p. ej. acetonitrilo, etc.), ácidos orgánicos (p. ej. ácido acético, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), Lewis acids (p. ej. trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, tribromuro de boro, etc.), yoduros (p. ej. yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc.), y una mezcla de un ácido de Lewis y un yoduro. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a 120°C, durante 0,5 horas a 15 horas.

El compuesto de fórmula [1] donde R^9 es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente fenilalcoxi inferior en el anillo de fenilo se convierte en el compuesto de fórmula [1] donde R^9 es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente hidroxi en el anillo de fenilo sometiéndolo a reducción catalítica. La reducción catalítica se lleva a cabo en presencia de un agente reductor en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), ácido acético, acetato de etilo, éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, diglima, etc.), hidrocarburos aromáticos (p. ej. benceno, tolueno, xileno, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El agente reductor incluye, por ejemplo, catalizadores tales como negro de paladio, paladio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-carbono, níquel Raney, etc. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de -30° a 100°C, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 60°C, a una presión de la presión atmosférica a 20 atmós de hidrógeno, preferiblemente a una presión de la presión atmosférica a 10 atmós de hidrógeno. El catalizador se utiliza usualmente en una cantidad de 0,1 a 40% en peso, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 20% en peso, con respecto a la cantidad del compuesto de partida.

El compuesto de fórmula [1] donde R^9 es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente alcanoil(inferior)oxi en el anillo de fenilo, o un grupo alcanoil(inferior)oxi se puede convertir en el compuesto de fórmula [1] donde R^9 es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente hidroxi en el anillo de fenilo o un grupo hidroxi, respectivamente, sometiéndolos a hidrólisis. La hidrólisis se lleva a cabo en presencia de un ácido o un compuesto alcalino en un disolvente apropiado o sin disolvente. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), cetonas (p. ej. acetona, metiletilcetona, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, dimetiléter de etilenglicol etc.), ácidos grasos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), ácidos orgánicos (p. ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfónico aromáticos, etc.), y similares. El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, carbonatos metálicos (p. ej. carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), hidróxidos metálicos (p. ej. hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, etc.) y similares. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 200°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a aproximadamente 150°C, durante 0,5 a aproximadamente 25 horas.

ES 2 284 741 T3

El compuesto de fórmula [1] donde R⁸ es un grupo alcoxi inferior se puede convertir en el compuesto de fórmula [1] donde R⁸ un grupo hidroxi sometiéndolo a una reacción de desalquilación. El compuesto [1] donde R⁹ es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente alcoxi inferior en el anillo de fenilo se puede convertir en el compuesto de fórmula [1] donde R⁹ es un grupo fenilo que tiene al menos un sustituyente hidroxi en el anillo de fenilo sometiéndolo a

5 una reacción de desalquilación. La reacción de desalquilación se lleva a cabo en presencia de un ácido en un disolvente apropiado. El disolvente incluye, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores (p. ej. metanol, etanol, isopropanol, etc.), éteres (p. ej. dioxano, tetrahidrofurano, etc.), hidrocarburos halogenados (p. ej. diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, etc.), disolventes polares (p. ej. acetonitrilo, etc.), ácidos orgánicos (p. ej. ácido acético, etc.), o una mezcla de estos disolventes. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos minerales (p. ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, etc.), Lewis acids (p. ej. trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, tribromuro de boro, etc.), yoduros (p. ej. yoduro de sodio, yoduro de potasio, etc.), y una mezcla de un ácido de Lewis y un yoduro. La reacción se lleva a cabo usualmente a una temperatura de la temperatura ambiente a 150°C, preferiblemente a una temperatura de la temperatura ambiente a 120°C, durante 0,5 horas a aproximadamente 15 horas.

15 El compuesto de fórmula [1] donde R¹¹ es un grupo fenoxialcanoilo inferior que tiene al menos un sustituyente amino en el anillo de fenilo se puede convertir en el compuesto de fórmula [1] donde R¹¹ es un grupo fenoxialcanoilo inferior que tiene al menos un sustituyente amino que tiene un sustituyente alquilo inferior en el anillo de fenilo haciéndolo reaccionar con un compuesto de fórmula: R⁴¹X¹ [10a] (donde R⁴¹ es un grupo alquilo inferior y X¹ se define como antes), o un compuesto de fórmula: R¹⁶COR¹⁷ [11] (donde R¹⁶ y R¹⁷ se definen como antes) en las 20 mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [1h] y el compuesto [10] o el compuesto [11] en el anterior Esquema de Reacción 4.

25 El compuesto de fórmula [1] donde R⁹ es un grupo heteromonocíclico o heterobicíclico saturado o insaturado, de 5 a 11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre donde estos heteroátomos pueden estar sustituidos opcionalmente, y dicho grupo heterocíclico tiene un grupo amino secundario en el núcleo heterocíclico, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula: R⁴²X [10b] (donde X se define como antes y R⁴² es un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior o un grupo alcanoilo inferior) o un grupo de fórmula: R¹⁶COR¹⁷ [11] (donde R¹⁶ y R¹⁷ se definen como antes) en las mismas 30 condiciones que las de la reacción del compuesto [1h] con el compuesto [10] o el compuesto [11] en el anterior Esquema de Reacción 4, para producir el compuesto de fórmula [1] donde el R⁹ correspondiente es el grupo heterocíclico anterior donde el grupo amino secundario del núcleo heterocíclico está sustituido con un grupo alquilo inferior, un grupo fenilalquilo inferior o un grupo alcanoilo inferior, o se hace reaccionar con un compuesto de fórmula: R⁴³OH [12a] (donde R⁴³ es un grupo alcanoilo inferior) en las mismas condiciones que las de la reacción del compuesto [2] con el compuesto [3] en el anterior Esquema de Reacción 1 para producir el compuesto de fórmula [1] donde el R⁹ 35 correspondiente es un grupo heterocíclico donde el grupo amino secundario del núcleo heterocíclico está sustituido con un grupo alcanoilo inferior.

40 Entre los compuestos deseados [1] de la presente invención, los compuestos que tienen un grupo ácido se pueden convertir fácilmente en sales mediante tratamiento con un compuesto alcalino farmacéuticamente aceptable. El compuesto alcalino incluye, por ejemplo, hidróxidos metálicos (p. ej. hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, etc.), carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos (p. ej. carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.) y alcoholatos de metales alcalinos (p. ej. metilato de sodio, etilato de potasio, etc.). Además, entre los compuestos [1] deseados de la presente invención, los compuestos que tienen un grupo alcalino 45 se pueden convertir fácilmente en sales de adición de ácido de los mismos mediante tratamiento con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye, por ejemplo, ácidos inorgánicos (p. ej. ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc.), y ácidos orgánicos (p. ej. ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido benzoico, etc.). Estas sales muestran también actividades farmacológicas excelentes como los compuestos [1] deseados.

50 Además, los compuestos [1] de la presente invención incluyen estereoisómeros e isómeros ópticos, y estos isómeros también son útiles como antagonistas de vasopresina, agonistas de vasopresina o antagonistas de oxitocina.

55 Los compuestos de la presente invención obtenidos de este modo se pueden aislar y purificar fácilmente mediante métodos de aislamiento convencionales. Los métodos de aislamiento son, por ejemplo, un método de destilación, un método de recristalización, cromatografía en columna, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía en gel, cromatografía de afinidad, cromatografía en capa fina preparativa, extracción con un disolvente, y similares.

60 Los compuestos [1] deseados de la presente invención y las sales de los mismos son útiles como antagonistas de vasopresina, agonistas de vasopresina y antagonistas de oxitocina, y se utilizan en forma de una preparación farmacéutica convencional. La preparación se forma utilizando diluyentes o portadores convencionales tales como cargas, agentes espesantes, aglutinantes, agentes humectantes, dispersantes, tensioactivos, lubricantes, y similares. Las preparaciones farmacéuticas se pueden seleccionar entre diferentes formas según las utilidades deseadas, y las formas representativas son comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, capsulas, supositorios, inyectables (soluciones, suspensiones, etc.), y similares. Para formar comprimidos, se utilizan portadores 65 tales como vehículos (p. ej. lactosa, azúcar refinada, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silílico, etc.), aglutinantes (p. ej. agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etc.), dispersantes (p. ej. almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria,

hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidones, lactosa, etc.), inhibidores de la disgregación (p. ej. azúcar refinada, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados, etc.), promotores de la absorción (p. ej. bases de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, etc.), agentes humectantes (p. ej. glicerina, almidones, etc.), adsorbentes (p. ej. almidones, lactosa, 5 caolín, bentonita, silicatos coloidales, etc.), lubricantes (p. ej. talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico, polietilenglicol, etc.) y similares. Además, los comprimidos también pueden estar en forma de comprimidos recubiertos convencionales, tales como comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimidos con recubrimiento de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento pelicular, o comprimidos de doble capa o mult capa. En la preparación de píldoras, los portadores incluyen vehículos (p. ej. glucosa, lactosa, almidones, manteca 10 de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco, etc.), aglutinantes (p. ej. polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol, etc.), disgregantes (p. ej. laminara, agar, etc.), y similares. En la preparación de supositorios, los portadores incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes 15 superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, y similares. Las cápsulas se pueden preparar cargando una mezcla del compuesto de la presente invención y los portadores anteriores en cápsulas de gelatina duras o cápsulas blandas de la 20 manera habitual. En la preparación de inyectables, las soluciones, emulsiones y suspensiones se esterilizan y se hacen preferiblemente isotónicas con la sangre. En la preparación de estas soluciones, emulsiones y suspensiones, se utilizan diluyentes convencionales, tales como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico propoxilado, ésteres de ácidos grasos y polioxietilensorbitán, y similares. En este caso, a las 25 preparaciones farmacéuticas también se les pueden incorporar cloruro de sodio, glucosa, o glicerina en una cantidad suficiente para hacerlas isotónicas, y también se les pueden incorporar solubilizantes, tampones, agentes anestésicos convencionales. Además, a las preparaciones farmacéuticas se les pueden incorporar opcionalmente agentes colorantes, conservantes, perfumes, aromas, agentes edulcorantes, y otros medicamentos, si se requiere.

La cantidad del compuesto deseado de la presente invención que se va a incorporar al antagonista de vasopresina, 25 el agonista de vasopresina o el antagonista de oxitocina no está especificada pero se puede seleccionar de un amplio intervalo, pero usualmente, está preferiblemente en el intervalo de 1 a 70% en peso, más preferiblemente 5 a 50% en peso.

El antagonista de vasopresina, el agonista de vasopresina o el agonista de oxitocina que contiene como ingrediente 30 activo los compuestos [1] de la presente invención o una sal de los mismos se puede administrar mediante cualquier método, y el método adecuado para la administración se puede determinar según las diferentes formas de preparación, la edad, el sexo y otras condiciones del paciente, el grado de severidad de las enfermedades, y similares. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, las soluciones, las suspensiones, las emulsiones, los gránulos y las cápsulas se administran oralmente. Los inyectables se administran intravenosamente solos o junto con un líquido auxiliar convencional 35 (p. ej. soluciones de glucosa, aminoácidos), y adicionalmente se administran opcionalmente solos por la ruta intramuscular, intracutánea, subcutánea, o intraperitoneal, si se requiere. Los supositorios se administran por la ruta intra rectal.

La dosificación del antagonista de vasopresina, el agonista de vasopresina y el antagonista de oxitocina de la 40 presente invención se puede seleccionar según el uso, la edad, el sexo y otras condiciones de los pacientes, el grado de severidad de las enfermedades, y similares, pero está usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,6 a 50 mg de compuesto activo de la presente invención por 1 kg de peso corporal del paciente por día. El compuesto activo está contenido preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg por unidad de dosificación.

45 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle mediante las siguientes Preparaciones de antagonistas de vasopresina, 50 agonistas de vasopresina o antagonistas de oxitocina, los Ejemplos Referencia de los procedimientos para preparar los compuestos de partida que se van a utilizar para preparar los compuestos deseados de la presente invención, y los Ejemplos de los procedimientos para los compuestos deseados, y los Experimentos de las actividades de los compuestos deseados de la presente invención.

55

60

65

ES 2 284 741 T3

Preparación 1

Los comprimidos con recubrimiento pelicular se preparan a partir de siguientes componentes.

Componentes	Cantidad
7-Cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil-metil]-1-[2-metoxi-4-(2-metilfenil)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina	150 g
Avicel (marca registrada de celulosa microcristalina fabricada por Asahi Chemical Industry, Co., Ltd., Japón)	40 g
Almidón de Maíz	30 g
Estearato de magnesio	2g
Hidroxipropilmethylcelulosa	10 g
Polietilenglicol-6000	3 g
Aceite de ricino	40 g
Etanol	40 g

El compuesto activo de la presente invención, Avicel, almidón de maíz y estearato de magnesio se mezclan y amasan y la mezcla se forma en comprimidos utilizando un machacador convencional (R 10 mm) para el recubrimiento con azúcar. Los comprimidos obtenidos de este modo se recubren con un agente de recubrimiento pelicular que consiste en hidroxipropimethylcelulosa, polietilenglicol-6000, aceite de ricino y etanol para producir comprimidos con recubrimiento pelicular.

Preparación 2

Los comprimidos se preparan a partir de los siguientes componentes.

Componentes	Cantidad
7-Cloro-5-{[N-(2-dietilaminoethyl)-N-metil-amino]carbonilmetil}-1-(3,4-dimetoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina	150 g
Ácido cítrico	1,0 g
Lactosa	33,5 g
Fosfato dicálcico	70,0 g
Pullonic F-68	30,0 g
Laurilsulfato de sodio	15,0 g
Polivinilpirrolidona	15,0 g
Polietilenglicol (Carbowax 1500)	4,5 g
Polietilenglicol (Carbowax 6000)	45,0 g

5	Almidón de maíz	30,0 g
10	Estearato de sodio seco	3,0 g
15	Estearato de magnesio seco	3,0 g
20	Etanol	c.s.

Se mezclan el compuesto activo de la presente invención, ácido cítrico, lactosa, fosfato dicálcico, Pullonic F-68 y laurilsulfato de sodio. La mezcla se tamiza con un tamiz del Núm. 60 y se granula con una solución alcohólica que contiene polivinilpirrolidona, Carbowax 1500 y 6000. Si se requiere, se añade a esto un alcohol de manera que la mezcla en polvo se constituye en una masa de tipo pasta. Se añade almidón de maíz a la mezcla y la mezcla se mezcla continuamente para formar partículas uniformes. Las partículas resultantes se hacen pasar a través de un tamiz del Núm. 10 y se pasan a una bandeja y después se secan en un horno a 100°C durante 12 a 14 horas. Las partículas secas se tamizan con un tamiz del Núm. 16 y a esto se le añaden laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio seco, y la mezcla se comprime para dar la forma deseada.

Los comprimidos núcleo preparados de este modo se barnizan y espolvorean con talco con el fin de preservarlos de la humedad. Se aplica una capa de base a los comprimidos núcleo. Con el fin de administrar los comprimidos núcleo oralmente, los comprimidos núcleo se barnizan varias veces. Con el fin de producir la forma redonda y la superficie lisa de los comprimidos, se les aplican capas de base adicionales y recubrimientos con lubricantes. Los comprimidos se recubren adicionalmente con sustancias de recubrimiento colorantes hasta que se obtengan los comprimidos coloreados deseados. Después de secar, los comprimidos recubiertos se pulen para obtener los comprimidos deseados que tienen un brillo uniforme.

30 Preparación 3

Se prepara una preparación inyectable a partir de los siguientes componentes.

35	Componentes	Cantidad
40	7-Cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil-metil]-1-[2-metoxi-4-(2,4-diclorobencilmonio)-benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina	5 g
45	Polietilenglicol (peso molecular; 4000)	0,3 g
50	Cloruro de sodio	0,9 g
55	Monooleato de polioxietilensorbitán	0,4 g
60	Metabisulfito de sodio	0,1 g
	Metilparabeno	0,18 g
	Propilparabeno	0,02 g
	Agua destilada para inyectables	10,0 ml

Los parabenos, el metabisulfito de sodio y el cloruro de sodio anteriores se disuelven en agua destilada de aproximadamente la mitad del volumen de los anteriores agitando a 80°C. La solución obtenida de este modo se enfriá a 40°C, y el compuesto activo de la presente invención y polietilenglicol y monooleato de polioxietilensorbitán anteriores se disuelven en la solución anterior. A la solución se le añade agua destilada para inyectables para ajustar al volumen deseado, y la solución se esteriliza mediante filtración con un filtro de papel apropiado para producir una preparación inyectable.

ES 2 284 741 T3

Ejemplo de Referencia 1

Se disuelve éster metílico de ácido 4-clorometilbenzoico (26,36 g) en 1,2-dimetoxietano (700 ml), y a esto se le añaden agitando polvo de cinc (20,6 g) y dicloruro de bistrifénilfosfina-paladio (5 g) en un baño de hielo. A la mezcla 5 se le añade gota a gota cloruro de o-toluilo (26,5 g), y la mezcla se agita sobre un baño de hielo durante tres horas, y después se agita a temperatura ambiente durante tres días. La materia insoluble se elimina mediante filtración, y el residuo se lava con acetato de etilo. A las aguas madre se les añade una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 0,5 N y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato 10 de magnesio y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; acetato de etilo:n-hexano = 50:1 ~ 10:1), y se recristalizó en tolueno/n-hexano para producir éster metílico de 4-[(2-metilbenzoil)-metil]benzoico (15 g).

Ejemplo de Referencia 2

15 Se suspenden en metanol cloruro de 4-metoxicarbonilbenciltrifénilfosfonio (19,1 g) y metilato de sodio (2,77 g) (20 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se le añade o-clorobenzaldehído (5 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añade a la mezcla metilato de sodio (5,54 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentra, y al residuo se le añade 20 agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 0,5 N y una solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. Al residuo se le añade éter dietílico/n-hexano, y la materia insoluble se elimina mediante filtración. Las aguas madre se concentran, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; n-hexano:acetato de etilo = 30:1). Primero eluye 4-(2-cloroestiril)benzoato de metilo (forma cis) (2,15 g), y después, eluye 4-(2-cloroestiril) 25 benzoato de metilo (forma trans) (1,42 g), y ambos se recogen en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo de Referencia 3

30 Una mezcla de 4-(2-cloroestiril)benzoato de metilo (forma trans) (1,42 g), hidroxi de sodio 5 N (1,6 ml) y metanol (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante tres horas, y se somete a refluo durante dos horas. La mezcla se evapora para eliminar el metanol, y al residuo se le añade agua. La mezcla se acidula con ácido clorhídrico conc., y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir ácido 4-(2-cloroestiril)benzoico (1,36 g) en forma de polvo de color blanco.

Ejemplo de Referencia 4

35 Se someten a refluo ácido 4-bromobenzoico (7,2 g) y cloruro de tionilo (20 ml) durante una hora, y se concentran. Al residuo se le añade tolueno, y la mezcla se concentra. El cloruro de ácido 4-bromobenzoico se añade gota a gota a una mezcla de 2-amino-2-metil-1-propanol (5,1 ml), trietilamina (10 ml) y diclorometano (70 ml) enfriando con 40 hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante cinco horas, y a esto se le añade hielo, y la mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 0,5 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se disuelve en diclorometano (50 ml), y a esto se le añade gota a gota cloruro de 45 tionilo (7,8 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas, se enfriá con hielo, y se alcaliniza con a una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio para producir 2-(4-bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (8,35 g) en forma de aceite incoloro.

P.e. 162-164°C/22 mmHg

Ejemplo de Referencia 5

50 A una solución de 2-(4-bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (1 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añaden gota a gota magnesio (526 mg) y tetrahidrofurano seco (50 ml) a refluo. Se detiene el calentamiento de la mezcla, y a esto se le añade 2-(4-bromofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (4 g) a una velocidad de refluo lenta, durante la cual la mezcla se agita durante 30 minutos, y a esto se le añade después o-tolualdehído (2,16 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita enfriando con hielo durante una hora, y se agita a temperatura ambiente durante dos horas, y la reacción se sofoca añadiéndole una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; n-hexano:acetato de etilo = 4 - 2:1) para producir 2-[4-[1-(2-metilfenil)-1-hidroximetil]-fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (3,07 g) en forma de polvo de color blanco.

65 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (6H, s), 2,24 (3H, s), 3,04 (1H, d, J=4 Hz), 4,08 (1H, s), 5,99 (1H, d, J=4 Hz), 7,03-7,05 (6H, m), 7,76-7,94 (2H, m).

ES 2 284 741 T3

Ejemplo de Referencia 6

La 2-[4-[1-(2-metilfenil)-1-hidroximetil]fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (3,0 g), dióxido de manganeso (20 g) y diclorometano (50 ml) se mezclan a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante dos horas, y se somete a reflujo durante tres horas. La materia insoluble se elimina mediante filtración a través de celite, y se lava con cloroformo, y las aguas madre se concentran para producir 2-[4-(2-metilbenzoil)fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (2,86 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (6H, s), 2,33 (3H, s), 4,14 (2H, s), 7,12-7,54 (4H, m), 7,76-7,92 (2H, m), 7,95-8,14 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 7

La 2-[4-(2-Metilbenzoil)fenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (2,86 g) y ácido clorhídrico 4,5 M (150 ml) se someten a reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfriá a la temperatura ambiente, y a esto se le añade agua. Los precipitados se recogen mediante nitración para producir ácido 4-(2-metilbenzoil)benzoico (2,23 g) en forma de polvo de color blanco.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,37 (3H, s), 7,19-7,58 (4H, m), 7,80 8,03 (2H, m), 8,10-8,35 (2H, m), 10,4 (1H, s ancho).

Ejemplo de Referencia 8

A una solución de éster metílico de ácido 3-metoxi-4-trifluoromethylsulfoniloxibenzoico (5 g) en tolueno (200 ml) se le añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,9 g) en atmósfera de argón, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante cinco minutos. A la mezcla se le añaden ácido (2-metilfenil)bórico (3,2 g), cloruro de litio (1,01 g) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (11,9 ml), y la mezcla se agita a 100°C durante dos horas. A la mezcla se le añade agua, y la mezcla se filtra a través de celite para eliminar el paladio. El producto filtrado se extrae con éter dietílico, y la capa etérica se lava con agua, se seca, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; n-hexano → acetato de etilo:n-hexano = 1:10) para producir éster metílico de ácido 3-metoxi-4-(2-metilfenil)benzoico (4,07 g) en forma de aceite.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,12 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,02-7,48 (5H, m), 7,63 (1H, d, J=1,51 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,5 Hz, 7,74 Hz).

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 8 para producir los compuestos de Ejemplos 22, 23 y 35-64 como se menciona más abajo.

Ejemplo de Referencia 9

Se disuelve 2-(4-fenil-2-metoxifenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (3,00 g) en tetrahidrofurano (30 ml) en atmósfera de argón, y la mezcla se agita enfriando sobre un baño de hielo. A la mezcla se le añade gota a gota gradualmente una solución aproximadamente 2 M de bromuro de 1-n-propilmagnesio in tetrahidrofurano (8,0 ml) a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla se templá a la temperatura ambiente, y se agita durante 16 horas. La solución de reacción se agita enfriando sobre un baño de hielo, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla se templá a temperatura ambiente, y se recoge la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (30 ml x 2), y el extracto se combina con la capa orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml x 2), se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora para eliminar el disolvente. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; diclorometano:n-hexano = 1:2 → 1:1), y se evapora para eliminar el disolvente para producir 2-(4-fenil-2-n-propilfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (2,81 g) en forma de un aceite viscoso transparente incoloro.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,98 (3H, t, J=11,3 Hz), 1,39 (6H, s), 1,52-1,77 (2H, m), 2,99 (2H, dd, J=7,5Hz, J=9,5 Hz), 4,08 (2H, s), 7,30-7,51 (5H, m), 7,52-7,63 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=6,5 Hz).

Ejemplo de Referencia 10

A una mezcla de ácido clorhídrico conc. (30 ml) y ácido acético glacial (10 ml) se le añade 2-(4-fenil-2-n-propilfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (2,70 g), y la mezcla se somete a reflujo durante tres días (nueve horas x 3). La solución de reacción se concentra hasta aproximadamente la mitad del volumen de la misma a presión reducida, y se enfriá sobre un baño de hielo. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración, y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; diclorometano → diclorometano:metanol = 50:1). Las fracciones deseadas se combinan, se evaporan para eliminar el disolvente, y el residuo cristalino se recristaliza en n-hexano para producir ácido 4-fenil-2-n-propilbenzoico (1,67 g) en forma de agujas incoloras.

P.f. 107,5-108,5°C.

ES 2 284 741 T3

Ejemplo de Referencia 11

A una solución de 2-(4-bromo-2-metilfenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina (5 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) se le añade gota a gota una solución 1,6 M de n-butil litio en n-hexano (14,0 ml) a -70°C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos, y a esto se le añade gota a gota ciclohexanona (2,1 ml), y la mezcla se agita durante una hora. A la mezcla se le añade agua, y la mezcla se evapora para eliminar el tetrahidrofurano, y después se extrae con éter dietílico. La capa de éter dietílico se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se evapora para eliminar el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; diclorometano:metanol =100:1 → 60:1), se recristaliza en acetona/n-hexano para producir 2-[4-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-2-metilfenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (4,29 g) en forma de polvo de color blanco.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,98 (11H, m), 1,38 (6H, s), 2,57 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,19-7,45 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=8,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 12

A una solución de 2-[4-(1-hidroxi-1-ciclohexil)-2-metilfenil]-4,4-dimetil-2-oxazolina (4,29 g) en ácido acético (40 ml) se le añade ácido clorhídrico al 10% (20 ml), y la mezcla se somete a reflujo durante dos días. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración, se lavan con agua, y se secan para producir ácido 4-ciclohexenil-2-metilbenzoico (2,61 g) en forma de polvo de color blanco.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55-1,93 (4H, m), 2,13-2,31 y 2,32-2,56 (cada uno 2H, cada uno m), 2,66 (3H, s), 6,17-6,34 (1H, m), 7,15-7,42 (2H, m), 7,90-8,18 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 13

A una solución de ácido 4-ciclohexenil-2-metilbenzoico (2,61 g) en etanol (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) se le añade paladio-carbono al 5% (0,4 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente a presión atmosférica de gas hidrógeno durante 30 minutos. El paladio-carbono se elimina mediante filtración a través de celite, y el producto filtrado se evapora para eliminar el disolvente. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración, se cristalizan en acetona/n-hexano, y se lavan para producir ácido 4-ciclohexil-2-metilbenzoico (2,27 g) en forma de polvo de color blanco.

P.f. 129-130°C

Ejemplo de Referencia 14

Se disuelven 4-fenilpiperidina (0,5 g), p-fluorobenzonitrilo (0,37 g) y carbonato de potasio (0,78 g) en N-metilpiperidona (5 ml), y la mezcla se agita a 120°C durante cinco horas. A la solución de reacción se le añade acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade metanol, y los cristales insolubles se recogen mediante filtración, se secan a presión reducida para producir 4-fenil-1-(4-cianofenil)piperidina (0,39 g) en forma de agujas de color blanco.

P.f. 167-169°C

Ejemplo de Referencia 15

A 4-fenil-1-(4-cianofenil)piperidina (0,39 g) se le añaden ácido acético (10 ml) y ácido clorhídrico conc. (10 ml), y la mezcla se somete a reflujo durante cinco horas. La solución de reacción se concentra, y al residuo se le añade éter dietílico/metanol. Los cristales insolubles se recogen mediante filtración, y se secan a presión reducida para producir 4-fenil-1-(4-carboxifenil)piperidina (0,39 g) en forma de polvo de color blanco.

P.f. 257-259°C (descomp.)

Ejemplo de Referencia-16

Se disuelve homopiperazina (100 g) en etanol (500 ml), y a esto se le añade gota a gota gradualmente yoduro de etilo (19,8 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y la materia insoluble se elimina mediante filtración. El producto filtrado se evapora para eliminar el disolvente. Se realiza la purificación mediante destilación para producir 1-etilhomopiperazina (50 g) en forma de aceite incoloro.

P.e. 86-88°C/37 mmHg.

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,68-1,93 (2H, m), 2,54 (2H, q, J=7,2 Hz), 2,63-2,76 (7H, m), 2,87-3,01 (2H, m).

ES 2 284 741 T3

Ejemplo de Referencia 17

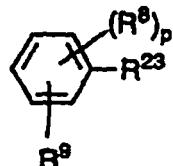
A una solución de 4-fenil-2-cloro-1-trifluorometilsulfoniloxibenceno (35 g) en dimetil-formamida (300 ml) se le añaden acetato de paladio (1,17 g), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (4,29 g), etanol (91,5 ml) y trietilamina (29,0 ml) en atmósfera de monóxido de carbono, y la mezcla se calienta agitando a 80-90°C durante 6 horas. A la solución de reacción se le añade agua, y se añade adicionalmente una pequeña cantidad de n-hexano. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; n-hexano → acetato de etilo:n-hexano =1:100) para producir 4-fenil-2-clorobenzoato de etilo (20,9 g) en forma de aceite incoloro.

10

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,28-7,78 y 7,85-8,18 (todos 8H, m).

15

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 17 para producir los siguientes compuestos.



Ejemplo de Referencia 18

Estructura:

30 R⁹:



35 p: 1

R⁸: 2-Cl

40 R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de Color Pardo

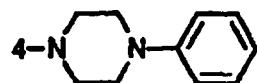
45

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 19

Estructura:

50 R⁹:



55 p: 1

R⁸: 2-Cl

60 R²³: -COOCH₃

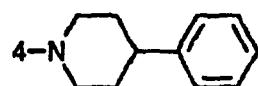
Forma cristalina: Aceite de Color Pardo

65

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 20

Estructura:

R⁹:

p: 1

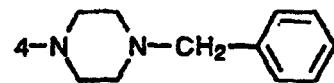
R⁸: 2-ClR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 21

Estructura:

R⁹:

p: 1

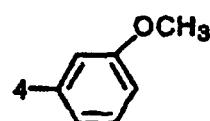
R⁸: 2-ClR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de color amarillo

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 22

Estructura:

R⁹:

p: 1

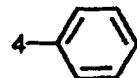
R⁸: 2-CH₃R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 23

5 Estructura:

R⁹:

10 p: 1

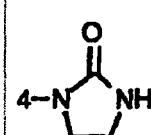
R⁸: 2-NO₂15 R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite viscoso de color amarillo

20 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 24

25 Estructura:

R⁹:

30 p: 1

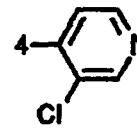
R⁸: 2-Cl35 R²³: -COOCH₃

40 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 25

Estructura:

50 R⁹:

55 p: 1

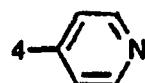
R⁸: 2-CH₃60 R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Sólido de color amarillo pálido

65 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 26

Estructura:

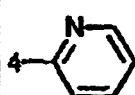
 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: 2\text{-CH}_3$ $R^{23}: -\text{COOCH}_3$

Forma cristalina: Aceite de color amarillo pálido

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 27

Estructura:

 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: \text{H}$ $R^{23}: -\text{COOCH}_3$

Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

P.f. 96-98 °C

Forma: Libre

50

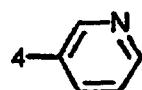
55

60

65

Ejemplo de Referencia 28

5 Estructura:

R⁹:

10 p: 1

R⁸: H15 R²³: -COOCH₃

20 Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

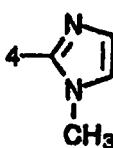
25 Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

P.f. 100-102 °C

25 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 29

30 Estructura:

R⁹:

40 p: 1

R⁸: H45 R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Polvo de color pardo claro

Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

50 P.f. 126-128 °C

55 Forma: Libre

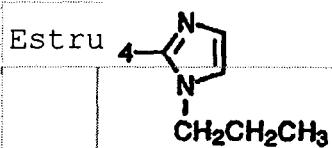
55

60

65

Ejemplo de Referencia 30

Estru



p: 1

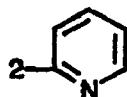
R⁸: HR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de color pardo

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 31

Estructura:

R⁹:

p: 1

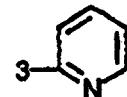
R⁸: HR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de color pardo pálido

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 32

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: HR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de color amarillo pálido

Forma: Libre

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

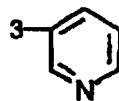
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 33

Estructura:

R⁹:

p: 1

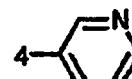
R⁸: HR²³: -COOCH₃

20 Forma cristalina: Aceite de color amarillo pálido

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 34

Estructura:

R⁹:

p: 1

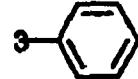
R⁸: 2-CH₃R²³: -COOCH₃

40 Forma cristalina: Aceite de color pardo

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 35

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: HR²³: -COOCH₃

60 Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

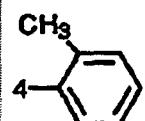
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 36

Estructura:

R⁹:

p: 1

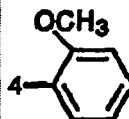
R⁸: 2-OCH₃R²³: -COOCH₃

10 Forma cristalina: Aceite de color ligeramente amarillo

15 Forma: Libre

20 Ejemplo de Referencia 37

25 Estructura:

R⁹:

30 p: 1

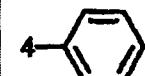
R⁸: 2-OCH₃35 R²³: -COOCH₃

40 Forma cristalina: Aceite incoloro

45 Forma: Libre

50 Ejemplo de Referencia 38

55 Estructura:

R⁹:

60 p: 1

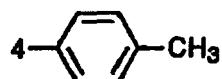
R⁸: 2-OCH₃65 R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 39

Estructura:

R⁹:

p: 2

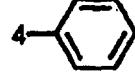
R⁸: 3,5-di-OCH₃R²³: -COOCH₃

20 Forma cristalina: Prismas incoloros

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 40

Estructura:

R⁹:

p: 1

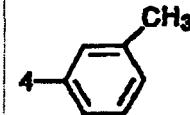
R⁸: 3-OCH₃R²³: -COOCH₃

40 Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 41

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: HR²³: -COOCH₃

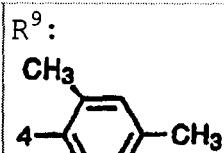
60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 42

Estructura:



p: 1

R⁸: 2-OCH₃R²³: -COOCH₃

10

15

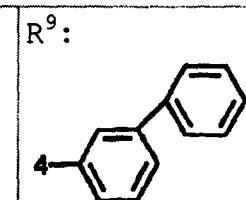
20

Forma cristalina: Aceite incoloro

25

Ejemplo de Referencia 43

Estructura:



p: 1

R⁸: HR²³: -CO₂C₂H₅

30

35

40

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45

Forma: Libre

50

55

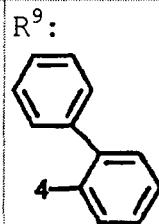
60

65

5

Ejemplo de Referencia 44

Estructura:



p: 1

R⁸: HR²³: -CO₂C₂H₅

Forma cristalina: Aceite incoloro

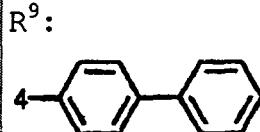
25

Forma: Libre

30

Ejemplo de Referencia 45

Estructura:



p: 1

R⁸: HR²³: -CO₂C₂H₅

45

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

50

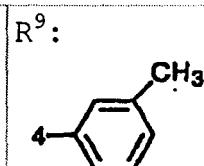
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 46

Estructura:



15 p: 1

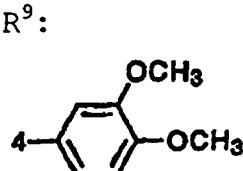
R⁸: 2-CH₃20 R²³: -CO₂CH₃

Forma cristalina: Aceite de color ligeramente amarillo

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 47

Estructura:



35 p: 1

R⁸: 2-OCH₃40 R²³: -CO₂CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45 Forma: Libre

50

55

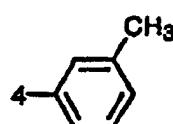
60

65

5

Ejemplo de Referencia 48

Estructura:

R⁹:

10

15

p: 1

R⁸: 2-OCH₃

20

R²³: -CO₂CH₃

25

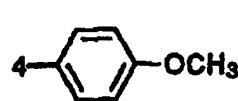
Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

30

Ejemplo de Referencia 49

Estructura:

R⁹:

35

p: 1

R⁸: 2-CH₃

40

R²³: -CO₂CH₃

45

Forma cristalina: Polvo de color blanco

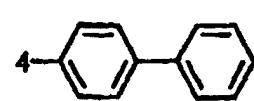
50

Forma: Libre

55

Ejemplo de Referencia 50

Estructura:

R⁹:

55

p: 1

R⁸: 2-CH₃

60

R²³: -CO₂CH₃

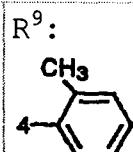
65

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 51

Estructura:



15 p: 1

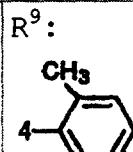
R⁸: 3-OCH₃20 R²³: -CO₂CH₃

Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 52

Estructura:



35 p: 2

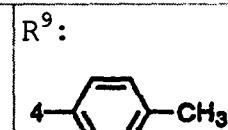
R⁸: 3,5-di-OCH₃40 R²³: CO₂CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 53

50 Estructura:



60 p: 1

R⁸: 2-OCH₃R²³: -CO₂CH₃

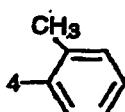
65 Forma cristalina: Prismas incoloros

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 54

Estructura:

 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: 2\text{-CH}_3$ $R^{23}: -\text{CO}_2\text{CH}_3$

15

20

25

Forma cristalina: Aceite incoloro

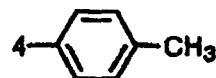
25

Forma: Libre

30

Ejemplo de Referencia 55

Estructura:

 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: \text{H}$ $R^{23}: -\text{CO}_2\text{CH}_3$

35

40

Forma cristalina: Polvo de color blanco

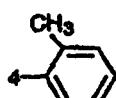
45

Forma: Libre

50

Ejemplo de Referencia 56

Estructura:

 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: \text{H}$ $R^{23}: -\text{CO}_2\text{CH}_3$

55

60

Forma cristalina: Polvo de color blanco

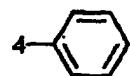
65

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 57**Estructura:**

10

R⁹:

15

p: 1

R⁸: 2-CH₃

20

R²³: -CO₂CH₃

25

Forma cristalina: Prismas incoloros

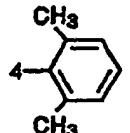
30

Forma: Libre

35

Ejemplo de Referencia 58

40

Estructura:R⁹:

35

p: 1

R⁸: 2-OCH₃

40

R²³: -CO₂CH₃

45

Forma cristalina: Aceite incoloro

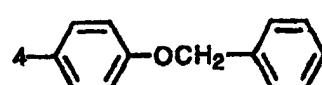
50

Forma: Libre

55

Ejemplo de Referencia 59

60

Estructura:R⁹:

55

p: 1

R⁸: 2-CH₃

60

R²³: -CO₂CH₃

65

Forma cristalina: Polvo de color blanco**Forma:** Libre

5

Ejemplo de Referencia 60

Estructura:

R⁹:

10

p: 1

R⁸: 2-CH₃

15

R²³: -CO₂CH₃

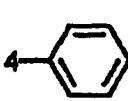
20

Forma cristalina: Polvo de color ligeramente amarillo

25

Ejemplo de Referencia 61

Estructura:

R⁹:

30

p: 1

R⁸: 2-Cl

35

R²³: -CO₂C₂H₅

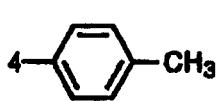
40

Forma cristalina: Aceite incoloro

45

Ejemplo de Referencia 62

Estructura:

R⁹:

50

p: 1

R⁸: 2-CH₃

55

R²³: -CO₂CH₃

60

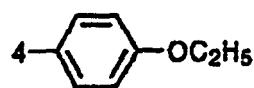
Forma cristalina: Polvo de color ligeramente amarillo

65

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 63

10 Estructura:

R⁹:

15 p: 1

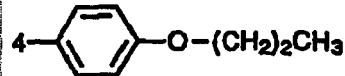
R⁸: 2-CN₃20 R²³: -CO₂CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 64

Estructura:

R⁹:

30 p: 1

R⁸: 2-CH₃35 R²³: -CO₂CH₃

40 Forma cristalina: Polvo de color blanco

45 Forma: Libre

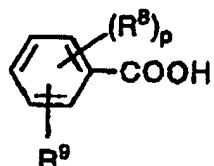
50 Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, 7, 10 o 12 para producir los siguientes compuestos.

55

60

65

5

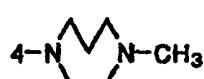


10

15 Ejemplo de Referencia 65

Estructura:

20

 $\text{R}^9:$ 

25

 p: 1 $\text{R}^8: 2-\text{Cl}$

30

Forma cristalina: Polvo de color blanco

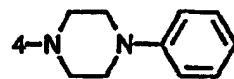
35

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 66

40

Estructura:

 $\text{R}^9:$  p: 1 $\text{R}^8: 2-\text{Cl}$

45

Forma cristalina: Polvo de color amarillo

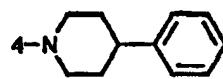
50

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 67

55

Estructura:

 $\text{R}^9:$  p: 1 $\text{R}^8: 2-\text{Cl}$

60

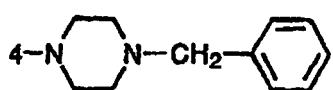
Forma cristalina: Polvo de color blanco

65

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 68

Estructura:

R⁹:

p: 1

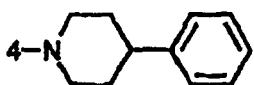
R⁸: 2-Cl

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

20 Ejemplo de Referencia 69

Estructura:

R⁹:p: 1 R⁸: H

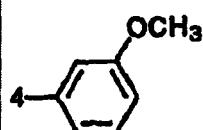
35 Forma cristalina: Polvo de color blanco

P.f. 257-259°C (descomp.)

40 Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 70

Estructura:

R⁹:

50 p: 1

R⁸: 2-CH₃

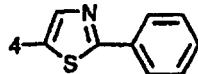
55 Forma cristalina: Polvo de color blanco

60 Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 71

Estructura:

R⁹:

10

p: 1

R⁸: H

15

Forma cristalina: Polvo de color pardo

20

P.f. 233-235 °C

25

Ejemplo de Referencia 72

Estructura:

R⁹:

30

p: 1

R⁸: 2-C₂H₅

35

Forma cristalina: Placas incoloras

40

Disolvente de recristalización: n-Hexano/cloroformo

45

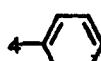
P.f. 164-165 °C

Forma: Libre

45

Ejemplo de Referencia 73

Estructura:

R⁹:

50

p: 1

R⁸: 2-n-C₃H₇

55

Forma cristalina: Agujas incoloras

60

Disolvente de recristalización: n-Hexano

65

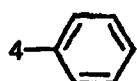
P.f. 107,5-108,5 °C

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 74

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-NO₂

Forma cristalina: Polvo de color pardo-rojo

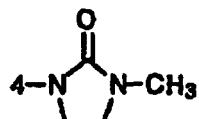
P.f. 199-201°C

Forma: Libre

25

Ejemplo de Referencia 75

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-Cl

40

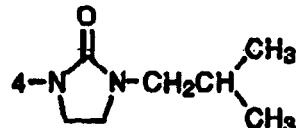
Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

45

Ejemplo de Referencia 76

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-Cl

60

Forma cristalina: Polvo de color blanco

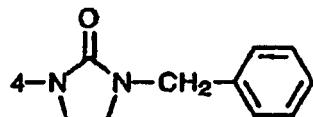
Forma: Libre

65

5 Ejemplo de Referencia 77

Estructura:

10 R⁹:



15 p: 1

R⁸: 2-Cl

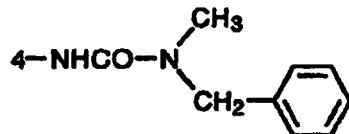
20 Forma cristalina: Polvo de color ligeramente rojo

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 78

Estructura:

30 R⁹:



35 p: 1

R⁸: H

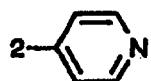
40 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 79

Estructura:

50 R⁹:



55 p: 1

R⁸: H

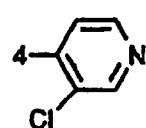
60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 80

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

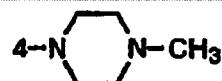
65

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Hidrocloruro

Ejemplo de Referencia 81

Estructura:



p: 1

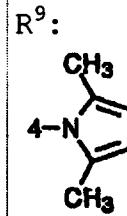
R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color pardo

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 82

Estructura:



p: 1

R⁸: 2-OCH₃

Forma cristalina: Polvo de color pardo claro

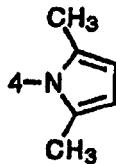
Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

P.f. 133-135 °C

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 83

Estructura:

	R ⁹ :	
10		
15	p: 1	R ⁸ : 3-OCH ₃

20 Forma cristalina: Polvo de color pardo

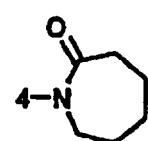
Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

25 P.f. 126-128 °C

Forma: Libre

30 Ejemplo de Referencia 84

Estructura:

	R ⁹ :	
35		
40	p: 1	R ⁸ : H

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

50 P.f. 198-201 °C

Forma: Libre

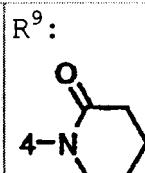
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 85

Estructura:



p: 1

R⁸: H

20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

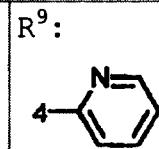
Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

25 P.f. 236-239 °C

Forma: Libre

30 Ejemplo de Referencia 86

Estructura:



p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Agujas de color blanco

45 Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

P.f. 287-260 °C

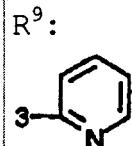
50 Forma: Libre

55

60

65

5

Ejemplo de Referencia 87**Estructura:**

p: 1

R⁸: H

10

15

20

25

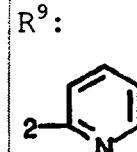
30

35

40

45

50

Forma cristalina: Polvo de color pardo claro**Disolvente de recristalización:** Metanol/éter dietílico**P.f.** 201-203°C**Forma:** Libre**Ejemplo de Referencia 88****Estructura:**

p: 1

R⁸: H**Forma cristalina:** Polvo de color blanco**Disolvente de recristalización:** Metanol/éter dietílico**P.f.** 230°C (descomp.)**Forma:** Hidrocloruro

55

60

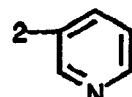
65

5

Ejemplo de Referencia 89

Estructura:

10

R⁹:

15

p: 1

R⁸: H

20

Forma cristalina: Polvo de color blanco

25

Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

25

P.f. 206-207°C

30

Forma: Hidrocloruro

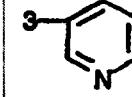
30

Ejemplo de Referencia 90

35

Estructura:

35

R⁹:

40

p: 1

R⁸: H

45

Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

50

Disolvente de recristalización: Etanol/éter dietílico

50

P.f. 266-269°C

55

Forma: Hidrocloruro

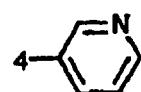
60

65

5

Ejemplo de Referencia 91

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

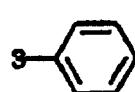
Disolvente de recristalización: Metanol

P.f. 276-279°C

Forma: Hidrocloruro

Ejemplo de Referencia 92

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

P.f. 161-163°C

Forma: Libre

50

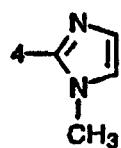
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 93

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: H

20 Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

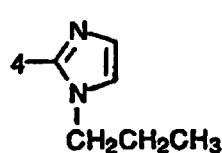
Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

25 P.f. 250-251°C

Forma: Libre

30 Ejemplo de Referencia 94

Estructura:

R⁹:

p: 1

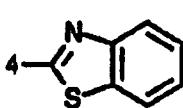
R⁸: H

45 Forma cristalina: Amorfa de color amarillo

Forma: Libre

50 Ejemplo de Referencia 95

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: H

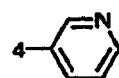
60 Forma cristalina: Agujas de color blanco

65 Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 96

Estructura:

R⁹:

10

p: 1

R⁸: H

15

Forma cristalina: Agujas de color amarillo pálido

20

Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

P.f. 309-311 °C

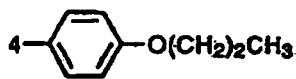
25

Forma: Hidrocloruro

30

Ejemplo de Referencia 97

Estructura:

R⁹:

35

p: 1

R⁸: 2-CH₃

40

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

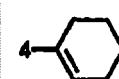
P.f. 198-200 °C

50

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 98

Estructura:

R⁹:

55

p: 1

R⁸: 2-CH₃

60

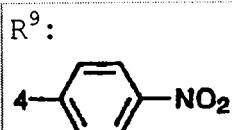
Forma cristalina: Polvo de color blanco

65

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 99

Estructura:

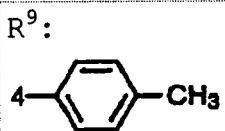
R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

20 Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 100

Estructura:

R⁸: 2-CH₃

35 Forma cristalina: Polvo de color blanco

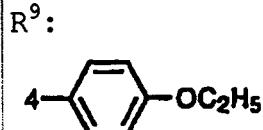
40 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 208 °C

45 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 101

Estructura:

R⁸: 2-CH₃

60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

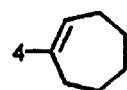
65 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 234-236 °C

65 Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 102

Estructura:

10 R⁹:

15 p: 1

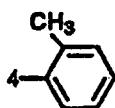
R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

20 Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 103

Estructura:

30 R⁹:

35 p: 1

R⁸: 2-OCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

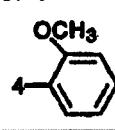
40 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 132-133°C

45 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 104

50 Estructura:

55 R⁹:

p: 1

R⁸: 2-OCH₃

60 Forma cristalina: Prismas incoloros

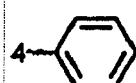
65 Disolvente de recristalización: Acetato de etilo

P.f. 153-154°C

65 Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 105

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-OCH₃

Forma cristalina: Prismas incoloros

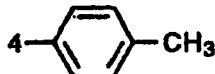
Disolvente de recristalización: Acetato de etilo

P.f. 118-119 °C

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 106

30 Estructura:

R⁹:

35 p: 2

R⁸: 3,5-di-OCH₃

40 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

45 P.f. 239-240 °C

Forma: Libre

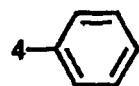
50

55

60

65

5

Ejemplo de Referencia 107**Estructura:**R⁹:

p: 1

R⁸: 3-OCH₃**Forma cristalina:** Polvo de color blanco

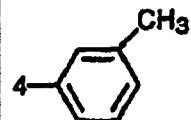
20

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

25

P.f. 179-182 °C**Forma:** Libre

30

Ejemplo de Referencia 108**Estructura:**R⁹:

p: 1

R⁸: H**Forma cristalina:** Polvo de color blanco

45

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

50

P.f. 194-197 °C**Forma:** Libre

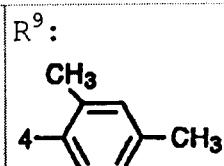
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 109

Estructura:



15 p: 1

R⁸: 2-OCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

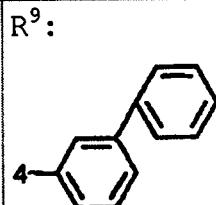
20 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

25 P.f. 149-150 °C

Forma: Libre

30 Ejemplo de Referencia 110

Estructura:



40 p: 1

R⁸: H

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Etanol/éter dietílico

50 P.f. 202-204 °C

Forma: Libre

55

60

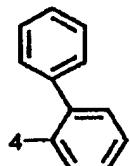
65

5

Ejemplo de Referencia 111

Estructura:

10

 $R^9:$ 

15

 $p: 1$ $R^8: H$

20

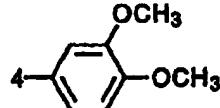
Forma cristalina: Polvo de color blanco

25

Ejemplo de Referencia 112

Estructura:

30

 $R^9:$ 

35

 $p: 1$ $R^8: 2\text{-OCH}_3$

40

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 134-135°C

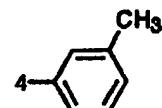
50

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 113

Estructura:

55

 $R^9:$ 

60

 $p: 1$ $R^8: 2\text{-OCH}_3$

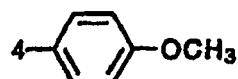
65

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 114

Estructura:

R⁹:

p: 1

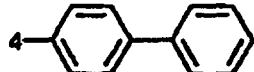
R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

20 Ejemplo de Referencia 115

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

35 Forma cristalina: Polvo de color blanco

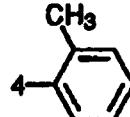
Disolvente de recristalización: Etanol/éter dietílico

40 P.f. 262-265 °C

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 116

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 3-OCH₃

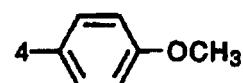
60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 117

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 3-OCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

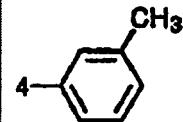
Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 146-147°C

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 118

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 132-133°C

Forma: Libre

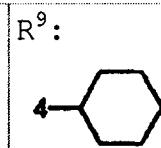
55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 119

Estructura:



15 p: 1

R⁸: 2-CH₃

20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

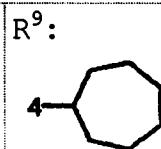
25 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 129-130 °C

25 Forma: Libre

30 Ejemplo de Referencia 120

Estructura:



40 p: 1

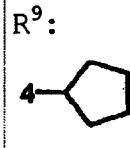
R⁸: 2-CH₃

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

50 Ejemplo de Referencia 121

Estructura:



60 p: 1

R⁸: 2-CH₃

65 Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

Forma: Libre

5

10

15

20

25

30

35

40

45

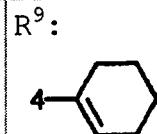
50

55

60

65

5

Ejemplo de Referencia 122**Estructura:**

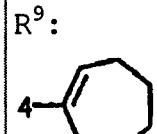
p: 1

R⁸: H**Forma cristalina:** Polvo de color blanco

20

Forma: Libre

25

Ejemplo de Referencia 123**Estructura:**

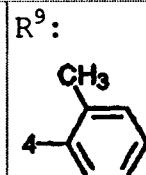
p: 1

R⁸: H**Forma cristalina:** Polvo de color blanco

40

Forma: Libre

45

Ejemplo de Referencia 124**Estructura:**

p: 2

R⁸: 3,5-di-OCH₃

55

Forma cristalina: Polvo de color blanco

60

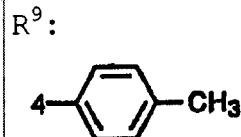
Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano**P.f.** 231-232 °C

65

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 125

10 Estructura:



15 p: 1

R⁸: 2-OCH₃

20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

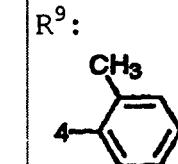
25 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 159-160 °C

30 Forma: Libre

35 Ejemplo de Referencia 126

40 Estructura:



45 p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

60 Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 117-118 °C

55 Forma: Libre

55

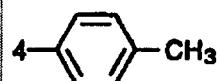
60

65

5

Ejemplo de Referencia 127

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

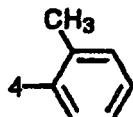
Disolvente de recristalización: Etanol/éter dietílico

P.f. 246-248°C

Forma: Libre.

Ejemplo de Referencia 128

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Prismas incoloros

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 185-187°C

Forma: Libre

55

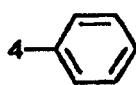
60

65

5

Ejemplo de Referencia 129

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

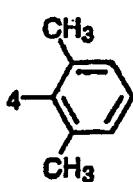
20

Forma: Libre

25

Ejemplo de Referencia 130

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-OCH₃

40

Forma cristalina: Polvo de color blanco

45

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

P.f. 145-148 °C

50

55

60

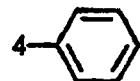
65

Ejemplo de Referencia 131

5

Estructura:

10

 $R^9:$  $p: 1$ $R^8: 2\text{-Cl}$

15

Forma cristalina: Polvo de color blanco

20

Disolvente de recristalización: Acetona/n-hexano

25

P.f. 164 °C

Forma: Libre

30

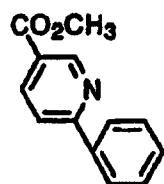
Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 17 para producir los siguientes compuestos.

Ejemplo de Referencia 132

35

Estructura:

40



45

Forma cristalina: Agujas de color blanco

50

RMN H¹ (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,97 (3H, s), 7,48-7,62 (3H, m), 7,81 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=0,8$ Hz), 7,98-8,17 (2H, m), 8,34 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=2,2$ Hz), 928 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, $J=0,8$ Hz)

55

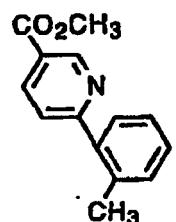
Forma: Libre

60

65

5 Ejemplo de Referencia 133

Estructura:



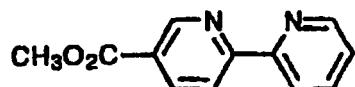
20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

25 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,38 (3H, s), 3,98 (3H, s), 7,19-7,50 (4H, m), 7,50 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=0,8 Hz), 8,35 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=2,0 Hz), 9,30 (1H; dd, J=2,0 Hz, J=0,8 Hz)

30 Forma: Libre

35 Ejemplo de Referencia 134

Estructura:



45 Forma cristalina: Polvo de color pardo claro

Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

50 P.f. 110-111 °C

Forma: Libre

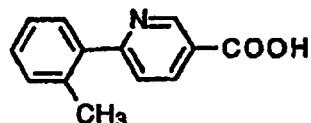
55 Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, 7, 10 o 12 para producir los siguientes compuestos.

5

Ejemplo de Referencia 135

Estructura:

10



15

Forma cristalina: Agujas incoloras

20

P.f. 191-192 °C

25

Forma: Libre

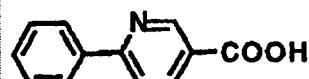
25

Ejemplo de Referencia 136

30

Estructura:

30



35

Forma cristalina: Agujas incoloras

40

P.f. 228-230 °C

40

Forma: Libre

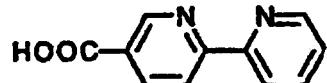
45

Ejemplo de Referencia 137

50

Estructura:

50



55

Forma cristalina: Agujas de color pardo pálido

55

Disolvente de recristalización: Metanol/éter dietílico

60

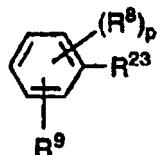
P.f. 253-255 °C

60

Forma: Hidrocloruro

65

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 17 para producir los siguientes compuestos.



10 Ejemplo de Referencia 138

15 Estructura:

R ⁹ :		
p: 1		R ⁸ : H
R ²³ : -CO ₂ C ₂ H ₅		

20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

25 RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6,80-6,95 (1H, m), 7,20-7,35 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,98-8,16 (4H, m), 8,45-8,60 (2H, m), 1,34 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,33 (2H, q, J=72 Hz)

35 Ejemplo de Referencia 139

40 Estructura:

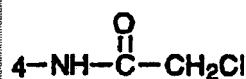
R ⁹ :		
p: 1		R ⁸ : H
R ²³ : -CO ₂ C ₂ H ₅		

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

50 RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 4,33 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,10-7,20 (1H, m), 7,50-7,58 (1H, m), 7,95-8,15 (4H, m), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, s)

5 Ejemplo de Referencia 140

Estructura:

10 R⁹:

15 p: 1

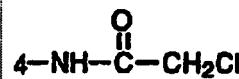
R⁸: H20 R²³: -CO₂C₂H₅

Forma cristalina: Polvo de color blanco

25 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (3H, t, J=7,2 Hz), 4,21 (2H, s), 4,37 (2H, q, J=7,2 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 8,00-8,11 (2H, m), 8,42 (1H, s ancho)

30 Ejemplo de Referencia 141

Estructura:

35 R⁹:

40 p: 1

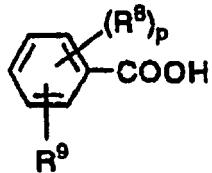
R⁸: 2-CH₃R²³: -CO₂CH₃

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

50 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,61 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,20 (2H, s), 7,40-7,55 (2H, m), 7,90-8,01 (1H, m), 8,30 (1H, s ancho)

55 Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, 7, 10 o 12 para producir los siguientes compuestos.

5



10

Ejemplo de Referencia 142

15

Estructura:

20

R⁹:

25

p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

30

RMN H¹ (200 MHz. DMSO-d₆) δ ppm: 7,40-7,55 (1H, m), 7,85-8,03 (2H, m), 8,03-8,25 (4H, m), 8,85-9,00 (2H, m), 12,4-14,1 (1H, s ancho)

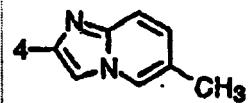
35

Ejemplo de Referencia 143

35

Estructura:

40

R⁹:

45

p: 1

R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

50

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,41 (3H, s), 7,75-7,95 (2H, m), 7,95-8,25 (4H, m), 8,70 (1H, s), 8,85 (1H, s), 12,6-13,6 (1H, s ancho)

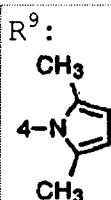
55

60

65

Ejemplo de Referencia 144

Estructura:



p: 1

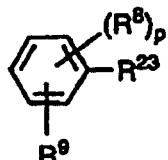
R⁸: H

Forma cristalina: Polvo de color pardo claro

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,07 (6H, s), 5,94 (2H, s). 7,30-7,40 (2H, m), 8,20-8,30 (2H, m), 10,7-12,1 (1H, s ancho)

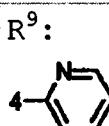
Los datos del análisis de RMN de los compuestos de los Ejemplos de Referencia anteriores son los siguientes.

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 17 para producir los siguientes compuestos.



Ejemplo de Referencia 145

Estructura:



p: 1

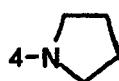
R⁸: 2-CH₃R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite de color amarillo pálido

Forma: Libre

5 Ejemplo de Referencia 146

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-ClR²³: -COOCH₃

20 Forma cristalina: Prismas de color amarillo

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 147

Estructura:



p: 1

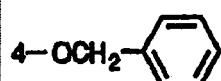
R⁸: 2-ClR²³: -COOCH₃

30 Forma cristalina: Agujas de color amarillo

40 Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 148

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃R²³: -COOCH₃

50 Forma cristalina: Aceite viscoso incoloro

60 Forma: Libre

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5 Ejemplo de Referencia 149

Estructura:

	R ⁹ : 4-OH	
10	p: 1	R ⁸ : 2-CH ₃
15	R ²³ : -COOCH ₃	

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: n-Hexano/acetato de etilo

P.f. 97-98,5 °C

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 150

Estructura:

	R ⁹ : 4-OCH(CH ₃) ₂	
30	p: 1	R ⁸ : 2-CH ₃
35	R ²³ : -COOCH ₃	

Forma cristalina: Aceite viscoso incoloro

40 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 151

45 Estructura:

	R ⁹ : 4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	
50	p: 1	R ⁸ : 2-CH ₃
	R ²³ : -COOCH ₃	

55 Forma cristalina: Aceite viscoso incoloro

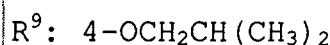
Forma: Libre

60

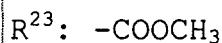
65

5 Ejemplo de Referencia 152

Estructura:



$p: 1$	$R^8: 2-\text{CH}_3$
--------	----------------------

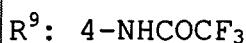


Forma cristalina: Aceite viscoso incoloro

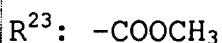
20 Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 153

Estructura:



$p: 1$	$R^8: 2-\text{Cl}$
--------	--------------------

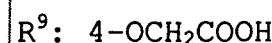


30 Forma cristalina: Polvo de color blanco

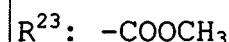
35 Forma: Libre

40 Ejemplo de Referencia 154

Estructura:



$p: 1$	$R^8: 2-\text{CH}_3$
--------	----------------------



45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

50 Disolvente de recristalización: Diclorometano/n-hexano

55 Forma: Libre

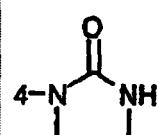
60

65

5

Ejemplo de Referencia 156

Estructura:

R⁹:

p:1

R⁸: 2-ClR²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Polvo de color amarillo

25

Disolvente de recristalización: Acetato de etilo/n-hexano

P.f. 118-123°C

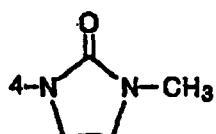
30

Forma: Libre

35

Ejemplo de Referencia 157

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 3-OCH₃R²³: -COOCH₃

50

Forma cristalina: Polvo de color blanco

55

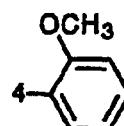
Forma: Libre

60

65

5 Ejemplo de Referencia 158

Estructura:

R⁹:

p: 1

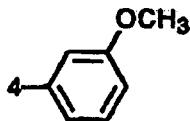
R⁸: 3-OCH₃R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 159

Estructura:

R⁹:

p: 1

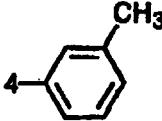
R⁸: 3-OCH₃R²³: -COOCH₃

Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 160

Estructura:

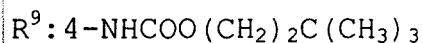
R⁹:

p: 1

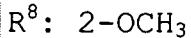
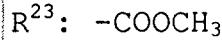
R⁸: 3-OCH₃R²³: -COOCH₃

Ejemplo de Referencia 161

5 Estructura:



15 $p: 1$



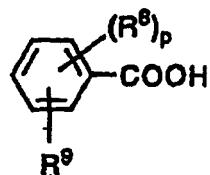
15 Forma cristalina: Aceite incoloro

Forma: Libre

20

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 3, 7, 10 o 12 para producir los siguientes compuestos.

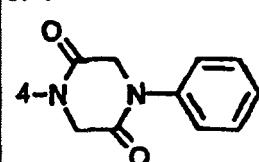
25



Ejemplo de Referencia 162

40 Estructura:

45 $R^9:$



50 $p: 1$

$R^8: 2\text{-CH}_3$

55 Forma cristalina: Polvo de color pardo claro

Disolvente de recristalización: Cloroformo/éter dietílico

55 Forma: Libre

60

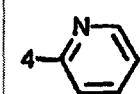
65

5

Ejemplo de Referencia 163

Estructura:

10

 $R^9:$ 

15

 $p: 1$ $R^8: 2\text{-CH}_3$

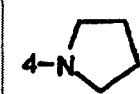
Forma cristalina: Polvo de color blanco
Disolvente de recristalización: Etanol/éter dietílico

25

Ejemplo de Referencia 164

Estructura:

30

 $R^9:$ 

35

 $p: 1$ $R^8: 2\text{-Cl}$

Forma cristalina: Polvo de color blanco
Forma: Hidrocloruro

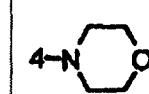
40

Ejemplo de Referencia 165

45

Estructura:

50

 $R^9:$ 

55

 $p: 1$ $R^8: 2\text{-Cl}$

60

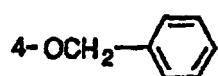
Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 166

Estructura:

R⁹:

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Acetato de etilo/n-hexano

P.f. 127,5-130 °C

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 167

Estructura:

R⁹: 4-OCH(CH₃)₂

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 168

Estructura:

R⁹: 4-O(CH₂)₃CH₃

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 169

Estructura:

R⁹: 4-OCH₂CH(CH₃)₂

p: 1

R⁸: 2-CH₃

Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

65

5 Ejemplo de Referencia 169

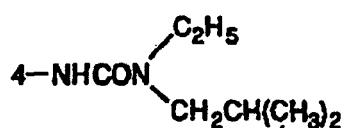
Estructura:

10 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 170

15 Estructura:

20 R⁹:



25 p: 1

R⁸: 2-Cl

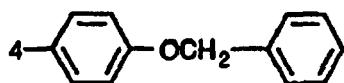
Forma cristalina: Polvo de color blanco

30 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 171

35 Estructura:

40 R⁹:



45 p: 1

R⁸: 2-CH₃

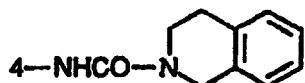
Forma cristalina: Polvo de color blanco

50 Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 173

55 Estructura:

60 R⁹:



65 p: 1

R⁸: 2-Cl

Forma cristalina: Polvo de color blanco

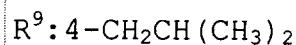
65 Forma: Libre

5

Ejemplo de Referencia 174

Estructura:

10



15



Forma cristalina: Polvo de color blanco

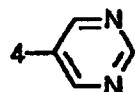
20

Forma: Libre

Ejemplo de Referencia 175

25

Estructura:



30



Forma cristalina: Polvo de color amarillo

35

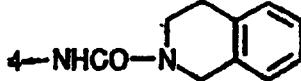
Forma: Libre

40

Ejemplo de Referencia 176

45

Estructura:



50

Forma cristalina: Polvo de color blanco

55

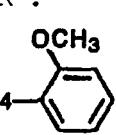
Forma: Libre

60

65

5 Ejemplo de Referencia 177

Estructura:

	R ⁹ :		
	p: 1		R ⁸ : 3-OCH ₃

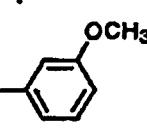
20 Forma cristalina: Polvo de color blanco

P.f. 170-171°C

25 Forma: Libre

25 Ejemplo de Referencia 178

Estructura:

	R ⁹ :		
	p: 1		R ⁸ : 3-OCH ₃

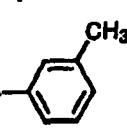
40 Forma cristalina: Polvo de color blanco

P.f. 128-129°C

45 Forma: Libre

45 Ejemplo de Referencia 179

Estructura:

	R ⁹ :		
	p: 1		R ⁸ : 3-OCH ₃

60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

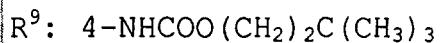
P.f. 146-147°C

65 Forma: Libre

ES 2 284 741 T3

Ejemplo de Referencia 180

Estructura:



Forma cristalina: Polvo de color blanco

Forma: Libre

Los datos del análisis de RMN de los compuestos de los Ejemplos de Referencia anteriores son los siguientes.

Análisis RMN:

El compuesto de Ejemplo de Referencia 18

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,90-3,06 [todos 9H, m, 2,38 (s)], 3,30-3,72 (4H, m), 3,85 (3H, s), 6,35-6,81 [todos 2H, m, 6,53 (dd, J=8,93 Hz, J=8,99 Hz), 6,67 (d, J=2,32 Hz)], 7,83 (1H, d, J=8,95 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 19

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,92-3,60 (todos 8H, m), 3,88 (3H, s), 6,79-7,48 y 7,78-7,79 [todos 8H, m, 6,79 (dd, J=8,92 Hz, J=8,92 Hz)].

El compuesto de Ejemplo de Referencia 20

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,68-2,09 [todos 4H, m, 1,77 (d, J=3,30 Hz), 1,84 (d, J=4,20 Hz)], 2,61-3,12 (todos 3H, m), 3,75-4,10 [todos 5H, m, 3,87 (s)], 6,78 (1H, dd, J=8,96 Hz, J=8,97 Hz), 6,92 (1H, d, J=2,58 Hz), 7,15-7,41 (todos 5H, m), 7,86 (1H, d, J=8,92 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 21

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,57 (3H, t, J=5,21 Hz), 3,31 (3H, t, J=5,23 Hz), 3,55 (2H, s), 3,86 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=8,95 Hz, J=8,94 Hz), 6,85 (1H, d, J=2,56 Hz), 7,19-7,49 (5H, m), 7,82 (1H, d, J=8,91 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 22

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,66 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,81-7,60 (6H, m), 7,85-8,08 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 23

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,94 (3H, s), 7,39-7,70 (5H, m), 7,79-7,92 (2H, m), 8,02-8,11 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 24

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,4-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,8-3,95 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,50 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=2 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,86 (1H, d, J=2 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 25

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,22-7,43 (3H, m), 7,95-8,08 (1H, m), 8,48-8,63 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 26

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,69 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,41-7,63 (4H, m), 7,95-8,08 (1H, m), 8,62-8,76 (2H, m).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 30

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,05 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,80 (3H, hept, J=7,4 Hz), 4,00 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,31 (3H, t, J=7,4 Hz), 7,06 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,17 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,60-7,76 (2H, m), 8,06-8,22 (2H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 31

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,68 (3H, s), 7,20-7,36 (1H, m), 7,40-7,66 (4H, m), 7,66-7,90 (2H, m), 8,58-8,74 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 32

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,96 (3H, s), 7,22-7,35 (1H, m), 7,56 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,72-7,86 (2H, m), 8,09 (1H, dt, J=1,5 Hz, J=7,8 Hz), 8,24 (1H, ddd, J=1,2 Hz, J=1,8 Hz, J=7,8 Hz), 8,65 (1H, t, J=1,6 Hz), 8,69-8,77 (1H, m).

25

El compuesto de Ejemplo de Referencia 33

RMN H¹ (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,96 (3H, s), 7,39 (1H, ddd, J=0,8 Hz, J=4,8 Hz, J=7,8 Hz), 7,57 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,75-7,83 (1H, m), 7,87-7,97 (1H, m), 8,08 (1H, dt, J=1,3 Hz, J=7,8 Hz), 8,27 (1H, t, J=1,6 Hz), 8,63 (1H, dd, J=1,6 Hz, J=4,8 Hz), 8,88 (1H, dd, J=0,7 Hz, J=2A Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 34

RMN H¹ (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,69 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,32-7,53 (3H, m), 7,89 (1H, ddd, J=1,7 Hz, J=2,3 Hz, J=7,1 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,63 (1H, dd, J=1,6 Hz, J=4,8 Hz), 8,86 (1H, dd, J=0,7 Hz, J=1,6 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 35

RMN H¹ (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,95 (3H, s), 7,32-7,56 (4H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,75-7,83 (1H, m), 7,99-8,07 (1H, m), 8,25-8,33 (1H, m).

45

El compuesto de Ejemplo de Referencia 36

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,27 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,86-7,04 (2H, m), 7,16-7,41 (4H, m), 7,76-7,96 (1H, m).

50

El compuesto de Ejemplo de Referencia 37

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81, 3,90 y 3,93 (cada uno 3H, cada uno s), 6,87-7,23 (4H, m), 7,29-7,52 (2H, m), 7,76-7,92 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 38

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,91 y 3,97 (cada uno 3H, cada uno s), 7,11-7,28 (2H, m), 7,32-7,55 (3H, m), 7,56-7,70 (2H, m), 7,89 (1H, d, J=8,0 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 39

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,39 (3H, s), 3,79 (6H, s), 3,95 (3H, s), 7,23 (4H, s), 7,33 (2H, s).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 40

10 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,87 y 3,94 (cada uno 3H, cada uno s), 7,21-7,50 (4H, m), 7,51-7,61 (2H, m), 7,62-7,83 (2H, m).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 41

10 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,43 y 3,94 (cada uno 3H, cada uno s), 7,08-7,29 (1H, m), 7,30-7,50 (3H, m), 7,58-7,72 (2H, m), 8,02-8,18 (2H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 42

15 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,24, 2,37, 3,90 y 3,91 (cada uno 3H, cada uno s), 6,78-6,98 (2H, m), 7,00-7,19 (3H, m), 7,73-7,90 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 43

20 RMN H¹ (250 MHz, COCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,41 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,27-7,90 y 8,02-8,22 (todos 13H, m).

25 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 44*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,34 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,01-7,31 y 7,32-7,68 (todos 11H, m), 7,79-8,00 (2H, m).

30 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 45*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (3H, t, J=7 Hz), 4,41 (2H, q, J=7 Hz), 7,29-7,57, 7,58-7,84 y 8,03-8,21 (todos 13H, m).

35 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 46*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,42 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,07-7,59 (6H, m), 7,87-8,11 (1H; m).

40 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 47*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,91, 3,94, 3,97 y 3,98 (cada uno 3H, cada uno s), 6,96 (1, d, J=8,3 Hz), 7,03-7,24 (4H, m), 7,88 (1H, d, J=7,9 Hz).

45 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 48*

50 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,43, 3,91 y 3,98 (cada uno 3H, cada uno s), 7,04-7,29 (3H, m), 7,30-7,51 (3H, m), 7,88 (1H, d, J=7,9 Hz).

55 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 49*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,67 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,90-7,08 (2H, m), 7,35-7,49 (2H, m) y 7,50-7,66 (2H, m), 7,89-8,07 (1H, m).

60 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 50*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,69 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,27-7,81 y 7,95-8,11 (todos 12H, m).

65 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 51*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,12 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,02-7,48 (5H, m), 7,63 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J=7,7 Hz, J=1,4 Hz).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 52

5 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,05 (3H, s), 3,77 (6H, s) 3,96 (3H, s), 7,03-7,18 (1H, m), 7,19-7,32 (3H, m). 7,34 (2H, s).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 53

10 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,40, 3,90 y 3,97 (cada uno 3H, cada uno s), 7,09-7,34 (4H, m), 7,42-7,59 (2H, m), 7,87 (1H, d, J=7,9 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 54

15 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃ δ ppm: 2,26, 2,65 y 3,91 (cada uno 3H, cada uno s), 7,08-7,38 (6H, m), 7,89-8,02 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 55

20 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,41 y 3,93 (cada uno 3H, cada uno s), 7,17-7,34 (2H, m), 7,46-7,57 (2H, m), 7,58-7,72 (2H, m), 8,02-8,15 (2H, m).

25 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 56*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,26 y 3,94 (cada uno 3H, cada uno s), 7,14-7,35 (4H, m), 7,36-7,52 (2H, m), 7,99-8,18 (2H, m).

30 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 57*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,68 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,29-7,54 y 7,55-7,72 (todos 7H, m), 7,91-8,08 (1H, m).

35 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 58*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,04 (6H, s), 3,88 y 3,92 (cada uno 3H, cada uno s), 6,71-6,85 (2H, m), 7,06-7,48 (3H, m), 7,78-7,93 (1H, m).

45 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 59*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,98-7,12 (2H, m), 7,20-7,68 (10H, m).

50 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 60*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,70 (3H, s), 3,93 (3H, s), 7,38-7,58 (2H, m). 7,68-7,87 (2H, m), 7,98-8,12 (1H, m), 8,21-8,46 (2H, m).

55 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 61*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,0 Hz), 4,42 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,28-7,78 y 7,85-8,18 (todos 8H, m).

60 *El compuesto de Ejemplo de Referencia 62*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,40 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,1 B-7,31 (2H, m), 7,37-7,58 (4H, m), 7,91-8,05 (1H, m).

65

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 63

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,10 (2H, q, J=7,0 Hz), 6,88-7,06 (2H, m), 7,34-7,49 (2H, m), 7,50-7,64 (2H, m), 7,89-8,06 (1H, m).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 64

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,70-1,97 (2H, m), 2,66 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,97 (2H, d, J=6,5 Hz), 6,89-7,08 (2H, m), 7,35-7,48 (2H, m), 7,49-7,64 (2H, m), 7,89-8,08 (1H, m).

10

El compuesto de Ejemplo de Referencia 65

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,40-2,90 y 3,21-3,90 [todos 13H, m, 2,33 (s)], 6,50-8,40 [todos 4H, m, 7,71 (d, J=8,41 Hz)].

15

El compuesto de Ejemplo de Referencia 66

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,85-4,90 (todos 9H, m), 6,79-7,38 y 7,45-7,69 (todos 7H, m).

20

El compuesto de Ejemplo de Referencia 68

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,60-4,75 (todos 11H, m), 6,80-7,85 [todos 8H, m, 7,77 (d, J=8,80 Hz)].

25

El compuesto de Ejemplo de Referencia 70

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,74 (3H, s), 3,88 (3H, s), 5,82-8,39 [todos 8H, m, 6,95 (d, J=8,0 Hz), 8,15 (d, J=8,52 Hz)].

30

El compuesto de Ejemplo de Referencia 75

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,77 (3H, s), 3,42-3,50 (2H, m), 3,78-3,86 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,84 (1H, d, J=22 Hz), 12,6-13,3 (1H, m).

35

El compuesto de Ejemplo de Referencia 76

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,86 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,8-2,05 (1H, m), 3,0 (2H, d, J=7,2 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 3,8-3,95 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J=8,8 Hz, J=2,2 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,85 (1H, d, J=2,2 Hz), 12,8-13,1 (1H, m).

40

El compuesto de Ejemplo de Referencia 77

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,3-3,41 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 4,39 (2H, s), 7,2-7,45 (5H, m), 7,5 (1H, dd, J=9 Hz, J=2,2 Hz), 7,84 (1H, d, J=9 Hz), 7,88 (1H, d, J=22 Hz).

45

El compuesto de Ejemplo de Referencia 78

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₈) δ ppm: 2,93 (3H, s), 4,56 (2H, s), 720-7,50 (5H, m), 7,62 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,81 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,76 (1H, s).

50

El compuesto de Ejemplo de Referencia 79

RMN H¹-(200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,38-7,51 (1H, m), 7,51-7,95 (4H, m), 7,95-8,10 (1H, m), 8,68-8,95 (2H, m), 10,3-13,5 (1H, br).

55

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 80

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,58 (3H, s), 7,38-7-48 (2H, m), 7,48-7,64 (1H, m), 7,46-8,01 (1H, m), 8,63 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,80 (1H, s).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 81

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,30-2,58 (4H, m), 3,15-3,40 (4H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,15-7,84 (2H, m), 11,75-12,80 (1H, s ancho).

10

El compuesto de Ejemplo de Referencia 94

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,77 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,75 (2H, q, J=7,3 Hz), 4,15 (2H, t, J=7,3 Hz), 7,31-7,97 (3H, m), 8,02 (1H, d, J=1,7 Hz), 8,11-8,27 (2H, m).

15

El compuesto de Ejemplo de Referencia 95

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,19 (1H, s), 7,35-7,64 (2H, m), 7,69 (1H, s), 8,00-8,30 (4H, m), 10,40-11,62 (1H, s ancho).

20

El compuesto de Ejemplo de Referencia 98

¹H.NMR (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,55-1,94 (4H, m), 2,13-2,30 (2H, m), 2,31-2,56 (2H, m), 2,66 (3H, s), 6,18-6,35 (1H, m), 7,15-7,42 (2H, m), 7,90-8,18 (1H, m).

25

El compuesto de Ejemplo de Referencia 99

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,62 (3H, s), 7,58-7,82 (2H, m), 7,88-8,19 (3H, m), 8,21-8,48 (2H, m), 12,97 (1H, s).

30

El compuesto de Ejemplo de Referencia 102

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42-2,00 (6H, m), 2,18-2,46 (2H, m), 2,47-2,79 (2H, m), 2,66 (3H, s), 6,21 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,05-7,40 (1H, m), 7,88-8,12 (1H, m).

35

El compuesto de Ejemplo de Referencia 111

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,03-7,31 (7H, m), 7,32-7,58 (4H, m), 7,95 (2H, d, J=8,35 Hz).

45

El compuesto de Ejemplo de Referencia 113

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,30 y 4,15 (cada uno 3H, cada uno s), 7,09-7,48 (6H, m), 8,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 10,00-11,42 (1H, m).

50

El compuesto de Ejemplo de Referencia 114

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,73 y 3,87 (cada uno 3H, cada uno s), 7,00 y 7,59 (cada uno 2H, cada uno dd, J=8,8 Hz, J=2,1 Hz), 7,36-7,52 (2H, m), 8,03-8,21 (1H, m).

55

El compuesto de Ejemplo de Referencia 116

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,14 y 3,85 (cada uno 3H, cada uno s), 7,09-7,41 (5H, m), 7,71 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J=8,0 Hz, J=1,5 Hz)

60

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 120

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,21-2,08 y 2,48-2,82 (todos 13H, m), 2,63 (3H, s), 4,84-6,49 (1H, m), 6,98-7,19 (2H, m), 7,99 (1H, d, J=8,7 Hz).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 121

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40-2,23 y 2,87-3,14 (todos 9H, m), 2,64 (3H, s), 6,98-7,24 (2H, m), 8,00 (1H, d, J=8,7 Hz).

10

El compuesto de Ejemplo de Referencia 122

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,49-1,88 (4H, m), 2,08-2,19 y 2,20-2,52 (cada uno 2H, cada uno m), 6,20-6,40 (1H,-m), 7,51 y 7,87 (cada uno 2H, cada uno d, cada uno J=8,4 Hz), 12,42-13,18 (1H, m).

15

El compuesto de Ejemplo de Referencia 123

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,49-1,68 (4H, m), 1,69 1,91 (2H, m), 2,18-2,37 (2H, m), 2,45-2,67 (2H, m), 6,23 (1H, t, J=6,7 Hz), 7,42 y 7,86 (cada uno 2H, cada uno d, cada uno J=8,4 Hz), 7,28-7,79 (1H, m).

20

El compuesto de Ejemplo de Referencia 129

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,75 (3H, m). 7,29-7,74 (7H, m), 8,10-8,22 (1H, m).

25

El compuesto de Ejemplo de Referencia 153

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,94 (s, 3H), 7,58 (dd, J=8,6,2,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,90 (d, J=8,6 Hz, 1H), 8,32 (1H, s ancho).

30

El compuesto de Ejemplo de Referencia 145

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,70 (3H, s), 3,92 (3H, s), 7,22-7,35 (1H, m), 7,70-7,96 (4H, m), 8,03 (1H, d, J=8,2 Hz). 8,67-8,78 (1H, m).

35

El compuesto de Ejemplo de Referencia 157

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,88 (3H, s), 3,41-3,50 (2H, m), 3,79-3,89 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,90 (3H, s), 7,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,87 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,2 Hz, 1,7 Hz).

40

El compuesto de Ejemplo de Referencia 158

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,77, 3,83, 3,93 (cada uno 3H, cada uno s), 6,89-7,08 (2H, m), 7,15-7,44 (3H, m), 7,54-7,79 (2H, m).

45

El compuesto de Ejemplo de Referencia 159

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,84, 3,88, 3,94 (cada uno 3H, cada uno s), 6,83-6,98 (1H, m), 7,02-7,15 (2H, m), 7,27-7,43 (2H, m), 7,64 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,6 Hz, J=7,8 Hz).

50

El compuesto de Ejemplo de Referencia 162

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,55 (3H, s), 4,53 (2H, s), 4,55 (2H, s), 7,25-7,55 (7H, m), 7,88 (1H, d, J=9 Hz), 12,88 (1H, s).

55

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 163

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,62 (3H, s), 7,70-7,82 (1H, m), 7,90-8,13 (3H, m), 8,20-8,40 (2H, m), 8,72-8,86 (1H, m).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 170

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,97 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,23 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,85-2,10 (1H, m), 3,13 (2H, d, J=7,5 Hz), 8,39 (2H, q, J=7 Hz), 6,54 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=2,2 Hz), 7,63 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,98 (1H, d, J=8,7 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 171

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,57 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,58-6,92, 6,93-8,03 (total 12H, m), 12,56-12,94 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 173

RMN H¹ (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,84 (2H, t, J=4,6 Hz), 3,70 (2H, t, J=4,6 Hz), 4,64 (2H, s), 7,17 (4H, s), 7,54 (1H, dd, J=7 Hz, J=1,6 Hz), 7,76-7,83 (2H, m), 9,01 (1H, s).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 175

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,61 (3H, s), 4,10-5,40 (2H, s ancho), 7,32-7,90 (4H, m), 7,95 (1H, d, J=8,2 Hz), 9,22 (1H, d, J=5,8 Hz).

30

El compuesto de Ejemplo de Referencia 176

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,86 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,67 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,89 (3H, s), 4,63 (2H, s), 7,18 (4H, s), 7,4-7,6 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,95 (1H, d, J=8,2Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 174

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,83 (6H, d, J=6,6 Hz), 1,68-1,97 (1H, m), 2,42 (2H, d, J=7,2 Hz), 2,48 (3H, s), 6,93-7,13 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=8,5 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 146

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,92-2,18, 3,21-3,45 (total 8H, m), 3,85 (3H, s), 6,38 (1H, dd, J=2,5 Hz, J=2,5 Hz), 6,52 (1H, d, J=2,45 Hz), 7,88 (1H, d, J=11,3 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 147

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,29 (4H, t, J=4,8 Hz), 3,84 (4H, t, J=5,1 Hz), 3,87 (3H, s), 6,73 (1H, dd, J=2,8 Hz, J=2,6 Hz), 6,86 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,85 (1H, d, J=9,0 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 161

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,79-1,02 (9H, m con s a 0,96), 1,59 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,23 (2H, t, J=7,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,5 Hz, J=8,5 Hz), 7,03 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,80 (1H, d, J=8,5 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 164

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,85-2,12 (4H, m), 3,12-3,46 (4H, m), 6,35-6-62 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=8,6 Hz). 12,35 (1H, s ancho).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo de Referencia 165

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3,25 (4H, t, J=5,0 Hz), 3,70-(4H, t, J=5,0 Hz), 6,80-7,09 (2H, m), 7,75 (1H, d, J=8,7 Hz).

5

El compuesto de Ejemplo de Referencia 180

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,93 (9H, s), 1,55 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, t, J=7,4 Hz),
10 7,05 (1H, dd, J=8,6 Hz, J=8,6 Hz), 7,34 (1H, d, J=1,6 Hz). 7,64 (1H, d, J=8,9 Hz), 9,88 (1H, s).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 148

15 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,60 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,72-6,99 [2H, m, (8,83, 1H, s)], 7,25-
7,48 (5H, m), 7,93 (1H, d, J=9,1 Hz).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 150

20 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (6H, d, J=6,1 Hz), 2,59 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,49-4,71 (1H, m), 6,61-
6,78 (2H, m), 7,82-7,98 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 151

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,98 (3H, t, J=7,8 Hz), 1,30-1,89 (4H, m), 2,59 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,13
(2H, t, J=6,5 Hz), 6,68-6,80 (2H, m), 7,83-7,99 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 152

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,03 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,98-2,21 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,75 (2H, d, J=6,6
Hz), 3,85 (3H, s), 6,66-6,81 (2H, m), 7,82-7,99 (1H, m).

35

El compuesto de Ejemplo de Referencia 154

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,50 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,75 (2H, s). 6,73-6,93 (2H, m), 7,82 (1H, d,
40 J=8,5 Hz), 13,09 (1H, s ancho).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 167

45 RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,26 (6H, d, J=6,0 Hz), 2,49 (3H, s), 4,56-4,80 (1H, m), 6,69-6,85 (2H,
m), 7,75-7,85 (1H, m), 12,39 (1H, s).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 168

50 RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,33-1,55 (2H, m), 1,57-1,81 (2H, m), 2,51 (3H,
s), 4,01 (2H, t, J=6,4 Hz), 6,72-6,90 [2H, m, (6,83 (1H, s))], 7,82 (1H, d, J=7,6 Hz), 12,41 (1H, s).

El compuesto de Ejemplo de Referencia 169

RMN H¹ (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,96 (6H, d, J=6,7 Hz), 1,87-2,15 (1H, m), 2,50 (3H, s), 3,78 (2H, d, J=6,5
Hz), 6,72-6,88 [2H, m, 6,82 (1H, s)], 7,81 (1H, d, J=7,8 Hz), 12,40 (1H, s ancho).

60

Ejemplo 5

Se disuelve 7-cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonilmetil]-1-{4-(2-(2-metilfenil)acetil]benzoil}-2,3,4,5-tetrahi-
65 dro-1H-benzazepina (2,06 g) en una mezcla de cloruro de metileno (20 ml) y metanol (20 ml), y a esto se le añade
agitando borohidruro de sodio (0,28 g) enfriando sobre un baño de hielo. La mezcla se agita durante dos horas sobre
un baño de hielo, y la mezcla se evapora para eliminar casi todo el disolvente. Al residuo se le añade agua, y la mezcla
se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se
seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de

ES 2 284 741 T3

sílice (disolvente cloruro de metileno:metanol = 20~10:1) para producir 7-cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)-carbonilmethyl]-1-{4-[2-(2-metilfenil)-1-hidroxietil]benzoil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (2,08 g) en una forma amorfa incolora.

5 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-4,0, 4,35-4,65, 4,65-5,0 y 5,0-5,25 (todos 27H, m), 6,4-6,65 (1H, m), 6,75-7,6 (10H, m).

Los compuestos de partida adecuados se tratan de la misma manera que en el Ejemplo 5 para producir los compuestos de Ejemplos 22, 46 y 94.

10

Ejemplo 6

A una mezcla de 7-cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonilmethyl]-1-{4-[2-(2-metilfenil)-1-hidroxietil]benzoil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (0,5 g), ácido acético (5 ml) y anhídrido acético (3 ml) se le añade una gota de ácido sulfúrico conc., y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, y con posterioridad se agita a una temperatura de 60-70°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua, y a esto se le añade acetato de etilo (30 ml). La mezcla se alcaliniza con hidrogenocarbonato de sodio, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente; cloruro de metileno:metanol = 20:1) para producir 7-cloro-5-[(4-metil-1-piperazinil)carbonilmethyl]-1-{4-[2-(2-metilfenil)-1-acetiloxietil]benzoil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (0,36 g) en forma amorfa incolora.

25 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-4,0, 4,35-4,7 y 4,95-5,25 (todos 28H, m), 5,7-6,0 (1H, m), 6,4-6,65 (1H, m), 6,75-7,6 (10H, m).

30

(Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

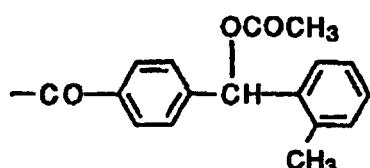
65

5

Ejemplo 12**Estructura:**

10

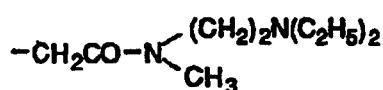
R:



15

X: -CH₂-R¹: 7 -Cl

20

R²:

25

R³: H

30

Forma cristalina: Amorfa incolora

35

Análisis RMN: 4)

40

Forma: Hidrocloruro

45

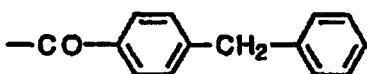
Ejemplo 19

50

Estructura:

45

R:



55

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

50

R²: HR³: H

60

Forma cristalina: Placas incoloras

55

Disolvente de recristalización: Diclorometano/n-hexano

65

P.f. 87,5-88 °C

60

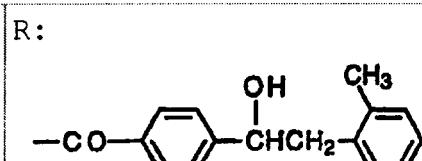
Forma: Libre

5

Ejemplo 22

Estructura:

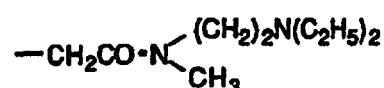
10



15

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

20

R²:

25

R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

30

Análisis RMN: 8)

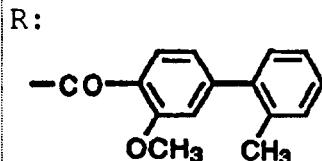
Forma: Libre

35

Ejemplo 23

Estructura:

40



45

X: -N(CH₃) -R¹: 7-Cl

50

R²: HR³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

55

Análisis RMN: 9)

Forma: Libre

60

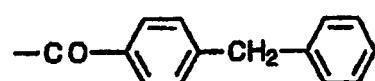
65

5

Ejemplo 34**Estructura:**

10

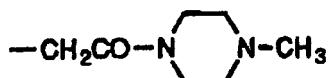
R:



15

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

20

R²:

25

Forma cristalina: Amorfa incolora

30

Análisis RMN: 18)**Forma: Libre**

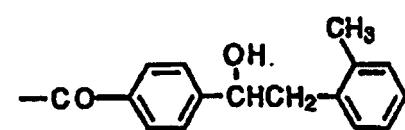
35

Ejemplo 38

40

Estructura:

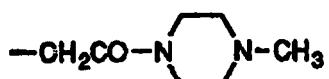
R:



45

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

50

R²:

55

R3: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

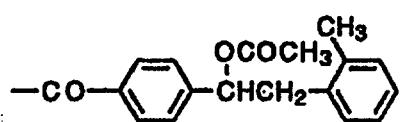
60

Análisis RMN: 21)**Forma: Libre**

5 Ejemplo 39

Estructura:

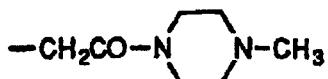
10 R:



15 X: -CH₂-

R¹: 7-Cl

20 R²:



25 R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

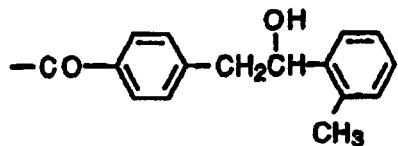
30 Análisis RMN: 22)

Forma: Libre

35 Ejemplo 46

Estructura:

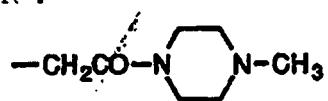
40 R:



45 X: -CH₂-

R¹: 7-Cl

50 R²:



55 R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

60 Análisis RMN: 24)

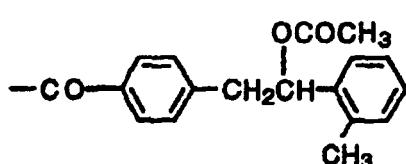
Forma: Libre

65

5

Ejemplo 48**Estructura:**

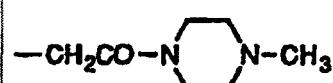
R:



10

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

15

R²:

20

R³: H

25

Forma cristalina: Amorfa incolora

30

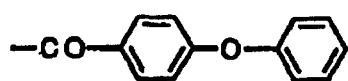
Ánálisis RMN: 26)

35

Ejemplo 85**Estructura:**

40

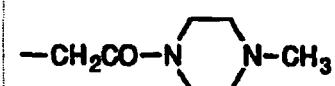
R:



45

X: -CH₂-R¹: 7-Cl

50

R²:

55

R³: H**Forma cristalina: Amorfa incolora**

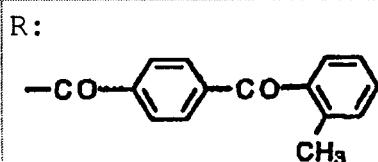
60

Ánálisis RMN: 42)**Forma: Libre**

65

5 Ejemplo 89

Estructura:

15 X: -CH₂-R¹: 7-Cl20 R²: -CH₂CO₂CH₃R³: H

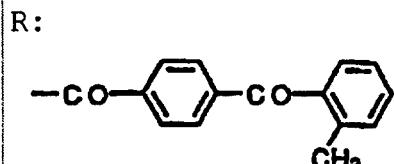
25 Forma cristalina: Aceite incoloro

Análisis RMN: 46)

30 Forma: Libre

Ejemplo 90

Estructura:

40 X: -CH₂-R¹: 7-Cl45 R²: -CH₂COOHR³: H

50 Forma cristalina: Amorfa incolora

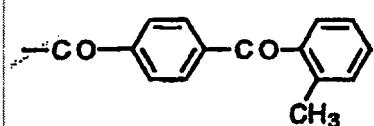
Análisis RMN: 47)

55 Forma: Libre

5

Ejemplo 93**Estructura:**

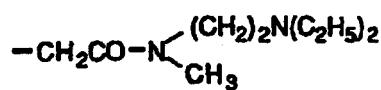
R:



10

X: $-CH_2-$ R¹: 7-Cl

15

R²:

20

R³: H

25

Forma cristalina: Amorfa incolora

30

Análisis RMN: 49)

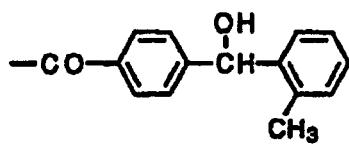
35

Forma: Libre

35

Ejemplo 94**Estructura:**

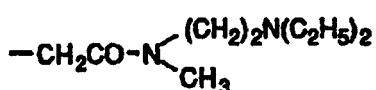
R:



40

X: $-CH_2-$ R¹: 7-Cl

45

R²:

50

R³: H

55

Forma cristalina: Amorfa incolora

60

Análisis RMN: 50)**Forma: Libre**

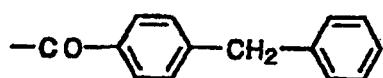
65

5

Ejemplo 116**Estructura:**

10

R:



15

X: $-\text{CH}_2-$ $\text{R}^1: 7\text{-Cl}$

20

 $\text{R}^2: -\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ $\text{R}^3: \text{H}$ **Forma cristalina: Amorfa incolora**

25

Análisis RMN: 67)

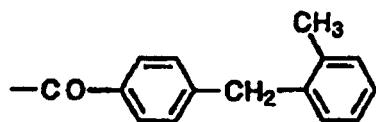
30

Forma: Libre**Ejemplo 126**

35

Estructura:

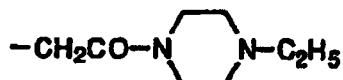
R:



40

X: $-\text{CH}_2-$ $\text{R}^1: 7\text{-Cl}$

45

 $\text{R}^2:$ 

50

 $\text{R}^3: \text{H}$ **Forma cristalina: Amorfa incolora**

55

Análisis RMN: 73)

60

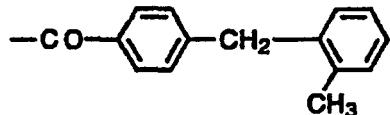
Forma: Hidrocloruro

65

Ejemplo 132

Estructura:

R:

X: $-\text{CH}_2-$ $\text{R}^1: 7\text{-Cl}$ $\text{R}^2: -\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{R}^3: \text{H}$

Forma cristalina: Amorfa incolora

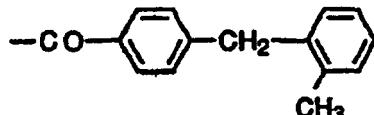
Análisis RMN: 75)

Forma: Libre

Ejemplo 136

Estructura:

R:

X: $-\text{CH}_2-$ $\text{R}^1: 7\text{-Cl}$ $\text{R}^2: -\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ $\text{R}^3: \text{H}$

Forma cristalina: Amorfa incolora

Análisis RMN: 76)

Forma: Libre

Análisis RMN:

4) (Ejemplo 12)

55 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,82, 1,02 y 1,08 (todos 6H, cada uno t, J=7 Hz), 1,2-4,0, 4,35-4,65 y 4,95-5,24 (todos 27H, m), 6,35-6,70 (1H, m), 6,75-7,65 (10H, m).

8) (Ejemplo 2-2)

60 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,85, 1,00 y 1,07 (todos 6H, cada uno t, J=7 Hz), 1,1-4,0, 4,35-4,65, 4,65-4,95 y 4,95-5,25 (todos 27H, m), 6,4-6,65 (1H, m), 6,75-7,65 (10H, m).

9) (Ejemplo 23)

65 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,15 (3H, s). 2,40 (3H, s), 2,71-4,00 (7H, m), 4,01-4,39 (1H, m), 4,69-5,01 (1H, m), 6,42-7,55 (10H, m).

ES 2 284 741 T3

18) (*Ejemplo 34*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,17-5,24 (22H, m), 6,41-7,58 (12H, m).

5 21) (*Ejemplo 38*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-4,0, 4,35-4,65, 4,65-5,0 y 5,0-5,25 (todos 27H, m), 6,4-6,65 (1H, m), 6,75-7,6 (10H, m).

10 22) (*Ejemplo 39*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-4,0, 4,35-4,7 y 4,95-5,25 (todos 28H, m), 5,7-6,0 (1H, m), 6,4-6,65 (1H, m), 6,75-7,6 (10H, m).

15 24) (*Ejemplo 46*)

RMN H¹ (240-MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,2-3,95, 4,45-4,65, 4,7-4,9 y 5,0-5,25 (todos 27H, m), 6,4-6,65 y 6,75-7,6 (todos 11H, m).

20 26) (*Ejemplo 48*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-3,95, 4,45-4,65 y 4,95-5,25 (todos 29H, m). 5,7-6,05 (1H, m), 6,35-6,65 (1H, m), 6,75-7,65 (9H, m).

25 42) (*Ejemplo 85*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,2-3,95, 4,35-4,65, 5,0-5,25 (todos 20H, m, 2,33 (s)), 6,4-7,55 [12H, m, 6,59 (d, J=8 Hz), 6,79 (d, J=8,5 Hz)].

30 46) (*Ejemplo 89*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20-2,45 (7H, m, 227 (s)), 2,5-3,1, 3,1-3,4, 3,4-3,9, 4,35-4,65 y 5,02-5,30 (todos 8H, m, 3,72 (s)), 6,56 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,92 (1H, dd, J=2,3 Hz, 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,10-7,71 (8H, m).

35 47) (*Ejemplo 90*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,23-2,47 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,6-3,05 (2H, m), 3,10-3,43, 3,48-3,90, 4,35-4,62 y 5,05-5,29. (todos 3H, m), 6,56 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,90 (1H, dd, J=2,2 Hz, 8,3 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,12-7,55 (6H, m), 7,61 (2H, d, J=8,5 Hz).

40 49) (*Ejemplo 93*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,90, 0,97 y 1,07 (todos 6H, cada uno t, J=7 Hz), 1,15-4,02, 4,38-4,65 y 4,95-525 (todos 23H, m, 2,26, 3,18 (cada uno s)), 6,54 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,77-7,70 (10H, m).

45 50) (*Ejemplo 94*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,82, 1,00 y 1,07 (todos 6H, cada uno t, J=7 Hz), 1,15-3,98, 4,47-4,68, 4,95-5,22 y 5,75-6,10 (todos 25H, m), 6,40-6,68 y 6,73-7,68 (todos 11H, m).

50 67) (*Ejemplo 116*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10-2,30 (4H, m), 2,49-5,29 (5H, m), 3,70 (3H, s), 3,87 (2H, s), 6,41-7,75 (12H, m).

55 73) (*Ejemplo 126*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,02-5,22 (27H, m), 6,37-7,76 (11H, m), 12,54-13,50 (1H, m).

60 75) (*Ejemplo 132*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,11-2,32 (4H, m), 2,12 (3H, s), 244-5,30 (7H, m), 6,38-8,08 (11H, m), 8,91-13,00 (1H, m).

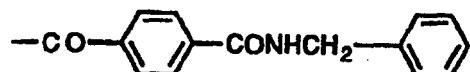
65 76) (*Ejemplo 136*)

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,03-2,36 (4H, m), 2,13 (3H, s), 2,88-5,28 (7H, m), 3,71 (3H, s), 6,41-8,09 (11H, m).

5 Ejemplo 220

10 Estructura:

R:

15 X: $-\text{CH}_2-$ R¹: H20 R²: HR³: H

25 Forma cristalina: Amorfa incolora

30 Forma: Libre

Ejemplo 221

35 Estructura:

R:

40 X: $-\text{CH}_2-$ R¹: HR²: HR³: H

45 Forma cristalina: Polvo de color blanco

50 P.f. 143-144,5 °C

Forma: Libre

55

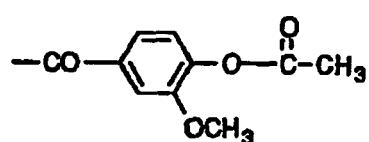
60

65

5 Ejemplo 225

Estructura:

R:

X: -CH₂-R¹: 7-ClR²: HR³: H

25 Forma cristalina: Polvo de color blanco

Disolvente de recristalización: Etanol

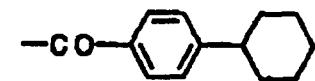
30 P.f. 127,5-128,5°C

Forma: Libre

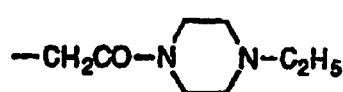
35 Ejemplo 335

Estructura:

R:



45 X: =CH-

R¹: 7-ClR²:55 R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

60 Forma: Hidrocloruro

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

Ejemplo 336**Estructura:**

R:



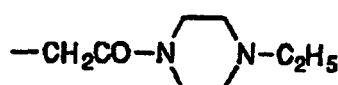
10

15

X: =CH-

R¹: 7-Cl

20

R²:

25

R³: H**Forma cristalina: Amorfa incolora**

30

Ejemplo 337**Estructura:**

R:



35

40

X: =CH-

R¹: 7-Cl

45

R²: -CH₂CONH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂R³: H**Forma cristalina: Amorfa incolora**

50

Forma: Libre

55

60

65

5

Ejemplo 351

Estructura:

R:



X: =CH-

R¹: 7-ClR²: -CH₂CO₂C₂H₅R³: H

Forma cristalina: Polvo de color amarillo pálido

P.f. 71-75 °C

Forma: Libre

30

Ejemplo 352

Estructura:

R:



X: =CH-

R¹: 7-ClR²: -CH₂CO₂C₂H₅R³: H

Forma cristalina: Aceite de color amarillo pálido

50

Forma: Libre

55

60

65

5

Ejemplo 353

Estructura:

10

R:



15

X: =CH-

R¹: 7-Cl

20

R²: -CH₂COOHR³: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

25

Forma: Libre

30

Ejemplo 354

Estructura:

35

R:



40

X:=CH-

R¹: 7-Cl

45

R²: -CH₂COOHR³: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

50

Forma: Libre

55

60

65

5
Ejemplo 459

Estructura:

10 R:



15 X: Enlace sencillo

R¹: H20 R²: -CH₂CONH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂R³: H

25 Forma cristalina: Amorfa incolora

Forma: Hidrocloruro

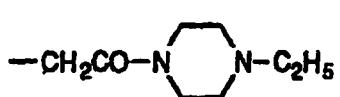
30 Ejemplo 460

Estructura:

35 R:



40 X: Enlace sencillo

R¹: HR²:45 R³: H

50 Forma cristalina: Amorfa de color ligeramente naranja

Forma: Dihidrocloruro

55

60

65

5

Ejemplo 461**Estructura:**

R:



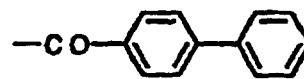
X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR²: -CH₂CONH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂R³: H**Forma cristalina:** Amorfa de color ligeramente amarillo

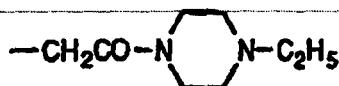
25

Forma: Libre

30

Ejemplo 462**Estructura:**

X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR³: H

45

Forma cristalina: Amorfa incolora

50

55

60

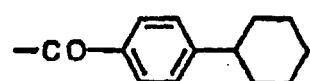
65

5

Ejemplo 463

Estructura:

R:



X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR²: -CH₂CONH(CH₂)₂N(C₂H₅)₂R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

25

Forma: Hidrocloruro

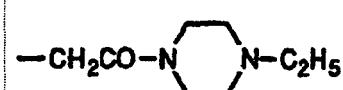
Ejemplo 464

Estructura:

R:



X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR²:R³: H

Forma cristalina: Amorfa incolora

50

Forma: Libre

55

60

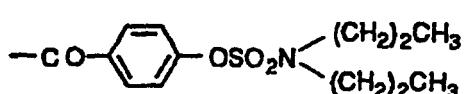
65

5

Ejemplo 536

Estructura:

R:



10

X: -CH₂-R¹: H

15

R²:

20

R³: H

25

Forma cristalina: Polvo de color blanco

30

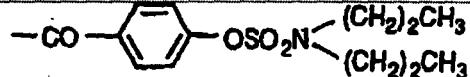
Disolvente de recristalización: Eter dietílico

P.f. 146-147 °C

35

Ejemplo 561

Estructura:



40

X: -CH₂-R¹: H

45

R²: -CH₂COOH

50

Forma cristalina: Polvo de color blanco

55

Disolvente de recristalización: Eter dietílico

P.f. 186-188 °C

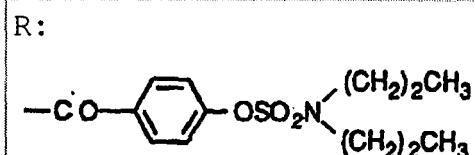
60

Forma: Libre

65

5 Ejemplo 570

Estructura:

15 X: -CH₂-R¹: H20 R²: -CH₂COOCH₃25 R³: H

Forma cristalina: Polvo de color blanco

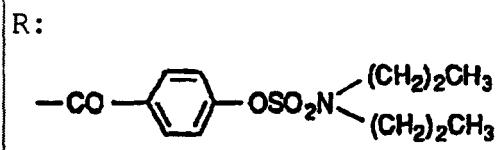
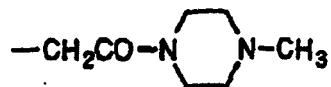
Disolvente de recristalización: Eter dietílico

P.f. 110-111°C

30 Forma: Libre

35 Ejemplo 623

Estructura:

45 X: -CH₂-R¹: H50 R²:55 R³: H

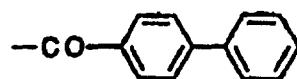
Forma cristalina: Amorfa incolora

Forma: Hidrocloruro

5

Ejemplo 650**Estructura:**

R:



10

X: Enlace sencillo

R¹: 6-Cl

15

R² y R³: =O

20

Forma cristalina: Polvo de color ligeramente amarillo

25

Forma: Libre**Ejemplo 651****Estructura:**

R:



30

X: Enlace sencillo

R¹: 6-Cl

35

R² y R³: =CH-CO₂C₂H₅

40

Forma cristalina: Amorfa de color ligeramente amarillo

45

Forma: Libre**Ejemplo 652****Estructura:**

R:



50

X: Enlace sencillo

R¹: 6-Cl

55

R²: -CH₂CO₂C₂H₅

60

R³: H

65

Forma cristalina: Amorfa de color ligeramente amarillo

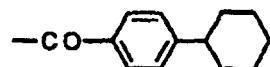
65

Forma: Libre

5 Ejemplo 653

Estructura:

R:



X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR² y R³: =O

20 Forma cristalina: Sólido de color amarillo

Forma: Libre

25 Ejemplo 655

Estructura:

R:



X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR²: -CH₂CO₂HR³: H

40 Forma cristalina: Amorfa incolora

Forma: Libre

45 Ejemplo 656

Estructura:

R:



55 X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR² y R³: =CH-COOCH₂H₅

60 Forma cristalina: Polvo de color blanco

65 Forma: Libre

5 Ejemplo 657

Estructura:

R:



15 X: Enlace sencillo

R¹: 6-ClR²: -CH₂COOH20 R³: H

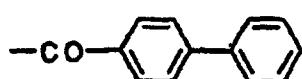
Forma cristalina: Amorfa incolora

25 Forma: Libre

Ejemplo 659

30 Estructura:

R:



35 X: Enlace sencillo

R¹: 6-Cl40 R²: -CH₂COOHR³: H

45 Forma cristalina: Amorfa incolora

Forma: Libre

50 El compuesto de Ejemplo 335

55 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,1-1,55 (5H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,2-2,7 (9H, m), 3,4-3,9 (7H, m), 4,55-4,85 (1H, m), 6,19 (1H, t, J=5,5 Hz), 6,62 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,8-7,1 (1H, m), 6,99 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,16 (2H, d, J=7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J=2,4 Hz).

60 El compuesto de Ejemplo 336

65 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,05 (3H, t, J=7,2 Hz), 2,2-2,7 (8H, m), 3,4-3,9 (7H, m), 4,6-4,9 (1H, m), 6,21 (1H, t, J=5,8 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,8-7,1 (1H, m), 7,2-7,6 (10H, m).

65 El compuesto de Ejemplo 337

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,99 y 1,21 (todos 6H, cada uno t, J=7 Hz), 2,0-2,8 (7H, m), 3,0-4,9 (7H, m), 6,34 (1H, t, J=5,5 Hz), 6,65 (1H, d, J=8,1- Hz), 6,75-7,8 (12H, m).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo 352

5 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,55 y 1,6-2,0 [todos 13H, 1,25 (t, J=7 Hz)], 2,2-2,8 (3H, m), 3,2-3,55 (2H, m), 3,6-3,9 (1H, m), 4,0-4,4 (2H, m) 4,6-4,9 (1H, m), 6,29 (1H, t, J=5,6 Hz), 5,62 (1H, d, J=8 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8 Hz, J=2 Hz), 6,99 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,35 (1H, d, J=2 Hz).

El compuesto de Ejemplo 353

10 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-2,0 (10H, m), 2,2-2,8 (3H, m), 3,2-3,6 (2H, m), 3,65-3,9 (1H, m), 4,6-4,95 (1H, m), 6,28 (1H, t, J=5,4 Hz), 6,61 (1H, d, J=8 Hz), 6,8-7,1 (1H, m), 6,98 (2H, d, J=8 Hz), 7,21 (2H, d, J=8 Hz), 7,35 (1H, d, J=2,3 Hz), 9,03 (1H, s ancho).

15 15 *El compuesto de Ejemplo 354*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,15-2,8 (2H, m), 3,25-3,6 (2H, m), 3,65-3,95 (1H, m), 4,6-4,9 (1H, m), 6,25 (1H, t, J=5,6 Hz), 6,63 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,8-7,0 (1H, m), 7,2-7,6 (10H, m), 9,1 (1H, br).

20 20 *El compuesto de Ejemplo 459*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (6H, t, J=7,2 Hz), 1,75-2,05 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,40-3,90 (11H, m), 3,94 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,73-7,15 (3H, m), 725-7,60 (10H, m), 8,35-8,75 (1H, m), 11,3-11,7 (1H, m).

25 25 *El compuesto de Ejemplo 460*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7 Hz). 1,4-1,5,1,85-3,30, 3,40-4,20 y 4,65-4,85 (todos 15H, m), 3,72 (2H, q, J=7 Hz), 6,8-7,7 (13H, m), 12,6-12,9 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo 461

30 30 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,03 (6H, t, J=7 Hz), 1,75-2,0 (1H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,35-2,90 (8H, m), 3,35-3,80(3H, m), 3,90 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,72 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,23 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,35-7,66 (9H, m).

40 40 *El compuesto de Ejemplo 462*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,03 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,75-2,0 (1H, m), 2,15-2,40 (1H, m), 2,40-2,90 (8H, m), 3,50-3,60 (3H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 3,93 (2H, m), 6,75-7,0 y 7,2-7,65 (todos 12H, m).

45 45 *El compuesto de Ejemplo 463*

50 50 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,20-1,70, 1,70-3,0, 3,0-3,6, 3,6-3,8 y 3,8-4,0 (todos 32H, m), 6,73 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,87 (1H, dd, J=8,6 Hz, J=2,4 Hz), 7,13 (2H, d, J=8 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,33 (2H, d, J=8 Hz) 8,4-8,7 (1H,m), 11,2-11,6 (1H, m).

El compuesto de Ejemplo 464

55 55 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,10 (3H, t, J=7,2 Hz). 1,2-1,65, 1,7-2,0, 2,1 -2,9, 3,4-3,6, 3,6-3,8 y 3,8-4,0 (todos 28H, m), 6,77 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=2,3 Hz), 7,13 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19 (1H, d, J=2,3 Hz). 7,31 (2H, d, J=8,2 Hz).

60 60 *El compuesto de Ejemplo 623*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,73-5,18 (24H, m), 6,52-8,03 (8H, m) 12,50-13,30 (1H, m).

65 65 *El compuesto de Ejemplo 650*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,89 (2H, t, J=6 Hz), 4,35 (2H, t, J=6 Hz), 7,0 (1H, d, J=7 Hz), 7,2-7,7 (10H, m), 7,99 (1H, d, J=2,5 Hz).

ES 2 284 741 T3

El compuesto de Ejemplo 651

5 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (3H, t, J=7 Hz), 3,44 (2H, dt, J=6,4 Hz, J=2,4 Hz), 3,98 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,23 (2H, q, J=7 Hz), 6,41 (1H, t, J=2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,0 (1H, dd, J=8,4 Hz, J=2,4 Hz), 7,35-7,70 (10H, m).

El compuesto de Ejemplo 652

10 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7 Hz), 1,8-2,3 (2H, m), 2,6-2,8 (1H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,3-3,56 (1H, m), 3,85-4,1 (2H, m), 4,22 (2H, q, J=7 Hz), 6,69 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,6 Hz, J=2,4 Hz), 7,2-7,7 (10H, m)

15 *El compuesto de Ejemplo 653*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-1,7 (5H, m), 1,7-2,1 (5H, m), 2,4-2,75 (1H, m), 2,85 (2H, t, J=6 Hz), 4,3 (2H, t, J=6 Hz), 7,0 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,19-7,27 (3H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=2,5 Hz).

20 *El compuesto de Ejemplo 655*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-2,05 (1H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,35-3,55 (1H, m), 3,85-4,10 (2H, m), 6,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,6 Hz, J=2,4 Hz), 7,25-7,65 (10H, m).

25

El compuesto de Ejemplo 656

30 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,1-1,55 (5H, m), 1,33 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,65-2,0 (5H, m), 2,45-2,65 (1H, m), 3,35-3,5 (2H, m), 3,94 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,22 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,40 (1H, t, J=2,3 Hz), 6,85 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,05 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=2,3 Hz), 7,15 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,34 (2H, d, J=82 Hz), 7,65 (1H, d, J=2,3 Hz).

35 *El compuesto de Ejemplo 657*

RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35-1,60 (5H, m), 1,70-2,0 (6H, m), 2,10-2,35 (1H, m), 2,35-2,65 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J=16 Hz, J=6 Hz), 2,90 (1H, dd, J=16 Hz, J=6 Hz), 3,35-3,55 (1H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 6,70 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J=8,7 Hz, J=2,3 Hz), 7,12 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,19 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,28 (2H, d, J=8,2 Hz).

40 *El compuesto de Ejemplo 659*

45 RMN H¹ (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,85-2,10 (1H, m), 2,20-2,40 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J=16 Hz, J=8,4 Hz), 2,94 (1H, dd, J=16 Hz, J=6 Hz), 3,35-3,55 (1H, m), 3,85-4,10 (2H, m), 6,70 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,6 Hz, J=2,3 Hz), 7,21 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,35-7,70 (9H, m).

Ensayo Farmacológico

50 Experimento 1

Análisis de unión al receptor V₁

55 Utilizando preparaciones de membrana plasmática de hígado de rata preparadas según el método de Ichihara [véase: Akira Ichihara, J. Bio. Chem., 258, 9283 (1983)], se incuban la membrana plasmática (50000 dpm, 2x10⁻¹⁰ M) de Arg-vasopresina-[H³] y un compuesto de ensayo (60 μg, 10⁻⁸ a 10⁻⁴ M) a 37°C durante 10 minutos en tampón Tris-HCl 100 mM (pH 8,0) (250 μl) que contiene MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,1%. Después de la incubación, la mezcla se filtra tres veces utilizando el filtro de vidrio (GF/F) para separar la preparación de membrana unida a la vasopresina y después se lava con el tampón (5 ml). Este filtro de vidrio se recoge y se mezcla con un cóctel de centelleo líquido. La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana se mide mediante un contador de centelleo líquido y se estima la tasa de efecto inhibidor del compuesto de ensayo según la siguiente ecuación.

$$\text{Tasa de efecto inhibidor}(\%) = 100 - [(C_1 - B_1)/(C_0 - B_1)] \times 100$$

65

C₁: La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana en presencia del compuesto de ensayo (cantidad conocida)

ES 2 284 741 T3

- C₀: La cantidad de vasopresina unida a la membrana en ausencia del compuesto de ensayo
B₁: La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana en presencia de la cantidad en exceso de vasopresina (10⁻⁶ M)

5 Los resultados se expresan como el valor CI₅₀, que es la concentración del compuesto de ensayo requerida para lograr el efecto inhibidor en la tasa del 50%.

10 Los resultados se muestran en la siguiente Tabla.

Experimento 2

Análisis de unión al receptor V₂

15 Utilizando preparaciones de membrana plasmática de riñón de rata preparadas según el método de O. Hechter [véase: J. Bio. Chem., 253, 3211 (1978)], se incuban la membrana plasmática (100000 dpm, 4X10⁻¹⁰ M) de Arg-vasopresina-[H³] y un compuesto de ensayo (0,6 mg, 10⁻¹⁰ a 10⁻⁵ M) a 4°C durante 3 horas en tampón Tris-HCl 100 mM (pH 8,0) (250 µl) que contenía MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM y BSA al 0,1%. Después de la incubación, la mezcla se filtra utilizando el filtro de vidrio (GF/F) para separar la preparación de membrana unida a vasopresina y después 20 se lava dos veces con el tampón (cada uno 5 ml). Este filtro de vidrio se recoge y se mezcla con un cóctel de centelleo líquido. La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana se mide mediante un contador de centelleo líquido y se estima la tasa de efecto inhibidor del compuesto de ensayo según la siguiente ecuación.

25 Tasa de efecto inhibidor(%)=100-[(C₁-B₁)/(C₀-B₁)] x 100

C₁: La cantidad de vasopresina unida a la membrana en presencia del compuesto de ensayo (cantidad conocida)

30 C₀: La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana en ausencia del compuesto de ensayo

B₁: La cantidad de vasopresina-[H³] unida a la membrana en presencia de la cantidad en exceso de vasopresina (10⁻⁶ M)

35 Los resultados se expresan como el valor CI₅₀, que es la concentración del compuesto de ensayo requerida para lograr el efecto inhibidor en la tasa del 50%.

40 Los resultados se muestran en la Tabla siguiente.

Compuesto de ensayo	CI ₅₀ (µM) en el análisis del unión al receptor V ₁	CI ₅₀ (µM) en el análisis de unión al receptor V ₂
Compuesto del Ej. 29	0,021	0,15

45 Experimento 3

Actividad Anti-vasopresora *in vivo*

50 Se rompe la médula espinal de una rata SD macho (con un peso de 300-400 g) para producir una rata descabellada. Se mide la presión sanguínea de la rata descabellada a través de la cánula insertada en la arteria femoral de la misma utilizando un transductor de presión. El compuesto de ensayo y la Arg-vasopresina se administran a la rata descabellada a través de la cánula insertada en la vena femoral. La actividad anti-vasopresora del compuesto de ensayo *in vivo* se determina según la siguiente ecuación.

55 Actividad anti-vasopresora(%) = P/P₀ x 100

P₀: El incremento de la presión diastólica cuando se administra Arg-vasopresina (30 mU/kg) intravenosamente.

60 P: El incremento de la presión diastólica cuando se administra Arg-vasopresina (30 mU/kg) intravenosamente 3 minutos después de la administración intravenosa del compuesto de ensayo.

ES 2 284 741 T3

Los resultados son expresados como el valor DE_{50} , que es la dosis del compuesto de ensayo requerida para reducir el incremento de presión diastólica causado por la administración intravenosa de Arg-vasopresina (30 mU/kg) al 50% de su valor de control: P_0 .

- 5 Los resultados se muestran en la Tabla siguiente.

Compuesto de Ensayo	DE_{50} (mg/kg)
Compuesto del Ej. 29	1,0
Compuesto del Ej. 70	2,8

Experimento 4

Actividad anti-antidiurética (efecto sobre la ADH endógena)

Un compuesto de ensayo o un disolvente (dimetilformamida) se administra en la vena caudal de ratas SD no confinadas, no sometidas a tratamiento (macho, peso: 300-350 g) y se recoge y se mide la cantidad de orina, que es excretada espontáneamente durante un período de dos horas después de eso, utilizando una jaula metabólica. Durante esta medición, se deja que las ratas tomen agua y alimento libremente.

En el grupo tratado mediante la administración del compuesto del Ejemplo 493 a una dosis de 10 mg/kg, la cantidad de orina, que es excretada durante dos horas desde la administración del compuesto de ensayo, es cuatro veces superior a la del grupo de control.

30 Experimento 5

Actividad antidiurética

Un compuesto de ensayo se disuelve en polietilenglicol 400 o agua, o se suspende en una solución de goma arábica al 5% para producir una solución de compuesto de ensayo. La solución de compuesto de ensayo se administra oralmente y forzadamente a ratas Brattleburo no confinadas, no sometidas a tratamiento, que carecen de vasopresina hereditariamente. En el grupo de control, se administra un disolvente en lugar de una solución de compuesto de ensayo. Tras la administración, las ratas se colocan en una jaula metabólica, y la orina excretada espontáneamente se recoge durante dos horas, y se mide su cantidad. Durante esta medición, se deja que las ratas tomen agua y alimento libremente.

En el grupo tratado mediante la administración oral del Ejemplo 562 a una dosis de 1 mg/kg, la cantidad de orina, que es excretada durante dos horas después de la administración del compuesto de ensayo, es una quinta parte de la del grupo de control.

50

55

60

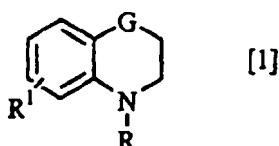
65

REIVINDICACIONES

1. Un derivado benzoheterocíclico de la siguiente fórmula [1]:

5

10



donde G es un grupo de fórmula:

15

20

25

30

35

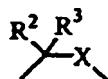
40

45

50

55

60



R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo aminocarbonilalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆,

R^2 es

un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente hidroxi, o un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno en el anillo de fenilo;

un átomo de hidrógeno;

un grupo hidroxi;

un grupo alcoxi;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi;

un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo;

un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆;

un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo;

un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi;

un grupo alcanoilo C₁-C₆; o

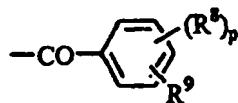
un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde m y u son cada uno 0 o 1, pero m y u no deben ser simultáneamente 0, A es un grupo alquieno C₁-C₆, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros estando o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆,

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi,

o R^2 y R^3 se pueden unir entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo,

ES 2 284 741 T3

R es un grupo de fórmula:



10 donde p es 1 o 2,

R⁸ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo nitró, un átomo de halógeno o un grupo alcoxi C₁-C₆,

15 R⁹ es

un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi;

20 un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo;

un grupo cicloalquilo C₃-C₈;

25 un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitró, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆;

un grupo fenoxi;

30 un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo;

un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo;

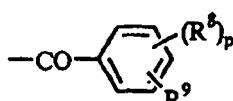
35 un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o

un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A se define como antes, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1;

40 X es un grupo metíleno, un enlace sencillo, un grupo de fórmula: =CH- o un grupo de fórmula: -NR¹⁴-, donde R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcanoilo C₁-C₆,

siempre que cuando X es grupo metíleno, R es un grupo de fórmula:

45



50

donde R⁸ se define como antes, y R⁹ es un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A se define como antes, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1;

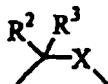
60 o cuando R¹ es un átomo de hidrógeno y R² es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo monoalquil(C₁-C₆)amino o un grupo dialquil(C₁-C₆)amino, o R² y R³ se pueden unir entre sí para formar un grupo oxo, R⁹ no debe ser un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo hidroxi, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcanoilo(C₁-C₆)oxi en el anillo de fenilo,

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 284 741 T3

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde G es un grupo de fórmula:

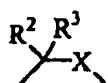
5



10 donde R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 1 y X es un grupo metileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde G es un grupo de fórmula:

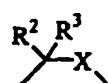
15



20 donde R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 1 y X es un enlace sencillo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde G es un grupo de fórmula:

25

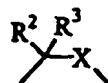


30

donde R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 1 y X es un grupo de fórmula; =CH-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 5. El compuesto según la reivindicación 1, donde G es un grupo de fórmula:

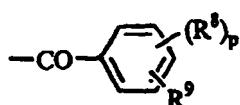
40



45 donde R^2 y R^3 se definen como en la reivindicación 1 y X es un grupo de fórmula; -NR¹⁴⁻, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto según la reivindicación 2, donde R es un grupo de fórmula:

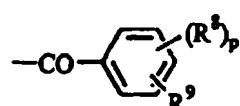
50



55 donde R^8 , R^9 y p se definen como en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto según la reivindicación 3, donde R es un grupo de fórmula:

60

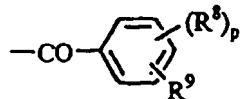


65

donde R^8 , R^9 y p se definen como en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

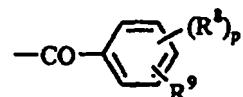
ES 2 284 741 T3

8. El compuesto según la reivindicación 4, donde R es un grupo de fórmula:



donde R⁸, R⁹ y p se definen como en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9. El compuesto según la reivindicación 5, donde R es un grupo de fórmula:



donde R⁸, R⁹ y p se definen como en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. El compuesto según la reivindicación 6, donde R⁹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈; un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 11. El compuesto según la reivindicación 6, donde R⁹ es un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A es un grupo alquíleno C₁-C₆, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoil (C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 12. El compuesto según la reivindicación 9, donde R⁹ es un grupo cicloalquilo C₃-C₈; o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo fenilalcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, un grupo nitro, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alcanoilo C₁-C₆, un grupo fenilo, y un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 13. El compuesto según la reivindicación 9, donde R⁹ es un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo benzoilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, un grupo fenilalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, un grupo aminosulfoniloxi que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆; o un grupo de fórmula: -(A)_m-CHR¹²R¹³, donde A es un grupo alquíleno C₁-C₆, R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi o un grupo alcanoil (C₁-C₆)oxi, R¹³ es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆ en el anillo de fenilo, y m es 0 o 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

45 14. El compuesto según la reivindicación 10, donde R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 15. El compuesto según la reivindicación 10, donde R² es un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde R⁶, R⁷, A, m y u se definen como en la reivindicación 1, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 16. El compuesto según la reivindicación 10, donde R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, o un grupo alcanoilo C₁-C₆, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 284 741 T3

17. El compuesto según la reivindicación 10, donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto según la reivindicación 10, donde R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto según la reivindicación 12, donde R² es un grupo de fórmula: -NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ se definen como en la reivindicación 1, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto según la reivindicación 12, donde R² es un grupo de fórmula: -(O)_m-A-(CO)_uNR⁶R⁷, donde R⁶, R⁷, A, m y u se definen como en la reivindicación 1, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 21. El compuesto según la reivindicación 12, donde R² es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con ciano, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con tetrazolilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, o un grupo alcanoilo C₁-C₆, y R³ es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 22. El compuesto según la reivindicación 12, donde R³ es un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con hidroxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 23. El compuesto según la reivindicación 12, donde R² y R³ se unen entre sí para formar un grupo oxo, un grupo alquilideno C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo alquilideno C₁-C₆ sustituido con fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 24. El compuesto según la reivindicación 15, donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 25. El compuesto según la reivindicación 15, donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 26. El compuesto según la reivindicación 15, donde m y n son 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 27. El compuesto según la reivindicación 20, donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con carbamoilo, un grupo alquilo C₁-C₆ sustituido con adamantilo, un grupo alquil(C₁-C₆)sulfonilo, o un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 28. El compuesto según la reivindicación 20, donde m es 0, n es 1, R⁶ y R⁷ se pueden unir entre sí con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros con o sin estar interrumpido por otro átomo de nitrógeno o un átomo de oxígeno, estando sustituido opcionalmente dicho grupo heterocíclico con un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo fenilalquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. El compuesto según la reivindicación 20, donde m y n son 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

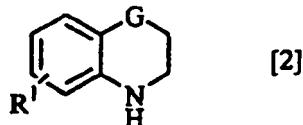
60 30. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 31. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde R¹ es un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxi, un grupo alcanoil(C₁-C₆)oxi, un grupo aminoalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C₁-C₆ y un grupo alcanoilo C₁-C₆, un grupo amino que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con carboxi, un grupo alcoxi C₁-C₆ sustituido con alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, o un grupo aminocarbonilalcoxi C₁-C₆ que tiene opcionalmente un sustituyente alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 284 741 T3

32. Un agonista de vasopresina, que comprende como ingrediente activo un compuesto benzoheterocíclico como se ha mostrado en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 33. Un procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto benzoheterocíclico de fórmula [2]:



15 donde R¹ y G se definen como en la reivindicación 1, con un compuesto ácido carboxílico de fórmula [3]:



20 donde R se define como en la reivindicación 1, mediante una reacción de producción de enlace amido convencional.

25

30

35

40

45

50

55

60

65