



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 341 188**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07786974 .1**
96 Fecha de presentación : **02.07.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2081572**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.07.2009**

54 Título: **Agonistas de cannabinoides de bencimidazol que llevan un grupo heterocíclico sustituido.**

30 Prioridad: **04.07.2006 EP 06116564**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2010

73 Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es: **Gijssen, Henricus Jacobus Maria;**
De Cleyn, Michel Anna Jozef;
Surkyn, Michel y
Verbist, Bie Maria Pieter

74 Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 341 188 T3

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

Agonistas de cannabinoides de bencimidazol que llevan un grupo heterocíclico sustituido.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de bencimidazol de fórmula (I) que tienen propiedades agonistas selectivas del receptor 2 de cannabinoides, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, procesos químicos para preparación de estos compuestos y su uso en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoides en animales, en particular humanos.

10 Los cannabinoides clásicos tales como el cannabinoide Δ^9 -tetrahidrocannabinol, (Δ^9 -THC), derivado de la mari-guana producen sus efectos farmacológicos por interacción con receptores específicos de cannabinoides en el cuerpo. Hasta ahora, se han caracterizado dos receptores de cannabinoides: CB1, un receptor encontrado en el cerebro y tejidos periféricos de los mamíferos, y CB2, un receptor encontrado predominantemente en los tejidos periféricos. Se ha demostrado que los compuestos que son agonistas o antagonistas para uno o ambos de estos receptores producen una diversidad de efectos farmacológicos. Existe un interés considerable en el desarrollo de análogos de cannabinoides que tengan actividad antagonista selectiva CB2, dado que se cree que la selectividad alta para el receptor CB2 puede ofrecer vías para aprovechar el efecto beneficioso de los agonistas de los receptores CB al tiempo que se evitan los efectos centrales adversos observados con las estructuras cannabinoides (véase v.g. Expert Opinion on Investigational Drugs (2005), 14 (6), 695-703).

20 WO-2006/048754 describe derivados de sulfonil-bencimidazol que tienen actividad agonista de CB2.

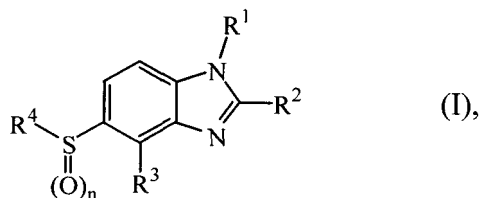
Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos citados conocidos en la técnica por la presencia de un resto heterocíclico en el grupo sulfonilo que está siempre sustituido.

25 Se encontró que los compuestos de la presente invención tienen inesperadamente una mayor relación de agonismo CB2 sobre un agonismo CB1 que los compuestos citados conocidos en la técnica. Por tanto, los compuestos de la presente invención son agonistas CB2 más selectivos que los compuestos de WO-2006/048754 conocidos en la técnica.

30

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I)

35



40

45 las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

n es un número entero 1 ó 2;

50 R¹ es C₂₋₆alquilo;

C₁₋₆alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, nitro, amino, y mono-o di(C₁₋₄ alquil)amino;

55 C₁₋₆alquilo sustituido con un grupo cíclico seleccionado de C₃₋₈cicloalquilo, oxoC₃₋₈cicloalquilo, C₅₋₈cicloalqueno, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, nitro, NR⁵R⁶ o CONR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o

60

C₁₋₆alquilo sustituido con un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiopirranilo, [1,3]dioxolanilo, [1,4]dioxolanilo, [1,3]dioxanilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, o 2-oxo-oxepanilo; en donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C₁₋₄ alquilo, polihaloC₁₋₄ alquilo, halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, trifluorometilo, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, SO₂R⁵ en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo o polihaloC₁₋₄ alquilo;

65

ES 2 341 188 T3

R² es C₂₋₆alquilo;

C₁₋₆alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄alquiloxi, polihaloC₁₋₄alquiloxi, trifluorometilo, ciano, nitro, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, o NHCOR⁷ en donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄alquilo o polihaloC₁₋₄alquilo;

C₃₋₆alqueno;

C₃₋₆alquinilo;

C₃₋₆cicloalquilo; o

grupo cíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,3]dioxolano, [1,3]dioxano, [1,4]dioxano, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y biciclo[3.1.1]heptano; en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C₁₋₄alquilo, halo, hidroxilo, C₁₋₄alquiloxi, o trifluorometilo;

R³ es hidrógeno, halo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, trifluorometilo o ciano;

R⁴ es heteroarilo;

heteroarilo se selecciona de *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo o *N*-oxi-pirazinilo; o

se selecciona de furano, tiofeno, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo, *N*-oxi-pirazinilo o 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C₁₋₄alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; C₂₋₆alqueno; C₂₋₆alqueno sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo; C₂₋₆alquinilo; C₂₋₆alquinilo sustituido con C₁₋₄alquiloxi; C₁₋₄alquiloxi; C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo; polihaloC₁₋₄alquilo; polihaloC₁₋₄alquiloxi; ciano; nitro; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonilo; R¹¹-SO₂-; C₁₋₄alquilo sustituido con hidroxilo, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonilo o R¹¹-SO₂-; oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C₁₋₄alquilo, polihaloC₁₋₄alquilo o C₃₋₆cicloalquilo; dioxolano sustituido opcionalmente con 1 o 2 C₁₋₄alquilo; C₁₋₄alquiloxi sustituido con hidroxilo, C₁₋₄alquiloxi, C₁₋₄alquilcarbonilamino, C₁₋₄alquiloxycarbonilamino, amino, di(C₁₋₄alquil)amino o morfolinilo; C₁₋₄alquilcarbonilaminoC₁₋₄alquilamino; C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilamino;

en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno, C₁₋₄alquilo, polihaloC₁₋₄alquilo, aminosulfonilo, o C₁₋₈alquilsulfonilo; o R¹¹-carbonilo;

en donde R⁹ y R¹⁰ considerados junto con el átomo de nitrógeno que lleva R⁹ y R¹⁰ pueden formar un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y

en donde R¹¹ es C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquiloxi, hidroxilo, amino, mono-o di-(C₁₋₄alquil)amino, (hidroxiloC₁₋₄alquil)amino, (C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquil)amino, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, *N*-metil-piperazinilo, o C₁₋₄alquilo sustituido con hidroxilo, C₁₋₄alquiloxi, trifluorometilo, C₁₋₄alquiloxiC₁₋₄alquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, *N*-metil-piperazinilo, o 2-oxo-imidazolidin-1-ilo.

Como se utiliza en las definiciones siguientes:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- C₁₋₄alquilo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos;
- C₁₋₆alquilo tiene por objeto incluir C₁₋₄alquilo y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y análogos;
- C₂₋₆alquilo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y análogos;
- C₁₋₈alquilo tiene por objeto incluir C₁₋₆alquilo y los homólogos superiores del mismo que tienen 7 a 8 átomos de carbono, tales como por ejemplo heptilo, etilhexilo, octilo, y análogos;

ES 2 341 188 T3

- polihaloC₁₋₄ alquilo se define como C₁₋₄ alquilo polihalosustituido, in particular C₁₋₄ alquilo (como se define anteriormente en esta memoria) sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno tales como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, y análogos;
- 5 - C₂₋₆alquenilo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo y análogos;
- 10 - C₃₋₆alquenilo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace doble y que tienen de 3 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 3-hexenilo, 2-hexenilo y análogos;
- 15 - C₂₋₆alquinilo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo y análogos;
- 20 - C₃₋₆alquinilo define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un enlace triple y que tienen de 3 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 3-hexinilo, 2-hexinilo y análogos;
- C₃₋₆cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;
- C₃₋₈cicloalquilo es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- 25 - C₆₋₈cicloalquilo es genérico para ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo;
- C₅₋₈cicloalquenilo es genérico para ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

30 Debe entenderse que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como se mencionan anteriormente en esta memoria comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base con tales ácidos apropiados. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, v.g. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, 35 nítrico, fosfórico y los ácidos análogos; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (*i.e.* etanodioico), malónico, succínico (*i.e.* butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y los ácidos análogos.

40 Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término “solvato” se utiliza en esta memoria para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y uno o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, v.g. etanol. El término “hidrato” se utiliza cuando dicho disolvente es agua.

50 El término “formas estereoquímicamente isómeras”, como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales cíclicos bivalentes (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que 55 contienen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de fórmula (I) deben considerarse, obviamente, abarcadas dentro del alcance de esta invención.

60 La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos intermedios utilizados en su preparación puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica mientras se utilizan métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

65 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Tales formas, aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, deben considerarse incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, cuando un anillo heterocíclico aromático está sustituido con hidroxilo, la forma ceto puede ser el tautómero más abundante.

ES 2 341 188 T3

En el marco de esta solicitud, con la expresión “un compuesto de acuerdo con la invención” debe considerarse también incluido un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) y un profármaco del mismo, o un compuesto del mismo marcado isotópicamente.

5 Los profármacos son ciertos derivados de los compuestos farmacéuticamente activos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, y que pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad farmacéutica deseada, v.g. por escisión hidrolítica. Se hace referencia a tales derivados como “profármacos”.

10

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los cuales

n es un entero 1 ó 2;

15

R¹ es C₂₋₆alquilo;

C₁₋₆alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, nitro, amino, y mono-o di(C₁₋₄ alquil)amino;

20

C₁₋₆alquilo sustituido con un grupo cíclico seleccionado de C₃₋₈cicloalquilo, C₅₋₈cicloalquenilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, nitro, NR⁵R⁶ o CONR⁵R⁶ en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo; o

25

C₁₋₆alquilo sustituido con un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,1-dioxo-tetrahidropirano, [1,3]dioxolanilo, [1,4]dioxolanilo, [1,3]dioxanilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo; en donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C₁₋₄ alquilo, polihaloC₁₋₄ alquilo, halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquiloxi, ciano, trifluorometilo, COR⁵, COOR⁵, CONR⁵R⁶, SO₂R⁵ en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de hidrógeno o C₁₋₄ alquilo o polihaloC₁₋₄ alquilo;

30

R² es C₂₋₆alquilo;

35

C₁₋₆alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₁₋₄ alquiloxi, polihaloC₁₋₄ alquiloxi, trifluorometilo, ciano, nitro, NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, o NHCOR⁷ en donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo o polihaloC₁₋₄ alquilo;

40

C₃₋₆alquenilo;

C₃₋₆alquinilo;

C₃₋₆cicloalquilo; o

45

grupo cíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,3]dioxolanilo, [1,3]dioxanilo, [1,4]dioxanilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y biciclo[3.1.1]heptanilo; en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C₁₋₄ alquilo, halo, hidroxilo, C₁₋₄ alquiloxi, o trifluorometilo;

50

R³ es hidrógeno, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, trifluorometilo o ciano;

R⁴ es heteroarilo;

55

heteroarilo se selecciona de *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo o *N*-oxi-pirazinilo; o

60

se selecciona de furano, tiofeno, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo o *N*-oxi-pirazinilo, sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C₁₋₄ alquilo; C₃₋₆cicloalquilo; C₂₋₆alquenilo; C₂₋₆alquinilo; C₁₋₄ alquiloxi; C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquilo; polihaloC₁₋₄ alquilo; polihaloC₁₋₄ alquiloxi; ciano; nitro; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonilo; R¹¹-SO₂-; C₁₋₄ alquilo sustituido con hidroxilo, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonilo o R¹¹-SO₂-; oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C₁₋₄ alquilo, polihaloC₁₋₄ alquilo o C₃₋₆cicloalquilo; o dioxolanilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 C₁₋₄ alquilo;

65

en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, polihaloC₁₋₄ alquilo, aminosulfonilo, o C₁₋₈alquilsulfonilo; o R¹¹-carbonilo;

ES 2 341 188 T3

en donde R^9 y R^{10} considerados junto con el átomo de nitrógeno que lleva R^9 y R^{10} pueden formar un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y

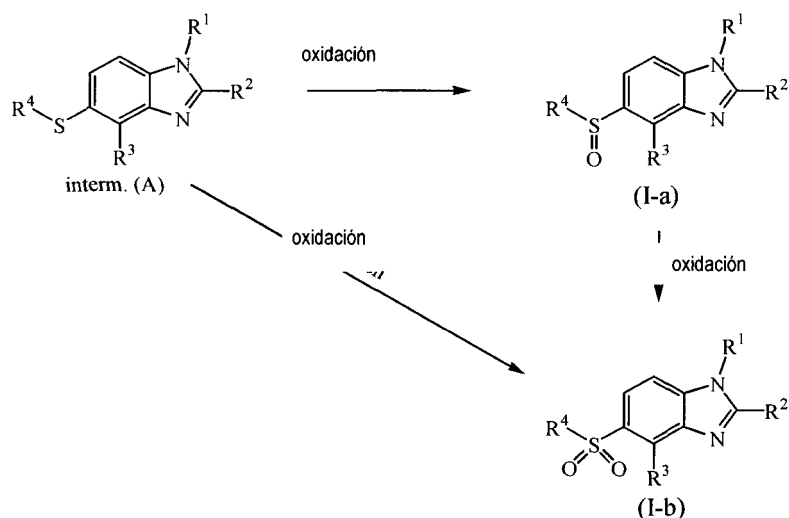
en donde R^{11} es C_{1-4} alquilo, hidroxilo, amino, mono- o di- $(C_{1-4}$ alquil)amino, (hidroxilo- C_{1-4} alquil)amino, $(C_{1-4}$ alquiloxi- C_{1-4} alquil)amino, di- $(C_{1-4}$ alquil)-amino- C_{1-4} alquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metil-piperazinilo, o C_{1-4} alquilo sustituido con hidroxilo, C_{1-4} alquiloxi, C_{1-4} alquiloxi- C_{1-4} alquilo, trifluorometilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metil-piperazinilo, o 2-oxo-imidazolidin-1-ilo.

Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las restricciones siguientes:

- a) n es un número entero 1, o n es un número entero 2; o
- b) R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo cíclico seleccionado de C_{3-8} cicloalquilo; o
- c) R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo seleccionado de tetrahidropirranilo; o
- d) R^2 es C_{1-6} alquilo, en particular R^2 es *tert*-butilo o $-CH_2$ -*tert*-butilo; o
- e) R^3 es hidrógeno; o
- f) R^4 es *N*-oxi-piridinilo; o
- g) R^4 es furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, o piridazinilo; sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alquiloxi; polihalo- C_{1-4} alquilo; polihalo- C_{1-4} alquiloxi; ciano; NR^9R^{10} ; R^{11} -carbonilo; R^{11} - SO_2 -; o oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C_{1-4} alquilo; en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno o R^{11} -carbonilo; y en donde R^{11} es C_{1-4} alquilo, amino, o morfolinilo.

En una realización, la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), los *N*-óxidos, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde n es un entero 1 ó 2; R^1 es C_{1-6} alquilo sustituido con C_{3-8} cicloalquilo o tetrahidropirranilo; R^2 es C_{1-6} alquilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es *N*-oxi-piridinilo, o R^4 es furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, o piridazinilo; sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} alquiloxi; polihalo- C_{1-4} alquilo; polihalo- C_{1-4} alquiloxi; ciano; NR^9R^{10} ; R^{11} -carbonilo; R^{11} - SO_2 -; o oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C_{1-4} alquilo; en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno o R^{11} -carbonilo; y en donde R^{11} es C_{1-4} alquilo, amino, o morfolinilo.

Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n representa 1, y los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n representa 2, se pueden preparar por la oxidación en S de compuestos intermedios (A) conocidos en la técnica:

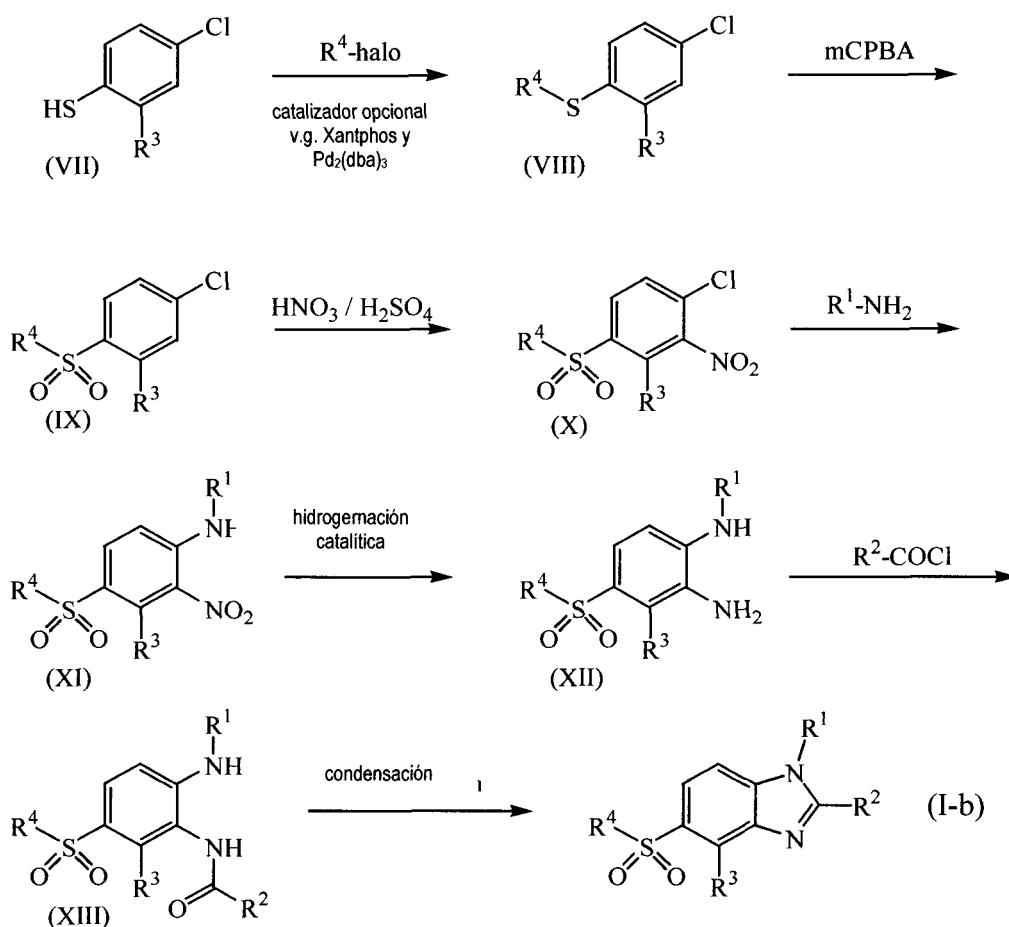


ES 2 341 188 T3

Las reacciones de oxidación en S pueden realizarse utilizando una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, o por medio de otros agentes oxidantes tales como NaIO₄, oxiclورو de *tert*-butilo, nitritos de acilo, perborato de sodio y perácidos tales como mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico). Los sulfuros pueden oxidarse a sulfóxidos que pueden oxidarse ulteriormente a sulfonas por adición de otro equivalente de peróxido de hidrógeno, KMnO₄, perborato de sodio, hidrogenopersulfato de potasio, mCPBA o los reactivos análogos. Si está presente suficiente agente oxidante, los sulfuros se pueden convertir directamente en sulfonas sin aislamiento de los sulfóxidos.

Los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en donde n es 2, se pueden preparar como se describe en el Esquema 1.

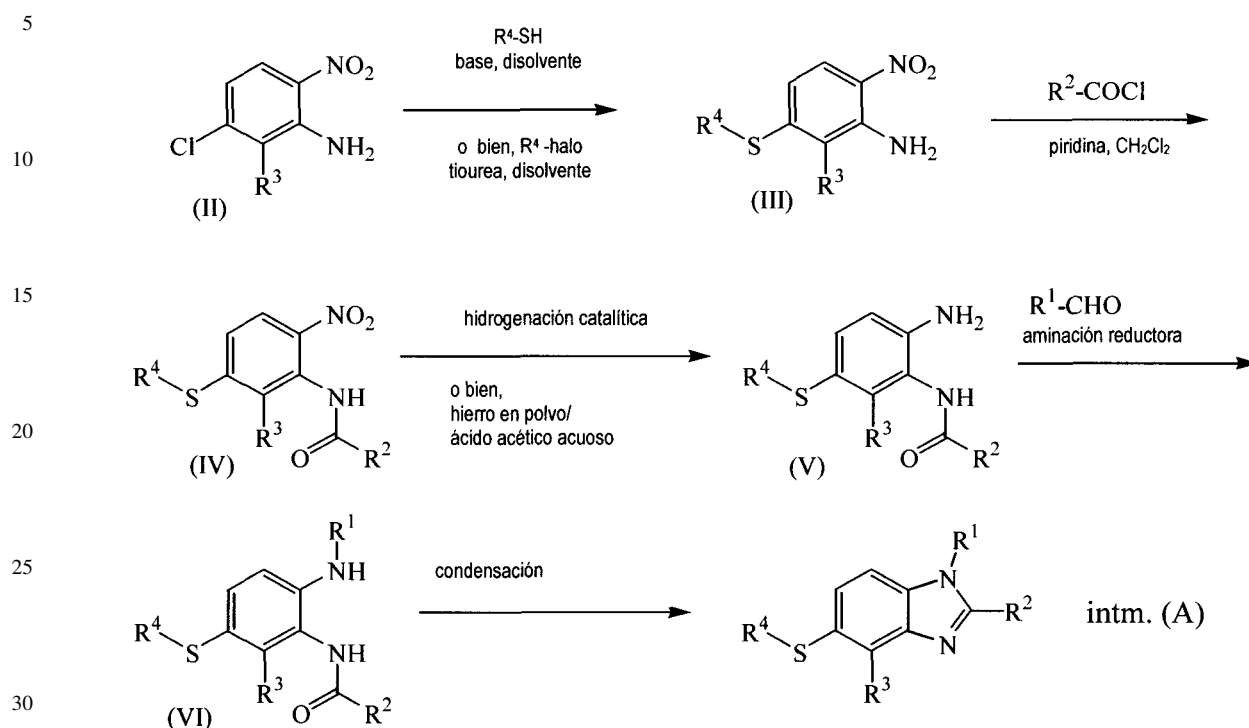
Esquema 1



La reacción de condensación para obtener los compuestos de fórmula (I-b) puede efectuarse en condiciones ácidas o básicas. En condiciones ácidas, la condensación se realiza en presencia de un ácido orgánico tal como ácido acético, o un ácido inorgánico tal como HCl o H₂SO₄, o una combinación de los mismos, en un disolvente tal como ácido acético, H₂O, metanol, etanol, dioxano, tolueno, o dicloroetano. En condiciones básicas, la reacción de condensación se efectúa en presencia de una base inorgánica tal como v.g. K₂CO₃ en un disolvente inerte en la reacción tal como DMSO, o en una reacción alcohólica de NaOH. La reacción puede llevarse a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción. La velocidad de reacción y el rendimiento pueden mejorarse por calentamiento asistido por microondas, v.g. 190°C en dicloroetano con disolvente, eliminando posiblemente la necesidad de un ácido o base añadido adicionalmente.

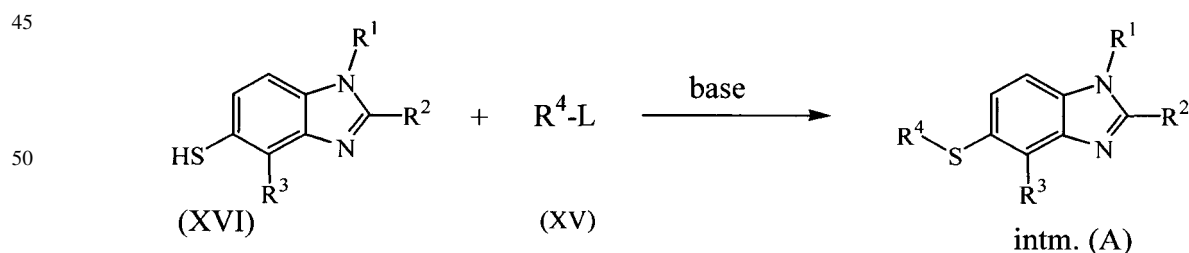
Los compuestos intermedios (A) se pueden preparar como se expone a continuación en el Esquema 2.

Esquema 2



35 La reacción de condensación para obtener un compuesto intermedio de fórmula (A) puede llevarse a cabo en condiciones similares a las descritas en el Esquema 1 para obtener los compuestos de fórmula (I-b).

40 Los compuestos intermedios (A) pueden prepararse también por reacción de compuesto intermedio (XVI) con el compuesto intermedio (XV), en donde L es un grupo lábil tal como halo, metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y grupos lábiles reactivos análogos, en presencia de una base adecuada tal como Cs_2CO_3 en un disolvente inerte en la reacción tal como v.g. 2-propanona o dioxano. Dependiendo del tipo de sustituyentes presentes en el compuesto intermedio (XV) puede ser necesario introducir grupos protectores en el compuesto intermedio (XV) que pueden eliminarse después de la reacción de acoplamiento. La reacción puede realizarse también en presencia de un catalizador tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un ligando adecuado tal como Xantphos.



60 Los compuestos de fórmula (I) como se preparan en los procesos descritos anteriormente en esta memoria pueden sintetizarse en la forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las formas de sal diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de las mismas por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas y los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden derivarse también de las formas estereoquímicamente isómeras puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con tal que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

ES 2 341 188 T3

Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisómeras de los mismos poseen propiedades agonistas selectivas del receptor 2 de cannabinoides (CB2) como se demuestra en los Ejemplos Farmacológicos. El Ejemplo Farmacológico C.1 describe la metodología para medir el agonismo CB1 y CB2 y la relación de agonismo CB2 sobre agonismo CB1 se muestra en la Tabla C.1.

Por consiguiente, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamento especialmente en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el receptor 2 de cannabinoides, en particular actividad agonista CB2. Subsiguientemente, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por actividad del receptor CB2, en particular actividad agonista CB2.

Preferiblemente, la presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades CB2.

Afecciones o trastornos mediados por el receptor 2 de cannabinoides son v.g. enfermedades cardiovasculares, tales como v.g. aterosclerosis, hipertensión, isquemia de miocardio; afecciones de dolor crónico tales como v.g. hiperalgesia, dolor neuropático, dolor periférico, dolor visceral, dolor inflamatorio, hiperalgesia térmica, dolor nociceptivo, fibromialgia, dolor crónico en la parte baja de la espalda, y dolor dental; inflamación, edema, inflamación de la vejiga, enfermedades neuroinflamatorias, trastornos del sistema inmunitario, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiples, artritis reumatoide, trastornos gastrointestinales, trastornos de la motilidad intestinal, síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn, lesión hepática crónica (cirrosis), cáncer, cáncer de próstata, dolor de cáncer, glioma, alergia, náusea y vómitos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, epilepsia, y trastornos de pérdida ósea, tales como v.g., osteoporosis (a los que se hace referencia en lo sucesivo como “trastornos o enfermedades CB2”).

Los términos “terapia” y “tratamiento”, cuando se utilizan en esta memoria, se refieren a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, que incluye inversión, alivio, inhibición del progreso de, o prevención de la enfermedad, trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o de uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

Los compuestos de la presente invención pueden exhibir menos toxicidad, absorción y distribución satisfactorias, buena solubilidad, menos afinidad de fijación de proteínas distintas del receptor CB2, y menos interacción fármaco-fármaco por interacción reducida con CYP3A4 en 2D6.

Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Con objeto de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o de ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquiera de los portadores farmacéuticos líquidos usuales, tales como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su fácil administración, tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el portador farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Pueden prepararse soluciones inyectables, por ejemplo utilizando un portador farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Pueden prepararse también suspensiones inyectables por utilización de portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y análogos. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con proporciones menores de aditivos adecuados que no causan un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas pueden administrarse de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque o como un ungüento. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su solubilidad incrementada en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. “Forma unitaria de dosificación”, como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con

el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas de mesa y análogos, y múltiples segregados de las mismas.

5 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden conformarse como formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas (en formas tanto tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios comerciales con excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (v.g. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y análogos), cargas (v.g. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y análogos), lubricantes (v.g. estearato de magnesio, talco, sílice y análogos), agentes desintegrantes (v.g. almidón de patata, almidón-glicolato de sodio y análogos), agentes humectantes (v.g. laurilsulfato de sodio) y análogos. Dichas tabletas pueden recubrirse también por métodos bien conocidos en la técnica.

15 Preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de v.g. soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden formularse como un producto seco para mezcla con agua y/u otro portador líquido adecuado antes de su utilización. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (v.g. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o aceites hidrogenados comestibles), agentes emulsionantes (v.g. lecitina o goma arábiga), portadores no acuosos (v.g. aceite de almendras, éteres aceitosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes de enmascaramiento y conservantes (v.g. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

25 Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato de sodio, alitama, un edulcorante de dihidrocalcona, monelina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxi-galactosacarosa) o, preferiblemente sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede oxidar desde aproximadamente 0,04% a 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel puede utilizarse eficazmente en concentraciones mayores que oscilan desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, con preferencia desde aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen).

35 Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de dosis baja son preferiblemente sabores frutales tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede producir resultados muy satisfactorios. En las formulaciones de dosis alta, pueden requerirse sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Chocolate-Caramelo, Menta Fresca, Fantasía y análogos. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila desde aproximadamente 0,05% a 1% (peso/volumen). Se utilizan ventajosamente combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente, se utiliza un sabor que no sufre cambio alguno o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral por inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo por inyección tipo bolus o infusión intravenosa continua. Formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, v.g. en ampollas o envases multidosis, con inclusión de un conservante añadido. Las mismas pueden presentar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en portadores aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonzantes, suspendedores, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezcla con un portador adecuado, v.g. agua estéril exenta de pirógenos, antes de su utilización.

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o edemas de retención, v.g. que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

55 Los expertos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la mediación de los receptores de cannabinoides determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de tests que se presentan más adelante en esta memoria. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, con mayor preferencia desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en la forma de dos o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas sub-dosis pueden formularse como formas de dosis unitaria, cada una de las cuales contiene por ejemplo desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de modo más particular desde aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo por forma de dosis unitaria.

65 Como se utiliza en esta memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo o animal, da como resultado un nivel suficientemente alto de dicho compuesto en el individuo o animal para causar un aumento o disminución apreciable en la estimulación de los receptores de cannabinoides.

ES 2 341 188 T3

La dosis y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso y el estado físico general del paciente particular así como la otra medicación que pueda estar tomando el paciente, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Adicionalmente, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad diaria eficaz mencionados anteriormente en esta memoria son por consiguiente únicamente líneas orientativas.

10 Parte experimental

En los procedimientos descritos más adelante en esta memoria se utilizaron las abreviaturas siguientes: "DCM" significa diclorometano; "DMF" significa *N,N*-dimetil-formamida; "THF" significa tetrahidrofurano; "DIPE" significa diisopropiléter; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "DMSO" significa dimetil-sulfóxido; "NaBH₃(CN)" significa cianotrihidroborato de sodio; "mCPBA" significa ácido 3-clorobencenocarboxiperoico; "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio; "MgSO₄" significa sulfato de magnesio; "NaHCO₃" significa sal monosódica del ácido carbónico; "NaBH₄" significa tetrahidroborato de sodio (-1); "Na₂SO₄" significa sulfato de sodio; "NH₄Cl" significa cloruro de amonio; "K₂CO₃" significa carbonato de potasio; "NH₄HCO₃" significa sal monoamónica del ácido carbónico; "NaOH" significa hidróxido de sodio; "NaCl" significa cloruro de sodio; "NaHCO₃" significa hidrogenocarbonato de sodio; "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ-[(1,2-η;4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio; "Xantphos" significa (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis[difenilfosfina]; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "Et₃N" significa trietilamina; "EtOAc" significa acetato de etilo; "CH₃OH" significa metanol; "PPTS" significa p-toluenosulfonato de piridinio, y "PS" significa poliestireno.

El filtro Isolute HM-NTM es un producto de Argonaut, Foster City, CA 94404, EE.UU. y es una columna corta que comprende una forma modificada de tierra de diatomeas que puede eliminar el agua de una muestra en aplicaciones de química combinatoria. ExtrelutTM es un producto de Merck KgaA, Darmstadt, Alemania, y es una columna corta que comprende tierra de diatomeas.

Para algunos compuestos que se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC) el método utilizado se describe a continuación (indicado en el procedimiento compuesto con HPLC método A, HPLC método B, HPLC método C). En caso necesario, estos métodos pueden ser ajustados ligeramente por una persona experta en la técnica para obtener un resultado más óptimo para la separación.

HPLC Método A

El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se utilizaron 3 fases móviles (fase A: una solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Primeramente, se mantuvo durante 0,5 minutos 75% A y 25% B con un caudal de 40 ml/min. A continuación se aplicó un gradiente hasta 50% B y 50% C en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Se aplicó después un gradiente hasta 100% C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

HPLC Método B

El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se utilizaron 3 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Primeramente, se mantuvo durante 0,5 minutos 75% A y 25% B con un caudal de 40 ml/min. Se aplicó luego un gradiente hasta 100% B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Se aplicó después un gradiente hasta 100% C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

HPLC Método C

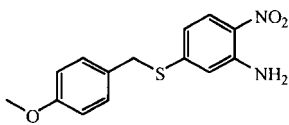
El producto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (Base Deactivated Silica) 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm). Se utilizaron 2 fases móviles (fase A: una solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃CN). Primeramente, se mantuvo durante 0,5 minutos 85% A y 15% B con un caudal de 40 ml/min. Se aplicó luego un gradiente hasta 10% A y 90% B en 41 minutos con un caudal de 80 ml/min. Se aplicó después un gradiente hasta 100% C en 20 minutos con un caudal de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

ES 2 341 188 T3

A. Síntesis de los compuestos intermedios

Ejemplo A.1

5

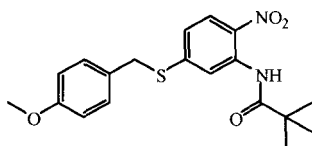


a) Preparación de *compuesto intermedio (1)*

10

Una mezcla de 5-cloro-2-nitrobenzenamina (0,16 mol), 4-metoxibencenometanotiol (0,16 mol) e hidróxido de potasio (0,30 mol) en etanol (500 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó, obteniéndose 48,5 g de compuesto intermedio (1).

15

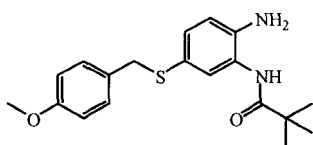


b) Preparación de *compuesto intermedio (2)*

Se añadió gota a gota cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,14 mol) y una mezcla de compuesto intermedio (1) (0,125 mol) y piridina (500 ml). La mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE con una gota de hexano. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 28,9 g de compuesto intermedio (2).

25

30

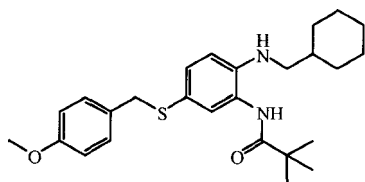


c) Preparación de *compuesto intermedio (3)*

Una mezcla de compuesto intermedio (2) (0,0748 mol), hierro en polvo (56 g) y ácido acético (10 ml) en agua (500 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió. Se decantó el disolvente. El residuo se recogió en metanol y THF. La mezcla se filtró sobre diatomita. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se separó y se filtró sobre MgSO₄ y diatomita. Se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por cristalización y se secó, obteniéndose 21 g de compuesto intermedio (3).

40

45

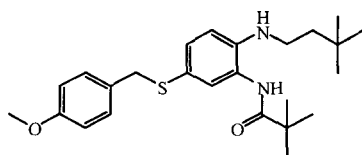


d) Preparación de *compuesto intermedio (4)*

Se borboteó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,03 mol), DCM (600 ml) y ácido acético (5 ml) a la temperatura ambiente. Se añadió ciclohexanocarboxaldehído (4 g). Después de 5 minutos se añadió NaBH₃(CN) (1,8 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 10,5 g de compuesto intermedio (4).

55

60



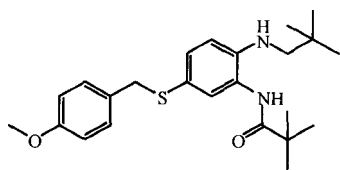
Compuesto intermedio (81)

El compuesto intermedio (81) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando 3,3-dimetilbutanal.

65

ES 2 341 188 T3

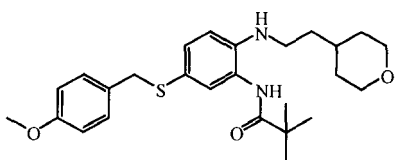
5



Compuesto intermedio (96)

El compuesto intermedio (96) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando 2,2-dimetilpropanal.

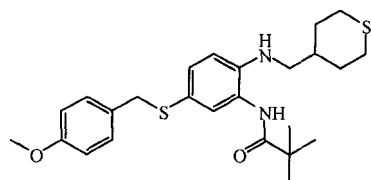
10



Compuesto intermedio (99)

El compuesto intermedio (99) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando tetrahidro-2H-piran-4-acetaldehído.

20



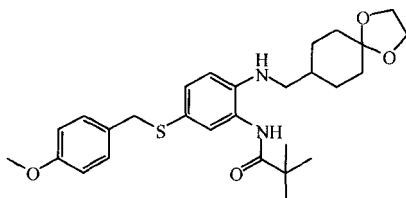
Compuesto intermedio (102)

El compuesto intermedio (102) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxaldehído. Adicionalmente, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4:1) para la síntesis de compuesto intermedio (102).

30

El compuesto intermedio (102) se preparó también en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando metil-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-cetona.

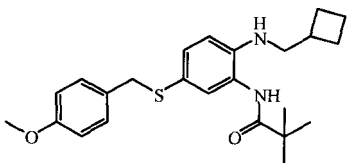
35



Compuesto intermedio (105)

El compuesto intermedio (105) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxaldehído. Adicionalmente, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4:1) para la síntesis de compuesto intermedio (105).

50



Compuesto intermedio (92)

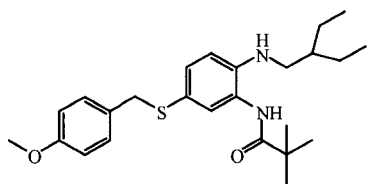
El compuesto intermedio (92) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando ciclobutanocarboxaldehído. Adicionalmente, se añadió isopropóxido de titanio (IV) (4:1) para la síntesis de compuesto intermedio (92).

60

65

ES 2 341 188 T3

5

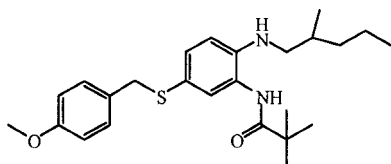


Compuesto intermedio (119)

10

El compuesto intermedio (119) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando 2-etilbutanal.

15

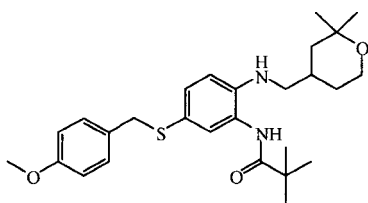


Compuesto intermedio (122)

20

El compuesto intermedio (122) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando 2-metilpentanal.

25

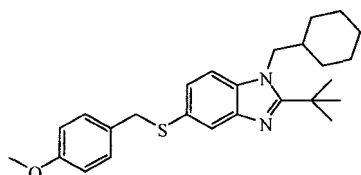


Compuesto intermedio (125)

35

El compuesto intermedio (125) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (4) utilizando tetrahidro-2,2-dimetil-2H-piran-4-carboxaldehído.

40



e) Preparación de

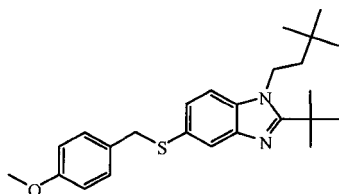
compuesto intermedio (5)

45

Una mezcla de compuesto intermedio (4) (0,0045 mol) y ácido acético (40 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/metanol 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 1 g de compuesto intermedio (5).

50

55



Compuesto intermedio (82)

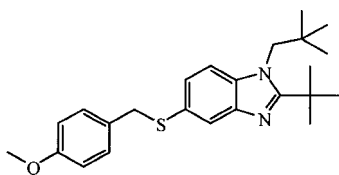
60

El compuesto intermedio (82) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (81).

65

ES 2 341 188 T3

5

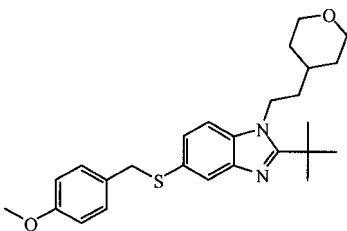


Compuesto intermedio (97)

El compuesto intermedio (97) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (96).

10

15

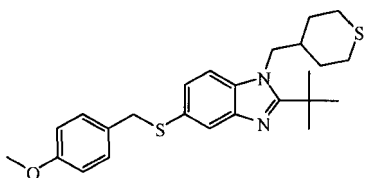


Compuesto intermedio (100)

El compuesto intermedio (100) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (99).

20

25

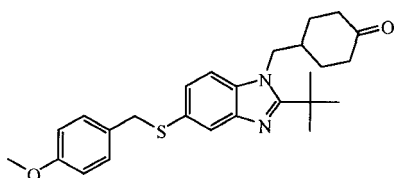


Compuesto intermedio (103)

El compuesto intermedio (103) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (102).

30

35

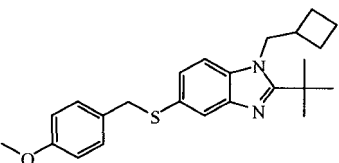


Compuesto intermedio (106)

El compuesto intermedio (106) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (105).

40

45

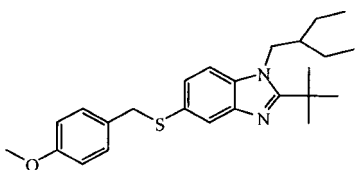


Compuesto intermedio (110)

El compuesto intermedio (110) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (92).

50

55



Compuesto intermedio (120)

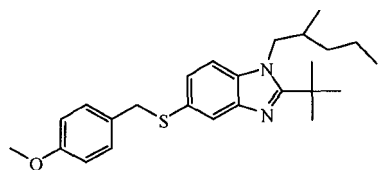
El compuesto intermedio (120) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (119).

60

65

ES 2 341 188 T3

5

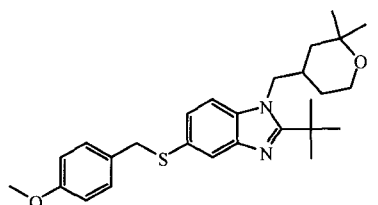


Compuesto intermedio (123)

El compuesto intermedio (123) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (122). Adicionalmente, se añadieron unas cuantas gotas de HCl a la mezcla de reacción.

10

15

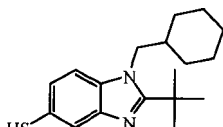


Compuesto intermedio (126)

20

El compuesto intermedio (126) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (5) partiendo de compuesto intermedio (125).

25



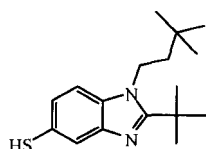
f) Preparación de *compuesto intermedio (6)*

30

Una mezcla de compuesto intermedio (5) (0,019 mol) y ácido trifluoroacético (200 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 8 g de compuesto intermedio (6).

35

40

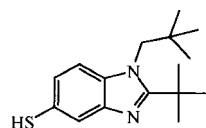


compuesto intermedio (83)

El compuesto intermedio (83) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (82).

45

50

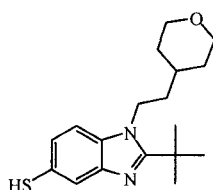


compuesto intermedio (98)

El compuesto intermedio (98) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (97).

55

60



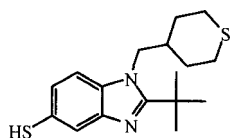
compuesto intermedio (101)

65

El compuesto intermedio (101) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (100).

ES 2 341 188 T3

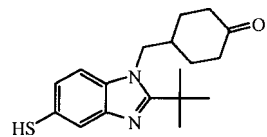
5



compuesto intermedio (104)

El compuesto intermedio (104) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (103).

10

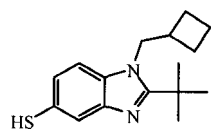


15

compuesto intermedio (118)

El compuesto intermedio (118) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (106).

20

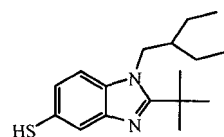


25

compuesto intermedio (111)

El compuesto intermedio (111) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (110).

30

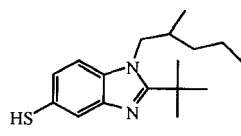


35

compuesto intermedio (121)

El compuesto intermedio (121) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (120).

40

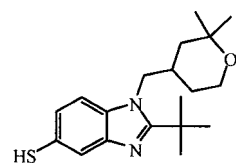


45

compuesto intermedio (124)

El compuesto intermedio (124) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (123).

50



55

compuesto intermedio (127)

El compuesto intermedio (127) se preparó por un procedimiento similar al compuesto intermedio (6) a partir del compuesto intermedio (126).

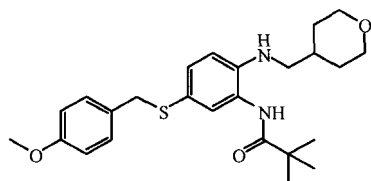
60

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo A.2

5



a) Preparación de

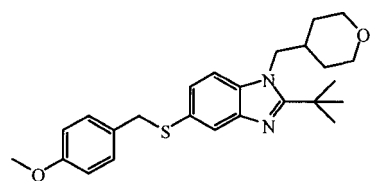
compuesto intermedio (7)

10

Se borboteó nitrógeno gaseoso a través de una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,032 mol), DCM (650 ml) y ácido acético (5 ml) a la temperatura ambiente. Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído (0,039 mol). Después de 5 minutos, se añadió $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (2 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 12 g de compuesto intermedio (7).

15

20



b) Preparación de

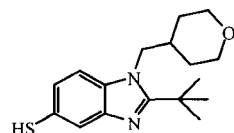
compuesto intermedio (8)

25

Una mezcla de compuesto intermedio (7) (0,027 mol) y ácido acético (200 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/ CH_3OH 100/0 a 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 8 g de compuesto intermedio (8).

30

35



c) Preparación de

compuesto intermedio (9)

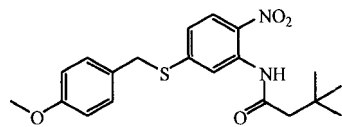
40

Una mezcla de compuesto intermedio (8) (0,019 mol) en ácido trifluoroacético (200 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 . Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 7 g de compuesto intermedio (9).

45

Ejemplo A.3

50



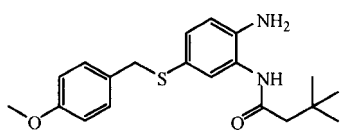
a) Preparación de

compuesto intermedio (10)

55

Se añadió gota a gota cloruro de 3,3-dimetilbutanoílo (0,20 mol) a una mezcla de compuesto intermedio (1) (0,16 mol) en piridina (600 ml) a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. Esta mezcla se lavó con agua, solución acuosa diluida de HCl y con solución acuosa diluida de NH_4Cl . La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 62 g de compuesto intermedio (10).

60



b) Preparación de

compuesto intermedio (11)

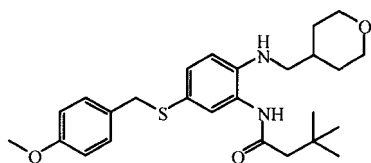
65

Una mezcla de compuesto intermedio (10) (0,12 mol) en THF (500 ml) se hidrogenó a una temperatura inferior a 30°C con una mezcla de platino sobre carbono activado (5%) más pentóxido de vanadio (0,5%) (5 g) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente del

ES 2 341 188 T3

filtrado. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 39 g de compuesto intermedio (11).

5

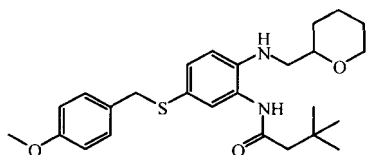


10 c) Preparación de

compuesto intermedio (12)

Una mezcla de compuesto intermedio (11) (0,07 mol) en DCM (1300 ml) y ácido acético (10 ml) a la temperatura ambiente se borboteó con nitrógeno. Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído (0,088 mol) a la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió cianotrihidroborato de sodio (4,5 g) en 10 porciones a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua y, después de extracción, la capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 23,5 g de compuesto intermedio (12).

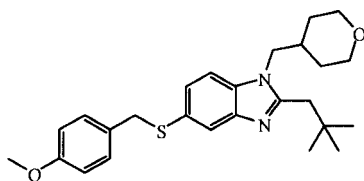
20



compuesto intermedio (76)

Se preparó el compuesto intermedio (76) en un procedimiento similar al compuesto intermedio (12) utilizando tetrahidro-2H-piran-2-carboxaldehído.

30

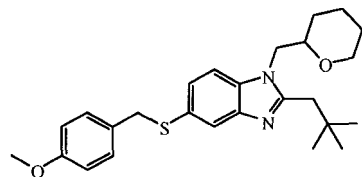


d) Preparación de

compuesto intermedio (13)

El compuesto intermedio (12) (0,051 mol) en ácido acético (500 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura de reflujo. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. Esta mezcla se neutralizó a pH = 7 con NaHCO₃. Después de extracción, la capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 23 g de compuesto intermedio (13).

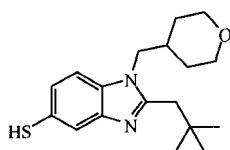
45



compuesto intermedio (77)

El compuesto intermedio (77) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (13) partiendo de compuesto intermedio (76).

55

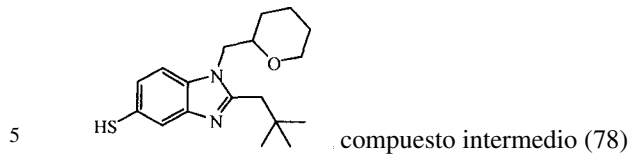


c) Preparación de

compuesto intermedio (14)

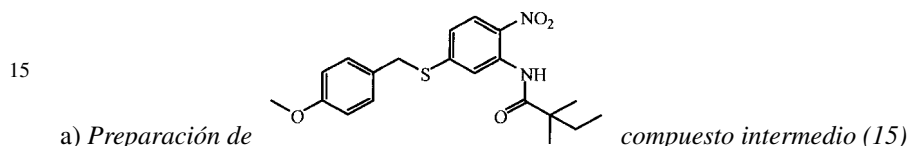
El compuesto intermedio (13) (0,0044 mol) en ácido trifluoroacético (20 ml) se calentó en un microondas a 150°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. Esta mezcla se neutralizó a pH = 7 con NaHCO₃. Después de extracción, la capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2,2 g de compuesto intermedio (14).

65

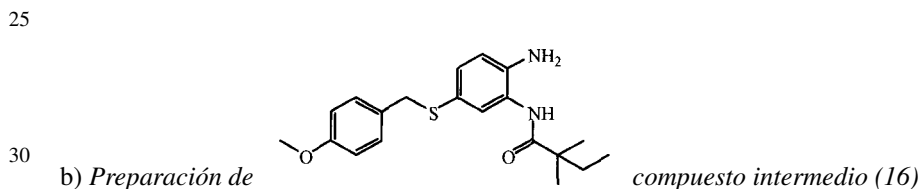


El compuesto intermedio (78) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (14) partiendo de compuesto intermedio (77).

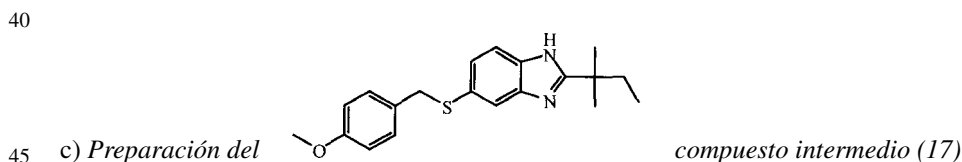
10 Ejemplo A.4



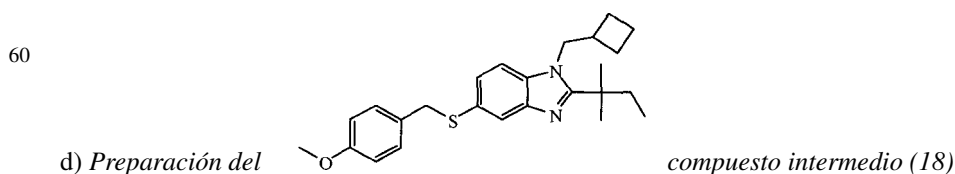
20 Se añadió cloruro del ácido 2,2-dimetilbutírico (0,2 mol) a compuesto intermedio (1) (0,18 mol) en piridina (550 ml). La mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, obteniéndose 62 g de compuesto intermedio (15).



35 Una mezcla de compuesto intermedio (15) (0,16 mol) en THF (500 ml) se hidrogenó a 25°C con platino sobre carbono (5%, 5 g) como catalizador en presencia de una pequeña cantidad de V₂O₅. Después de la absorción de hidrógeno, se separó el catalizador por filtración y se añadieron al filtrado una cantidad adicional de platino sobre carbono (5%, 5 g) y una pequeña cantidad de V₂O₅. Se continuó la hidrogenación hasta que se hubo absorbido hidrógeno (3 equiv.). El catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto intermedio (16).



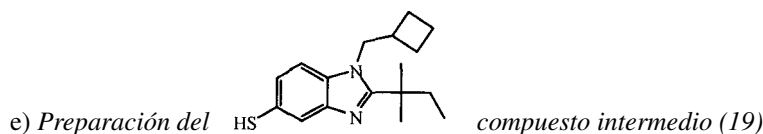
50 Una mezcla de compuesto intermedio (16) (0,056 mol) en ácido acético (300 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas, después de lo cual se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se neutralizó la mezcla con una solución acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Parte del residuo (2,5 g) se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió NaBH₄ (0,160 g) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Se añadió NaBH₄ adicional (0,500 g) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 20 horas. El residuo restante se disolvió en etanol. Se añadió NaBH₄ (6 g) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió agua. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó, obteniéndose 15 g de compuesto intermedio (17).



Reacción en atmósfera de nitrógeno. Se agitó una solución de compuesto intermedio (17) (0,021 mol) en THF (250 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,025 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 40°C. Se añadió bromuro de ciclobutilmetilo (0,025 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40°C. Se añadió

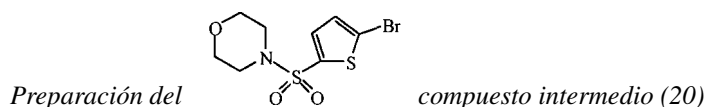
ES 2 341 188 T3

más bromuro de ciclobutilmetilo (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60°C. Se añadió más hidruro de sodio (0,3 g). Se añadió una cantidad adicional de bromuro de ciclobutilmetilo (1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 60°C. Se añadió una cantidad adicional de hidruro de sodio (0,3 g), seguido por adición de bromuro de ciclobutilmetilo (1 g). Una vez completada la reacción, se enfrió la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,2 g de compuesto intermedio (18).



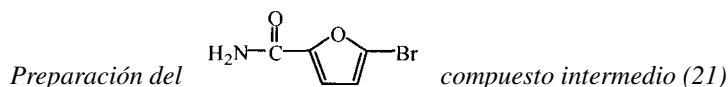
Reacción en horno microondas. Se calentó el compuesto intermedio (18) (0,003 mol) en ácido trifluoroacético (15 ml) durante 15 minutos a 110°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose el compuesto intermedio (19).

Ejemplo A.5



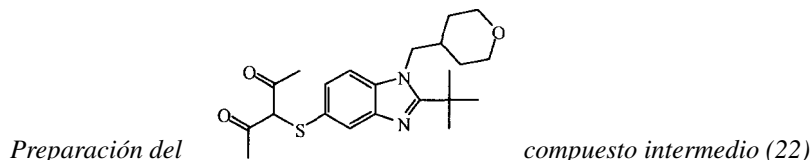
Una mezcla de morfolina (0,007 mol) en THF (30 ml) y trietilamina (0,800 g) se agitó a la temperatura ambiente. Se añadió lentamente a la temperatura ambiente una solución de cloruro de 5-bromo-2-tiofenosulfonilo (0,005 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente en una vasija de reacción cerrada. A continuación, se recogió la mezcla en acetato de etilo, se lavó con agua, con HCl 1N (20 ml), con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se secó luego, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,6 g de compuesto intermedio (20).

Ejemplo A.6



Se borboteó amoníaco en exceso a través de una solución en THF (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-bromo-5-furanocarbonilo (0,005 mol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a 50°C. Se añadió DCM (100 ml). Se añadió agua (40 ml). La mezcla bifásica se sacudió durante un rato. Se separaron las capas. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,970 g de compuesto intermedio (21).

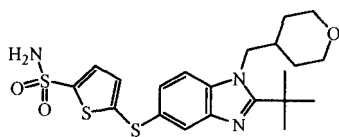
Ejemplo A.7



Reacción en corriente de argón. Se disolvió el compuesto intermedio (8) (0,00235 mol) en ácido trifluoroacético desgasificado (20 ml) y se agitó durante una noche a 80°C. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en tolueno desgasificado. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada y desgasificada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en dioxano desgasificado (20 ml). Se añadieron 3-bromo-2,4-pentanediona (0,00235 mol) y Cs₂CO₃ (1,15 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y luego con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,090 g de compuesto intermedio (22).

Ejemplo A.8

5



Preparación del

compuesto intermedio (25)

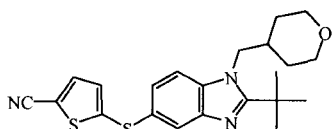
Una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,002 mol) y 5-bromo-2-tiofenosulfonamida (0,0025 mol) en dioxano (40 ml) se desgasificó y se pasó una corriente de nitrógeno sobre la mezcla de reacción (3 veces). Se añadió luego Cs_2CO_3 (0,004 mol) y la mezcla se desgasificó y se pasó nuevamente nitrógeno sobre la mezcla de reacción (2 veces). Se añadieron luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0001 mol) y Xantphos (0,0001 mol) y se realizaron la desgasificación y la acción de nitrógeno (2 veces). Se mantuvo un matraz de nitrógeno sobre la mezcla de reacción y la mezcla se sacudió durante una noche a 100°C . Se enfrió la mezcla, se filtró y se evaporó el filtrado, obteniéndose el compuesto intermedio (25).

El reactivo heterocíclico 5-bromo-2-tiofenosulfonamida puede reemplazarse por otros heterociclos tales como, v.g., 5-bromo-2(1H)-piridinona, hidrocloreto de 4-cloro-piridina, 1-(6-cloro-3-piridinil)-1-etanona, 5-bromo-2-tiofenosulfonamida, 3-(bromo-3-tienil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol, 2-(etilsulfonyl)-5-yodo-tiemo, 4-bromo-1H-piridin-2-ona, 4-bromo-2-etoxi-piridina, 2,4,6-tricloropiridina, 4-cloro-2-metil-piridina, 3-cloro-6-metoxi-piridazina, hidrocloreto de 4-cloro-3-(trifluorometil)piridina, N-(4-cloro-2-piridinil)-acetamida, 4-bromo-2-metil-piridina, 4-bromo-2-fluoro-piridina, 1-(5-bromopiridin-2-il)etanona, 2-metilsulfonyl-5-bromopiridina, compuesto intermedio (20), compuesto intermedio (21), 4-bromo-2-cloropiridina, 2-cloro-4-pirimidinacarboxamida, ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico, éster metílico, 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo, 5-bromo-2(1H)-piridinona, 1-(5-bromo-2-tienil)-etanona, 5-bromo-2-tiofenocarbonitrilo, 5-bromo-2-piridinacarbonitrilo], 1-(4-yodofenil)-etanona, 5-bromo-2-metoxi-piridina, 2-(4-bromo-2-furanil)-1,3-dioxolano, 5-bromo-2-(metilsulfonyl)piridina, 2-bromo-5-(metilsulfonyl)tiemo, 5-bromo-N-etil-2-tiofenosulfonamida, 5-bromo-2-furancarboxitrilo, compuesto intermedio 34, 4-[(4,5-dibromo-2-tienil)sulfonyl]morfolina, 4-[(6-cloro-3-piridinil)sulfonyl]morfolina, 2-cloro-5-(metilsulfonyl)piridina, compuesto intermedio 36, 5-bromo-2-tiofenocarboxamida, 1-[(5-bromo-2-furanil)carbonil]pirrolidina, ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, 4-[(5-bromo-2-tienil)carbonil]morfolina, 4-[(5-bromo-2-furanil)carbonil]morfolina, ácido 5-bromo-4-metil-2-tiofenocarboxílico, éster metílico, 4-[(4,5-dibromo-2-tienil)sulfonyl]morfolina, 3-cloro-6-metoxipiridazina, 6-bromo-2-piridinacarbonitrilo, 4-bromo-2-metilpiridina, 4-cloro-2-metil-pirimidina, 4-bromo-2-fluoropiridina, 4-bromo-3-metoxipiridina, 3-yodo-2-(trifluorometil)piridina, compuesto intermedio (84), compuesto intermedio (116), 4-cloropiridina hidrocloreto (1:1), compuesto intermedio (129), compuesto intermedio (135), 2-cloro-5-tiazol-carbonitrilo, 4-bromo-2(1H)-piridinona y 4-bromo-2-etoxipiridina para la preparación de otros compuestos de la invención.

El compuesto intermedio de partida (9) puede reemplazarse por otros compuestos intermedios tales como v.g. compuesto intermedio (6), compuesto intermedio (14), compuesto intermedio (62), compuesto intermedio (66), compuesto intermedio (70), compuesto intermedio (78), compuesto intermedio (83), compuesto intermedio (98), compuesto intermedio (101), compuesto intermedio (104), compuesto intermedio (111), compuesto intermedio (118), compuesto intermedio (121), compuesto intermedio (124), compuesto intermedio (127) para la preparación de otros compuestos de la invención.

Los compuestos intermedios siguientes se preparan de acuerdo con un procedimiento similar al compuesto intermedio (25) (Ejemplo A.8) utilizando como material de partida el compuesto intermedio (9) y un reactivo heterocíclico variable como se indica.

50

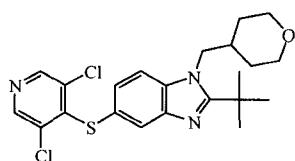


compuesto intermedio (33)

heterociclo: 5-bromo-2-tiofenocarbonitrilo

55

60

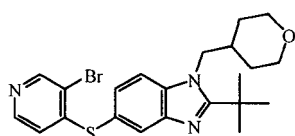


compuesto intermedio (44)

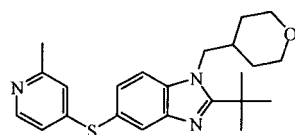
heterociclo: 3,5-dicloro-4-yodo-piridina

65

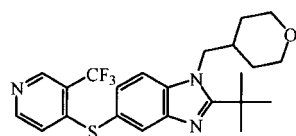
ES 2 341 188 T3



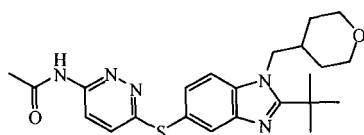
compuesto intermedio (45)
heterociclo: 3,4-dibromopiridina



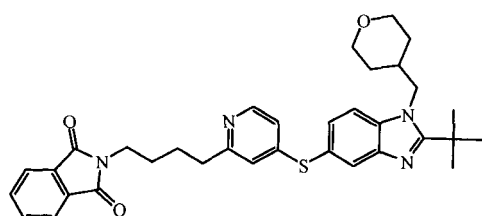
compuesto intermedio (46)
heterociclo: 4-bromo-2-metilpiridina



compuesto intermedio (54)
heterociclo: 4-cloro-3-(trifluorometil)-piridina,
hidrocloruro

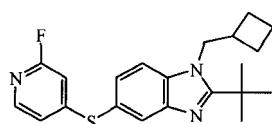


compuesto intermedio (56)
heterociclo: N-(6-cloro-3-piridazinil)-
acetamida



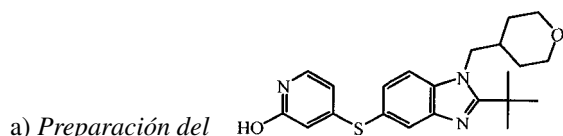
compuesto intermedio (117)
heterociclo: compuesto intermedio
(116)

45 El compuesto intermedio siguiente se preparó también de acuerdo con un procedimiento similar al compuesto intermedio (25) (Ejemplo A.8), pero partiendo de compuesto intermedio (111) y 4-bromo-2-fluoropiridina (como el reactivo heterocíclico):



compuesto intermedio (112).

Ejemplo A.9

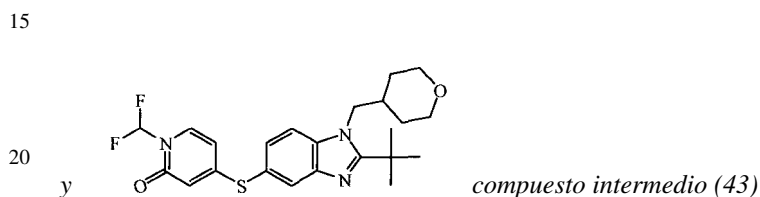
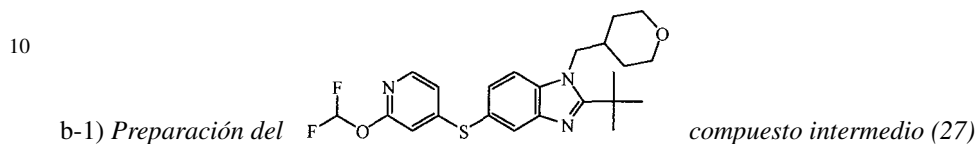


a) Preparación del compuesto intermedio (26)

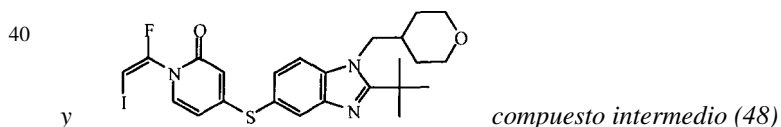
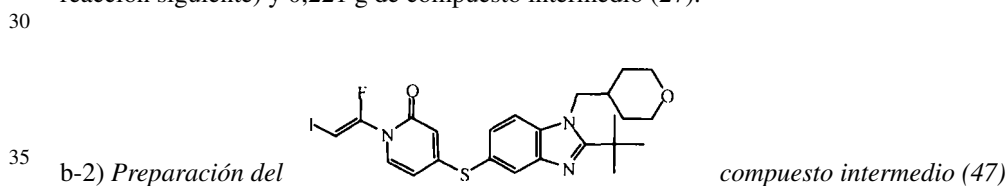
65 Se añadió Cs_2CO_3 (0,0061 mol) a 4-bromo-2-((1H)-piridinona (0,004 mol) en dioxano (10 ml). Se desgasificó la mezcla 3 veces con nitrógeno. Se añadió una solución desgasificada de compuesto intermedio (9) (0,0023 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó una vez más. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,047 g) y Xantphos

ES 2 341 188 T3

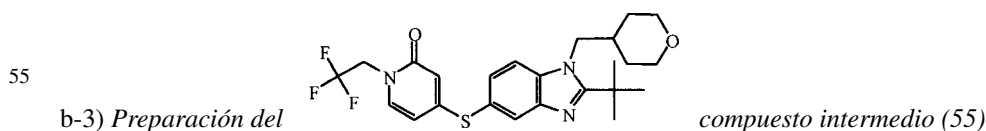
(0,060 g). La mezcla de reacción se desgasificó, y se agitó luego durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió DCM (150 ml). Se añadió una solución acuosa al 5% de NH₄Cl (150 ml) y se mezcló. Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash CombiFlash (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 a 94/6). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,93 g de compuesto intermedio (26).



25 Una mezcla de compuesto intermedio (26) (0,005 mol), sal de sodio del ácido clorodifluoroacético (0,01 mol) y K₂CO₃ (0,006 mol) en DMF/H₂O (5 ml) se desgasificó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió una mezcla (4 ml) de HCl 12 N y agua (relación 1/1,5). La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron 2 fracciones de producto diferentes y se elaboraron, obteniéndose el compuesto intermedio (43) bruto (utilizado como tal en la reacción siguiente) y 0,221 g de compuesto intermedio (27).



45 Se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,0075 mol) a una mezcla de compuesto intermedio (26) (0,005 mol) e hidruro de sodio (0,006 mol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Las fracciones de producto deseadas se recogieron y se elaboraron, obteniéndose 0,176 g de compuesto intermedio (48) (isómero E) y 0,367 g de compuesto intermedio (47) (isómero Z).

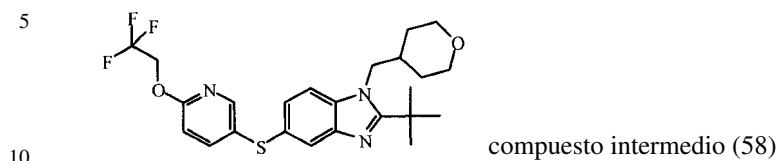


60 Una mezcla de compuesto intermedio (26) (0,000722 mol), 2,2,2-trifluoro-etanol, 1-(4-metilbencenosulfonato) (0,00144 mol) y carbonato de potasio (0,132 g) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM/agua. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). La fracción de producto deseada se recogió y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,116 g de compuesto intermedio (55).

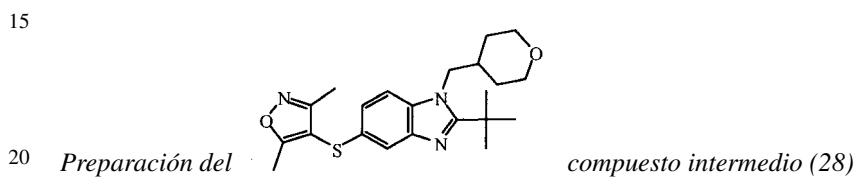
65

ES 2 341 188 T3

Se preparó el compuesto intermedio (58) en un procedimiento similar al compuesto intermedio (55), partiendo de compuesto intermedio (23) y éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonfluoro-1-butanósulfónico.

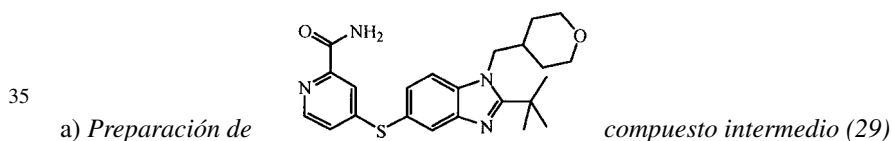


Ejemplo A.10

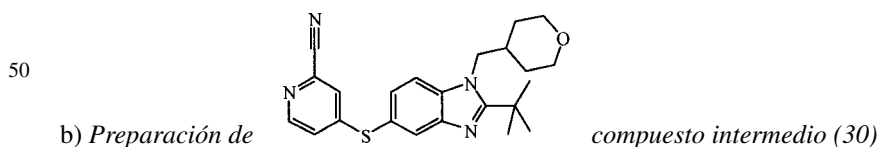


25 Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (0,000211 mol) y luego agua (0,5 ml) a una solución de compuesto intermedio (22) (0,000211 mol) disuelto en metanol (0,5 ml) y se agitó durante una noche a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con cloroformo. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,050 g de compuesto intermedio (28).

Ejemplo A.11



40 Se añadió Cs_2CO_3 (0,0032 mol) a 4-cloro-2-piridinacarboxamida (0,00318 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó 3 veces utilizando nitrógeno. Se añadió una solución desgasificada de compuesto intermedio (9) (0,003 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó una vez más. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,100 g) y Xantphos (0,130 g). La mezcla de reacción se desgasificó, se introdujo luego en una vasija de reacción sellada en atmósfera de nitrógeno, y se agitó después durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadió agua (200 ml). Esta mezcla se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,6 g de compuesto intermedio (29).



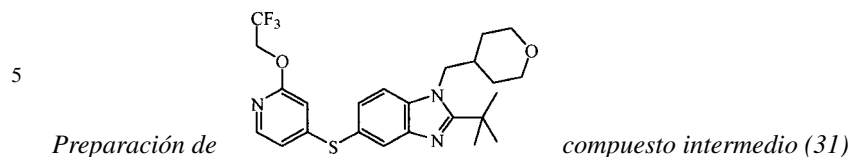
60 El compuesto intermedio (29) (0,00075 mol) en DMF (5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (0,0016 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a una temperatura comprendida entre 0°C y 5°C. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (75 ml). El pH se neutralizó por adición de NaHCO_3 . El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó, obteniéndose 0,270 g de compuesto intermedio (30).

65

65

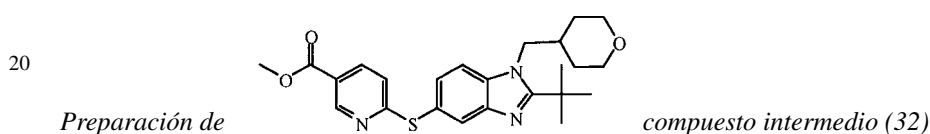
ES 2 341 188 T3

Ejemplo A.12



10 Una mezcla de compuesto intermedio (26) (0,000722 mol), 2,2,2-trifluoroetanol, 4-metilbencenosulfonato (0,00144 mol) y K_2CO_3 (0,132 g) en DMF (3 ml) se calentó a 60°C. La mezcla de reacción se extrajo utilizando DCM y agua. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH_4HCO_3 (0,25% en agua)/ CH_3OH/CH_3CN). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporaron los disolventes, obteniéndose 0,085 g de compuesto intermedio (31).

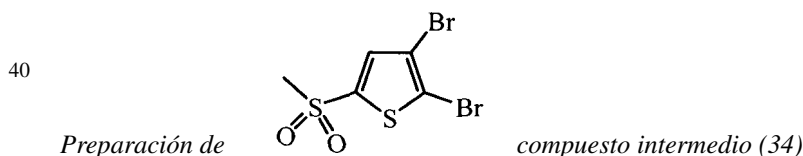
Ejemplo A.13



25 Una mezcla de compuesto intermedio (9) (max. 0,0016 mol), éster metílico del ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico (0,004 mol) y Cs_2CO_3 (0,003 mol) en dioxano (10 ml) se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente en corriente de N_2 . El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica separada se secó haciéndola pasar a través de un filtro Isolute y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,344 g de compuesto intermedio (32).

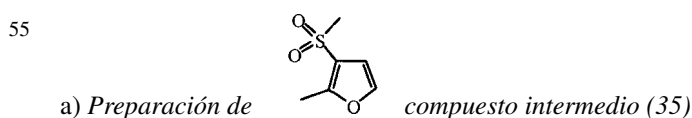
30 El reactivo heterocíclico éster metílico del ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico se puede reemplazar por otros heterociclos tales como v.g. 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, 2-cloro-3-piridinacarbonitrilo, 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina, 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina para la preparación de otros compuestos intermedios.

Ejemplo A.14



45 Se agitó una mezcla de hidrogenocarbonato de sodio (0,570 g) y sulfito de sodio (0,800 g) en agua (15 ml). Se añadió una solución de cloruro de 4,5-dibromo-2-tiofenosulfonilo (0,005 mol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 75°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 70°C. Se añadió yodometano (1,4 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 50°C, y se enfrió luego, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,120 g de compuesto intermedio (34).

Ejemplo A.15

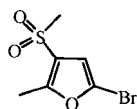


60 Se añadió mCPBA (77%) (5,7 g) a una mezcla de 2-metil-3-(metiltio)furano (1,4 g, 0,011 mol) en cloroformo (50 ml) a la temperatura ambiente (reacción ligeramente isotérmica). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se lavó luego con agua y con una solución de NaOH (30%). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,75 g de compuesto intermedio (35).

65

ES 2 341 188 T3

b) Preparación de



compuesto intermedio (36)

5

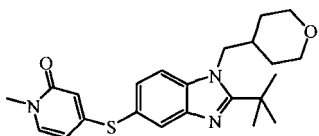
El compuesto intermedio (35) (0,004 mol) se agitó en DMF (7 ml). Se añadió cuidadosamente 1-bromo-2,5-pirrolidinadiona (0,0048 mol) cuidadosamente durante un periodo de 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. Se vertió la mezcla en agua y se extrajo esta mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,00 g de compuesto intermedio (36).

10

Ejemplo A.16

15

Preparación de

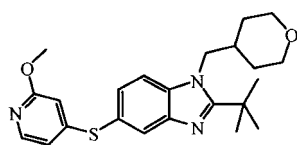


compuesto intermedio (37)

20

25

y



compuesto intermedio (38)

30

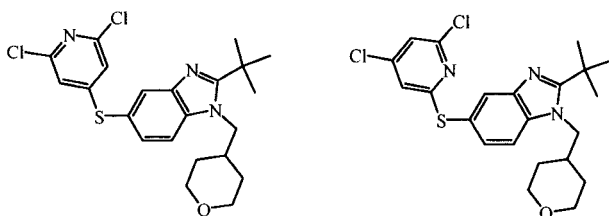
Una mezcla de compuesto intermedio (26) (0,00116 mol) e hidruro de sodio en aceite mineral (60%) (0,0015 mol) en DMF (10 ml) se agitó durante 30 minutos a 60°C. La mezcla se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadió yodometano (0,0015 mol) y la mezcla de reacción resultante se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml). Se añadió agua (100 ml) y se mezcló el todo. Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporó su disolvente, obteniéndose 0,36 g de compuesto intermedio (37) y 0,015 g de compuesto intermedio (38).

35

Ejemplo A.17

40

Preparación de



compuesto intermedio (39)

50

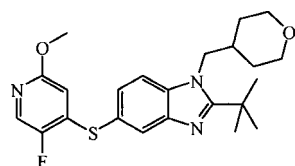
Se agitó una mezcla de 2,4,6-tricloropiridina (0,01034 mol), Cs₂CO₃ (3,3 g), Pd₂(dba)₃ (0,130 g) y Xantphos (0,163 g) en dioxano desgasificado. Se añadió una solución de compuesto intermedio (9) (0,0047 mol) en dioxano. La mezcla de reacción se calentó durante 20 horas a 100°C, se enfrió luego, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se repartió entre agua y DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose (sic) de compuesto intermedio (39) como una mezcla de regioisómeros.

55

Ejemplo A.18

60

Preparación de



compuesto intermedio (40)

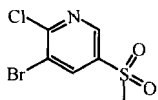
65

Se purgó totalmente el aparato con N₂ y se secó por calentamiento. La reacción se llevó a cabo en corriente de Ar. El compuesto intermedio (8) (0,00187 mol) se disolvió en TFA desgasificado (15 ml), y se agitó luego durante 4 horas a 85°C. La mezcla se enfrió. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recogió en tolueno desgasificado. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa desgasificada de NaHCO₃ (2 x 50 ml), se secó, se filtró y

ES 2 341 188 T3

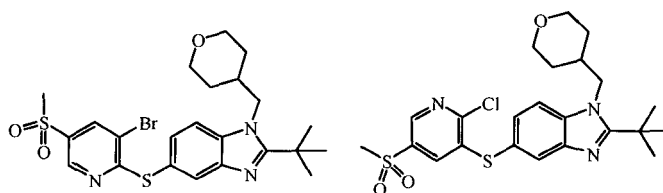
se evaporó el disolvente a vacío para dar una espuma amarilla (*). En atmósfera de Ar, se disolvió 4-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (1,3 equiv.; 0,500 g) en dioxano desgasificado (10 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (0,914 g) para dar una suspensión (**). Se añadió a la suspensión (**) una solución del aceite bruto residual (*) en dioxano desgasificado (10 ml). A continuación, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,029 g) y Xantphos (0,032 g). La suspensión de reacción resultante de color pardo se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió, y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó luego con una solución acuosa de NaHCO₃, y una vez con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,5113 g de compuesto intermedio (40).

Ejemplo A.19



a) Preparación de *compuesto intermedio (139)*

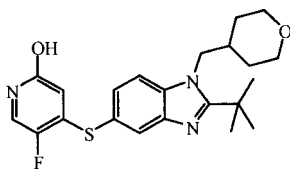
Se agitó una mezcla de NaHCO₃ (0,570 g) y sulfito de sodio (800 g) en agua (15 ml). Se añadió una solución de cloruro de 5-bromo-6-cloro-3-piridinasulfonilo (0,005 mol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 75°C. A continuación, la mezcla se enfrió a 30°C. Se añadió yodometano (1,4 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 50°C, se enfrió luego, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. Se reunieron las capas orgánicas, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,400 g de compuesto intermedio (139).



b) Preparación de *compuesto intermedio (41)*

Se añadió Cs₂CO₃ (0,00307 mol) al compuesto intermedio (139) (0,003 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó ((3x) vacío, seguido por entrada de N₂). Se añadió una solución desgasificada de compuesto intermedio (9) (0,0023 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó una vez más. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,047 g) y Xantphos (0,060 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió DCM (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (150 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,83 g de compuesto intermedio (41) como una mezcla de dos compuestos.

Ejemplo A.20



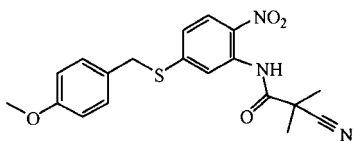
Preparación de *compuesto intermedio (42)*

Se disolvió 4-bromo-5-fluoro-2(1H)-piridinona (0,0026 mol) en dioxano desgasificado (10 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (0,00325 mol). Se añadió una solución de compuesto intermedio (9) (0,002167 mol) en dioxano (10 ml) y se agitó la mezcla. Se añadieron Xantphos (0,040 g) y Pd₂(dba)₃ (0,120 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y agua (2 x 75 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (75 ml); se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente (bomba de vacío). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/CH₃OH 9/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,474 g de compuesto intermedio (42).

Ejemplo A.21

5

a) Preparación de



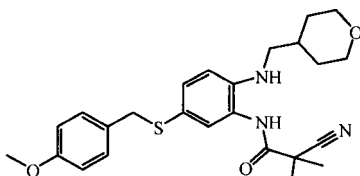
compuesto intermedio (49)

10 Reacción en corriente de nitrógeno. Se añadió gota a gota tricloruro de fósforo (21 ml) a una mezcla a 0°C de compuesto intermedio (1) (0,13 mol) y ácido 2-ciano-2-metil-propanoico (0,17 mol) en piridina (600 ml) mientras se agitaba enérgicamente a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (1500 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 44 g de compuesto intermedio (49).

15

20

b) Preparación de



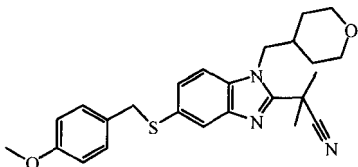
compuesto intermedio (50)

25 Una mezcla de compuesto intermedio (49) (0,010 mol) en THF (100 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente con una mezcla de paladio sobre carbono activado (10%) y pentóxido de vanadio (0,5%) (5 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno en DIPE (4%) (1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), se separó el catalizador por filtración y se diluyó el filtrado con metanol (300 ml). Se añadieron a la mezcla ácido acético (2 ml) y luego tetrahidro-2H-piran-4-carboxaldehído (0,015 mol). Se borboteó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla de reacción cianotrihidroborato de sodio (400 mg). El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a 1/3 del volumen original. Se añadieron al concentrado DCM (700 ml) y agua (500 ml). Después de extracción, la capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 4,5 g de compuesto intermedio (50).

35

40

c) Preparación de



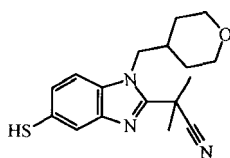
compuesto intermedio (51)

45 El compuesto intermedio (50) (0,0066 mol) en ácido acético (15 ml) se calentó en un microondas a 160°C durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente. La reacción se llevó a cabo 8 veces). Se reunieron todos los residuos y se recogieron luego en DCM. Esta mezcla se lavó con H₂O/NaHCO₃. Después de la extracción, la capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna CombiFlash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 10,5 g de compuesto intermedio (51).

50

55

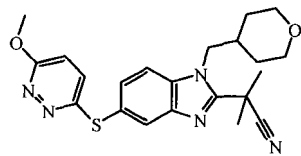
d) Preparación de



compuesto intermedio (52)

60 El compuesto intermedio (51) (0,0023 mol) en TFA (10 ml) se calentó en un microondas a 150°C durante 15 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua y se neutralizó luego con NaHCO₃. Después de la extracción, se secó en la capa orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Este procedimiento se repitió 2 veces más, dando como resultado un residuo combinado, obteniéndose 3 g de compuesto intermedio (52).

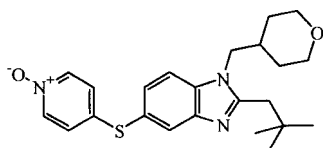
65



5 e) Preparación de compuesto intermedio (53)

Se añadieron primeramente $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200 mg), a continuación Xantphos (130 mg) y finalmente Cs_2CO_3 (0,003 mol) a una mezcla de 3-cloro-6-metoxipiridazina (0,007 mol) en dioxano (10 ml) en un tubo sellado y se desgasificó. Se añadió el compuesto intermedio (52) (0,0023 mol; teórico, bruto) y la mezcla de reacción se desgasificó una vez más con N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 100°C . Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró luego. Se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna CombiFlash sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,310 g de compuesto intermedio (53).

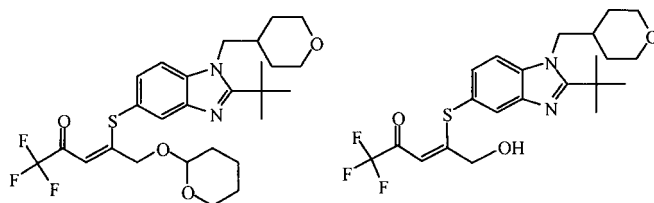
15 Ejemplo A.22



20 Preparación de compuesto intermedio (57)

Se añadieron N-óxido de 4-cloropiridina (0,010 mol) y carbonato de cesio (0,008) a una mezcla de compuesto intermedio (14) (0,0042 mol) en dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se agitó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. Se evaporó el disolvente del filtrado y se secó el residuo, obteniéndose 3 g de compuesto intermedio (57).

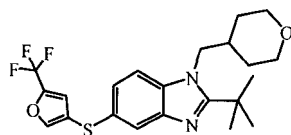
30 Ejemplo A.23



35 a) Preparación de compuesto intermedio (72)

Reacción en atmósfera inerte de argón. El compuesto intermedio (8) (0,5 g, 0,00117 mol) se disolvió en TFA (98%) (10 ml) y la mezcla se calentó durante una noche a 80°C . La solución de color pardo resultante se concentró a vacío y el residuo se recogió en tolueno desgasificado. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (saturado), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite denso de color amarillo. Este aceite se disolvió en THF (5 ml) y esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de 1,1,1-trifluoro-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi]-3-pentin-2-ona (0,333 g, 1,2 eq) en THF (5 ml). La mezcla amarilla se agitó luego durante 2 horas a la temperatura ambiente y se añadieron luego en primer lugar PPTS (0,03 g, 0,1 eq) y a continuación etanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente y se añadió una cantidad adicional de PPTS (0,4 eq). La mezcla se calentó durante 3 horas a 60°C . Se evaporó luego el disolvente y el residuo se recogió en cloroformo. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (saturado), agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente, obteniéndose una espuma de color pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 3/2). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,16 g de compuesto intermedio (72) en forma de una mezcla de 2 productos.

55 b) Preparación de

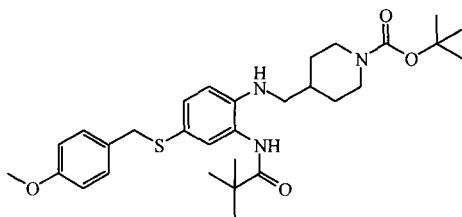


60 compuesto intermedio (73)

El compuesto intermedio (72) (0,123 g; bruto) se disolvió en DCM (4 ml) y la solución se enfrió a 0°C . Se añadió gota a gota una solución de ácido bromhídrico (33%) en ácido acético glacial (la mezcla amarilla se volvió ligeramente parda). Se mantuvo luego la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas y a continuación se extinguió la mezcla con NaHCO_3 (saturado). El producto bruto se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente para proporcionar una espuma de color pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,044 g de compuesto intermedio (73).

Ejemplo A.24

5

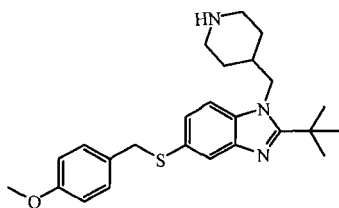


10 a) Preparación de

compuesto intermedio (59)

15 A una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,0290 mol) en ácido acético (250 ml) se añadieron éster 1,1-dimetil-
 tilitílico del ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico (0,0468 mol), ácido acético (2 ml) e isopropóxido de titanio (IV)
 (4:1) (3 g). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió luego cianotrihidroborato de sodio (0,03
 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción. Se secó la capa orgánica
 (MgSO_4), se filtró y se evaporó, obteniéndose 120 g de compuesto intermedio (59).

20



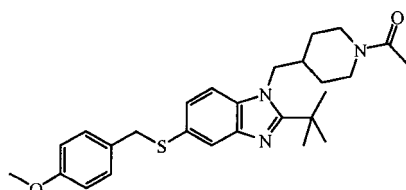
25 b) Preparación de

compuesto intermedio (60)

30 Una mezcla de compuesto intermedio (59) (0,071 mol), ácido acético (800 ml) y ácido clorhídrico (40 ml) se agitó
 a temperatura de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se recogió en DCM y
 agua. A continuación se neutralizó la mezcla con NaHCO_3 . Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó.
 El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 35 g de compuesto intermedio (60).

30

35



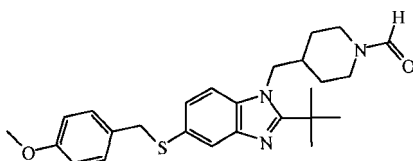
c-1) Preparación de

compuesto intermedio (61)

40 Una mezcla de compuesto intermedio (60) (0,071 mol), 1,1'-anhídrido acético (0,14 mol) y DCM (700 ml) se agitó
 a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla se agitó durante
 una hora para destruir el exceso de 1,1'-anhídrido acético. Se secó la capa orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó.
 El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 35 g de compuesto intermedio (61).

45

50

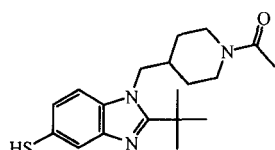


c-2) Preparación de

compuesto intermedio (65)

55 Una mezcla de compuesto intermedio (60) (0,026 mol) en éster metílico del ácido fórmico (300 ml) se agitó y se
 mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno y
 se destiló azeotrópicamente en el evaporador rotativo, obteniéndose 12 g de compuesto intermedio (65).

60

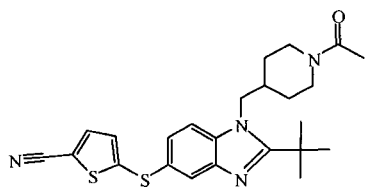


d) Preparación de

compuesto intermedio (62)

65 Una mezcla de compuesto intermedio (61) (0,01 mol) y TFA (40 ml) se agitó en el microondas a 100°C durante 25
 minutos. La mezcla de reacción se enfrió. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó
 luego con una solución agua/ NaHCO_3 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se
 utilizó en el paso siguiente, obteniéndose 4,7 g de compuesto intermedio (62).

5



e-1) Preparación de

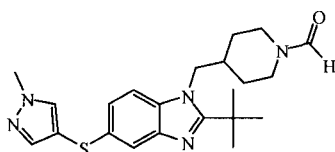
compuesto intermedio (63)

10

Atmósfera de N_2 . Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (62) (0,0021 mol), 5-bromo-2-tiofenocarboxitrilo (0,004 mol), Xantphos (0,1 g) y $Pd_2(dba)_3$ (0,13 g) en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió DIPE y la mezcla de reacción se desgasificó una vez más. La mezcla de reacción se agitó a 80-90°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando DCM/ $CH_3OH(NH_3$ 7N) (desde 100% a 99/1) como eluyente. Se recogieron las fracciones del producto y se evaporaron a sequedad. El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 0,45 g de compuesto intermedio (63).

15

20



e-2) Preparación de

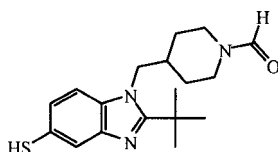
compuesto intermedio (64)

25

Atmósfera de N_2 . Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (62) (0,004 mol), 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,0035 mol), 1,4-dioxano (25 ml) y Cs_2CO_3 (1,6 g) en Xantphos (0,1 g). Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,13 g) y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. La mezcla de reacción se agitó a 80-90°C durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando DCM/ CH_3OH (desde 100% a 96/4) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a sequedad. El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 0,14 g de compuesto intermedio (64).

30

35



f) Preparación de

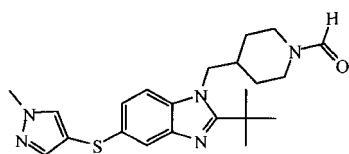
compuesto intermedio (66)

40

Una mezcla de compuesto intermedio (65) (0,00155 mol) en TFA (18 ml) se agitó a 100°C durante 25 minutos en un horno microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre una solución acuosa de $NaHCO_3$ y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose \pm 0,7 g de compuesto intermedio (66).

45

50



g) Preparación de

compuesto intermedio (67)

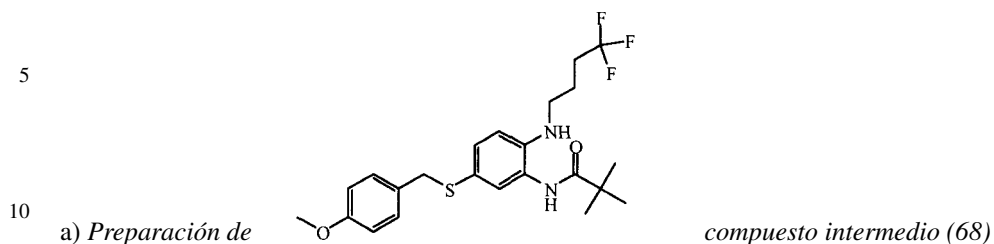
55

A una mezcla de 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,003 mol) y Cs_2CO_3 (1 g) se añadieron 10 ml de dioxano. La mezcla se desgasificó por aplicación alternativa de atmósfera de N_2 y vacío. Se añadió el compuesto intermedio (66) (0,0022 mol) en 10 ml de dioxano, y se desgasificó como anteriormente. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,1 g) y Xantphos (0,13 g), se desgasificó nuevamente, y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N_2 a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 150 ml de agua, y se extrajo dos veces con 150 ml de DCM. La capa orgánica reunida se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC (HPLC, método A). El residuo se cristalizó en DIPE, obteniéndose 0,195 g de compuesto intermedio (67).

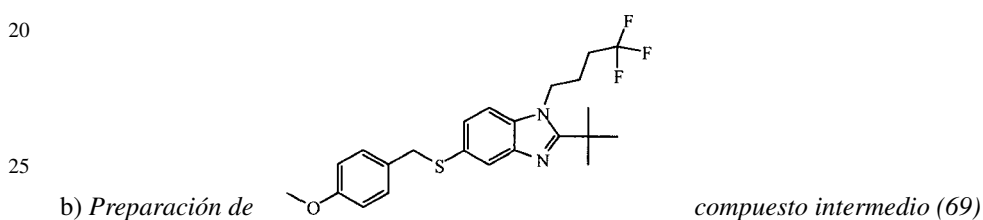
60

65

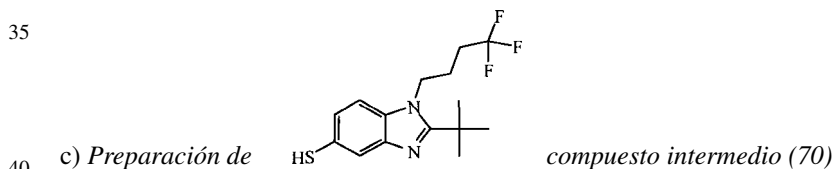
Ejemplo A.25



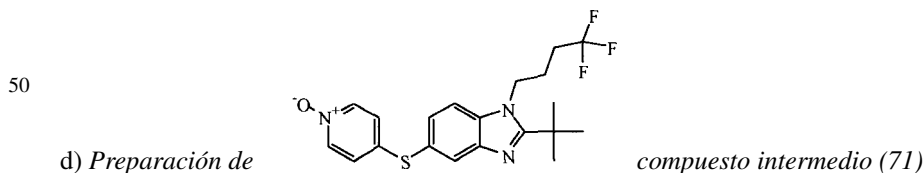
15 Una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,03 mol) y ácido acético (5,2 ml) en DCM (500 ml) se agitó a la temperatura ambiente bajo borboteo de N₂. Se añadió 4,4,4-trifluorobutanal. Después de 15 minutos se añadió NaBH₃ (CN) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora más. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción. Las capas orgánicas separadas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el filtrado. El residuo se suspendió en DIPE, obteniéndose el compuesto intermedio (68).



30 El compuesto intermedio (68) (0,04 mol) se disolvió en ácido acético (100 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante una noche, después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo (DCM/NaHCO₃), se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El concentrado se suspendió en DIPE y el precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto intermedio (69).



45 La reacción se llevó a cabo en microondas. El compuesto intermedio (69) se disolvió en TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 100°C (quedaba 10% de material de partida). La mezcla se agitó una vez más durante 30 minutos a 100°C. Se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo (acetato de etilo/NaHCO₃), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El concentrado se utilizó en estado bruto, obteniéndose el compuesto intermedio (70).



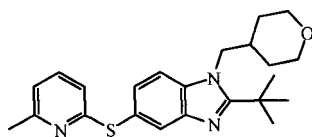
60 Una mezcla de 1-óxido de 4-cloropiridina (0,0025 mol), Pd₂(dba)₃ (cantidad catalítica), Xantphos (cantidad catalítica) y Cs₂CO₃ (0,973 g) en dioxano (5 ml) se desgasificó por aplicación alternativa de atmósfera de N₂ y vacío. El compuesto intermedio (70) (0,0023 mol) en dioxano (15 ml) se añadió en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. Se extrajo la mezcla (DCM/H₂O), se secó, se filtró y se evaporó. El residuo se utilizó en estado bruto, obteniéndose el compuesto intermedio (71).

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo A.26

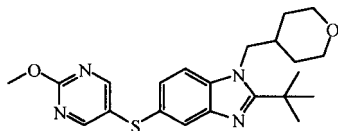
5



a) Preparación de *compuesto intermedio (74)*

10 Los recipientes de reacción se inertizaron con N₂. Una mezcla de compuesto intermedio (8) (0,002355 mol) en TFA (14 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se evaporó el disolvente. Se añadieron al residuo solución acuosa saturada y desgasificada de NaHCO₃ (50 ml) y tolueno desgasificado (80 ml). Se separaron las capas en una capa orgánica OL1 y una capa acuosa AL1. La capa AL1 se re-extrajo 3 veces con tolueno (40 ml) para obtener 3 capas orgánicas separadas OL2, OL3 y OL4. Las capas OL1, OL2, OL3 y OL4 se combinaron y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente (vacío, 1 hora) para obtener un residuo A. Los recipientes de reacción se inertizaron con N₂. Se añadió Cs₂CO₃ (0,00471 mol; secado a vacío) a una solución de 2-cloro-6-metilpiridina (0,003062 mol) disuelta en DMSO (14 ml) para obtener una mezcla A. A continuación se añadió el residuo A en DMSO (14 ml) a la mezcla A. La mezcla de reacción se desgasificó de 15 minutos y se mantuvo luego a reflujo durante 150 minutos. Se añadió acetato de etilo al residuo. Esta mezcla se lavó 4 veces con agua (125 ml) y una sola vez con NaCl (100 ml). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 50/50 y 60/40). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,097 g de compuesto intermedio (74).

25



b) Preparación de *compuesto intermedio (75)*

30 Los recipientes de reacción se inertizaron con N₂. Una mezcla de compuesto intermedio (8) (0,002355 mol) en TFA (14 ml) se agitó durante una noche a reflujo. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en tolueno desgasificado (80 ml) y en solución acuosa saturada y desgasificada de NaHCO₃ (50 ml). Se separaron las capas en una capa orgánica OL1 y una capa acuosa AL1. La capa AL1 se re-extrajo 3 veces con tolueno (40 ml) para obtener 3 capas orgánicas separadas OL2, OL3 y OL4. Se combinaron OL1, OL2, OL3 y OL4 y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente (vacío, una hora) para obtener un residuo A.

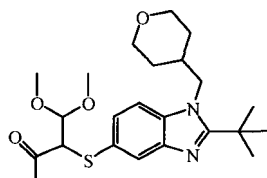
35

Los recipientes de reacción se inertizaron con N₂. Se añadió Cs₂CO₃ (0,002037 mol; secado a vacío) a una suspensión de 5-bromo-2-metoxipirimidina (0,003062 mol) en dioxano desgasificado (14 ml) para obtener una mezcla A. A continuación se añadió el residuo A en dioxano desgasificado (14 ml) a la mezcla A. Finalmente, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,036 g), Xantphos (0,079 g) y finalmente fluoruro de potasio (0,000479 mol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 19 horas. Se evaporó el disolvente. Se añadió cloroformo al residuo. La mezcla se lavó dos veces con agua y luego una vez con solución acuosa saturada de NaCl. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 50/50 y 60/40). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,255 g de compuesto intermedio (75).

45

Ejemplo A.27

50



55

a) Preparación de *compuesto intermedio (79)*

60 Reacción en condiciones secas y en atmósfera inerte de N₂, Una mezcla de compuesto intermedio (8) (1,5 g, 0,003553 mol) en TFA (20 ml) se mantuvo a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y se llevó a cabo un procedimiento de extracción con NaHCO₃ (solución saturada desgasificada) y tolueno (4 x, desgasificado). La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose un residuo (1). El residuo (1) se dividió en dos partes y cada parte se trató ulteriormente de manera diferente.

65

Reacción A:

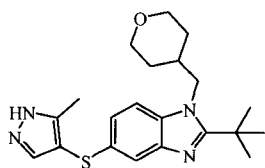
La primera parte del residuo (1) se hizo reaccionar con 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butanona (0,450 g) en DMF (8 ml; seca) a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (60%) (0,051 g). La mezcla se dejó reaccionar durante 30 minutos a 0°C y posteriormente se calentó la mezcla a la temperatura ambiente.

ES 2 341 188 T3

Reacción B:

La segunda parte del residuo (1) se disolvió en DMF (3 ml; seca). Se añadió una suspensión de hidruro de sodio (60%) (0,051 g) en DMF (2 ml; seca) a la solución a 0°C. La mezcla se dejó reaccionar durante 30 minutos a 0°C y subsiguientemente se añadió una solución de 3-bromo-4,4-dimetoxi-2-butanona (0,450 g) en DMF (3 ml; seca). La mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 15 minutos a 0°C y se calentó luego hasta la temperatura ambiente.

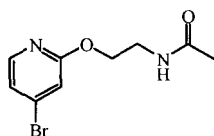
Se extrajeron ambas mezclas de reacción A y B con acetato de etilo, NaHCO₃ (solución saturada) y agua. La capa orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,76 g de producto bruto de la reacción A y 0,74 g de producto bruto de la reacción B. Ambos productos brutos de reacción A y reacción B se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano, primeramente 1/1, y luego 7/3). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (79).



b) Preparación de *compuesto intermedio (80)*

Se añadió dihidrocloruro de hidrazina (0,181 g, 0,001728 mol) a una solución de compuesto intermedio (79) (0,075 g, 0,000173 mol) y etanol (4,5 ml) en un tubo sellado y la mezcla de reacción se calentó a 70-80°C. Subsiguientemente, se evaporó la mezcla y se realizó una extracción con cloroformo, NaHCO₃ (solución saturada) y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,075 g de producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa, obteniéndose 0,057 g de compuesto intermedio (80).

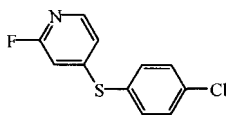
Ejemplo A.28



Preparación de *compuesto intermedio (84)*

Una mezcla de *N*-(2-hidroxiethyl)acetamida (1 g), dioxano (10 ml) e hidruro de sodio (60%) (0,46 g) se agitó durante 30 minutos a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió 4-bromo-2-fluoropiridina (1 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a 110°C. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de NH₄Cl acuoso saturado. El precipitado resultante se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, obteniéndose 1,16 g de compuesto intermedio (84).

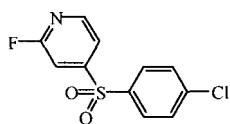
Ejemplo A.29



a) Preparación de *compuesto intermedio (85)*

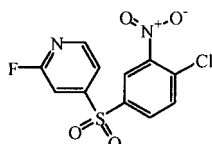
Se desgasificó una mezcla de 4-bromo-2-fluoropiridina (1,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (1,7 g), Xantphos (2,2 g) y Cs₂CO₃ (33 g) en dioxano (cant. suf.). Se añadió una mezcla de 4-clorobencenotiol (0,062 mol) en dioxano (cant. suf.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en atmósfera de N₂. Se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/DCM 60/40). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (85).

ES 2 341 188 T3



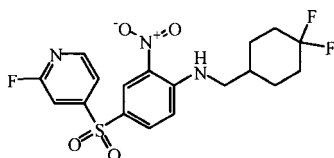
5 b) Preparación de compuesto intermedio (86)

Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxico (20 g) a una mezcla de compuesto intermedio (85) (0,042 mol) en cloroformo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Esta mezcla se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaOH (2 x). Se separó la capa orgánica, y se filtró luego a través de Extrelut. Se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó, obteniéndose el compuesto intermedio (86).



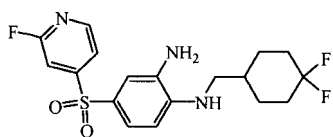
15 c) Preparación de compuesto intermedio (87)

20 Una mezcla de compuesto intermedio (86) (0,011 mol) en ácido sulfúrico (conc.) (35 ml) se agitó y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota a 0°C una mezcla de ácido sulfúrico (conc.) y ácido nítrico (conc.) (1/1) (5,6 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente, y se vertió luego en agua con hielo. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó (vacío, 40°C), obteniéndose 1,7 g de compuesto intermedio (87).



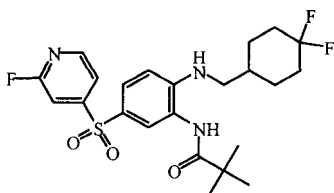
30 d) Preparación de compuesto intermedio (88)

35 Se añadió trifluoroacetato de 4,4-difluoro-ciclohexanometanamina (bruto, 2 equiv.) en una pequeña cantidad de DMSO a una mezcla de compuesto intermedio (7) (0,0025 mol, 0,800 g) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,834 ml) en DMSO (50 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a 50°C. Se añadió agua. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con NH₄OAc al 0,5% en agua/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones puras. Se evaporó el disolvente orgánico. El concentrado acuoso se extrajo. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,129 g de compuesto intermedio (88).



45 e) Preparación de compuesto intermedio (89)

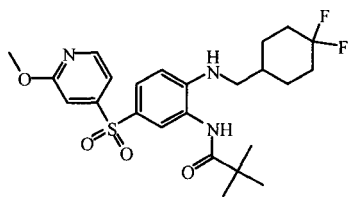
50 Una mezcla de compuesto intermedio (88) (0,13 g, 0,0003 mol) en metanol (50 ml) se hidrogenó con una mezcla de platino sobre carbono activado (5%) y pentóxido de vanadio (0,5%) (0,1 g) con catalizador en presencia de una solución de tiofeno (0,1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (3 equivalentes), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, obteniéndose el compuesto intermedio (89).



60 f) Preparación de compuesto intermedio (90)

65 El compuesto intermedio (89) (0,00024 mol, bruto) se disolvió en una mezcla de DCM (5 ml) y trietilamina (0,040 ml). Se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,035 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Esta mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (90).

ES 2 341 188 T3



5

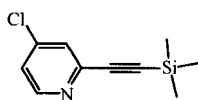
g) Preparación de

compuesto intermedio (91)

10 Una mezcla de compuesto intermedio (90) (0,0024 mol, bruto) en metanol (3 ml) se trató con hidróxido de sodio (50%) (7 gotas). La mezcla de reacción se calentó en el horno microondas durante 20 minutos a 70°C. Se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (91).

Ejemplo A.30

15



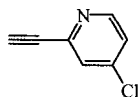
a-1) Preparación de

compuesto intermedio (93)

20

Se combinaron 2-bromo-4-cloropiridina (0,0025 mol, 0,5 g), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,055 g, 0,03 equiv.) y yoduro de cobre (0,015 g, 0,03 equiv.) en corriente de N₂. Se añadieron trietilamina (6 ml) y etiniltrimetilsilano (0,407 ml, 1,1 equiv.) a 40°C. La mezcla se agitó durante una noche a 40°C. La reacción se extinguió por adición de agua. Se repartió la mezcla entre DCM y agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (93).

25



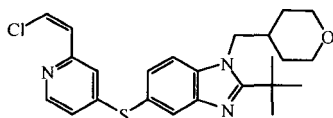
30

a-2) Preparación de

compuesto intermedio (94)

35 Se añadió el compuesto intermedio (93) (0,0025 mol) a una mezcla de hidróxido de potasio (0,005 mol, 0,280 g) y metanol (4,25 ml) en DCM (2,25 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo subsiguientemente con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (94).

35



40

b) Preparación de

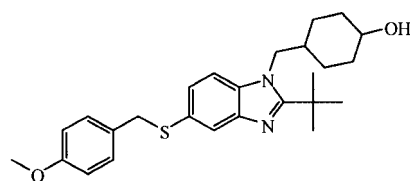
compuesto intermedio (95)

45 Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (94) (0,0025 mol, bruto), Pd₂(dba)₃ (0,063 g, 0,03 equiv.), Xantphos (0,079 g, 0,06 equiv.) y Cs₂CO₃ (1,2 g, 1,5 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml). Se añadió el compuesto intermedio (9) (0,0023 mol) y la mezcla se agitó durante una noche a 100°C. Se enfrió la mezcla y se filtró. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y esta mezcla se extrajo con agua. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (95).

50

Ejemplo A.31

55



a) Preparación de

compuesto intermedio (107)

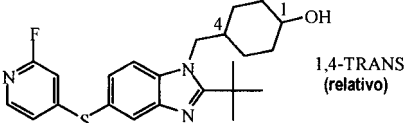
60

Una mezcla de compuesto intermedio (106) (0,02 mol), NaBH₄ (0,28 g) y metanol (100 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, obteniéndose 0,6 g de compuesto intermedio (107).

65

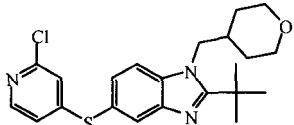
5 b) Preparación de  **C** compuesto intermedio (108)

El compuesto intermedio (107) (0,0013 mol) y TFA (10 ml) se agitaron en el microondas a 100°C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se enfrió. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó luego con agua/solución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se utilizó en el paso siguiente, obteniéndose 0,6 g de compuesto intermedio (108).

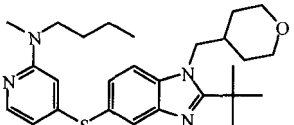
15 c) Preparación de  **C** compuesto intermedio (109)

Atmósfera de N₂. Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (108) (0,007 mol), 4-bromo-2-fluoropiridina (0,01 mol), Xantphos (0,15 g), y Pd₂(dba)₃ (0,2 g) en dioxano (50 ml). Se añadió Cs₂CO₃ (3,3 g) y la mezcla de reacción se desgasificó una vez más. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante una hora. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. Se concentró el filtrado. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en el sistema CombiFlash (fase normal gel de sílice) utilizando DCM/CH₃OH (100% hasta 96%/4%) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron, obteniéndose un residuo (1,8 g, mezcla de CIS/TRANS 13/80). Una parte de este residuo (0,35 g) se purificó por HPLC (HPLC método C) para separar los isómeros CIS/TRANS. Las fracciones de producto deseadas (se utilizó únicamente el isómero TRANS en el paso de reacción siguiente) se recogieron y se evaporaron hasta sequedad completa, obteniéndose 0,14 g de compuesto intermedio (109) (isómero 1, 4-trans (puro)).

30 Ejemplo A.32

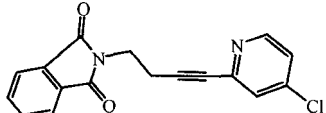
35 a) Preparación de  **C** compuesto intermedio (113)

Atmósfera de N₂. Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,014 mol) 4-bromo-2-cloropiridina (0,015 mol), Xantphos (0,42 g) y Pd₂(dba)₃ (0,6 g) en dioxano (100 ml). Se añadió Cs₂CO₃ y la mezcla de reacción se desgasificó una vez más. Se agitó la mezcla de reacción a 80-90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se filtró sobre dicalita. Se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en DIPE y un poco de 2-propanol. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 3,5 g de compuesto intermedio (113).

45 b) Preparación de  **C** compuesto intermedio (114)

Una mezcla de compuesto intermedio (113) (0,0005 mol) y *N*-metil-1-butanamina (10 ml) se agitó en el microondas durante 12 horas a 150°C. Se eliminó el exceso de *N*-metil-1-butanamina por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM/MeOH:NH₃ (100% a 98%/2%) como eluyente. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron. El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 0,125 g de compuesto intermedio (114).

60 Ejemplo A.33

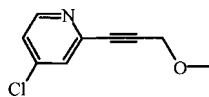
65 a) Preparación de  **C** compuesto intermedio (115)

Reacción en corriente de N₂. Se añadieron Et₃N (2,5 ml) y a continuación 2-(3-butin-1-il)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,0011 mol) a una mezcla de 2-bromo-4-cloropiridina (0,001 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,022 g) y yoduro de cobre (0,006 g) y se agitaron durante 10 horas a 40°C. Se evaporó el disolvente. El residuo

ES 2 341 188 T3

se repartió entre DCM y agua. La mezcla se filtró sobre Isolute y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE y el precipitado se separó por filtración, obteniéndose 0,200 g de compuesto intermedio (115).

5

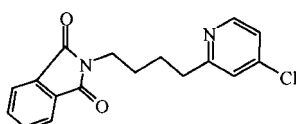


10

compuesto intermedio (128)

El compuesto intermedio (128) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (115) partiendo de 2,4-dicloropiridina y 3-metoxi-1-propino.

15



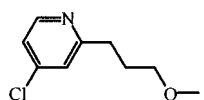
b) Preparación de

compuesto intermedio (116)

20

Una mezcla de compuesto intermedio (115) (0,0026 mol) en metanol (50 ml) se hidrogenó con un catalizador de platino sobre carbono activado (5%) y tiofeno (4%) en solución de DIPE en presencia de trietilamina. Después de la absorción de hidrógeno (2 equiv.) se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,5 g de compuesto intermedio (116).

25



30

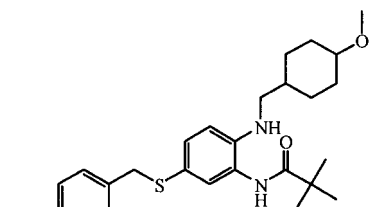
compuesto intermedio (129)

El compuesto intermedio (129) se preparó en un procedimiento similar al compuesto intermedio (116) partiendo de compuesto intermedio (128). No se utilizó trietilamina en el procedimiento para el compuesto intermedio (129).

35

Ejemplo A.34

40



45

a) Preparación de

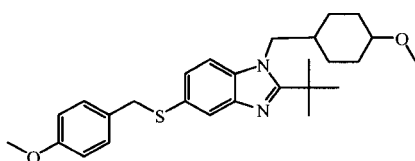
compuesto intermedio (130)

Esta reacción se efectuó dos veces. Una mezcla de 4-metoxiciclohexanocarboxaldehído (0,0063 mol) y compuesto intermedio (3) (0,0042 mol) se disolvió en etanol con un 1 equiv. de hidrógeno. Después de la absorción de hidrógeno, la mezcla de reacción se evaporó.

50

La segunda vez, la reacción se llevó a cabo con menos cantidad de compuesto intermedio (3) (1,23 g). La mezcla de reacción se extrajo (DCM/agua). Las capas orgánicas recogidas se secaron, se filtraron y se evaporaron. Ambos residuos se reunieron y se purificaron por HPLC (HPLC método A). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (30).

55



60

b) Preparación de

compuesto intermedio (131)

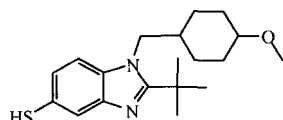
65

Una solución de compuesto intermedio (130) (0,042 mol) en ácido acético (cant. suf.) y una gota de ácido clorhídrico se calentó en microondas a 150°C durante 40 minutos. Quedó todavía algo del material de partida. El residuo se calentó una vez más durante 25 minutos a 150°C. Se evaporó el disolvente y el residuo se extrajo (DCM/agua). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo bruto se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose el compuesto intermedio (131).

ES 2 341 188 T3

5

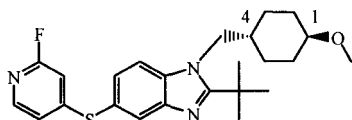
c) Preparación de



compuesto intermedio (132)

10

d) Preparación de



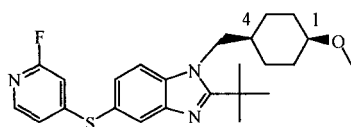
1,4-trans
(relativo; mezcla)

compuesto intermedio (133)

15

20

y



1,4-CIS
(relativo; mezcla)

compuesto intermedio (134)

25

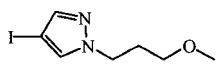
30

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoropiridina (0,635 g) Pd₂(dba)₃ (cantidad catalítica), Xantphos (cantidad catalítica) y Cs₂CO₃ (1,5 g) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó por aplicación alternativa de atmósfera de N₂ y vacío. Se añadió el compuesto intermedio (132) en 1,4-dioxano (15 ml) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró. Después de extracción (DCM/agua), las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por HPLC (HPLC método A). Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporaron sus disolventes, obteniéndose el compuesto intermedio (133) (trans; relativo; mezcla) y el compuesto intermedio (134) (cis; relativo; mezcla).

35

Ejemplo A.35

Preparación de



compuesto intermedio (135)

40

45

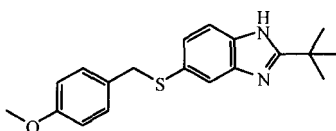
Reacción en una atmósfera inerte de Ar. Se suspendió hidruro de sodio (60%) (1,81 g, 1,1 equiv.) en DMF (60 ml) y la suspensión se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente una solución de 4-yodo-1H-pirazol (8 g, 0,04124 mol) en DMF (20 ml) a la suspensión enfriada y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió una vez más la mezcla a 0°C, y se añadió yoduro de potasio (6,8 g, 1 equiv.) seguido por la adición gota a gota de 1-bromo-3-metoxipropano (9,47 g). La suspensión de color blanco se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego a la temperatura ambiente durante 3 horas. Se enfrió una vez más la mezcla a 0°C y se extinguió luego con agua. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se separó la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío (aceite amarillo pálido). Este residuo aceitoso se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 3/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 9,064 g de compuesto intermedio (135).

50

Ejemplo A.36

55

a) Preparación de



compuesto intermedio (136)

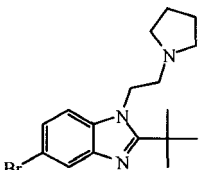
60

Una mezcla de compuesto intermedio (3) (0,05 mol) en ácido acético (400 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se evaporó el disolvente. El residuo se extrajo en DCM/agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 6,5 g de compuesto intermedio (136).

65

ES 2 341 188 T3

5

b) Preparación de  compuesto intermedio (143)

10

Una mezcla de compuesto intermedio (142) (0,0059 mol) en ácido acético (30 ml) se calentó durante 20 minutos en un microondas a 150°C. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Esta mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente obteniéndose 1,5 g de compuesto intermedio (143).

15

c) Preparación de  compuesto intermedio (144)

25

Se desgasificó una mezcla de compuesto intermedio (143) (0,0005 mol), 4-metoxibencenometanotiol (0,001 mol), Pd₂(dba)₃ (0,040 g) y Xantphos (0,040 g) en dioxano (10 ml). Se añadió *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,001 mol) se añadió y la mezcla de reacción se desgasificó nuevamente. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99/1). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,2 g de compuesto intermedio (144).

30

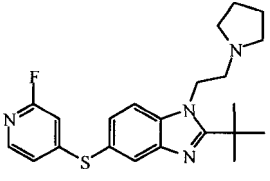
35

d) Preparación de  compuesto intermedio (145)

40

Una mezcla de compuesto intermedio (144) (0,0028 mol) en TFA (15 ml) se calentó durante 20 minutos en un microondas a 120°C. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Esta mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (145).

45

e) Preparación de  compuesto intermedio (146)

50

55

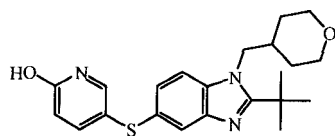
Se desgasificó una mezcla de 4-bromo-2-fluoropiridina (0,0028 mol) y carbonato de cesio (1,7 g) en dioxano (10 ml). Se desgasificó el compuesto intermedio (145) (máximo teórico, bruto) en dioxano (10 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Se añadieron luego Pd₂(dba)₃ (0,110 g) y Xantphos (0,150 g) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se desgasificó. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99/1). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,450 g de residuo. Se purificaron 0,100 g de residuo por cromatografía líquida de alta resolución (dilución estándar en gradiente con tampón NH₄HCO₃). Las fracciones de producto deseadas se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE, se separó el precipitado por filtración y se secó (vacío, 40°C), obteniéndose 0,029 g de compuesto intermedio (146).

65

B. Síntesis de los compuestos finales

Ejemplo B.1

5

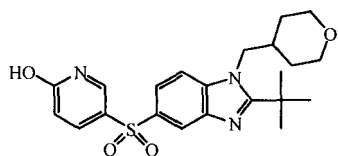


Preparación de

compuesto intermedio (23)

10

15



y

compuesto (1)

20

25

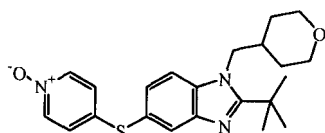
30

Se añadió Cs_2CO_3 (1 g) a una mezcla de 5-bromo-2(1H)-piridinona (0,870 g) y dioxano (6 ml). La mezcla resultante se desgasificó por alternancia de vacío y atmósfera de nitrógeno (3 ciclos). Se añadieron luego una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,00157 mol) en dioxano (4 ml), seguido por Xantphos (0,056 g) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,044 g). La mezcla de reacción resultante se desgasificó una vez más por alternancia de vacío y atmósfera de nitrógeno (3 ciclos). La mezcla de reacción se sacudió durante una noche en una vasija cerrada a 100°C . Se concentró luego la mezcla en una corriente de nitrógeno a 65°C . El residuo se repartió entre DCM y agua y se filtró en un filtro Isolute HM-NTM para separar la fase acuosa. La capa orgánica se concentró en corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (23). Una parte de compuesto intermedio (23) (0,296 g) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se añadió mCPBA (0,405 g; 2,2 equiv.). Esta mezcla se sacudió a la temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N) y el producto se encontraba en la capa acuosa. Se añadió ácido acético a la capa acuosa y se realizó una extracción con DCM. La capa orgánica se filtró sobre un filtro Isolute HM-NTM y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto (1) (p.f. 251°C).

35

Ejemplo B.2

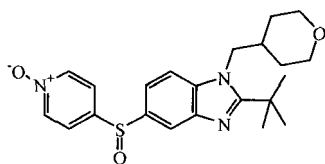
40



Preparación de

compuesto intermedio (24)

45

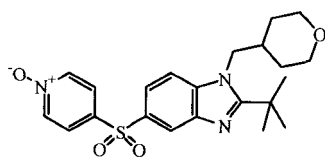


50

y

compuesto (2)

55



y

compuesto (3)

60

65

Se añadió Cs_2CO_3 (1 g) a una mezcla de N-óxido de 4-cloropiridina (0,650 g) en dioxano (6 ml). Se añadió luego una mezcla de compuesto intermedio (9) (0,00156 mol) en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción resultante se sacudió durante una noche a 80°C . Se enfrió la mezcla y se concentró luego en una corriente de nitrógeno. El residuo se repartió entre DCM y agua y se filtró sobre un filtro Isolute HM-NTM para eliminar la fase acuosa. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio (24) (p.f.: $186-187^\circ\text{C}$). Una parte de compuesto intermedio (24) (0,370 g) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se añadió mCPBA (0,430 g; max. 2 equiv.). Esta mezcla se sacudió a la temperatura ambiente durante una noche. Se lavó la capa orgánica con NaOH (1 N), con agua, y el filtrado se filtró sobre un filtro Isolute HM-NTM y se concentró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó por HPLC en

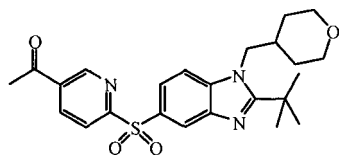
ES 2 341 188 T3

fase inversa. Se recogieron dos fracciones de producto diferentes y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,038 g de compuesto (2) y 0,280 g de compuesto (3) (p.f.: 203°C).

5 El reactivo heterocíclico N-óxido de 4-cloropiridina puede reemplazarse por otros heterociclos tales como p.ej. 3,6-dicloropiridazina, 1-(6-cloro-3-piridinil)etanona, 6-cloro-3-piridinacarboxamida para la preparación de otros compuestos de la invención.

Ejemplo B.3

10



15

Preparación de

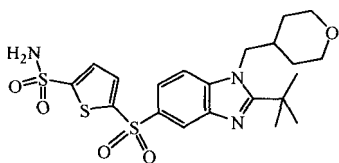
compuesto (4)

20 Se añadió Cs_2CO_3 (0,0075 mol) a una mezcla de 5-acetil-2-bromopiridina (0,0065 mol) en dioxano (10 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadió el compuesto intermedio (9) (0,005 mol) disuelto en dioxano (10 ml) a la mezcla de reacción, que se desgasificó una vez más con nitrógeno. Se añadieron Xantphos (0,115 g) y luego $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,090 g) a la mezcla de reacción y se desgasificó una vez más con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. Se añadió agua (150 ml). Esta mezcla se extrajo dos veces con DCM (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en cloroformo (4 g) y se añadió a continuación mCPBA (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó en primer lugar dos veces con solución acuosa de NaOH (1 N, 100 ml), y se lavó luego con agua (100 ml). La capa orgánica separada se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ desde 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto (4).

30

Ejemplo B.4

35



Preparación de

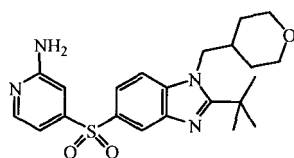
compuesto (6)

40 Una mezcla de compuesto intermedio (25) (0,002 mol) y mCPBA (0,005 mol) en cloroformo (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió luego agua. Se secó la capa orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa. Se disolvieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,30 g de compuesto (6).

45

Ejemplo B.5

50



Preparación de

compuesto (19)

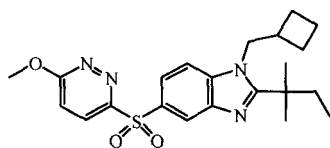
55 Una mezcla del compuesto (18) (0,00021 mol) y NH_3 en etanol (5 ml) se agitó durante 2 días a 120°C. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$, gradiente desde 100/0 a 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,051 g el compuesto (19).

60

65

Ejemplo B.6

5



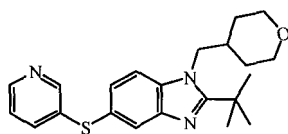
Preparación de

compuesto (26)

10 Se disolvió 3-cloro-6-metoxipiridazina (0,006 mol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió Cs_2CO_3 (2,1 g) y se desgasificó la mezcla. Se añadió una solución desgasificada de compuesto intermedio (19) (0,003 mol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,080 g) y se desgasificó la mezcla. Se añadió Xantphos (0,095 g) y se desgasificó la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 100°C , se enfrió luego y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en cloroformo (30 ml). Esta mezcla se trató con mCPBA (2,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a la temperatura ambiente, y se lavó luego con NaOH 1 N (2 x). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH_4HCO_3 (0,25% en agua)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se añadió metanol y se evaporó una vez más. El residuo se disolvió en dietil-éter y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/dietil-éter. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,034 g de compuesto (26).

Ejemplo B.7

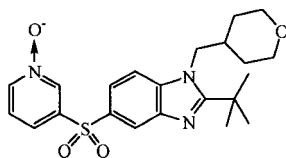
25



Preparación de

compuesto intermedio (140)

30



y

compuesto (34)

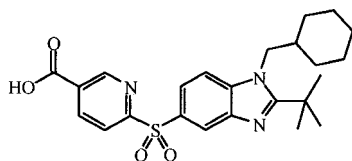
40

Se añadió Cs_2CO_3 (1 g) a una mezcla de 3-yodopiridina (1 g) y dioxano (6 ml). La mezcla resultante se desgasificó por alternancia de vacío y atmósfera de N_2 (3 ciclos). Se añadió luego una mezcla de compuesto intermedio (9) (max. 0,00157 mol) en dioxano (4 ml), seguido por Xantphos (0,056 g) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,044 g). La mezcla de reacción resultante se desgasificó una vez más por alternancia de vacío y atmósfera de N_2 (3 ciclos). La mezcla de reacción se sacudió durante una noche en una vasija cerrada a 100°C . La mezcla se concentró en una corriente de N_2 a 65°C . El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua y se filtró sobre un filtro ISOLUTE HM-N para eliminar la fase acuosa. La capa orgánica se concentró en una corriente de N_2 . El residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,240 g de compuesto intermedio (140). Una parte de compuesto intermedio (140) (0,215 g) se disolvió en cloroformo (15 ml) y se añadió mCPBA (2,5 equiv.). Esta mezcla se sacudió a la temperatura ambiente durante una noche. La capa orgánica se lavó 2 x con NaOH (1 N, 5 ml), con agua (5 ml) y la capa orgánica se filtró sobre un filtro ISOLUTE HM-N. El filtrado se concentró en una corriente de N_2 . El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,028 g de compuesto (34).

55

Ejemplo B.8

60



a) Preparación de

compuesto (46)

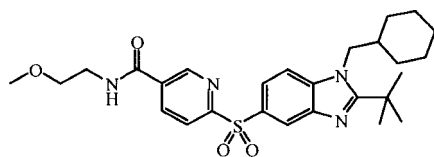
65

Una mezcla de compuesto (35) (0,0021 mol) y una solución de hidróxido de litio en agua (1 N) (10 ml) en THF (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó a $\text{pH} = 7$ con una solución acuosa 1 N de HCl. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en

ES 2 341 188 T3

gradiente con tampón NH_4HCO_3 (0,25% en agua)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). Las fracciones de producto se recogieron y se elaboraron, obteniéndose 0,7 g de compuesto (46).

5



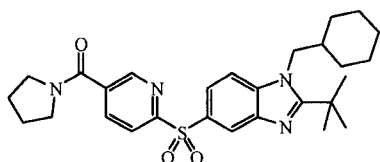
10 b) Preparación de

compuesto (37)

15 El compuesto (46) (0,00044 mol) se añadió a una mezcla de trietilamina (0,00066 mol) en cloroformo (10 ml). Se añadió 2-metoxi-etanamina (0,0006 mol) y se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió DCM (100 ml). Esta mezcla se lavó dos veces con agua (100 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón NH_4HCO_3 (0,25% en agua)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$). Se recogieron las fracciones de producto y se elaboraron. El residuo se trituró en acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración, obteniéndose 0,105 g de compuesto (37) (p.f. 206°C a 207°C).

20 El compuesto siguiente se preparó de manera similar utilizando piperidina en lugar de 2-metoxi-etanamina como reactivo.

25

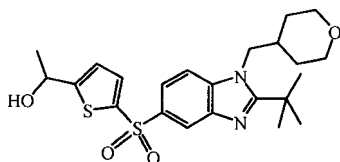


compuesto (38)

30

Ejemplo B.9

35



Preparación de

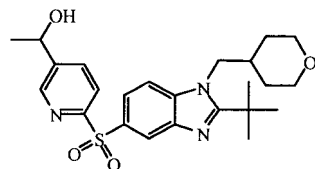
compuesto (41)

40

45 Se añadió NaBH_4 (0,003 mol) a una mezcla de compuesto (40) (0,001 mol) en una mezcla de metanol/etanol (50/50) (20 ml), agitada a la temperatura ambiente en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió DCM (100 ml). Se añadió agua (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE/2-propanol. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,290 g de compuesto (41).

Ejemplo B.10

50



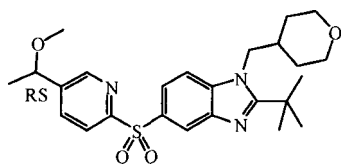
55 a) Preparación de

compuesto (42)

60 Se añadió NaBH_4 (0,015 mol) a una mezcla de compuesto (4) (0,0011 mol) en etanol (30 ml) y se agitó a la temperatura ambiente. Se añadió DCM (30 ml) y se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con solución acuosa de HCl 1 N (10 ml). Se añadieron a la mezcla de reacción agua (100 ml), solución acuosa de NH_4OH (20 ml) y DCM (100 ml). La mezcla se separó en capa acuosa y capa orgánica. La capa acuosa se re-extrajo con DCM (100 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con salmuera. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{DCM}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ desde 100/0 a 94/6). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,36 g de producto. Este producto (0,36 g) se trituró bajo DIPE/ CH_3CN . El precipitado se separó por filtración, obteniéndose el compuesto (42) (p.f. 177°C a 179°C).

65

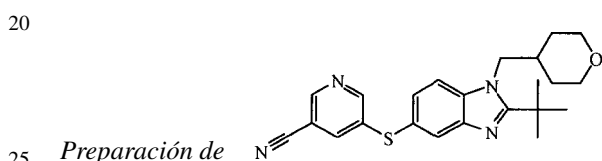
ES 2 341 188 T3



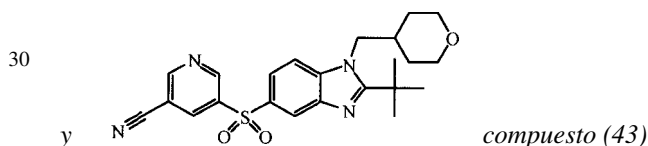
5 b) Preparación de compuesto (49)

Se añadió hidruro de sodio (60%) (0,00125 mol) a una mezcla de compuesto (42) (0,000656 mol) en THF (15 ml) y se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió yodometano (0,0014 mol) y se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una vez más hidruro de sodio (60%) (0,00125 mol) y se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió luego nuevamente yodometano (0,0014 mol) y se agitó durante el fin de semana a 40°C. Se añadieron agua (100 ml) y DCM (100 ml). Después de la extracción, se secó la capa orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/NH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en DIPE/unas cuantas gotas de CH₃CN y se separó el precipitado por filtración, obteniéndose 0,110 g de compuesto (49) (p.f. 140°C).

Ejemplo B.11



25 Preparación de compuesto intermedio (141)

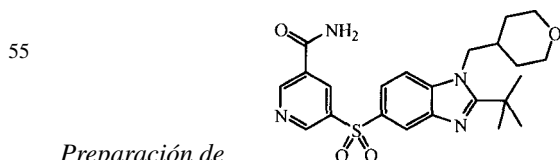


30 y compuesto (43)

35 Se añadió Cs₂CO₃ (0,015 mol) a una mezcla de 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo (0,013 mol) en dioxano (20 ml). La mezcla se desgasificó con N₂. Se añadió el compuesto intermedio (9) (0,01 mol) en dioxano (20 ml) a la mezcla de reacción y se desgasificó una vez más con N₂. Se añadieron Xantphos (0,230 g) y a continuación Pd₂(dba)₃ (0,180 g) a la mezcla de reacción y se desgasificó una vez más con N₂. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. Se añadió agua (150 ml). Esta mezcla se extrajo dos veces con DCM (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna CombiFlash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 2 g de compuesto intermedio (141). Se disolvió en compuesto intermedio (141) (2 g) en cloroformo (3 g) y se añadió luego ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se lavó primeramente la mezcla de reacción 2 veces con solución acuosa 1 N de NaOH (200 ml), y se lavó luego con salmuera (200 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna CombiFlash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en 2-propanol/CH₃CN y el precipitado se separó por filtración, obteniéndose 0,9 g de compuesto (43) (p.f. 240°C).

50

Ejemplo B.12



55 Preparación de compuesto (44)

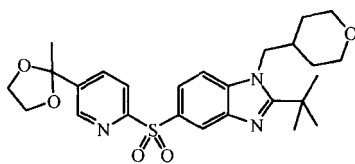
60 El compuesto (43) (0,0006 mol) en ácido sulfúrico (4 ml) se agitó a 30°C-40°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (100 ml). Esta mezcla se extrajo 4 veces con DCM/CH₃OH (100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en DCM y el precipitado se separó por filtración, obteniéndose 0,170 g del compuesto (44) (p.f. 259°C).

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo B.13

5



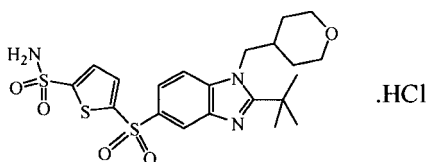
Preparación de compuesto (45)

10 Una mezcla del compuesto (4) (0,0032 mol), 1,2-etanodiol (1 ml) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,6 g) en tolueno (70 ml) se agitó a reflujo con un separador de agua. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25%) en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se recristalizó en DIPE/CH₃CN y el precipitado se separó por filtración, obteniéndose 0,606 g del compuesto (45) (pf. 191°C).

15

Ejemplo B.14

20



.HCl

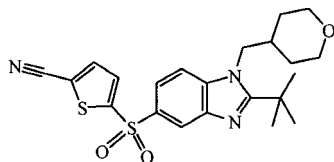
25 Preparación de compuesto (47)

30 Se calentó una mezcla de compuesto (6) (0,15 g, 0,0003 mol) y 2-propanol (10 ml). Se añadió una mezcla de 2-propanol y HCl (6 N) (1 ml). La mezcla se enfrió luego. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,060 g de compuesto (47).

30

Ejemplo B.15a

35



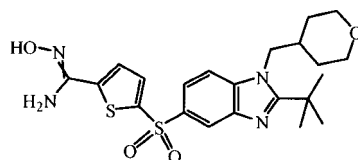
40 Preparación de compuesto (170)

45 Una mezcla de compuesto intermedio (33) (0,013 mol) y ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico (0,030 mol) en cloroformo (150 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió luego agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH desde 100/0 a 98/5/1,5). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El residuo se solidificó en DIPE, se filtró después, se lavó y se secó, obteniéndose 3,3 g de compuesto (170).

45

Ejemplo B.15b

50



55 Preparación de compuesto (171)

60 Una mezcla del compuesto (170) (0,0045 mol), hidroxilamina (0,009 mol) y NaHCO₃ (0,009 mol) en 2-propanol (40 ml) se agitó durante 5 horas a 60°C, se enfrió luego y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM. La solución orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,36 g del compuesto (171).

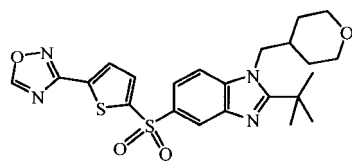
60

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo B.15c

5



Preparación de

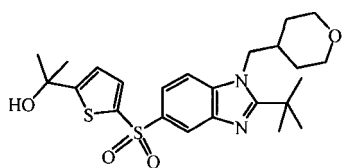
compuesto (48)

10 Una mezcla del compuesto (171) (0,0011 mol) y trifluoro[1,1'-oxibis[etano]]boro (0,200 ml) en trimetoximetano (2 ml) se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y la solución orgánica se lavó con agua, se secó luego (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE con una pequeña cantidad de 2-propanol. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,325 g del compuesto (48).

15

Ejemplo B.16

20



Preparación de

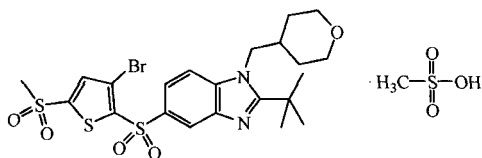
compuesto (53)

25 Una mezcla del compuesto (40) (0,0011 mol) en dietil-éter (10 ml) y THF (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de bromometil-magnesio en dietil-éter (3 M) (0,0030 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se añadió cuidadosamente agua. Se añadió más dietil-éter. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se añadió metanol y se co-evaporó, obteniéndose 0,445 g del compuesto (53).

30

Ejemplo B.17

35



Preparación de

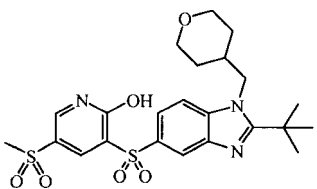
compuesto (64)

40 Se agitó a la temperatura ambiente el compuesto (62) (0,00021 mol) en 2-propanol (5 ml). Se añadió luego cloruro de metanosulfonilo (0,00031 mol). La mezcla de reacción se calentó y se enfrió luego. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,077 g del compuesto (64).

45

Ejemplo B.18

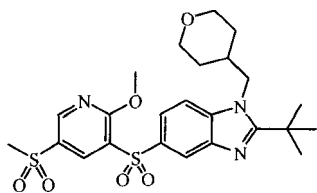
50



Preparación de

compuesto (77)

60



65

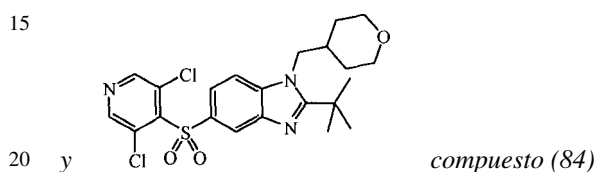
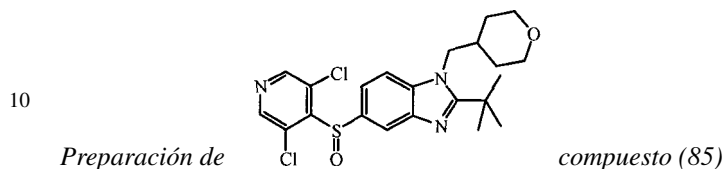
y compuesto (78)

Una mezcla del compuesto (69) (0,00025 mol) y una solución de metilato de sodio en metanol (30%) (0,5 ml) en metanol (10 ml) se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se purificó

ES 2 341 188 T3

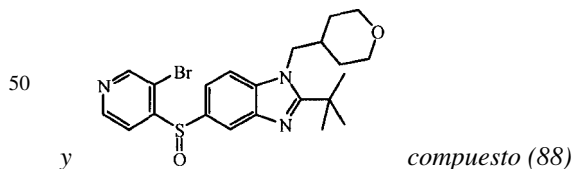
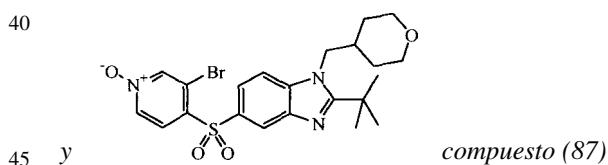
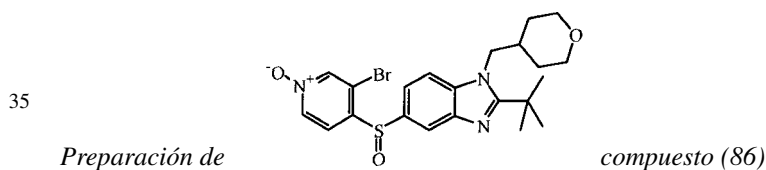
por HPLC en fase inversa. Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se elaboraron, obteniéndose 0,015 g del compuesto (77) y 0,022 g del compuesto (78).

5 Ejemplo B.19



25 Una mezcla de compuesto intermedio (44) (0,00133 mol) y ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico (0,0027 mol) en cloroformo (15 ml) se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH 1N (2 x 15 ml), y una sola vez con agua (15 ml). La fase orgánica se filtró a través de un filtro Isolute HM-N, y se evaporó el disolvente del filtrado en una corriente de N₂. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Se cristalizó cada fracción en DIPE/2-propanol, se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,155 g del compuesto (85) y 0,161 g del compuesto (84).

30 Ejemplo B.20



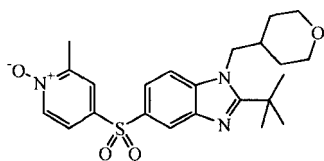
55 Se añadió poco a poco ácido 3-clorobencenocarboperoxoico (0,007 mol) al compuesto intermedio (45) (0,00348 mol) en cloroformo (20 ml). La mezcla de reacción se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla orgánica se lavó con NaOH 1N (2 x 20 ml), una sola vez con agua (20 ml), se filtró luego a través de un filtro Isolute HM-N, y se evaporó el disolvente del filtrado en una corriente de N₂. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Se recogieron las diferentes fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Cada residuo se cristalizó en DIPE/2-propanol. Cada precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,242 g de compuesto (86); 0,213 g del compuesto (87) y 0,1 g del compuesto (88).

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo B.21

5



Preparación de

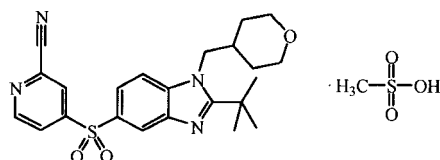
compuesto (89)

10 Una mezcla de compuesto intermedio (46) (0,0043 mol) y ácido 3-clorobenceno-carboperoxiico (0,005 mol) en cloroformo (80 ml) se sacudió durante una hora a la temperatura ambiente. Se añadió más ácido 3-clorobenceno-carboperoxiico (0,005 mol) y la mezcla de reacción se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con NaOH 1 N (2 x 75 ml), y una sola vez con agua (75 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃OH/(NH₃) 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo (1,35 g) se purificó ulteriormente por HPLC en fase inversa. Se recogieron los grupos de fracciones deseados y se evaporó el disolvente. El residuo del producto deseado se cristalizó en 2-propanol/DIPE, obteniéndose 0,646 g del compuesto (89).

20

Ejemplo B.22

25



Preparación de

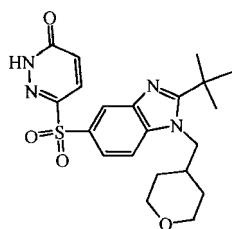
compuesto (93)

30 Una mezcla de compuesto intermedio (30) (0,77 g, 0,0019 mol), mCPBA (70%) (1,17 g, 0,0047 mol) y cloroformo (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadió cloroformo (100 ml) y la mezcla se lavó con una solución de NaOH (1 N; 2 x 100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/CH₃(NH₃) desde 100/0 hasta 97/3. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 2-propanol (aprox. 50 ml) y se añadió ácido metilsulfónico (0,12 g). La sal metilsulfonato se cristalizó a partir de esta solución. El producto se separó por filtración, se lavó con 2-propanol/DIPE y se secó (a vacío), obteniéndose 0,63 g de compuesto (93).

35

Ejemplo B.23

40

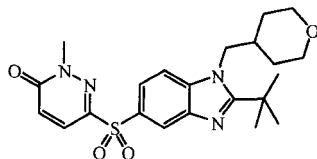


a) Preparación de

compuesto (94)

50 Una mezcla del compuesto (11) (0,0036 mol, 1,6 g) en ácido clorhídrico se agitó y se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,108 g del compuesto (94).

55



b) Preparación de

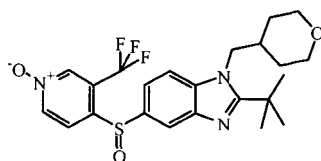
compuesto (100)

65 Una mezcla del compuesto (94) (0,0005 mol, 0,200 g, 1 equiv.) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina (0,100 ml, 1,5 equiv.) en DMF (1 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo hasta que se completó la reacción. Se añadió hielo. El residuo 1 precipitó a partir de la mezcla. El resto de la mezcla se extrajo con DCM. Se añadió agua. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose el residuo 2. Los residuos 1 y 2 se combinaron y la mezcla se trituró bajo 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y secó a vacío, obteniéndose 0,125 g de compuesto (100).

ES 2 341 188 T3

Ejemplo B.24

5



Preparación de

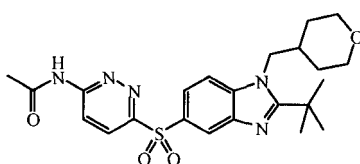
compuesto (95)

10 Una mezcla de compuesto intermedio (54) (0,00122 mol) y ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0027 mol) en cloroformo (15 ml) se sacudió durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se añadió más ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,32 g) y la mezcla de reacción se sacudió durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH 1 N (2 x 15 ml), y una sola vez con agua (15 ml). La fase orgánica se filtró luego a través de un filtro Isolute HM-N, y se evaporó el disolvente del filtrado en una corriente de N₂. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Se separó la fracción de producto y se elaboró, obteniéndose 0,100 g de compuesto (95).

15

Ejemplo B.25

20



25 Preparación de

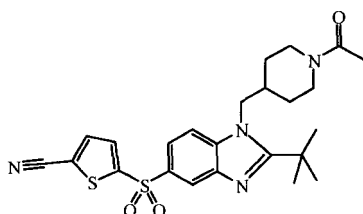
compuesto (101)

30 Una mezcla de compuesto intermedio (56) (0,00121 mol) y ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,00242 mol) en cloroformo (18 ml) se sacudió durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con NaOH 1 N (2 x 15 ml), una sola vez con agua (15 ml), se filtró luego a través de un filtro Isolute HM-N, y se evaporó el disolvente del filtrado en una corriente de N₂. El residuo se purificó por cromatografía en una columna flash CombiFlash sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(CH₃OH/NH₃) desde 100/0 a 96/4). Se recogió la fracción de producto deseada y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,110 g de compuesto (101).

30

Ejemplo B.26

40



45 Preparación de

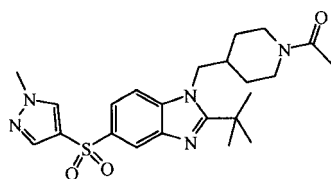
compuesto (159)

50 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (1 g) en dos porciones a una solución de compuesto intermedio (63) (0,001 mol) en cloroformo (40 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua/NaOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre un filtro con gel de sílice utilizando DCM/CH₃OH(NH₃ 7N) desde 100/0 a 96/4 como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. El producto se cristalizó en DIPE y 2-propanol. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,24 g del compuesto (159).

50

Ejemplo B.27

55



60 Preparación de

compuesto (168)

65 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,2 g) en dos porciones a una solución de compuesto intermedio (64) (0,003 mol) en cloroformo (20 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua/NaOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna con gel de sílice utilizando DCM/CH₃OH(NH₃ 7N) desde 100/0 a 98/2 como eluyente. Se recogieron y evaporaron las fracciones del producto. El residuo se cristalizó en 2-

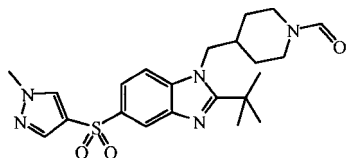
65

ES 2 341 188 T3

propanol y una pequeña cantidad de DIPE. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,058 g del compuesto (168).

5 Ejemplo B.28

10



Preparación de

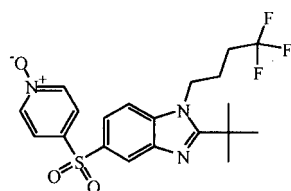
compuesto (156)

15

Una mezcla de compuesto intermedio (67) (0,0007 mol), ácido 3-clorobencenocarboxiperoico (36 g) y cloroformo (20 ml) se sacudió a la temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 15 ml de NaOH 1N aq., 1 x 15 ml de agua, y se filtró sobre un filtro Isolute HM-N. El disolvente se eliminó en una corriente de N₂ a 50°C, y el residuo se cristalizó en DIPE, obteniéndose 0,2 g del compuesto (156).

20 Ejemplo B.29

25



Preparación de

compuesto (163)

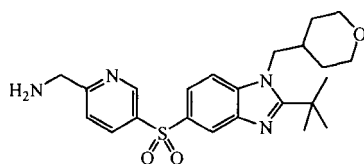
30

El compuesto intermedio (71) (0,0023 mol) se disolvió en cloroformo (40 ml) a la temperatura ambiente. Se añadió lentamente ácido 3-clorobencenocarboxiperoico (0,567 g) (reacción exotérmica) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con NaHCO₃ saturado y una sola vez con NaOH 1 N. Las capas orgánicas se lavaron con agua y se secaron (MgSO₄). El residuo se purificó por HPLC (HPLC método A). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose el compuesto (163).

35

Ejemplo B.30

40



a) Preparación de

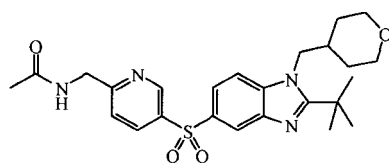
compuesto (116)

45

Una mezcla del compuesto (51) (0,0003 mol), níquel Raney (0,02 g) y NH₃ en metanol (50 ml) se hidrogenó catalíticamente en atmósfera de hidrógeno a 14°C. Después de la absorción de H₂ (2 equivalentes) la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita, y se concentró. (Durante la evaporación, la mezcla de reacción se vuelve de color verde oscuro). El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN), obteniéndose 115 mg del compuesto (116).

50

55



b) Preparación de

compuesto (117)

60

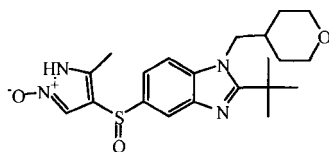
Una mezcla del compuesto (116) (0,0002 mol), 1,1'-anhídrido acético (0,0003 mol) y DCM (10 ml) se sacudió a la temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se lavó con 2x 15 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 1x con 15 ml de agua. La mezcla se filtró sobre un filtro Isolute HM-N. El filtrado se secó en corriente de nitrógeno a 60°C. El residuo se cristalizó en DIPE/2-propanol, obteniéndose 71 mg del compuesto (117).

65

ES 2 341 188 T3

Ejemplo B.31

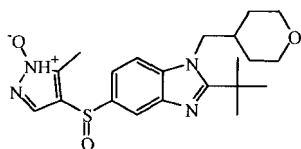
5



Preparación de

compuesto (137)

10



15 y

compuesto (118)

Una solución de compuesto intermedio (80) (0,07 g, 0,000182 mol) en cloroformo (exento de etanol) (3 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió mCPBA (70%) (0,135 g, 0,000546 mol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añadió una cantidad adicional de mCPBA (70%) (3 equiv.) y la mezcla se agitó una vez más durante 90 minutos. La mezcla se diluyó luego con cloroformo y se realizó un procedimiento de extracción con NaOH (1 N), agua y NaCl. Después de la extracción, se obtuvieron dos productos (A y B).

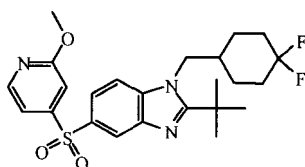
Producto A: La capa orgánica separada se evaporó, obteniéndose 0,040 g de residuo A bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,028 g de compuesto (137).

Producto B: La capa acuosa (NaOH) obtenida después de la extracción se evaporó también. El residuo se trituró con cloroformo en un baño de ultrasonidos durante 15 minutos, se filtró y se concentró, obteniéndose 0,040 g de compuesto (118).

30

Ejemplo B.32

35



Preparación de

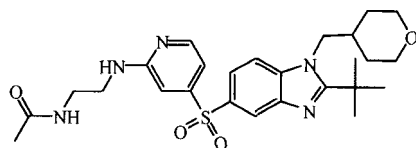
compuesto (122)

40

Una mezcla de compuesto intermedio (91) (0,00024 mol, bruto) en ácido acético (3 ml) se calentó durante 20 minutos a 150°C en un horno microondas. Se añadió ácido clorhídrico (2 gotas) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 150°C (horno microondas). Bajo enfriamiento, se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaHCO₃. Se evaporó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se separó y se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con (NH₄OAc al 0,5% en agua/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN). La fracción deseada de producto se recogió y se elaboró, obteniéndose 0,006 g del compuesto (122).

Ejemplo B.33

55



a) Preparación de

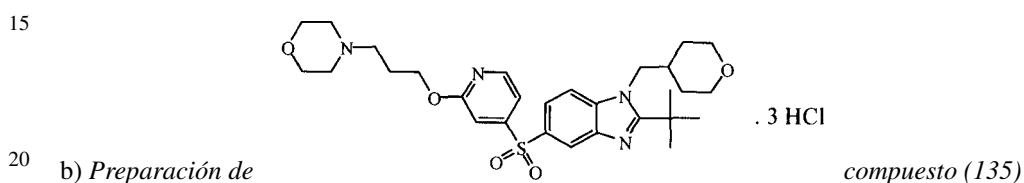
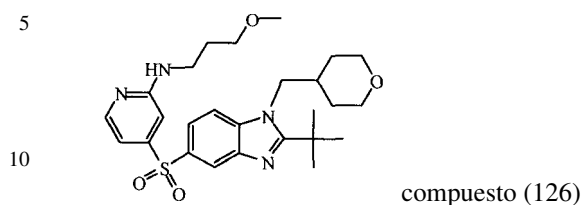
compuesto (123)

Una mezcla de reacción del compuesto (25) (0,0007 mol) y *N*-(2-aminoetil)acetamida (0,0022 mol) en dioxano (15 ml) se agitó a 110°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH desde 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE/gotas de CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío, 50°C), obteniéndose 0,100 g del compuesto (123).

65

ES 2 341 188 T3

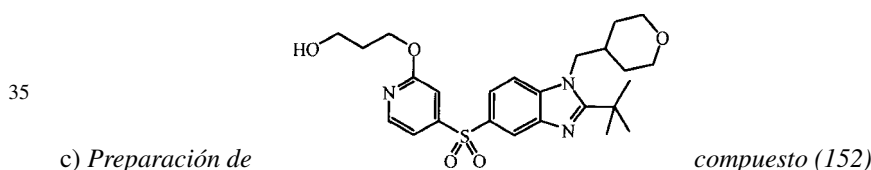
El compuesto (126) puede prepararse de manera similar al compuesto (123) partiendo del compuesto (25) y utilizando 3-metoxi-1-propanamina en lugar de *N*-(2-aminoetil)-acetamida



25

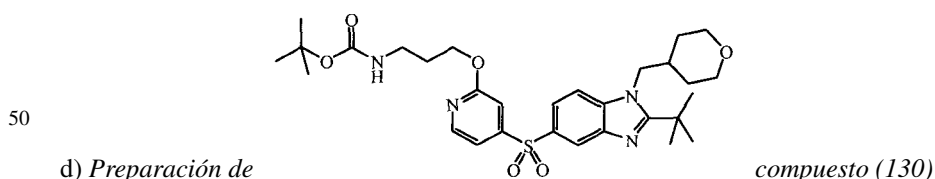
30

Reacción bajo N₂. Se añadió hidruro de sodio (60%) (0,001 mol) al compuesto (25) (0,0007 mol) en THF (5 ml) y se agitó durante 15 minutos a 40°C. Se añadió luego 4-morfolina-propanol (0,001 mol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM/agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Este residuo se agitó a 0°C en acetato de etilo y HCl en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío, 60°C) obteniéndose 0,044 g del compuesto (135).



45

Una mezcla del compuesto (25) (0,0016 mol), 1,3-propanodiol (0,005 mol), 2-metil-2-propanol, sal potásica en THF (1 M) (2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con 5x 80 ml de DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró, obteniéndose 0,7 g de residuo. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (HPLC método B) y se elaboró (cristalizado en DIPE), obteniéndose 0,170 g del compuesto (152).



60

Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3-hidroxipropil)carbámico (0,0033 mol) e hidruro de sodio en aceite mineral (60%) (0,0033 mol) en dioxano (10 ml) se agitó a 60°C durante 30 minutos. Se añadió el compuesto (25) (0,00162 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió agua (100 ml). Esta mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,225 g del compuesto (130).

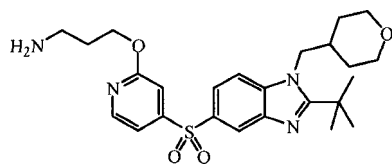
Otros compuestos finales pueden prepararse de manera similar al compuesto (130) reemplazando el éster 1,1-dimetiletilico del ácido (3-hidroxipropil)carbámico con 3-(dimetilamino)-1-propanol, 3-metoxi-1-propanol, o 2-metoxietanol.

65

ES 2 341 188 T3

5

e) Preparación de

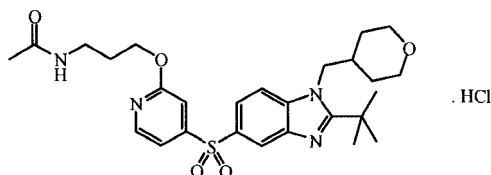


compuesto (131)

10

Una mezcla del compuesto (130) (0,00036 mol) y TFA (5 ml) en DCM (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se eliminaron los disolventes en una corriente de N₂. El residuo se disolvió en DCM (12 ml), y se lavó con NaOH acuoso 1 N (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se filtró sobre un filtro Isolute HM-N y el disolvente se evaporó en una corriente de N₂, obteniéndose 0,176 g del compuesto (131).

15



.HCl

20

f) Preparación de

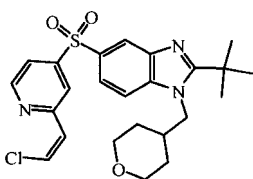
compuesto (132)

25

Una mezcla del compuesto (131) (0,003 mol), 1,1'-anhídrido del ácido acético (0,067 g) y DCM (10 ml) se sacudió a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 10 ml de NaOH acuoso 1 N, 1 x 10 ml de agua, y se filtró sobre un filtro Isolute HM-N. El filtrado se concentró en una corriente de N₂ y se cristalizó con sal de HCl en dietil-éter, obteniéndose 14 g del compuesto (132).

Ejemplo B.34

30

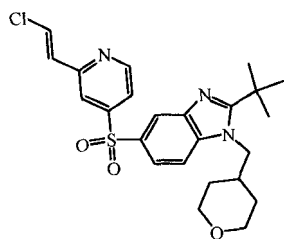


35

Preparación de

compuesto (124)

40



45

y

compuesto (125)

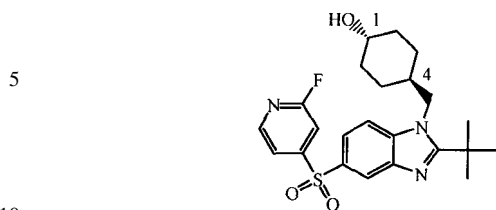
50

Se disolvió el compuesto intermedio (95) (0,233 g, 0,000528 mol) en cloroformo. Se añadió ácido 3-clorobenceno-carboxiperoxoico (0,260 g, 2 equiv.). La mezcla se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (bruto, 0,0005 mol) se disolvió en ácido acético (15 ml). Se añadió hierro en polvo (0,215 g). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre DCM y una solución acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se separó y se purificó por HPLC. Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se elaboraron, obteniéndose 0,080 g del compuesto (124) y 0,030 g del compuesto (125).

60

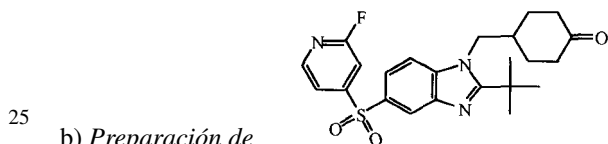
65

Ejemplo B.35



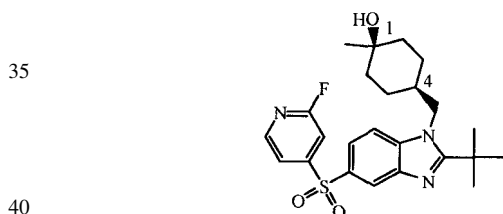
a) Preparación de 1,4-TRANS (relativo; mezcla) compuesto (146)

15 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (0,001 mol) en dos porciones a una solución de compuesto intermedio (109) (0,003 mol) en cloroformo (20 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se lavó la mezcla de reacción con agua/NaOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre un filtro con gel de sílice utilizando DCM/CH₃OH(NH₃ 7 N) desde 100/0 a 99/1 como eluyente. Se recogieron las fracciones del producto y evaporaron. El producto se solidificó en DIPE. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,12 g del compuesto (146) (1,4-TRANS; relativo; mezcla).



b) Preparación de compuesto (134)

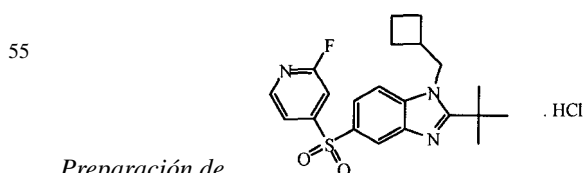
30 A una mezcla de tamices moleculares 4Å (0,2 g) en DCM (seco) (3 ml) y trioxoclorocromato (VI) de piridina en atmósfera de N₂, se añadió el compuesto (146) (0,0002 mol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre un filtro con dicalita. El filtrado se concentró. El residuo se utilizó en estado bruto, obteniéndose el compuesto (134).



c) Preparación de 1,4-CIS (relativo; mezcla) compuesto (153)

45 Se añadió bromometilmagnesio en dietil-éter (3,0 M) (0,2 ml) a dietil-éter (3 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -60°C. Se añadió el compuesto (134) (0,0002 mol) en THF (1 ml) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, y el residuo se recogió en DCM/agua. Se separó la capa orgánica, se filtró sobre un filtro Isolute y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo se purificó por purificación mediante HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. De añadió CH₃OH y se evaporó luego. El residuo se secó a vacío a 50°C, obteniéndose 8 mg del compuesto (153) (1,4-CIS; relativo; mezcla).

Ejemplo B.36



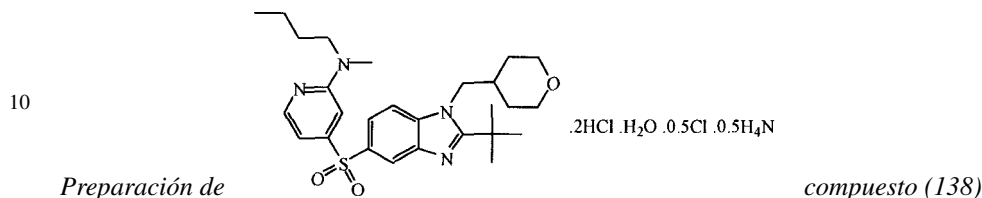
Preparación de compuesto (136)

65 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxiico (0,003 mol) en dos porciones a una solución de compuesto intermedio (112) (0,009 mol) en cloroformo (15 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua/NaOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM/CH₃OH:NH₃ (100% a 98%/2%) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. El residuo se purificó ulteriormente por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporaron y se co-evaporaron con CH₃CN. El residuo se solidificó en

ES 2 341 188 T3

diel-éter por adición de 1 ml de una solución HCl/éter (1 M). El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,15 g del compuesto (136).

5 Ejemplo B.37

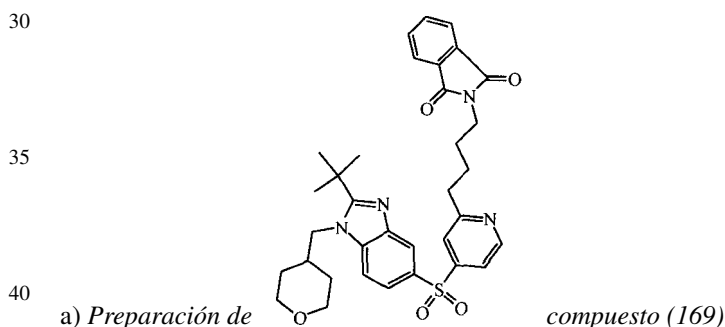


15 Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,0009 mol) en dos porciones a una solución de compuesto intermedio (114) (0,0003 mol) en cloroformo (10 ml) a la temperatura gabinete. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con agua/NaOH. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se recogió en ácido acético (100%) (5 ml) y hierro en polvo (0,1 g). Esta mezcla se agitó a 60°C durante una hora. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando DCM/CH₃OH:NH₃ (100% a 98%/2%) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron. El residuo se purificó ulteriormente por HPLC en fase inversa (elución en gradiente de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto, se concentraron y se extrajeron luego con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE, 2-propanol y solución 1 M de HCl/éter (0,5 ml). El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,04 g del compuesto (138).

20

25

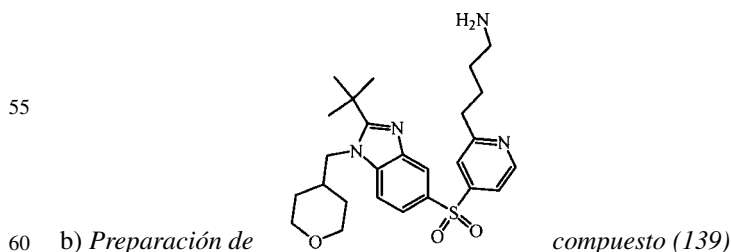
Ejemplo B.38



Una mezcla de compuesto intermedio (117) (0,0005 mol) en cloroformo (20 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico (0,210 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa de NaOH (1 M), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se añadió el residuo a ácido acético (6 ml): Se añadió luego hierro en polvo (0,280 g). La mezcla se agitó a 60°C durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre DCM y agua. Esta mezcla se alcalinizó con NaHCO₃. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,220 g del compuesto (169).

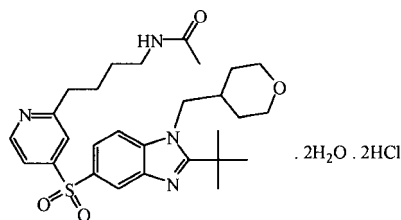
45

50



Una mezcla del compuesto (169) (0,0003 mol) e hidrazina monohidratada (0,1 ml) en etanol (4 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM/CH₃OH 90/10). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,105 g de compuesto (139).

65

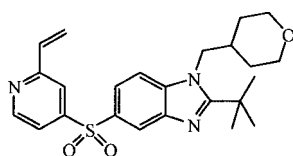


5
c) Preparación de

compuesto (141)

10 Se añadió trietilamina (0,06 ml) a una mezcla del compuesto (139) (0,0002 mol) en DCM (5 ml) a 0°C. Se añadió cloruro de acetilo (0,0002 mol) a la mezcla de reacción y se agitó luego durante 10 minutos a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua y se filtró luego sobre Isolute. Se evaporó el disolvente del filtrado en una corriente de N₂. El residuo se recogió en acetato de etilo y en una solución de HCl en dietil-éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, obteniéndose 0,032 g del compuesto (141).

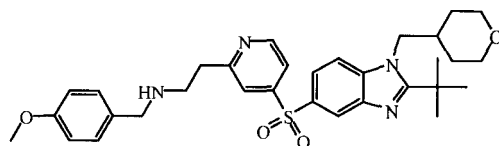
15
Ejemplo B.39



20
a) Preparación de

compuesto (142)

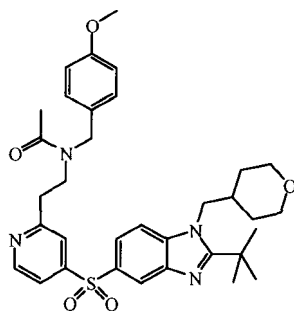
25 El compuesto (18) (0,0045 mol), tributylelestannano (0,0067 mol), tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (0,33 g) y DMF (50 ml) se desgasificaron en un vaso cerrado. La mezcla de reacción se sacudió a 80°C durante 24 horas. Se añadieron 1,4-dioxano (100 ml) y fluoruro de potasio (2 g). La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita. Se concentró el filtrado. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporaron y se co- evaporaron con metanol hasta sequedad completa, obteniéndose 0,75 g del compuesto (132).



35
b) Preparación de

compuesto (157)

40 Una mezcla del compuesto (142) (0,0005 mol), 4-metoxibencenometanamina (0,014 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,003 mol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml) se agitó durante 3 días a 110°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se recogió en agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se sacudió durante una noche con PS-benzaldehído como agente de barrido (8 g) (capacidad: 1,2 mmol/g) en DCM (200 ml). El agente de barrido se separó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó en gel de sílice utilizando DCM/CH₃OH(NH₃ 7 N) (desde 100:0 a 96:4) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a sequedad. El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 0,21 g de compuesto (157).



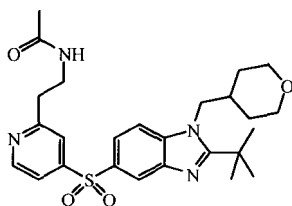
50
c) Preparación de

compuesto (172)

55
60 Se añadió 1,1'-anhídrido del ácido acético (0,0005 mol) a una mezcla de compuesto (157) (0,0003 mol) y *N*-etil-*N*-(1-metiletil)-2-propanamina (0,001 mol) en THF (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sacudió en un vaso cerrado a 35°C durante una hora. La mezcla de reacción se recogió en 100 ml de DCM y se lavó luego con 10 ml de agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se utilizó como tal en la reacción siguiente, obteniéndose 0,2 g del compuesto (172).

ES 2 341 188 T3

5



e) Preparación de

compuesto (158)

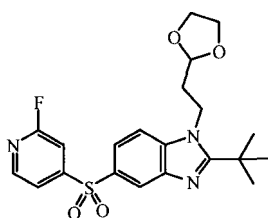
10

Se añadió TFA (10 ml) al compuesto (172) (0,0003 mol) en DCM (1 ml) a la temperatura ambiente. Se cerró el vaso. La mezcla de reacción se sacudió durante una semana a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando DCM/CH₃OH(NH₃ 7 N) (desde 100% a 96/4) como eluyente. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporaron a sequedad. El residuo se cristalizó en DIPE y una pequeña cantidad de 2-propanol. El sólido se separó por filtración, se lavó y se secó, obteniéndose 0,095 g del compuesto (158).

15

Ejemplo B.40

20



Preparación de

compuesto (165)

25

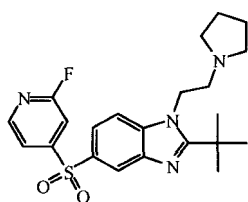
30

Una solución de compuesto intermedio (138) (0,3 g, 0,000747 mol) en cloroformo (exento de etanol) (10 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió mCPBA (70%) (0,4 g, 3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, y luego durante 3 horas a la temperatura ambiente. La reacción se extinguió con NaOH (1 N) y el producto bruto se extrajo con cloroformo. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y el disolvente se evaporó para dar 0,286 g de una espuma blanca. La espuma blanca se purificó por cromatografía en columna de fase inversa. Se recogió la fracción de producto deseada, se elaboró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,097 g del compuesto (165).

35

Ejemplo B.41

40



Preparación de

compuesto (144)

45

50

Una mezcla de 2-*tert*-butil-5-(2-fluoro-piridina-4-sulfonil)-1-[2-(1-oxi-pirrolidin-1-il)-etil]-1H-benzimidazol (0,0003 mol) en THF (150 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono activado (10%) como catalizador. Después de la absorción de hidrógeno (3 equiv.) se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se filtró sobre Isolute. Se evaporó el disolvente del filtrado (en corriente de N₂), obteniéndose 0,135 g de residuo. Se purificaron 0,100 g de residuo por HPLC en fase inversa (elución en gradiente con tampón de NH₄HCO₃ (0,25% en agua)/CH₃OH/CH₃CN). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se solidificó en DIPE, se separó el precipitado por filtración y se secó (vacío, 40°C), obteniéndose 0,025 g del compuesto (144).

55

60

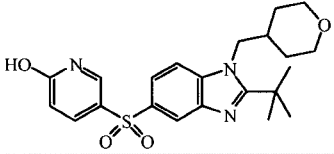
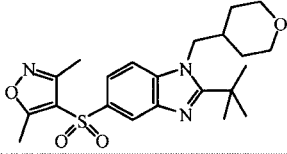
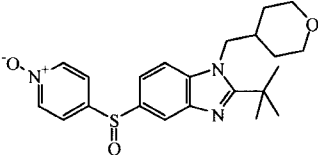
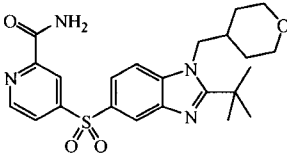
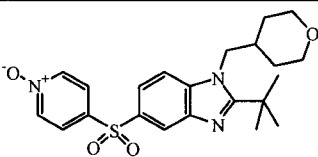
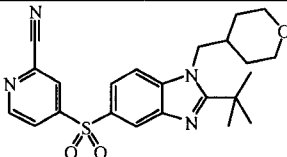
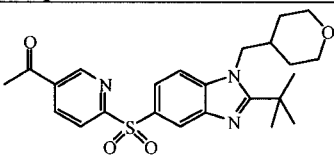
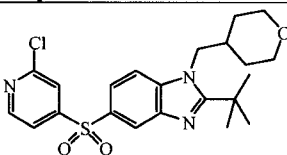
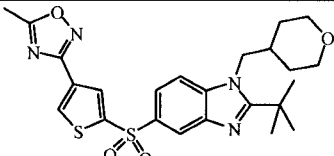
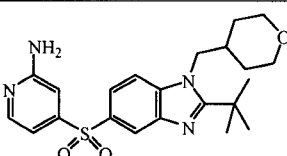
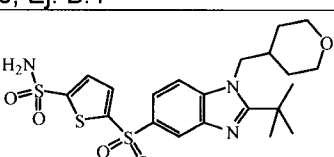
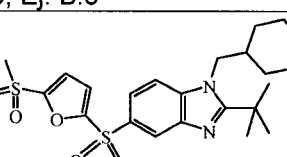
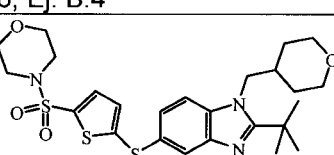
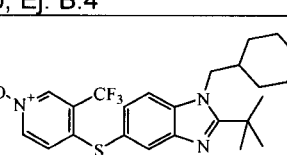
65

ES 2 341 188 T3

Las Tablas F-1 y F-2 enumeran los compuestos que se prepararon por analogía a uno de los ejemplos anteriores.

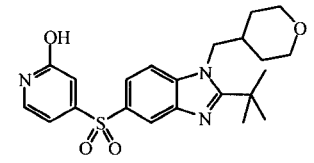
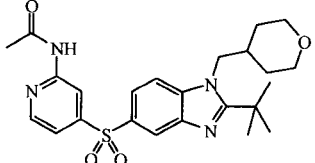
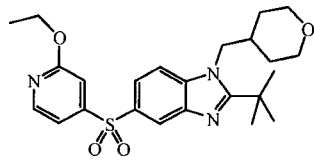
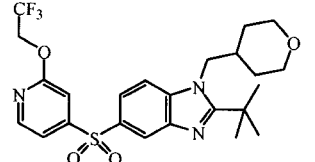
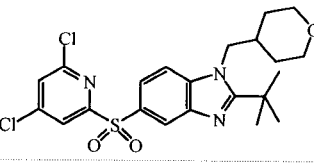
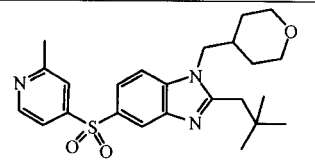
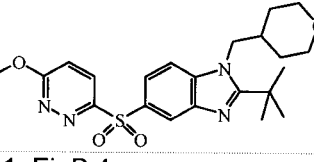
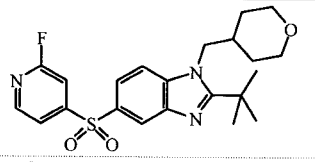
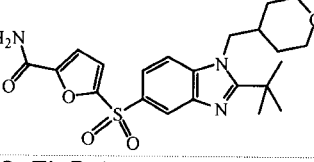
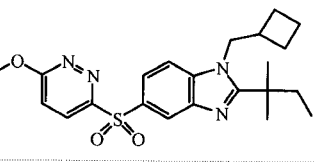
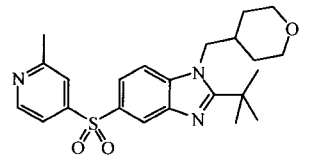
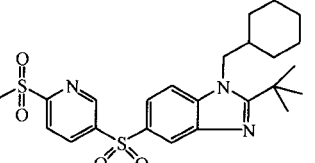
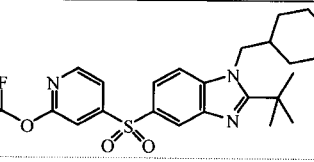
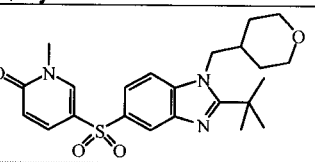
5

TABLA F-1

	
<p>Co. No.1; Ej. B.1</p>	<p>Co. No.15; Ej. B.4</p>
	
<p>Co. No.2; Ej. B.2</p>	<p>Co. No.16; Ej. B.4</p>
	
<p>Co. No.3; Ej. B.2</p>	<p>Co. No.17; Ej. B.4</p>
	
<p>Co. No.4; Ej. B.3</p>	<p>Co. No.18; Ej. B.4</p>
	
<p>Co. No.5; Ej. B.1</p>	<p>Co. No.19; Ej. B.5</p>
	
<p>Co. No.6; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.20; Ej. B.4</p>
	
<p>Co. No.7; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.21; Ej. B.4</p>

60

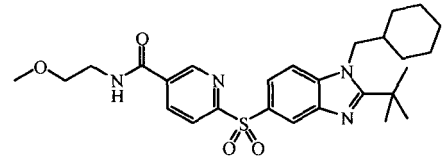
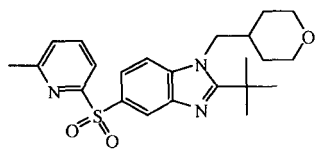
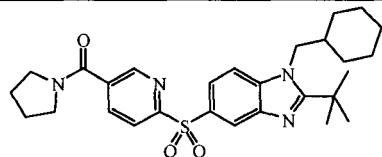
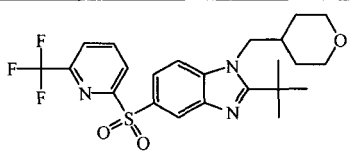
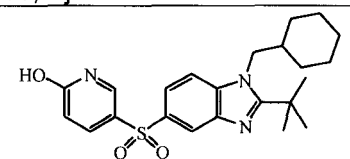
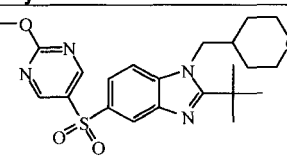
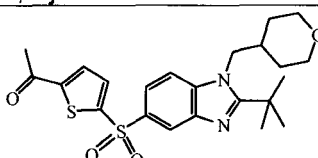
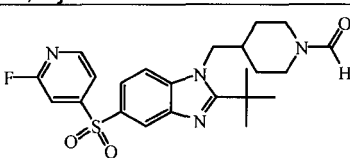
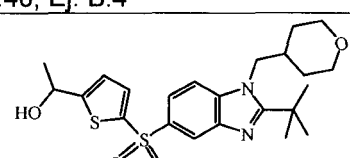
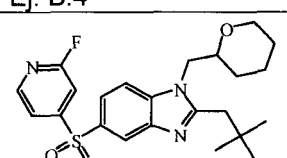
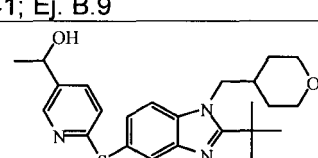
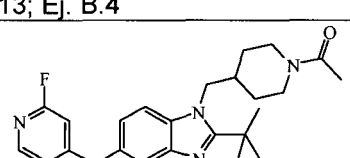
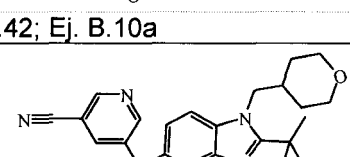
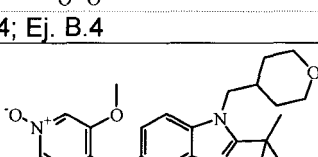
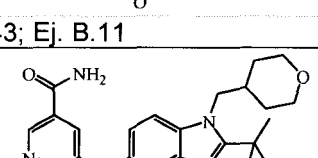
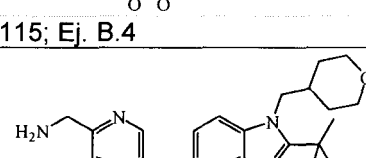
65

<p>5</p>  <p>Co. No.8; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.22; Ej. B.4</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.9; Ej. B.4</p>	<p>15</p>  <p>Co. No.23; Ej. B.4</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.10; Ej. B.4</p>	<p>25</p>  <p>Co. No.24; Ej. B.4</p>
<p>30</p>  <p>Co. No.11; Ej. B.4</p>	<p>35</p>  <p>Co. No.25; Ej. B.4</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.12; Ej. B.4</p>	<p>45</p>  <p>Co. No.26; Ej. B.6</p>
<p>50</p>  <p>Co. No.13; Ej. B.4</p>	<p>55</p>  <p>Co. No.27; Ej. B.4</p>
<p>60</p>  <p>Co. No.14; Ej. B.4</p>	<p>65</p>  <p>Co. No.28; Ej. B.4</p>

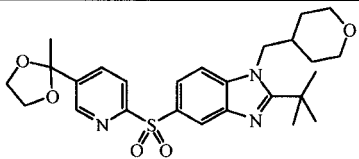
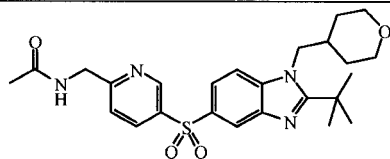
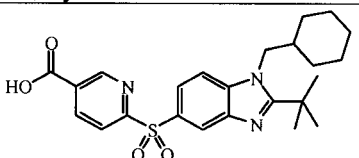
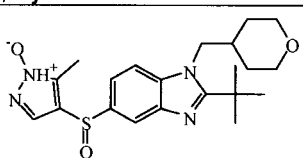
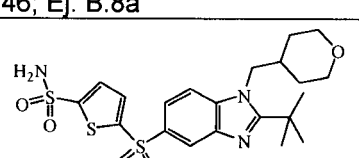
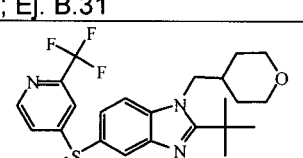
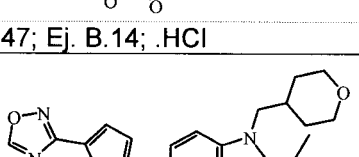
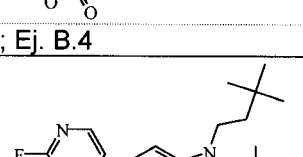
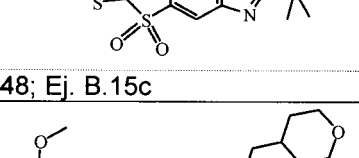
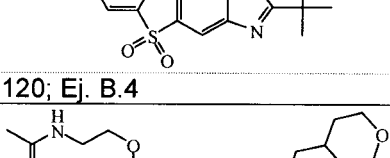
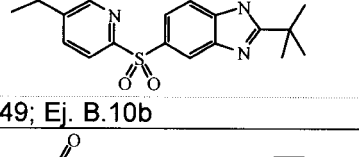
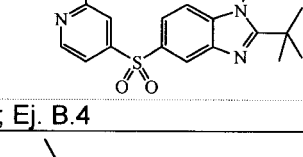
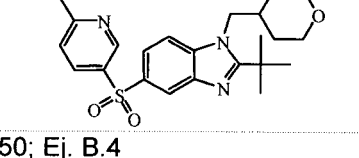
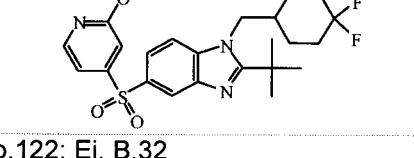
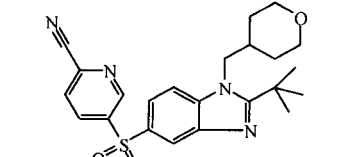
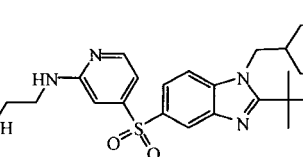
ES 2 341 188 T3

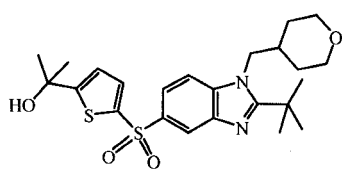
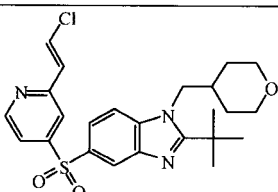
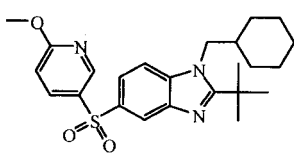
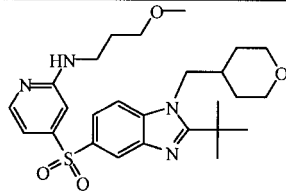
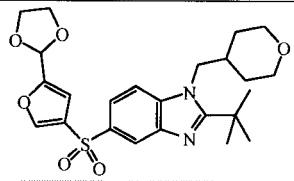
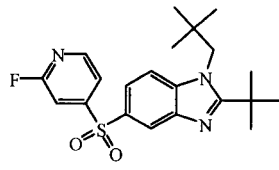
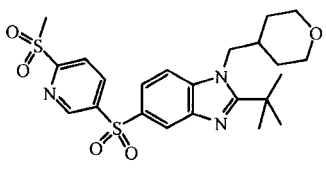
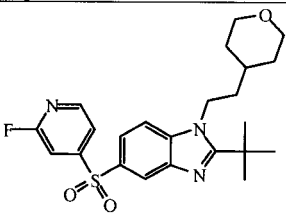
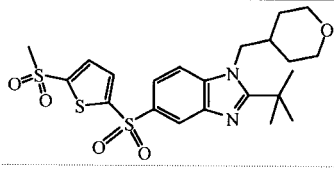
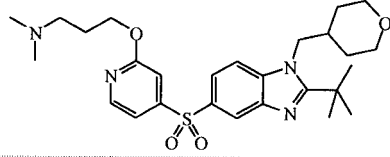
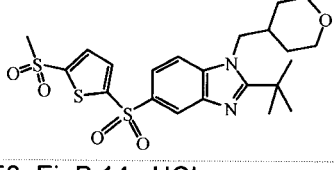
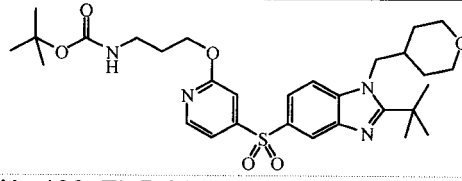
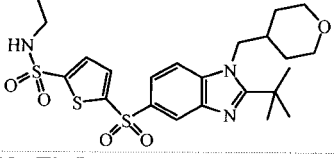
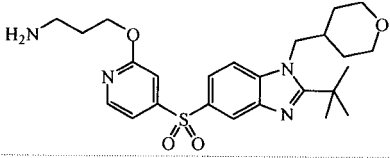
TABLA F-2

5		
10	Co. No.29; Ej. B.4	Co. No.101; Ej. B.25
15		
20	Co. No.30; Ej. B.4	Co. No.102; Ej. B.21
25		
30	Co. No.31; Ej. B.2	Co. No.103; Ej. B.4
35		
40	Co. No.32; Ej. B.2	Co. No.104; Ej. B.4
45		
50	Co. No.33; Ej. B.2	Co. No.105; Ej. B.4
55		
60	Co. No.34; Ej. B.7	Co. No.106; Ej. B.4
65		
70	Co. No.35; Ej. B.4	Co. No.107; Ej. B.4
75		
80	Co. No.36; Ej. B.4	Co. No.108; Ej. B.4

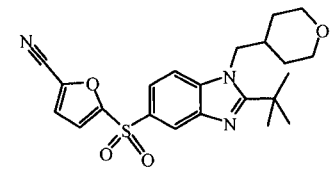
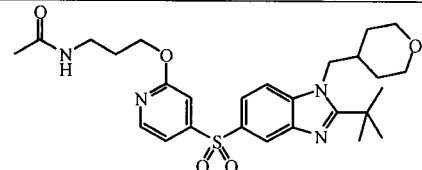
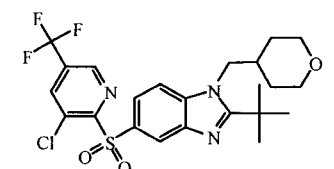
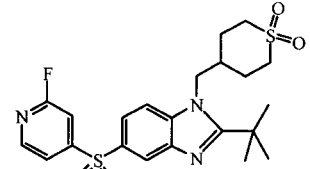
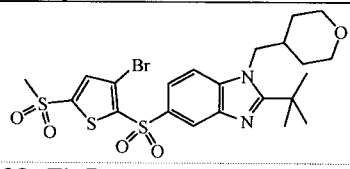
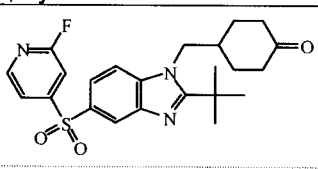
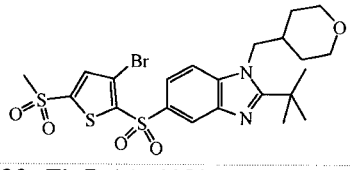
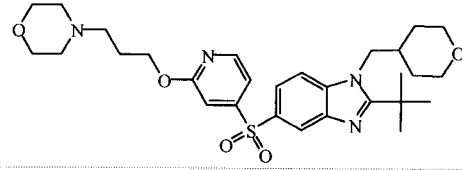
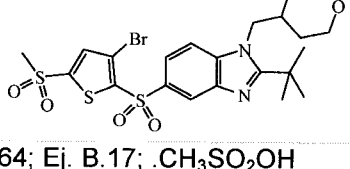
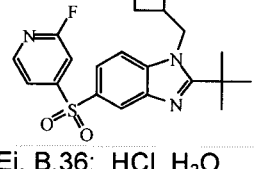
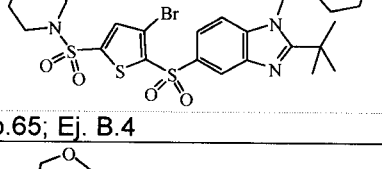
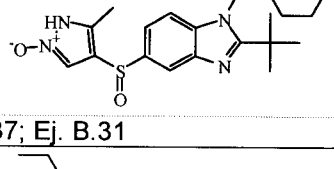
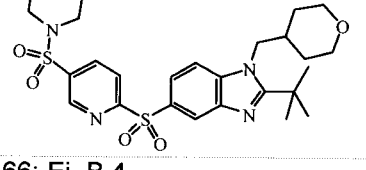
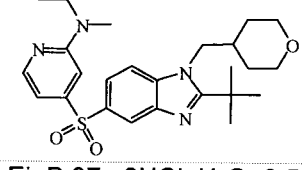
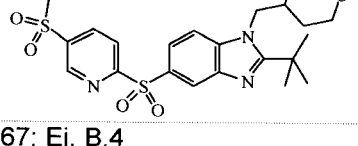
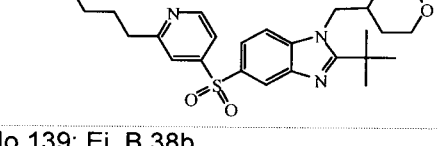
<p>5</p>  <p>Co. No.37; Ej. B.8b</p>	 <p>Co. No.109; Ej. B.4</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.38; Ej. B.8b</p>	<p>10</p>  <p>Co. No.110; Ej. B.4</p>
<p>15</p>  <p>Co. No.39; Ej. B.4</p>	<p>15</p>  <p>Co. No.111; Ej. B.4</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.40; Ej. B.4</p>	<p>20</p>  <p>Co. No.112; Ej. B.4</p>
<p>25</p>  <p>Co. No.41; Ej. B.9</p>	<p>25</p>  <p>Co. No.113; Ej. B.4</p>
<p>30</p>  <p>Co. No.42; Ej. B.10a</p>	<p>30</p>  <p>Co. No.114; Ej. B.4</p>
<p>35</p>  <p>Co. No.43; Ej. B.11</p>	<p>35</p>  <p>Co. No.115; Ej. B.4</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.44; Ej. B.12</p>	<p>40</p>  <p>Co. No.116; Ej. B.30a</p>

ES 2 341 188 T3

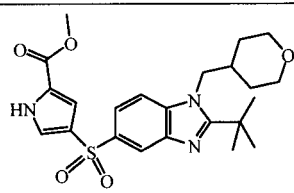
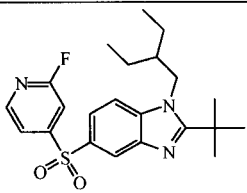
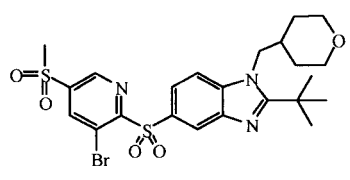
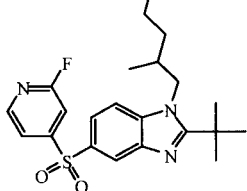
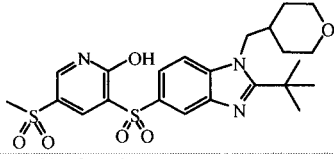
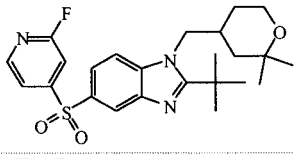
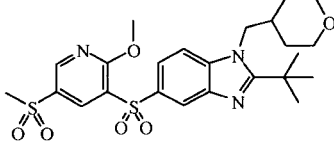
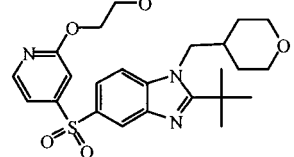
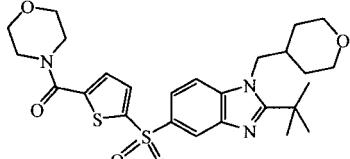
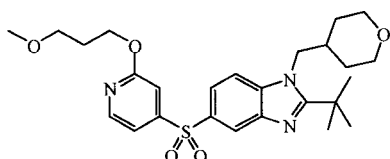
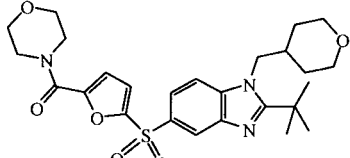
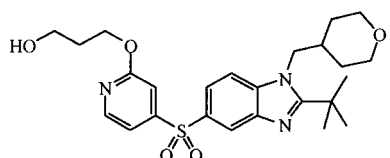
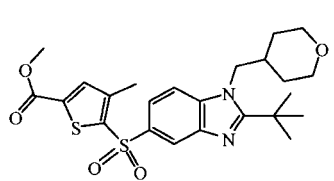
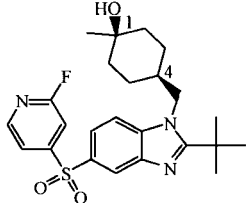
<p>5</p>  <p>Co. No.45; Ej. B.13</p>	 <p>Co. No.117; Ej. B.30b</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.46; Ej. B.8a</p>	 <p>Co. No.118; Ej. B.31</p>
<p>15</p>  <p>Co. No.47; Ej. B.14; .HCl</p>	 <p>Co. No.119; Ej. B.4</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.48; Ej. B.15c</p>	 <p>Co. No.120; Ej. B.4</p>
<p>25</p>  <p>Co. No.49; Ej. B.10b</p>	 <p>Co. No.121; Ej. B.4</p>
<p>30</p>  <p>Co. No.50; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.122; Ej. B.32</p>
<p>35</p>  <p>Co. No.51; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.123; Ej. B.33a</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.52; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.124; Ej. B.34</p>

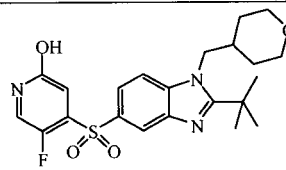
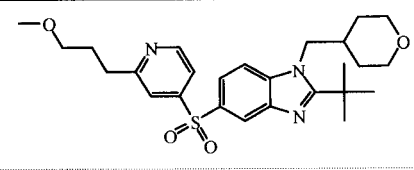
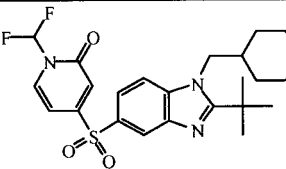
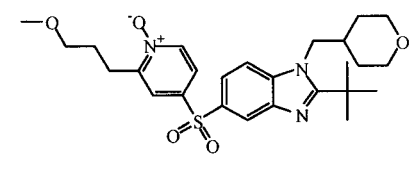
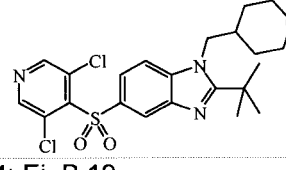
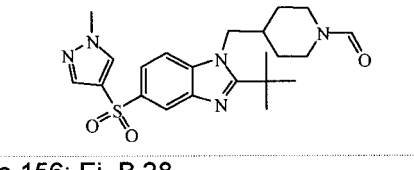
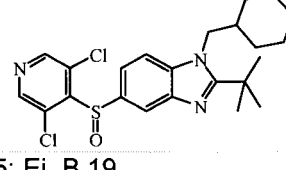
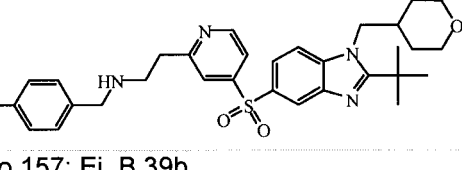
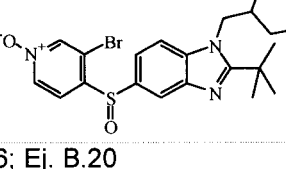
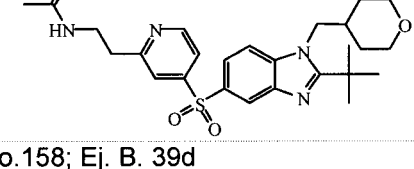
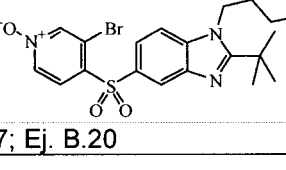
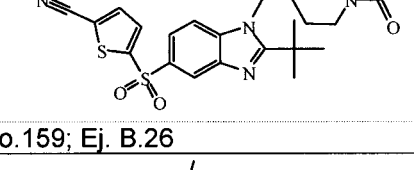
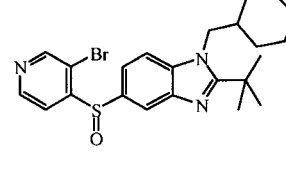
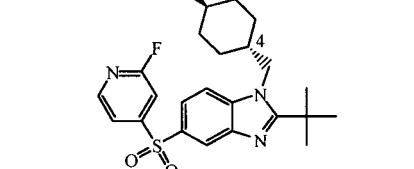
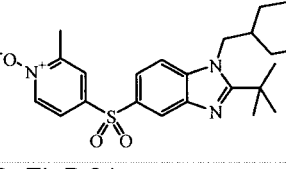
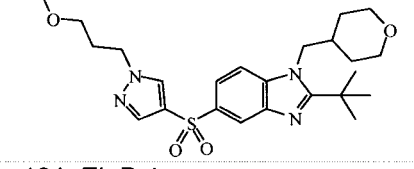
<p>5</p>  <p>Co. No.53; Ej. B.16</p>	 <p>Co. No.125; Ej. B.34</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.54; Ej. B.4</p>	<p>15</p>  <p>Co. No.126; Ej. B.33a</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.55; Ej. B.4</p>	<p>25</p>  <p>Co. No.127; Ej. B.4</p>
<p>30</p>  <p>Co. No.56; Ej. B.4</p>	<p>35</p>  <p>Co. No.128; Ej. B.4</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.57; Ej. B.4</p>	<p>45</p>  <p>Co. No.129; Ej. B.33d</p>
<p>50</p>  <p>Co. No.58; Ej. B.14; .HCl</p>	<p>55</p>  <p>Co. No.130; Ej. B.33d</p>
<p>55</p>  <p>Co. No.59; Ej. B.4</p>	<p>60</p>  <p>Co. No.131; Ej. B.33d</p>

ES 2 341 188 T3

<p>5</p>  <p>Co. No.60; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.132; Ej. B.33f; .HCl</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.61; Ej. B.3</p>	 <p>Co. No.133; Ej. B.4</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.62; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.134; Ej. B.35b</p>
<p>25</p>  <p>Co. No.63; Ej. B.14; .HCl</p>	 <p>Co. No.135; Ej. B.33b; .3HCl</p>
<p>35</p>  <p>Co. No.64; Ej. B.17; .CH₃SO₂OH</p>	 <p>Co. No.136; Ej. B.36; .HCl .H₂O</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.65; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.137; Ej. B.31</p>
<p>50</p>  <p>Co. No.66; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.138; Ej. B.37; .2HCl .H₂O .0.5Cl .0.5H₄N</p>
<p>60</p>  <p>Co. No.67; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.139; Ej. B.38b</p>

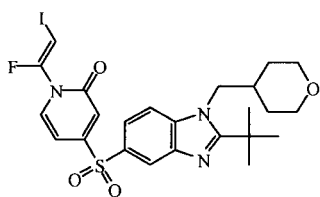
ES 2 341 188 T3

<p>5</p> 	
<p>Co. No.75; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.147; Ej. B.4</p>
<p>10</p> 	
<p>Co. No.76; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.148; Ej. B.4</p>
<p>15</p> 	
<p>Co. No.77; Ej. B.18</p>	<p>Co. No.149; Ej. B.4</p>
<p>20</p> 	
<p>Co. No.78; Ej. B.18</p>	<p>Co. No.150; Ej. B.33d</p>
<p>25</p> 	
<p>Co. No.79; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.151; Ej. B.33d</p>
<p>30</p> 	
<p>Co. No.80; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.152; Ej. B. 33c</p>
<p>35</p> 	
<p>Co. No.81; Ej. B.4</p>	<p>Co. No.153; Ej. B.35c; 1,4-CIS (relativo; mezcla)</p>

<p>5</p>  <p>Co. No.82; Ej. B.4</p>	 <p>Co. No.154; Ej. B.21</p>
<p>10</p>  <p>Co. No.83; Ej. B.4</p>	<p>15</p>  <p>Co. No.155; Ej. B.21</p>
<p>20</p>  <p>Co. No.84; Ej. B.19</p>	<p>25</p>  <p>Co. No.156; Ej. B.28</p>
<p>30</p>  <p>Co. No.85; Ej. B.19</p>	<p>35</p>  <p>Co. No.157; Ej. B.39b</p>
<p>40</p>  <p>Co. No.86; Ej. B.20</p>	<p>45</p>  <p>Co. No.158; Ej. B. 39d</p>
<p>50</p>  <p>Co. No.87; Ej. B.20</p>	<p>55</p>  <p>Co. No.159; Ej. B.26</p>
<p>60</p>  <p>Co. No.88; Ej. B.20</p>	<p>65</p>  <p>Co. No.160; Ej. B.4; 1,4-TRANS (relativo; mezcla)</p>
<p>65</p>  <p>Co. No.89; Ej. B.21</p>	<p>70</p>  <p>Co. No.161; Ej. B.4</p>

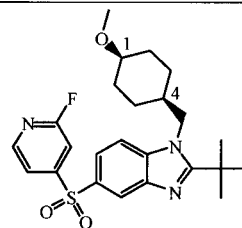
ES 2 341 188 T3

5



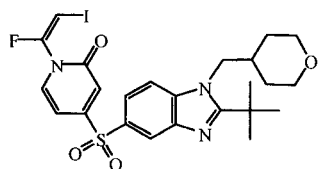
Co. No.90; Ej. B.4

10

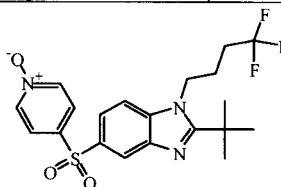


Co. No.162; Ej. B.4; 1,4-CIS (relativo; mezcla)

15

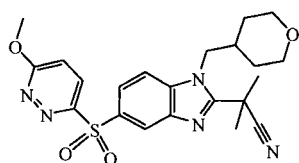


Co. No.91; Ej. B.4



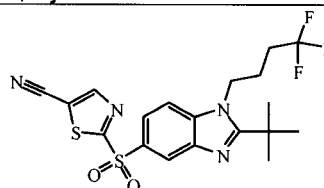
Co. No.163; Ej. B.29

20



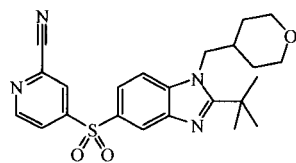
Co. No.92; Ej. B.4

25



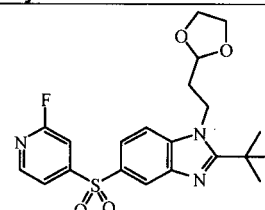
Co. No.164; Ej. B.4

30



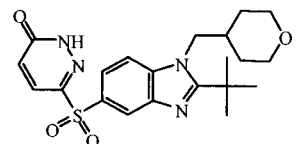
Co. No.93; Ej. B.22; .CH₃SO₂OH

35



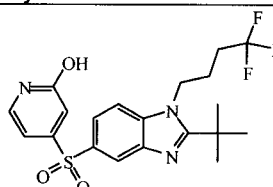
Co. No.165; Ej. B.40

40



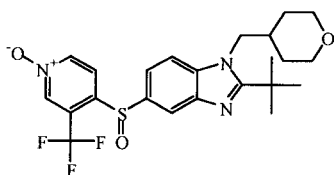
Co. No.94; Ej. B.23a

45

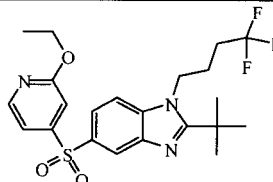


Co. No.166; Ej. B.4

50

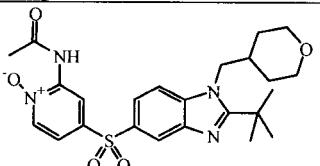


Co. No.95; Ej. B.24



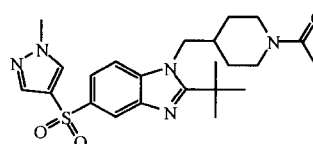
Co. No.167; Ej. B.4

55



Co. No.96; Ej. B.21

60



Co. No.168; Ej. B.27

65

5		
10	Co. No.97; Ej. B.4	Co. No.169; Ej. B.38a
15		
20	Co. No.98; Ej. B.4	Co. No.170; Ej. B.15a
25		
30	Co. No.99; Ej. B.4	Co. No.171; Ej. B.15b
35		
	Co. No.100; Ej. B.23b	Co. No.172; Ej. B. 39c

40 *Identificación de los compuestos**LCMS -Procedimiento general A*

45 La determinación por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (ajustado a 40°C, a no ser que se indique otra cosa), un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen. El flujo de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundo. El voltaje de la aguja del capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS -Procedimiento general B

55 La determinación por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (ajustado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos que siguen. El flujo de la columna se desvió a un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos utilizando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja del capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS Método 1

65 Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de

ES 2 341 188 T3

gradiente desde 100% A a 1% A, 49% B y 50% C en 6,5 minutos, a 1% A y 99% B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto, seguido por reequilibración con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

5

LCMS Método 2

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Atlantis C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% metanol + 30% H₂O; fase móvil B: 0,1% ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% B a 5% B + 95% A en 12 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

10

LCMS Método 3

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se realizó en un Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 96% A a 1% A, 2% B y 2% C a 49% B y 49% C en 0,9 minutos a 100% B en 0,3 minutos y se mantuvieron durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 2 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

15

20

LCMS Método 4

Además del procedimiento general A: El calentador de la columna se ajustó a 60°C. La HPLC en fase inversa se realizó en una columna Xterra MS C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A a 50% B y 50% C en 6,5 minutos, a 100% B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto, seguido por reequilibración con 100% A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

25

30

LCMS Método 5

Además del procedimiento general B: La UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra-Eficiencia) en fase inversa se realizó en una columna puenteada de etilsiloxano/sílice (BEH) C18 (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 95% A y 5% B a 5% A y 95% B en 1,3 minutos y mantenimiento durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

35

40

LCMS Método 6

Además del procedimiento general A: La HPLC en fase inversa se realizó en una columna XBridge C18 (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) (3,5 μ m, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. S

45

Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% metanol + 30% H₂O; fase móvil B: 0,1% ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% B a 5% B + 95% A en 12 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 μ l. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo.

50

Puntos de fusión

Para algunos compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un aparato DSC823e (Mettler-Toledo). Este método, los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. La temperatura máxima era 400°C.

55

Para algunos compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un aparato de punto de fusión Büchi (en tubos capilares abiertos). El medio de calentamiento era un bloque metálico. La fusión de la muestra se observó visualmente mediante una lente de aumento y un contraste de luz fuerte. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 3 ó 10°C/minuto. La temperatura máxima era 300°C.

60

Para algunos compuestos, los puntos de fusión se obtuvieron por un banco caliente Kofler, constituido por una placa calentada con gradiente lineal de temperatura, un indicador deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius.

65

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión, y se obtienen con las incertidumbres experimentales que están asociadas comúnmente con este método analítico.

ES 2 341 188 T3

TABLA F-3

Datos analíticos -Tiempo de retención (R_t en minutos), pico (MH)⁺, procedimiento LCMS y datos fisicoquímicos (p.f. se define como punto de fusión)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
3	4,51	430	1	-
4	5,14	456	1	p.f.: >120 °C (Kofler)
5	5,92	501	1	p.f.: 192-193 °C (Kofler)
6	5,08	498	1	p.f.: 259 °C (Kofler)
7	1,19	568	5	p.f.: 198 °C (Kofler)
10	6,13	482	1	p.f.: 137,43 °C (DSC)
11	5,18	445	1	p.f.: 174-180 °C (Kofler)
12	1,01	446	5	p.f.: 234,8 °C (DSC)
13	5,26	428	1	p.f.: 180,1 °C (DSC)
14	5,47	480	4	-
15	1,19	432	5	-
16	4,87	457	1	p.f.: 247,1 °C (DSC)
17	5,51	439	1	p.f.: 201,2 °C (DSC)
18	5,77	448	1	p.f.: 201,0 °C (DSC)
19	4,85	429	1	p.f.: 235,9 °C (DSC)
20	1,05	481	5	p.f.: 165,2 °C (DSC)
21	5,24	498	1	p.f.: 205,8 °C (DSC)
22	4,56	471	4	p.f.: 262,3 °C (DSC)
23	5,79	512	4	p.f.: 166,7 °C (DSC)
24	1,19	442	5	p.f.: 207,1 °C (DSC)
26	6,29	429	1	sal de HCl
27	4,90	490	1	p.f.: 200 °C (Kofler)
28	4,70	444	1	p.f.: 170 °C (Kofler)
29	0,75	458	3	p.f.: 220-222 °C (Kofler)
30	0,87	472	3	p.f.: 195-197 °C (Kofler)
31	5,09	433	1	
32	4,95	440	1	
33	4,59	457	1	
34	0,81	430	3	
35	6,68	470	1	
36	1,27	437	3	p.f.: 215-216 °C (Kofler)
37	6,33	513	1	p.f.: 206-207 °C (Kofler)
38	6,42	509	1	
39	6,12	428	1	
40	1,15	461	5	p.f.: 151 °C (Kofler)
41	1,08	463	5	p.f.: 192 °C (Kofler)
42	4,79	458	1	p.f.: 177-179 °C (Kofler)
43	5,33	439	1	p.f.: 240 °C (Kofler)

ES 2 341 188 T3

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
44	4,63	457	1	p.f.: 259 °C (Kofler)
45	5,47	500	1	p.f.: 191 °C (Kofler)
46	5,57	456	1	
47	5,11	498	1	p.f.: 255-260 °C (Kofler) sal de HCl
48	5,74	487	1	p.f.: 199 °C (Kofler)
49	5,35	472	1	p.f.: 140 °C (Kofler)
50	5,59	456	1	p.f.: 162 °C (Kofler)
51	5,43	439	1	p.f.: 228 °C (Kofler)
52	5,66	444	1	p.f.: 198 °C (Kofler)
53	5,35	477	1	p.f.: 258 °C (Kofler)
55	5,35	475	1	p.f.: 141,0 °C (Kofler)
56	1,05	492	5	p.f.: 150-160 °C (Kofler)
57	1,09	497	5	p.f.: 216 °C (Kofler)
58	4,79	497	4	p.f.: 224,0 °C (DSC) sal de HCl
59	1,15	526	5	p.f.: 158 °C (Kofler)
60	1,17	428	5	p.f.: 145,5-145,7 °C (Buchi)
61	6,03	516	1	
62	1,17	575	5	p.f.: 200 °C (Kofler)
63	véase compuesto 62 (base libre)			p.f.: 219,36 °C (DSC) sal de HCl
64	véase compuesto 62 (base libre)			p.f.: 216,3 °C (DSC) sal metanosulfonato
65	1,26	646	5	p.f.: 230 °C (Kofler)
66	1,11	563	5	p.f.: 224 °C (Kofler)
67	1,01	492	5	p.f.: 183 °C (Kofler)
68	5,35	495	1	p.f.: 204-205 °C (Kofler)
69	4,73	444	1	p.f.: 216 °C (Kofler)
70	5,79	444	1	
71	5,53	482	4	p.f.: 198 °C (Kofler)
72	1,28	462	5	p.f.: 139,6-140,2 °C (Büchi)
73	1,02	462	5	p.f.: 209,4 °C (DSC)
74	1,14	500	5	p.f.: 108,5 °C (DSC) sal de HCl
75	1,04	460	5	p.f.: 231 °C (Kofler)
76	5,31	570	1	
77	4,91	507	1	
78	5,29	522	1	
79	1,08	532	5	p.f.: 184,6 °C (DSC)

ES 2 341 188 T3

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
80	5,15	516	1	p.f.: 172,1 °C (DSC)
81	1,26	491	5	p.f.: 185,8 °C (DSC)
82	1,04	448	5	p.f.: 291,8-294,6 °C (Büchi)
83	4,89	480	4	
84	5,98	482	1	p.f.: 242,9 °C (DSC)
85	5,65	466	1	p.f.: 192,9 °C (DSC)
86	4,40	492	1	
87	4,89	508	1	p.f.: 205,3 °C (DSC)
88	5,20	476	1	p.f.: 184,7 °C (DSC)
89	4,72	444	1	p.f.: 215,3 °C (DSC)
90	5,64	600	1	p.f.: 113,9 °C (DSC)
91	5,44	600	1	p.f.: 164,4 °C (DSC)
92	1,02	456	5	p.f.: 161,1 °C (DSC)
93	5,49	439	1	p.f.: 215,7 °C (DSC) sal metanosulfonato
94	0,98	431	5	p.f.: 218,3 °C (DSC)
95	4,87	482	1	
96	4,39	487	4	p.f.: 247,2 °C (DSC)
98	1,07	439	5	p.f.: 224,5-226,7 °C (Büchi)
99	1,23	482	5	p.f.: 140,5-142,3 °C (Büchi)
100	4,89	445	1	p.f.: 224,3 °C (DSC)
101	4,88	472	1	p.f.: 290,1 °C (DSC)
102	4,67	458	4	p.f.: 231,7 °C (DSC)
103	4,91	444	1	p.f.: 259,7 °C (DSC)
104	1,03	439	5	p.f.: 100,0-105,0 °C (Büchi)
105	1,23	482	5	p.f.: 139,5-141,0 °C (Büchi)
106	1,29	471	5	p.f.: 168,0-169,5 °C (Büchi)
107	5,06	429	1	p.f.: 179,7 °C (DSC)
108	1,30	512	5	
110	1,19	482	5	p.f.: descomposición a 190 °C (Büchi)
111	1,13	445	5	p.f.: descomposición a 170 °C (Büchi)
112	5,06	459	1	p.f.: 196,7 °C (DSC)
113	5,74	446	4	p.f.: 179,8 °C (DSC)
114	5,17	473	1	p.f.: 193,9 °C (DSC)
115	4,07	460	4	
116	3,87	443	4	
117	4,61	485	1	p.f.: 199,4 °C (DSC)
118	0,99	417	5	

ES 2 341 188 T3

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
119	1,28	482	5	
120	6,79	418	1	p.f.: 131,5 °C (DSC)
121	5,04	515	1	p.f.: 182,3 °C (DSC)
122	5,65	478	4	
123	4,24	514	4	p.f.: 217,2 °C (DSC)
124	5,43	474	1	
125	5,94	474	1	
126	4,83	501	4	p.f.: 148,3 °C (DSC)
127	5,58	404	4	p.f.: 135,4 °C (DSC)
128	5,09	446	4	p.f.: 177,8 °C (DSC)
129	4,67	515	1	p.f.: 119,4 °C (DSC)
131	4,46	487	1	
132	6,53	529	6	sal de HCl
133	5,77	480	6	p.f.: 220,8 °C (DSC)
134	1,18	444	5	p.f.: 164,8 °C (DSC)
136	8,02	402	6	sal de HCl p.f.: 184,3 °C (DSC)
137	0,99	417	5	
138	5,73	499	4	. 2HCl . H ₂ O . 0,5Cl . 0,5H ₄ N
139	4,36	485	1	
140	5,95	444	1	p.f.: 138,9 °C (DSC)
141	6,31	527	6	sal de HCl
142	7,03	440	6	
143	4,97	471	6	
144	5,76	431	1	p.f.: 115,5 °C (DSC)
145	5,13	460	1	
146	7,17	446	2	p.f.: 163,6 °C (DSC)
147	6,68	418	1	p.f.: 130,9 °C (DSC)
148	1,41	418	5	
149	5,70	460	4	p.f.: 159,4 °C (DSC)
150	7,08	488	6	p.f.: 142,9 °C (DSC)
151	7,51	502	6	p.f.: 106,5 °C (DSC)
152	6,62	488	6	p.f.: 161,5 °C (DSC)
154	6,89	486	6	p.f.: 143,4 °C (DSC)
155	6,32	502	6	
156	4,74	444	6	p.f.: 213,9 °C (DSC)
157	5,16	577	1	
158	4,60	499	1	p.f.: 160,3 °C (DSC)
159	6,74	485	2	p.f.: 181,2 °C (DSC)
160	5,91	460	1	

ES 2 341 188 T3

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
161	1,08	475	5	
162	6,14	460	1	p.f.: 133,5 °C (DSC)
163	5,15	442	1	p.f.: 201,5 °C (DSC)
164	5,97	457	1	p.f.: 122,0 °C (DSC)
165	1,20	434	5	
166	5,16	442	1	p.f.: 277,5 °C (DSC)
167	6,41	470	1	p.f.: 137,7 °C (DSC)
168	5,95	458	2	p.f.: 166,2 °C (DSC)
170	1,02	444	3	p.f.: 156,0 °C (Kofler)
171	4,86	477	1	
172	5,73	619	1	

TABLA F-4

Datos analíticos -Tiempo de retención (R_t en minutos), pico (MH)⁻, procedimiento LCMS y datos fisicoquímicos (p.f. se define como punto de fusión)

Co. No.	R _t	(MH) ⁻	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
1	0,83	428	3	
2	0,74	412	3	
8	4,10	428	4	p.f.: >300 °C (Kofler)
97	4,89	510	4	p.f.: 152,9 °C (DSC)
9	6,16	456	1	p.f.: 174 °C (Kofler)
25	5,05	430	4	p.f.: 171,3 °C (DSC)

C. Ejemplos farmacológicos

C.1 Inhibición de cAMP en respuesta a la activación de los receptores CB1 y CB2 humanos

La actividad funcional de los compuestos de test se evaluó por medida de su potencia para inhibir la producción de cAMP activada por forskolina después de activación del receptor CB1 humano (hCB1) o CB2 humano (hCB2) por ensayos de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF).

Células CHO-K1 transfectadas de manera estable con hCB1 o hCB2 se dejaron crecer hasta 80-90% de confluencia en matraces Falcon T175 en medio de cultivo DMEM/NUT MIX F-12 complementado con solución A al 2% (5.10⁶ UI/l penicilina G, 5 g/l estreptomocina sulfato, 5,5 g/l piruvato, 14,6 g/l L-glutamina, NaOH1M) y 10% de suero de ternero fetal. Antes de los experimentos, se retiró el medio, se lavaron las células con PBS/EDTA (NaCl 140 mM, Na₂-EDTA 1 mM, Na₂HPO₄·2H₂O 8 mM, KH₂PO₄ 8,5 mM, KCl 2,7 mM, glucosa 21 mM), se suspendieron una vez más en tampón de estimulación (HBSS 1x, IBMX 1mM, Hepes 5mM, MgCl₂ 10mM, BSA 0,1%, pH 7,4). Las células se diluyeron hasta una concentración de 8·10⁵ células/ml para los experimentos con hCB1 y 10⁶ células/ml para los experimentos con hCB2. Los ensayos se realizaron utilizando el kit cAMP Dynamic HTRF (CIS Bio International, Francia) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

Para CB1, cada pocillo de una placa de ensayos plana 96 de poliestireno con fondo negro (Costar) se llenó con 25 µl de tampón de estimulación que contenía forskolina 6 µM y compuesto de test (en DMSO al 2%), DMSO al 2% o CP 55490 2 µM (en DMSO al 2%). A continuación, se añadieron 25 µl de las células diluidas (20.000 células/pocillo). Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad a la temperatura ambiente, se añadieron a las células 25 µl de cAMP-XL665 y 25 µl de criptato anti-cAMP (ambos a una dilución final de 1/80).

ES 2 341 188 T3

Para CB2, cada pocillo de una placa de ensayos plana 384 de poliestireno con fondo negro (Costar) se llenó con 10 μl de tampón de estimulación que contenía forskolina 15 μM y compuesto de test (en DMSO al 3%), DMSO al 3% o Win55212-2 10 μM (en DMSO al 3%). A continuación, se añadieron 20 μl de las células hCB2-CHO-K1 diluidas (20.000 células/pocillo). Después de 30 minutos de incubación en la oscuridad a la temperatura ambiente, se añadieron a las células 10 μl de cAMP-XL665 y 10 μl de criptato anti-cAMP (ambos a una dilución final de 1/100).

Después de equilibración de la mezcla de reacción durante 1 a 24 horas en la oscuridad a la temperatura ambiente, se midió la fluorescencia a 665 nm y 620 nm utilizando un contador de fluorescencia de microplacas Discovery (Perkin Elmer), y se calculó la relación de las señales a 665 nm/620 nm. Las relaciones de señal de los compuestos de test se expresaron con respecto a las relaciones de señal del control de DMSO (reacción máxima de señal, sin inhibición alguna de cAMP) y CP55490 o WIN55212-2 para hCB1 y hCB2, respectivamente (relación mínima de señal, inhibición máxima de cAMP). A partir de las curvas dosis-respuesta generadas para cada compuesto de test, se calculó la dosis para la cual se observa el 50% del nivel máximo de inhibición de cAMP (CE_{50} , expresada en las tablas como $pCE_{50} = -\log$ valores (CE_{50})) y el nivel de inhibición alcanzado con 10 μM del compuesto de test comparado con CP55490 (para hCB1) o WIN55212-2 (para hCB2).

TABLA C-1

Valores pCE_{50} para agonismo de CB1 y CB2

Co. No.	CB2 pEC_{50}	CB1 pEC_{50}	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1
1	8,30	<5	> 1995
2	7,42	<5	> 263
3	8,76	6,16	398
4	8,72	5,49	1679
5	9,43	6,59	676
7	8,74	<5	> 5495
8	8,51	5,33	1514
9	9,48	5,85	4266

ES 2 341 188 T3

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1	
5	10	9,13	5,02	12883
	11	8,90	7,22	48
	12	8,81	6,33	302
10	13	8,90	5,69	1622
	14	9,11	5,42	4898
	15	8,98	6,24	556
15	16	8,63	6,07	359
	17	8,80	5,03	5821
	18	9,17	6,20	933
20	19	8,95	6,14	638
	20	8,90	6,36	347
	21	8,42	5,00	2630
25	22	8,95	5,70	1758
	23	8,99	6,39	398
	24	8,66	6,05	407
30	25	9,09	6,39	495
	26	9,10	6,27	676
	27	9,15	<5	> 14125
35	28	8,54	<5	> 3467
	29	8,50	5,88	417
40	30	8,77	5,28	3055
	31	8,92	6,37	353
	32	8,59	5,12	2951
45	33	8,51	5,24	1884
	34	8,80	5,13	4732
	35	9,39	7,49	79
50	36	9,17	7,14	108
	37	9,03	< 5,00	> 10839
	38	8,56	< 5,00	> 3631
55	39	8,77	5,69	1216
	40	8,97	6,68	193
	42	9,20	6,97	168
60	42	8,40	< 5,00	> 2512
	43	9,00	5,79	1622
	44	8,70	6,90	64

65

ES 2 341 188 T3

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1	
5	45	8,52	< 5,00	> 3311
	46	8,98	5,41	3758
	47	8,77	5,83	871
10	48	9,24	6,70	347
	49	8,33	< 5,00	> 2138
	50	9,16	5,35	6457
15	51	8,91	7,05	73
	52	9,16	6,64	331
	53	8,43	5,65	607
20	54	9,03	6,91	133
	55	8,64	6,08	363
	56	8,58	< 5,00	> 3802
25	57	8,96	5,84	1328
	58	9,08	5,74	2188
	59	8,95	5,64	2018
30	60	8,98	6,18	638
	61	8,95	6,82	135
	62	9,23	5,71	3299
35	63	9,01	5,55	2818
	64	9,32	5,73	3920
40	65	8,53	< 5,00	> 3388
	66	7,83	< 5,00	> 676
	67	8,37	< 5,00	> 2344
45	68	8,51	6,44	116
	69	8,76	6,16	398
	70	9,26	5,85	2570
50	71	9,13	< 5,00	> 13490
	72	9,17	5,99	1525
	73	8,86	6,93	84
55	74	8,50	5,68	668
	75	8,38	5,02	2291
	76	7,92	< 5,00	> 832
60	77	8,71	5,59	1303
	78	8,14	< 5,00	> 1380
	79	8,53	5,80	543

65

ES 2 341 188 T3

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1	
5	80	8,38	4,98	2483
	81	9,30	5,97	2138
	82	8,41	5,80	407
10	83	8,70	6,39	209
	84	8,90	6,21	490
	85	9,03	6,08	891
15	86	7,92	< 5,00	> 832
	87	8,67	5,64	1072
	88	8,63	5,90	537
20	89	7,95	< 5,00	> 891
	90	8,57	< 5,00	> 3715
	91	8,30	5,00	1995
25	92	8,16	5,53	437
	93	8,83	< 5,00	> 6761
	94	8,60	5,57	1059
30	95	8,24	< 5,00	> 1738
	96	8,70	< 5,00	> 5012
	97	8,73	5,41	2065
35	98	9,02	6,13	794
	99	8,88	6,03	700
	100	8,80	6,00	631
40	101	8,60	6,83	58
	102	8,30	5,04	1820
	103	8,15	5,68	295
45	104	9,13	7,06	117
	105	8,80	6,32	295
	106	9,14	6,50	432
50	107	8,62	5,81	646
	108	8,59	< 5,00	> 3890
	109	9,09	6,58	324
55	110	9,26	5,98	1905
	111	8,94	6,37	372
	112	8,31	< 5,00	> 2030
60	113	8,58	6,10	302
	115	8,43	5,44	977

65

ES 2 341 188 T3

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1	
5	116	8,23	5,24	966
	117	8,35	6,01	219
	118	8,75	6,11	437
10	119	8,15	< 5,00	> 1413
	120	8,64	< 5,00	> 4365
	121	8,51	5,55	912
15	122	9,01	7,00	102
	123	8,38	< 5,00	> 2399
	124	7,84	< 5,00	> 692
20	125	8,60	< 5,00	> 3981
	126	9,07	6,02	1129
	127	8,78	< 5,00	6026
25	128	8,68	< 5,00	> 4786
	129	7,81	5,02	617
	130	8,64	< 5,00	> 4315
30	131	7,80	< 5,00	> 631
	132	8,85	< 5,00	> 7079
	133	8,40	< 5,00	> 2512
35	134	8,86	5,42	2786
	135	8,66	< 5,00	> 4571
40	136	9,36	< 5,00	> 22734
	137	8,95	6,11	687
	138	8,76	6,08	473
45	139	7,88	< 5,00	> 759
	141	8,25	< 5,00	> 1792
	142	9,02	5,87	1413
50	143	7,77	< 5,00	> 589
	144	8,49	< 5,00	> 3090
	145	8,49	< 5,00	> 3090
55	146	8,60	< 5,00	> 3981
	147	9,02	< 5,00	> 10471
	148	9,59	< 5,00	> 38905
60	149	8,90	< 5,00	> 8035
	150	8,90	6,09	638
	151	9,32	5,41	8035

65

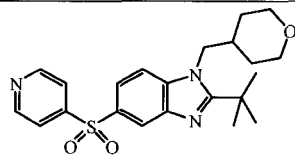
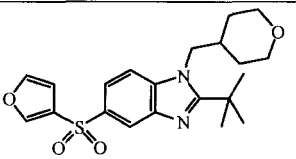
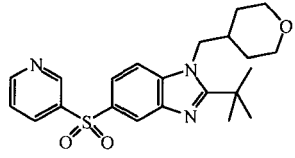
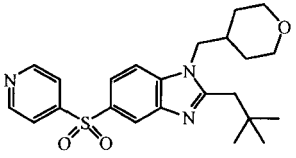
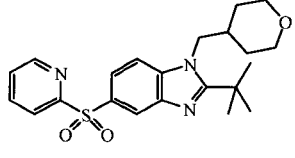
ES 2 341 188 T3

Co. No.	CB2 pEC50	CB1 pEC50	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1
152	8,93	5,44	3090
153	9,07	< 5,00	> 11749
154	8,95	< 5,00	> 9016
155	8,60	< 5,00	> 3951
156	8,39	5,60	617
157	8,46	< 5,00	> 2884
158	8,85	5,08	5888
159	8,67	< 5,00	> 4677
160	8,37	< 5,00	> 2344
161	8,74	5,28	2951
162	9,44	< 5,00	> 27542
165	7,97	< 5,00	> 923
168	8,09	< 5,00	> 1230

C.2 Datos comparativos

La tabla C.2 contiene varios derivados de sulfonil-benzimidazol que llevan un resto heterocíclico insustituido en el grupo sulfonilo. Estos compuestos están abarcados por la referencia WO-2006/048754.

TABLA C-2

 <p>Co. No. A</p>	 <p>Co. No. D</p>
 <p>Co. No. B</p>	 <p>Co. No. E</p>
 <p>Co. No. C</p>	

La relación de agonismo CB2 sobre agonismo CB1 de los compuestos A a E se midió utilizando los mismos procedimientos que se describen en el Ejemplo Farmacológico C.1. La Tabla C-3 enumera la relación de CB2 sobre CB1 en comparación con la relación de CB2 sobre CB2 para los compuestos de fórmula (I) que difieren estructuralmente por la presencia de un sustituyente en el resto heterocíclico del grupo sulfonilo.

ES 2 341 188 T3

TABLA C-3

Comparación entre los compuestos de la técnica A a E y los compuestos de la presente invención

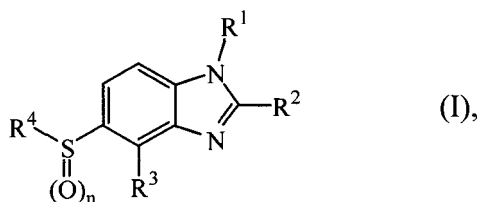
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Co. No.	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1	Co. No.	relación agonismo CB2 sobre agonismo CB1
A	215	3	398
	215	8	1514
	215	9	4266
	215	14	4898
	215	17	5821
	215	19	638
	215	21	2630
	215	22	1758
	215	23	398
B	215	25	495
	30	1	1995
	30	28	3467
C	36	4	1679
	36	10	12883
D	26	12	302
	26	20	346
E	219	24	407

Los compuestos de la presente invención son agonistas CB2 más selectivos que los compuestos A a E de la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



15 las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos, en donde

n es un número entero 1 ó 2;

20 R^1 es C_{2-6} alquilo;

C_{1-6} alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, ciano, nitro, amino, y mono-o di(C_{1-4} alquil)amino;

25 C_{1-6} alquilo sustituido con un grupo cíclico seleccionado de C_{3-8} cicloalquilo, oxo C_{3-8} cicloalquilo, C_{5-8} cicloalqueno, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, biciclo-[2.2.2]octanilo y biciclo[3.1.1]heptanilo, en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, ciano, nitro, NR^5R^6 o $CONR^5R^6$ en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-4} alquilo; o

30 C_{1-6} alquilo sustituido con un heterociclo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,1-dioxo-tetrahidropirano, [1,3]dioxolanilo, [1,4]dioxolanilo, [1,3]dioxanilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, o 2-oxo-oxepanilo; en donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C_{1-4} alquilo, polihalo C_{1-4} alquilo, halo, hidroxilo, C_{1-4} alquiloxi, ciano, trifluorometilo, COR^5 , $COOR^5$, $CONR^5R^6$, SO_2R^5 en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o C_{1-4} alquilo o polihalo C_{1-4} alquilo;

35 R^2 es C_{2-6} alquilo;

40 C_{1-6} alquilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo, hidroxilo, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-4} alquiloxi, polihalo C_{1-4} alquiloxi, trifluorometilo, ciano, nitro, NR^7R^8 , $CONR^7R^8$, o $NHCOR^7$ en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, C_{1-4} alquilo o polihalo C_{1-4} alquilo;

45 C_{3-6} alqueno;

C_{3-6} alquino;

C_{3-6} cicloalquilo; o

50 grupo cíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,3]dioxolanilo, [1,3]dioxanilo, [1,4]dioxanilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-enilo, y biciclo[3.1.1]heptanilo; en donde dicho grupo cíclico está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de C_{1-4} alquilo, halo, hidroxilo, C_{1-4} alquiloxi, o trifluorometilo;

55 R^3 es hidrógeno, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquiloxi, trifluorometilo o ciano;

60 R^4 es heteroarilo;

heteroarilo se selecciona de *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo o *N*-oxi-pirazinilo; o

65 se selecciona de furano, tiofeno, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *N*-oxi-piridinilo, *N*-oxi-piridazinilo, *N*-oxi-pirimidinilo, *N*-oxi-pirazinilo o 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C_{1-4} alquilo; C_{3-6} cicloalquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} alqueno sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halo; C_{2-6} alquino; C_{2-6} alquino sustituido con C_{1-4} alquiloxi; C_{1-4} alquiloxi; C_{1-4} alquiloxi C_{1-4} alquilo;

polihaloC₁₋₄ alquilo; polihaloC₁₋₄ alquiloxi; ciano; nitro; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonilo; R¹¹-SO₂-; C₁₋₄ alquilo sustituido con hidroxilo, NR⁹R¹⁰, R¹¹-carbonilo o R¹¹-SO₂-; oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C₁₋₄ alquilo, polihaloC₁₋₄ alquilo o C₃₋₆cicloalquilo; dioxolanilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ alquiloxi sustituido con hidroxilo, C₁₋₄ alquiloxi, C₁₋₄ alquilcarbonilamino, C₁₋₄ alquiloxycarbonilamino, amino, di(C₁₋₄ alquil)amino o morfolinilo; C₁₋₄ alquilcarbonilaminoC₁₋₄ alquilamino; C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquilamino;

en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, polihalo C₁₋₄ alquilo, aminosulfonilo, o C₁₋₈alquilsulfonilo; o R¹¹-carbonilo;

en donde R⁹ y R¹⁰ considerados junto con el átomo de nitrógeno que lleva R⁹ y R¹⁰ pueden formar un anillo de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; y

en donde R¹¹ es C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquiloxi, hidroxilo, amino, mono-o di-(C₁₋₄ alquil)amino, (hidroxiloC₁₋₄ alquil)amino, (C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquil)amino, di(C₁₋₄ alquil)aminoC₁₋₄ alquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metil-piperazinilo, o C₁₋₄ alquilo sustituido con hidroxilo, C₁₋₄ alquiloxi, trifluorometilo, C₁₋₄ alquiloxiC₁₋₄ alquilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, N-metil-piperazinilo, o 2-oxo-imidazolidin-1-ilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 2.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ es C₁₋₆alquilo sustituido con un grupo cíclico seleccionado de C₃₋₈cicloalquilo o tetrahidropirranilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² es C₁₋₆alquilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R⁴ es N-oxi-piridinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R⁴ es furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, piridinilo, o piridazinilo; sustituido cada uno con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente de halo; hidroxilo; C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ alquiloxi; polihaloC₁₋₄ alquilo; polihaloC₁₋₄ alquiloxi; ciano; NR⁹R¹⁰; R¹¹-carbonilo; R¹¹-SO₂-; o oxadiazolilo sustituido opcionalmente con C₁₋₄ alquilo; en donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente cada uno de otro de hidrógeno o R¹¹-carbonilo; y en donde R¹¹ es C₁₋₄ alquilo, amino, o morfolinilo.

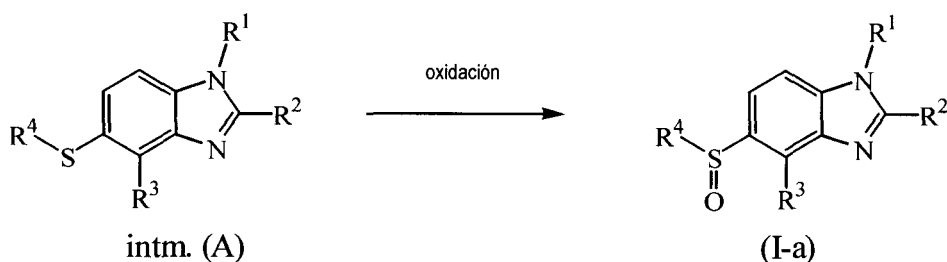
7. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se mezcla íntimamente con un portador farmacéuticamente aceptable.

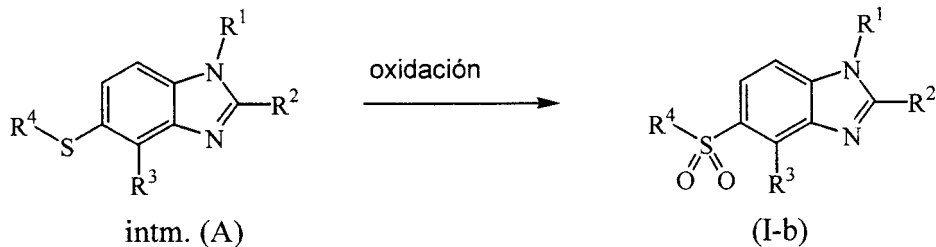
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como medicamento.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o una enfermedad mediada por la actividad del receptor 2 de cannabinoides, en particular actividad agonista CB2.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-a), definido como un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 1, por oxidación en S de un compuesto intermedio (A), en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1, con un agente oxidante tal como NaIO₄, oxiclórico de *tert*-butilo, nitritos de acilo, perborato de sodio y perácidos tales como ácido meta-cloroperbenzoico:



12. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-b), definido como un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 2, por oxidación en S de un compuesto intermedio (A), en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1, con un agente oxidante tal como NaIO₄, oxiclóruo de *tert*-butilo, nitritos de acilo, perborato de sodio y perácidos tales como ácido meta-cloroperbenzoico:



13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I-b), definido como un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 2, sometiendo un compuesto intermedio de fórmula (XIII), en donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en la reivindicación 1, a una reacción de condensación en condiciones ácidas o básicas:

