



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 359 388**

(51) Int. Cl.:

C07C 317/46 (2006.01)	C07C 317/24 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)	C07C 317/30 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)	C07D 241/06 (2006.01)
C07D 211/18 (2006.01)	C07D 211/72 (2006.01)
C07D 217/20 (2006.01)	C07D 211/78 (2006.01)
C07D 207/24 (2006.01)	C07D 309/28 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)	C07D 211/46 (2006.01)
C07D 211/42 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01958247 .7**

(96) Fecha de presentación : **21.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1379498**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

(54) Título: **Sulfonas que modulan la acción de γ secretasa.**

(30) Prioridad: **05.04.2001 GB 0108591**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

(73) Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Ltd.**
Hertford Road
Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, GB

(72) Inventor/es: **Castro Pineiro, José Luis;**
Churcher, Ian;
Dinnell, Kevin;
Harrison, Timothy;
Kerrad, Sonia;
Nadin, Alan John;
Oakley, Paul Joseph;
Owens, Andrew Pate;
Shaw, Duncan Edward;
Teall, Martin Richard;
Williams, Brian John y
Williams, Susannah

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Sulfonas que modulan la acción de gamma secretasa

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos, a sus sales, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, a procedimientos para fabricarlos y a su uso en terapia del cuerpo humano. En particular, la invención se refiere a nuevas sulfonas que modulan el procesamiento de APP por γ -secretasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más extendida de demencia. Aunque se trata principalmente de una enfermedad de la vejez, afectando hasta al 10% de la población por encima de 65 años, la EA también afecta a un gran número de pacientes más jóvenes con una predisposición genética. Es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por una pérdida progresiva de la memoria y de la función cognitiva, y caracterizada patológicamente por la deposición de placas proteináceas extracelulares en las regiones cerebrales cortical y asociativa de los enfermos. Estas placas comprenden principalmente agregados fibrilares de péptido β -amiloide ($A\beta$), y aunque el papel exacto de las placas en el comienzo y progreso de EA no se comprende completamente, generalmente se acepta que la supresión o atenuación de la secreción de $A\beta$ es un probable medio de alivio o prevención de la afección. (Véase, por ejemplo, ID research alert 1996 1(2):1-7; ID research alert 1997 2(1):1-8; Current Opinion in CPNS Investigational Drugs 1999 1(3):327-332; y Chemistry in Britain, enero de 2000, 28-31).

$A\beta$ es un péptido que comprende 39-43 restos de aminoácidos, formados por proteólisis de la proteína precursora amiloidea mucho mayor. La proteína precursora amiloidea (APP o $A\beta$ PP) tiene una estructura de tipo receptor con un gran ectodominio, una región transmembrana y una corta cola citoplasmática. Diferentes isoformas de APP resultan del empalme alternativo de tres exones en un solo gen y tienen 695, 751 y 770 aminoácidos, respectivamente.

El dominio $A\beta$ incluye partes tanto de dominios extracelulares como transmembrana de APP, por lo que su liberación implica la existencia de dos eventos proteolíticos distintos para generar sus extremos NH_2 y $COOH$. Existen al menos dos mecanismos secretores que liberan APP de la membrana y generan las formas solubles $COOH$ -truncadas de APP (APP_s). Las proteasas que liberan APP y sus fragmentos de la membrana se denominan "secretasas". La mayoría de APP_s se libera por una α -secretasa putativa que se escinde dentro del dominio $A\beta$ (entre los restos Lys^{16} y Leu^{17}) para liberar α - APP_s e impedir la liberación de $A\beta$ intacto. Una parte menor de APP_s se libera por una β -secretasa, que se escinde cerca del extremo NH_2 de $A\beta$ y produce fragmentos $COOH$ -terminales (CTFs) que contienen todo el dominio $A\beta$. El descubrimiento de estos fragmentos en el compartimento extracelular sugiere que existe otra actividad proteolítica (γ -secretasa) en condiciones normales que puede generar el extremo $COOH$ de $A\beta$.

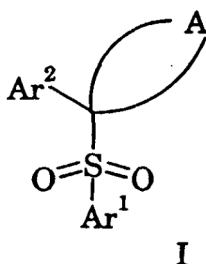
Se cree que la actividad de la propia γ -secretasa depende de la presencia de presenilina-1. De una manera que no se entiende totalmente, la presenilina-1 parece experimentar autoescisión.

Existen relativamente muy pocos informes en la bibliografía de compuestos con actividad inhibidora hacia β - o γ -secretasa, medida en ensayos basados en células. Estos se revisan en los artículos a los que se ha hecho referencia anteriormente. Muchos de los compuestos pertinentes son péptidos o derivados de péptidos.

La Publicación de Patente Japonesa N° 56 026847 desvela ciertos derivados de 4-aril-4-arilsulfonilciclohexanona como intermedios en la síntesis de ácidos salicílicos sustituidos.

La presente invención proporciona una nueva clase de compuestos no peptídicos que son útiles en el tratamiento o prevención de EA por modulación del procesamiento de APP por la γ -secretasa putativa, deteniendo de esta manera la producción de $A\beta$.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I:



en la que:

A representa los átomos necesarios para completar un anillo saturado o insaturado que contiene 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, de los que como máximo 2 se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el resto son carbono, y las posiciones del anillo adyacentes al carbono unido al grupo Ar^1SO_2 están ocupadas por grupos metileno sin sustituir, y dicho anillo tiene, además de Ar^2 y Ar^1SO_2 , 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{X}$, halógeno, CN, NO_2 , N_3 , R^2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, OR^1 , COR^1 , CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, OCOR^1 , OCO_2R^2 , $\text{OCON}(\text{R}^1)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}_2\text{R}^2$, OSO_2R^2 y $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{R}^2$; X representa $\text{C}(\text{R}^1)_2$, CHCO_2R^1 , O, S, NOR^1 , $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$, NNHCOR^2 , o los átomos necesarios para completar un anillo carbocíclico o heterocíclico, espiro-enlazado, de 5 ó 6 miembros;

Ar^1 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, OCF₃, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} ;

Ar^2 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, OCF₃, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} ;

R^1 representa H o R^2 , o dos grupos R^1 junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NOR}^1$, halógeno, CN, NO_2 , R^2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, OR^1 , COR^1 , CO_2R^1 y $\text{CON}(\text{R}^{1a})_2$;

R^{1a} representa H o R^2 , o dos grupos R^{1a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} o C-heterociclilo, cualquiera de los cuales puede tener hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , N_3 , CF_3 , OR^{2a} , $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, CO_2R^{2a} , COR^{2a} , OCOR^{2a} , $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{OCON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{CONR}^{2a}(\text{OR}^{2a})$, $\text{CONHC}(\text{=NOH})\text{R}^{2a}$, $\text{CON}(\text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, heterociclilo, fenilo y heteroarilo, teniendo los propios sustituyentes heterociclilo, fenilo y heteroarilo 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OR^{2a} , $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, CO_2R^{2a} , COR^{2a} , $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ y alquilo C_{1-4} ; o R^2 representa Ar; o 2 grupos OR^2 unidos a átomos de carbono adyacentes pueden completar un anillo de 1,3-dioxolano;

R^{2a} representa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OR^{2b} , CO_2R^{2b} , $\text{N}(\text{R}^{2b})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{2b})_2$, Ar y COAr; o R^{2a} representa Ar; o dos grupos R^{2a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H , amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

R^{2b} representa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H , amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr; o R^{2b} representa Ar; o dos grupos R^{2b} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H , amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

Ar representa fenilo o heteroarilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, alquil C_{1-4} -carbamoilo y di(alquil C_{1-4})carbamoilo;

"heterociclilo" en cada aparición del mismo significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que ninguno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es distinto de C; y "heteroarilo" en cada aparición del mismo significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que al menos uno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo de dicho anillo aromático es distinto de C;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un subconjunto de los compuestos de fórmula I,

A representa los átomos necesarios para completar un anillo saturado o insaturado que contiene 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, de los que como máximo 2 se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el resto son carbono, y dicho anillo tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{C}(\text{R}^1)_2$, $=\text{CHCO}_2\text{R}^1$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NOR}^1$, halógeno, CN, NO_2 , N_3 , R^2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, OR^1 , COR^1 , CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, OCOR^1 , OCO_2R^2 , $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}_2\text{R}^2$, OSO_2R^2 y $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{R}^2$;

Ar^1 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} ;

Ar^2 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un

sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO₂, CF₃, OH y alcoxi C₁₋₄;

R¹ representa H o R², o dos grupos R¹ junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre =O =S, =NOR¹, halógeno, CN, NO₂, R², CF₃, N(R^{1a})₂, OR¹, COR¹, CO₂R¹ y CON(R^{1a})₂;

R^{1a} representa H o R², o dos grupos R^{1a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre =O =S, halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, Ar y COAr;

R² representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o C-heterociclilo, cualquiera de los cuales puede tener un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO₂, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂, heterociclilo, fenilo y heteroarilo, teniendo los propios sustituyentes heterociclilo, fenilo y heteroarilo 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, NO₂, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂ y alquilo C₁₋₄, o R² representa Ar;

R^{2a} representa H, alquilo C₁₋₄, o Ar; o dos grupos R^{2a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre =O, =S, halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, Ar y COAr; y

Ar representa fenilo o heteroarilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)amino, carbamoilo, alquil C₁₋₄-carbamoilo y di(alquil C₁₋₄)carbamoilo.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Ar² representa fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno y hidroximetilo; con la condición de que si A representa -CH₂-CH(CO₂R)-CO-CH₂CH₂- o -CH=C(CO₂R)-CO-CH₂CH₂-, en los que R representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y Ar¹ representa fenilo, 4-metilfenilo o 4-clorofenilo, entonces Ar² no represente fenilo, 4-halofenilo o 2,4-dihalofenilo en los que los halógenos son independientemente Cl o F.

Cuando una variable aparece más de una vez en la fórmula I o en un sustituyente de la misma, cada aparición individual de esa variable es independiente de las demás, a menos que se indique otra cosa.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C_{1-x}" en la que x es un número entero mayor que 1, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada en los que el número de átomos de carbono constituyentes está en el intervalo de 1 a x. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y t-butilo. Expresiones derivadas tales como "alqueno C₂₋₆", "hidroxialquilo C₁₋₆", "heteroaril-alquilo C₁₋₆", "alquino C₂₋₆" y "alcoxi C₁₋₆" deben considerarse de manera análoga.

La expresión "cicloalquilo C₃₋₉", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillos hidrocarburo no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos condensados, que comprenden de 3 a 9 átomos en el anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y biciclo[2.2.1]heptilo.

La expresión "cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, incluye ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

La expresión "arilo C₆₋₁₀", como se usa en el presente documento, incluye fenilo y naftilo.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que ninguno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es distinto de carbono. Preferentemente, no más de 3 átomos en el anillo son distintos de carbono. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen azetidino, pirrolidino, tetrahydrofurilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, imidazolidino, oxazolidino, tiazolidino, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-aza-5-oxabicyclo[2.2.1]heptilo y 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decanilo. A menos que se indique otra cosa, los grupos heterociclilo pueden estar unidos a través de un átomo de carbono del anillo o un átomo de nitrógeno del anillo, cuando esté presente. "C-heterociclilo" indica unión a través de carbono, mientras que "N-heterociclilo" indica unión a través de nitrógeno.

La expresión "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que al menos uno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es distinto de carbono. Cuando un anillo de heteroarilo comprende dos o más átomos que no son carbono, no más de uno de dichos átomos puede ser distinto de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo y tiadiazolilo y análogos benzo-condensados de los mismos. Otros ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tetrazol, 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales se prefieren flúor y cloro.

Para su uso en medicina, los compuestos de fórmula I pueden estar ventajosamente en forma de sales

farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de fórmula I o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales sódicas o potásicas; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales cálcicas o magnésicas; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención tienen al menos un centro asimétrico, por consiguiente pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros asimétricos, además pueden existir en forma de diaestereoisómeros. Debe apreciarse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Independientemente de la presencia o ausencia de centros asimétricos, ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en forma de enantiómeros en virtud de la asimetría de la molécula como un todo. Debe apreciarse que en estos casos, tanto los enantiómeros como sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la invención, y que las fórmulas estructurales que representan las moléculas de este tipo serán representativas de los dos enantiómeros posibles, a menos que se indique otra cosa.

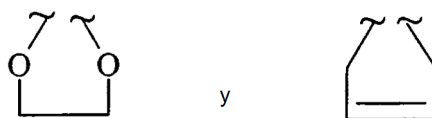
En los compuestos de fórmula I, A completa un sistema de anillos saturado o insaturado, que contiene 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, de los que como máximo 2 se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y el resto son carbono, que tiene opcionalmente hasta 3 sustituyentes adicionales como se ha definido previamente. Preferentemente, A completa un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros en el que como máximo 1 átomo del anillo es oxígeno o nitrógeno y el resto carbono, y en ciertas realizaciones, cuando A completa un anillo de 4 miembros, y dicho anillo es carbocíclico. Los ejemplos de anillos completados por A incluyen cicloheptano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano, ciclopenteno, ciclobutano, piperidina, pirrolidina y pirano, prefiriéndose cicloheptano, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano, ciclopenteno.

El anillo completado por A puede tener hasta 3 sustituyentes además de los mostrados en la fórmula I, pero cuando A completa un anillo de 4 miembros, dicho anillo tiene como máximo 2 sustituyentes adicionales, preferentemente como máximo 1 sustituyente adicional. Cuando están presentes tres sustituyentes adicionales, dos de ellos están unidos preferentemente al mismo átomo de carbono del anillo. Los sustituyentes preferidos incluyen =X; halógeno; azida; hidroxilo o alcoxi representado por OR^1 ; alquilsulfonilo representado por OSO_2R^2 ; amino o N-heterocíclico representado por $N(R^1)_2$; alquilo opcionalmente sustituido, alqueno, arilo o heteroarilo representado por R^2 ; ácido carboxílico o alcóxycarbonilo representado por CO_2R^1 ; carbamoilo representado por $CON(R^1)_2$; carbamoilo representado por $OCON(R^1)_2$; y amido representado por $N(R^1)COR^2$.

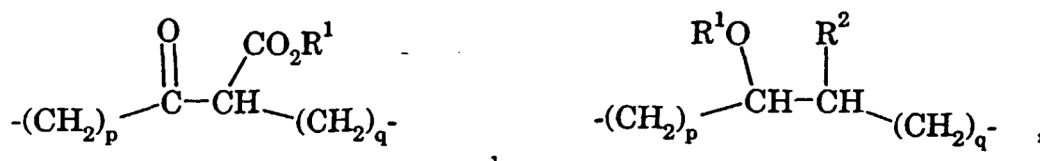
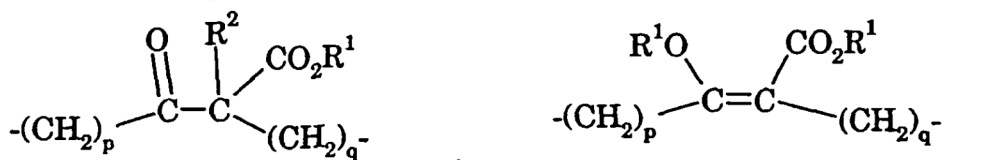
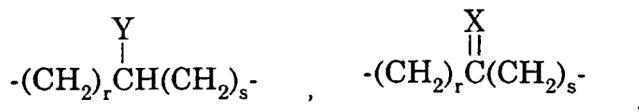
Cuando A completa un anillo de ciclobutilo, está apropiadamente sustituido con OR^1 .

Cuando el anillo completado con A tiene un sustituyente adicional que está conectado con el anillo por un enlace sencillo, pudiendo ser ese sustituyente *cis* o *trans* con respecto al grupo Ar^1SO_2 , pero prefiriéndose la configuración *cis*.

Las realizaciones típicas de =X incluyen alquilideno representado por $=C(R^1)_2$, $=CHCON(R^1)_2$ o $=CHCO_2R^1$; oxo representado por =O; oximino o alcoximino representado por $=NOR^1$; $=N-NHCOR^2$; o los átomos necesarios para completar un anillo carbocíclico o heterocíclico, espiro-enlazado, de 5 ó 6 miembros, tales como:



Los ejemplos de fragmentos representados por A incluyen, pero sin limitación: $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_rO-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rNR^1-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rCR^1R^2-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rCF_2-(CH_2)_s-$,



en los que n es un número entero en el intervalo de 4-6;

p y q son los dos 0-4 de tal forma que p+q es un número entero en el intervalo de 2-4;

5 r y s son 0-5 de tal forma que r+s es un número entero en el intervalo de 2-5, y
Y representa OR^1 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, OCOR^2 , $\text{OCON}(\text{R}^1)_2$, CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)_2$ o CN.

Preferentemente, p+q es 2 ó 3, lo más preferentemente 3.

Preferentemente, r+s es 3 ó 4, lo más preferentemente 4.

10 R^1 representa H o R^2 , o dos grupos R^1 junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo. Los ejemplos de grupos N-heterociclilo representados por $\text{N}(\text{R}^1)_2$ incluyen pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, teniendo cada uno opcionalmente hasta 3 sustituyentes como se ha definido previamente. Preferentemente, dichos grupos heterociclilo tienen como máximo 2 sustituyentes seleccionados entre =O, CF_3 , OH, R^2 , CO_2R^1 y $\text{N}(\text{R}^{1a})_2$.

15 R^{1a} representa H o R^2 , o dos grupos R^{1a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo, opcionalmente sustituido como se ha definido previamente, siendo un ejemplo piperidin-1-ilo.

20 R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o C-heterociclilo (cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente), o Ar. Como alternativa, dos grupos OR^2 unidos a átomos de carbono adyacentes pueden completar un anillo de 1,3-dioxolano tal como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano. Los sustituyentes preferidos sobre grupos representados por R^2 incluyen CN, fenilo, heteroarilo (tal como imidazolilo, furilo, tiazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridilo), C-heterociclilo (tal como 1-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilo), COR^{2a} , OR^{2a} , $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, CO_2R^{2a} , $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{OCON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{CONR}^{2a}(\text{OR}^{2a})$ y $\text{CON}(\text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{2a})_2$. Típicamente, no están presentes más de 2 sustituyentes en R^2 .

25 R^{2a} representa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente como se ha definido previamente; o R^{2a} representa Ar; o dos grupos R^{2a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente. Los valores particulares de R^{2a} incluyen H, arilo (tal como fenilo), heteroarilo (tal como piridilo), cicloalquilo C_{3-6} (tal como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo), cicloalquil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} (tal como ciclopropilmetilo), alquenilo C_{2-6} (tal como alilo) y alquilo C_{1-6} lineal o ramificado que está opcionalmente sustituido con CF_3 , Ar, OR^{2b} , $\text{N}(\text{R}^{2b})_2$, CO_2R^{2b} o $\text{CON}(\text{R}^{2b})_2$.

Los ejemplos de grupos N-heterociclilo representados por $N(R^{2a})_2$ incluyen piperidin-1-ilo (opcionalmente sustituido con OH, CO_2H CO_2 alquilo C_{1-4} , Me o Ph), piperazin-1-ilo (opcionalmente sustituido con Me o Ph), morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 5,5-dimetil-2,2-dioxo-oxazolidin-3-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo y 2-oxo-pirrolidin-1-ilo.

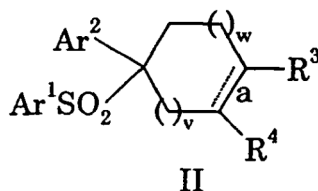
5 R^{2b} típicamente representa H o alquilo C_{1-4} .

Típicamente, R^2 representa alqueno C_{2-6} (tal como alilo) o alquilo C_{1-6} , tal como metilo, etilo, n-propilo o t-butilo, que está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

10 Ar^1 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} . Preferentemente, Ar^1 representa fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. Las realizaciones típicas de heteroarilo de Ar^1 incluyen piridilo opcionalmente sustituido, en particular 3-piridilo opcionalmente sustituido. Preferentemente, Ar^1 tiene 0-2 sustituyentes, más preferentemente 1 ó 2 sustituyentes, y lo más preferentemente 1 sustituyente que está preferentemente en la posición para con respecto al grupo sulfona. Los sustituyentes típicos incluyen halógeno (especialmente cloro, bromo y flúor), alquilo C_{1-4} (tal como metilo), alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi) y CF_3 . Los ejemplos de grupos representados por Ar^1 incluyen 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo y 6-cloro-3-piridilo. Más preferentemente, Ar^1 representa 4-clorofenilo, 4-bromofenilo o 4-trifluorometilfenilo.

20 Ar^2 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} . Preferentemente, Ar^2 representa fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes como se ha indicado, y lo más preferentemente, Ar^2 representa fenilo 2,5-disustituido. Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno (especialmente bromo, cloro y flúor) y alquilo sustituido, tal como hidroximetilo. Los ejemplos de grupos representados por Ar^2 incluyen 2,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-bromo-5-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 5-yodo-2-fluorofenilo y 2-hidroximetil-5-fluorofenilo. Muy adecuadamente, Ar^2 representa 2,5-difluorofenilo.

Una subclase de los compuestos de la invención comprende los compuestos de fórmula II:



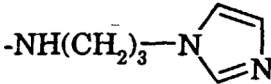
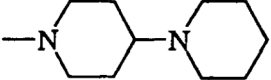
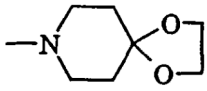
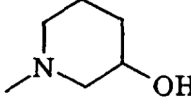
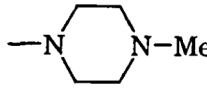
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

30 v es 1 y w es 0, 1 ó 2, o v es 2 y w es 0 ó 1;
 el enlace a (indicado por la línea de discontinua) puede ser sencillo o doble;
 R^3 representa H, OR^1 , $N(R^1)_2$ o $N(R^1)COR^2$;
 R^4 representa H, R^2 , OR^1 , $OCOR^2$, CN, CO_2R^1 o $CON(R^1)_2$;
 y Ar^1 , Ar^2 , R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes.

Cuando R^3 representa $N(R^1)_2$ o $N(R^1)COR^2$, el enlace a es preferentemente sencillo y R^4 es preferentemente H.

35 Cuando el enlace a es sencillo, R^3 puede ser *cis* o *trans* con respecto a Ar^1SO_2 -, pero preferentemente es *cis*.

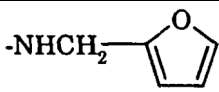
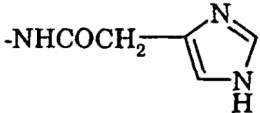
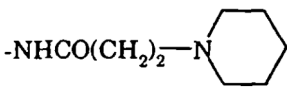
Los ejemplos de compuestos dentro de esta subclase incluyen aquellos en los que Ar^1 representa 4-clorofenilo, Ar^2 representa 2,5-difluorofenilo, v es 1 y w, a, R^3 y R^4 son como se indican en la siguiente tabla:

w	Enlace a	R ³	R ⁴
0	Sencillo	H	H
0	Doble	H	H
0	Sencillo	OH	H
1	Sencillo	H	H
1	Doble	H	H
1	Sencillo	OH	H
1	Doble	OH	CO ₂ Me
1	Doble	O-alilo	CO ₂ Me
1	Doble	O-CH ₂ Ph	CO ₂ Me
1	Sencillo	OH	CH ₂ OH
1	Doble	OMe	CO ₂ Me
1	Doble	OH	CONH ₂
1	Sencillo	NH ₂	H
1	Sencillo	NMe ₂	H
1	Sencillo	NHCH ₂ Ph	H
1	Sencillo	morfolin-4-ilo	H
1	Sencillo	tiomorfolin-4-ilo	H
1	Sencillo	NHCH ₂ CO ₂ Me	H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H

(cont.)

w	Enlace a	R ³	R ⁴
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo	-NHCH(Me)CO ₂	H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H

(cont.)

w	Enlace a	R ³	R ⁴
1	Sencillo		H
1	Sencillo		H
1	Sencillo	-NHCO(CH ₂) ₃ NMe ₂	H
1	Sencillo		H
1	Sencillo	-NHCOCH ₂ NMe ₂	H
1	Sencillo	-NHCOPh	H
1	Sencillo	-NHCOMe	H
1	Sencillo	NHCH ₂ CH ₂ OH	H
1	Sencillo	NHCH(CONH ₂)CH ₂ CH(Me) ₂	H
1	Sencillo	NHCH ₂ CONH ₂	H
1	Sencillo	OMe	H
2	Doble	H	H
2	Sencillo	H	H
2	Sencillo	morfolin-4-ilo	H
1	Sencillo	H	OH
1	Sencillo	H	OCOMe
1	Sencillo	H	OEt
1	Sencillo	H	O-alilo
1	Sencillo	-O-C(Me) ₂ -O-	
1	Sencillo	OH	OH
1	Sencillo	OCH ₂ CONH ₂	H
1	Sencillo	OCH ₂ CO ₂ H	H

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un subconjunto de los compuestos de fórmula II son aquellos en los que v es 2, el enlace a es sencillo y R³ es H. Los ejemplos particulares de compuestos dentro de este subconjunto incluyen aquellos en los que w es 0 y Ar¹, Ar² y R⁴ tienen las identidades que se muestran en la siguiente tabla:

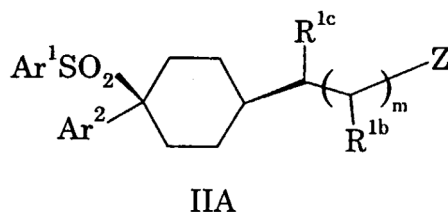
5

Ar ¹	Ar ²	R ⁴
3,4-di-Cl-C ₆ H ₃	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2-F-C ₆ H ₄	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	CO ₂ Me
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	OCOMe
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	1,2,3-triazol-1-ilo
4-Br-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
4-F-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2-Br-5-F-C ₆ H ₃	H
4-Me-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	CN
4-(CF ₃ O)-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
3-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	H
4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un subconjunto adicional de los compuestos de fórmula II, v es 2, el enlace a es sencillo, R³ es H y R⁴ es R².

5 Dentro de este subconjunto, está el grupo de compuestos definidos por la fórmula IIA:



en la que m es 0 ó 1;

- 10 Z representa halógeno, CN, NO₂, N₃, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, OCOR^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂, OCON(R^{2a})₂, CONR^{2a}(OR^{2a}), CON(R^{2a})N(R^{2a})₂, CONHC(=NOH)R^{2a}, heterociclilo, fenilo o heteroarilo, teniendo dicho heterociclilo, fenilo o heteroarilo 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, NO₂, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂ y alquilo C₁₋₄;
- R^{1b} representa H, alquilo C₁₋₄ o OH;
- R^{1c} representa H o alquilo C₁₋₄;
- 15 con la condición de que cuando m es 1, R^{1b} y R^{1c} no representen los dos alquilo C₁₋₄;
- y Ar¹, Ar² y R^{2a} tienen los mismos significados que antes; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando m es 1 y R^{1b} es OH, Z preferentemente representa fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 20 En los compuestos de fórmula IIA, Ar¹ se selecciona típicamente entre grupos fenilo sustituidos en la posición 4 con halógeno, metilo o trifluorometilo y grupos fenilo sustituidos en las posiciones 3 y 4 con halógeno; y Ar² se selecciona típicamente entre grupos fenilo sustituidos en las posiciones 2 y 5 con halógeno. En realizaciones particulares, Ar¹ es 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo y Ar² es 2,5-difluorofenilo.

R^{1b} típicamente representa H, metilo o OH, preferentemente H.

R^{1c} típicamente representa H o metilo, preferentemente H.

Z se selecciona típicamente entre CN, N₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂, OCON(R^{2a})₂, CONR^{2a}(OR^{2a}), CON(R^{2a})N(R^{2a})₂, y fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Cuando Z representa OR^{2a}, R^{2a} representa adecuadamente H, Ar (especialmente heteroarilo tal como piridilo), alquilo (tal como metilo, etilo, propilo o butilo) o alquilo sustituido (especialmente Char tal como bencilo o piridilmetilo).

Cuando Z representa N(R^{2a})₂, los grupos R^{2a} completan adecuadamente un grupo N-heterociclilo que está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente. Los sustituyentes preferidos incluyen =O y metilo. Los ejemplos específicos de grupos N-heterociclilo representados por Z incluyen morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 5,5-dimetil-2,2-dioxo-oxazolidin-3-ilo, 2,5-dioxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-oxazolidin-3-ilo, 2-oxo-piridin-1-ilo y 2-oxopirrolidin-1-ilo.

Cuando Z representa CO₂R^{2a}, R^{2a} representa adecuadamente H o alquilo (tal como metilo, etilo, propilo o butilo).

Cuando Z representa COR^{2a}, R^{2a} representa adecuadamente Ar, especialmente heteroarilo y en particular heteroarilo de 5 miembros tal como 1,2,4-triazol-3-ilo.

Cuando Z representa CON(R^{2a})₂ u OCON(R^{2a})₂, los grupos R^{2a} representan independientemente H o alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alqueno opcionalmente sustituido, o juntos completan un grupo N-heterociclilo. Muy adecuadamente, un R^{2a} representa H y el otro representa alquilo (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo o 1-etilpropilo), alqueno (tal como alilo), cicloalquilo (tal como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo), cicloalquilalquilo (tal como ciclopropilmetilo) o alquilo sustituido (tal como alquilo sustituido con Ar, especialmente 2-piridiletilo, 3-(imidazol-1-il)propilo o 2-feniletilo; o alquilo sustituido con CF₃, CO₂R^{2b} o CON(R^{2b})₂, especialmente 2,2,2-trifluorometilo, metoxycarbonilmetilo o carbamoilmetilo). Como alternativa, los dos grupos R^{2a} completan un grupo N-heterociclilo, tal como morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-fenilpiperazina, piperidina, 4-hidroxipiperidina o piperidina que está sustituida en la posición 3 ó 4 con CO₂R^{2b} y/o alquilo C₁₋₄, especialmente 3- o 4-carboxipiperidina, 3- o 4-etoxycarbonilpiperidina, 3-carboxi-3-metilpiperidina y 3-etoxycarbonil-3-metilpiperidina.

Cuando Z representa CONR^{2a}(OR^{2a}), cada R^{2a} representa adecuadamente H o alquilo, tal como metilo.

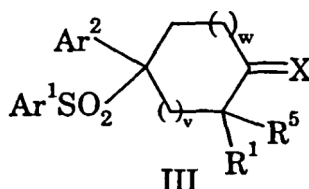
Cuando Z representa CON(R^{2a})N(R^{2a})₂, cada R^{2a} representa adecuadamente H o alquilo. Los ejemplos específicos incluyen CONHNH₂ y CONHNH^tBu.

Cuando Z representa CONHC(=NOH)R^{2a}, R^{2a} representa adecuadamente alquilo tal como metilo o etilo.

Los grupos heteroarilo representados por Z son muy adecuadamente de 5 miembros, tales como tetrazol, triazol, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, pirazol e imidazol, que típicamente están sin sustituir o sustituidos con grupos metilo o hidroxilo. Los ceto-tautómeros de grupos heteroarilo hidroxilo-sustituidos deben considerarse intercambiables con las formas enol. Los ejemplos específicos incluyen 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 3-hidroxil-1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 5-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,5-dimetil-1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, 4-metiltiazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo y 1,2,3-triazol-2-ilo.

En la sección de Ejemplos adjunta se proporcionan ejemplos de compuestos individuales de acuerdo con la fórmula IIA.

Una segunda subclase de los compuestos de la invención comprende los compuestos de fórmula III:



y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

v es 1 y w es 0, 1 ó 2, o v es 2 y w es 0 ó 1;

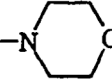
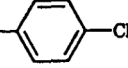
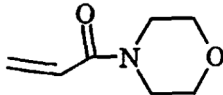
X representa C(R¹)₂, CHCO₂R¹, O, NOR¹, CHCON(R¹)₂, NNHCOR², o los átomos necesarios para completar un anillo carbocíclico o heterocíclico, espiro-enlazado, de 5 ó 6 miembros;

R⁵ representa H, CO₂R¹ o CON(R¹)₂;

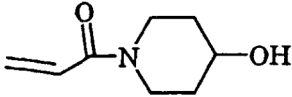
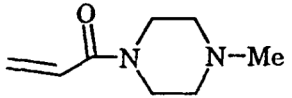
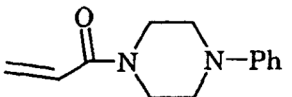
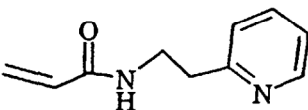
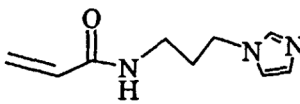
y R¹, R², Ar¹ y Ar² tienen los mismos significados que antes.

Preferentemente, v es 1 y w es 0 ó 1. Más preferentemente, v y w son los dos 1.

Los ejemplos de compuestos dentro de esta subclase incluyen aquellos en los que Ar¹ representa 4-clorofenilo, Ar² representa 2,5-difluorofenilo, v y w son los dos 1 y X, R¹ y R⁵ son como se indican en la siguiente tabla:

=X	R ¹	R ⁵
=O	H	H
=O	CH ₂ Ph	CO ₂ Me
=O	H	CONH ₂
=O	H	CO ₂ Me
=O	Me	CO ₂ Me
=O	allyl	CO ₂ Me
=N-OH	H	H
=N-OMe	H	H
=N-OCH ₂ Ph	H	H
=N-OCH ₂ CH=CH ₂	H	H
=N-O ^t Bu	H	H
=N-OCH ₂ CO-N  N-Ph	H	H
=N-OCH ₂ CO-N 	H	H
=N-OCH ₂ CONH- 	H	H
=CH ₂	H	H
=CHCO ₂ H	H	H
	H	H

(continuación)

=X	R ¹	R ⁵
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
	H	H
=N-NH-COMe	H	H
=CHCH ₂ CH ₂ CO ₂ Et	H	H
=N-O-CH ₂ CO ₂ H	H	H

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

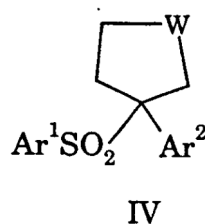
Otros ejemplos de compuestos de acuerdo con la fórmula III incluyen aquellos en los que R¹ y R⁵ son los dos H, y v, w, Ar¹, Ar² y X son como se muestran en la siguiente tabla:

v	w	Ar ¹	Ar ²	=X
2	0	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O
1	2	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	2)5-di-F-C ₆ H ₃	=CHCO ₂ Et
1	0	4-Cl-C ₆ H ₄	2.5-di-F-C ₆ H ₃	
1	1	4-Cl-C ₆ H ₄	5-Br-2-F-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-Cl-C ₆ H ₄	2-F-5-I-C ₆ H ₃	=O
1	1	4-MeO-C ₆ H ₄	2,5-di-F-C ₆ H ₃	=O

5

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una tercera subclase de los compuestos de la invención se define por la fórmula IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

W representa $-\text{NR}^6-(\text{CH}_2)_t-$, $-\text{O}-\text{CHR}^7-$ o $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$;

R^6 representa R^1 , COR^2 o CO_2R^2 ;

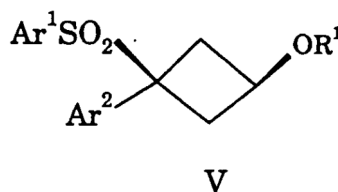
R^7 representa H o OR^1 ;

t es 0 ó 1; y

Ar^1 , Ar^2 , R^1 y R^2 tienen los mismos significados que antes.

Los ejemplos de grupos representados por R^6 incluyen H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (tal como metilo, etilo, bencilo y $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), alquenilo C_{2-6} (tal como alilo), t-butoxicarbonilo y acilo (tal como $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$).

- Una cuarta subclase de los compuestos de la invención se define por la fórmula V y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que Ar^1 , Ar^2 y R^1 tienen los mismos significados que antes.

- Dentro de esta subclase, R^1 representa adecuadamente H, alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo o propilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con OR^{2a} , CO_2R^{2a} o $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$, donde R^{2a} tiene el mismo significado que antes, o alquenilo C_{2-6} tal como alilo.

Los compuestos individuales dentro de esta subclase se describen en los Ejemplos adjuntos, en particular los Ejemplos 150-159, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Será evidente que ciertos compuestos de fórmula III son tautómeros de compuestos de fórmula II. En particular, los compuestos de fórmula III en la que X representa O y R^1 es H pueden tautomerizarse para dar los compuestos correspondientes de fórmula II en la que R^3 representa OH y el enlace a es doble. Debe apreciarse que las dos formas tautoméricas están dentro del alcance de la invención, independientemente de cuál de las formas tautoméricas esté presente en mayor cantidad en cualquier conjunto de condiciones particulares.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad como moduladores del procesamiento de APP por la γ secretasa.

- La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación individuales tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o pulverizaciones líquidas medidas, gotas, ampollas, parches transdérmicos, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de compresión convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas o tensioactivos tales como monooleato de sorbitán, polietilenglicol, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se pretende indicar que el principio activo está dispersado uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del

principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación individuales típicas contienen de 1 a 100 mg, por ejemplo, 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del principio activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la degradación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se libere de forma retardada. Pueden utilizarse una diversidad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano. Preferentemente, el tratamiento es para una afección asociada con la deposición de β -amiloide. Preferentemente, la afección es una enfermedad neurológica que tiene deposición de β -amiloide asociada, tal como la enfermedad de Alzheimer.

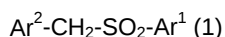
La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer.

También se desvela es un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece, o es propenso a, la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a ese sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, poli(vinilpirrolidona) o gelatina.

Para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, un nivel de dosificación adecuado es de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg al día, y especialmente de aproximadamente 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día. En algunos casos, sin embargo, pueden usarse dosificaciones fuera de estos límites.

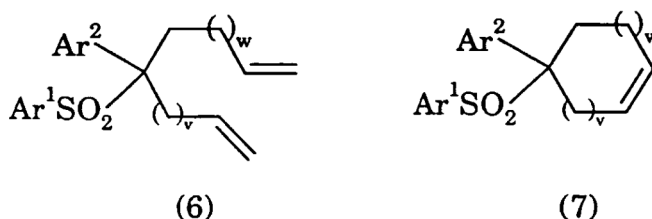
Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse por una diversidad de rutas partiendo de las bencilsulfonas:



en las que Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Las sulfonas (1) se preparan por oxidación de tioéteres $\text{Ar}^2\text{-CH}_2\text{-S-Ar}^1$ (2), que a su vez se forman por reacción de tioles Ar^1SH (3) con derivados de bencilo $\text{Ar}^2\text{CH}_2\text{-L}$ (4), en los que L es un grupo saliente tal como cloruro o bromuro y Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reacción entre (3) y (4) tiene lugar en un disolvente inerte tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina, mientras que la oxidación de (2) en (1) se realiza convenientemente con ácido m-cloroperoxibenzoico, también en un disolvente inerte tal como diclorometano.

En un primer procedimiento, la bis-alquilación de (1) con L-A-L (5) (en el que L y A tienen los mismos significados que antes) proporciona directamente los compuestos de fórmula I. La reacción puede realizarse en presencia de hidruro sódico en DMF a temperatura ambiente, y es particularmente adecuado cuando A representa un fragmento tal como $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

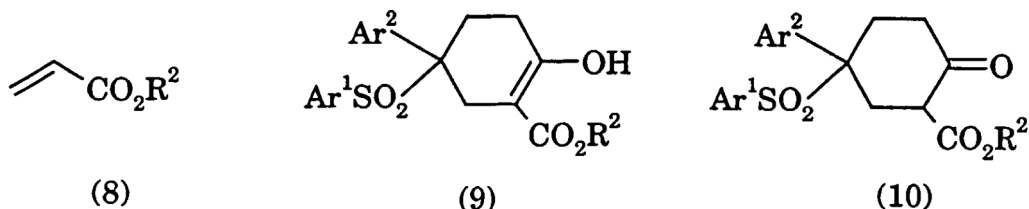
En un segundo procedimiento, la alquilación secuencial de (1) con $\text{L-CH}_2(\text{CH}_2)_w\text{CH=CH}_2$ y $\text{L-(CH}_2)_v\text{CH=CH}_2$ proporciona las bis-olefinas (6) que dan los cicloalquenos (7) después del tratamiento con un catalizador de rodio:



en las que v, w, L, Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Las alquilaciones tienen lugar a temperatura ambiente en un disolvente aprótico tal como DMF o THF en presencia de una base fuerte tal como hidruro sódico o

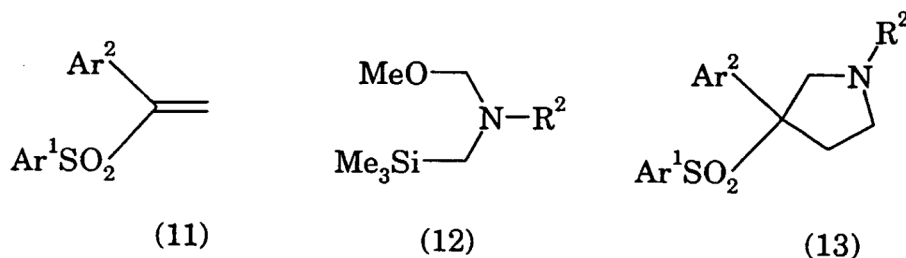
t-butoxido potásico. Los catalizadores adecuados para la ciclación de (6) en (7) incluyen bis(triciclohexilfosfina)bencilidino dicloruro de rutenio (IV), y la reacción tiene lugar a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como diclorometano.

- 5 En un tercer procedimiento, la reacción de (1) con al menos dos equivalentes de un éster de acrilato (8) proporciona los enoles (9) que son tautoméricos con los ceto-ésteres (10):



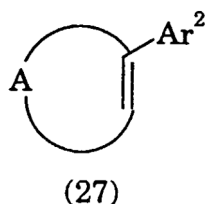
en los que R^2 , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. En base a los datos espectrales de RMN, se cree que los productos existen principalmente en forma de los enoles (9). La reacción puede realizarse a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como THF en presencia de una base fuerte tal como t-butoxido potásico.

- 10 En un cuarto procedimiento, el tratamiento secuencial de (1) con BuLi, Me_3SiCl y formaldehído proporciona las vinilsulfonas (11), que reaccionan con derivados de amina (12) en presencia de ácido trifluoroacético para proporcionar las pirrolidinas (13):

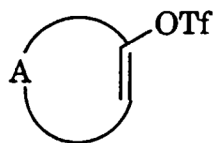


- 15 en las que R^2 , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reacción para formar (11) se realiza a $-78^\circ C$ en THF, mientras que la formación de (13) puede realizarse en diclorometano a $0^\circ C$.

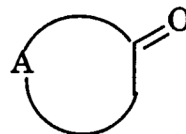
Una ruta alternativa para los compuestos de fórmula I implica reacción de derivados de estireno (27) con tiofenoles Ar^1SH en presencia de ácido perclórico, con oxidación posterior con ácido m-cloroperoxisbenzoico:



- 20 en el que A, Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Los estirenos (27) están disponibles por reacción de los triflatos (28) con $Ar^2-B(OH)_2$ en presencia de un catalizador de Pd(0), y los triflatos pueden formarse por tratamiento de las cetonas (29) con N-feniltriflamida y una base fuerte tal como di-isopropilamida de litio a baja temperaturas en condiciones anhidras:



(28)

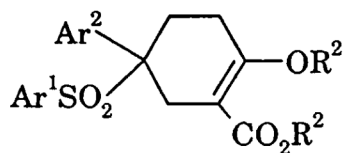


(29)

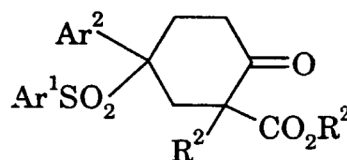
en las que Tf representa trifluorometanosulfonilo y A, Ar¹ y Ar² tienen los mismos significados que antes.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I, preparados por cualquiera de los procedimientos anteriores, pueden convertirse en otros compuestos de acuerdo con la fórmula I por la aplicación de metodología de síntesis convencional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmulas (9) o (10) pueden hacerse reaccionar con R²-L en presencia de una base para proporcionar una mezcla de derivados de O-alquilo y C-alquilo (14) y (15):



(14)

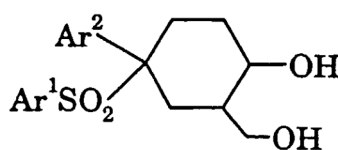


(15)

en los que L, R², Ar¹ y Ar² tienen los mismos significados que antes. La reacción se realiza típicamente en acetona a la temperatura de reflujo en presencia de carbonato potásico, y los productos se separan por técnicas cromatográficas convencionales.

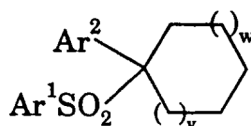
Los ésteres (9) (10) (14) y (15) pueden hidrolizarse para dar los ácidos carboxílicos correspondientes, que pueden acoplarse con aminas para proporcionar las amidas correspondientes, o con alcoholes para proporcionar ésteres alternativos. Como alternativa, los ésteres (9) (10) (14) y (15) pueden reaccionar por sí mismos con aminas o alcoholes para proporcionar amidas o ésteres alternativos.

La reducción de los ésteres (9) o (10) con borohidruro sódico proporciona los dioles (16):



(16)

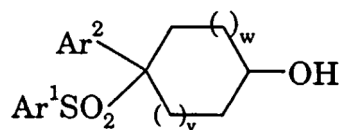
Los cicloalquenos (7) pueden reducirse para dar los cicloalcanos correspondientes (17):



(17)

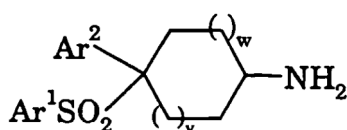
en los que v, w, Ar¹ y Ar² tienen los mismos significados que antes. La reacción se realiza típicamente por hidrogenación sobre Pd/C a 310,26 kPa en un disolvente tal como acetato de etilo.

Como alternativa, los cicloalquenos (7) pueden tratarse secuencialmente con borano en THF y peróxido de hidrógeno alcalino para proporcionar los alcoholes (18):



(18)

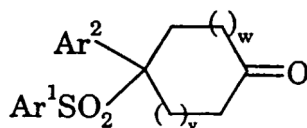
5 en los que v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Los alcoholes pueden hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar los mesilatos correspondientes, que pueden someterse a desplazamiento nucleófilo por una diversidad de nucleófilos tales como haluro, cianuro y azida (por ejemplo, a 90 °C en solución en DMF). Las azidas formadas de esta manera pueden reducirse para dar las aminas primarias (19):



(19)

en las que v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reducción puede realizarse por tratamiento con trifenilfosfina en THF acuoso a la temperatura de reflujo.

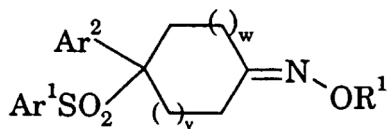
Los alcoholes (18) también pueden oxidarse para dar las cetonas (20):



(20)

10 en las que v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Puede usarse cualquiera de los oxidantes convencionales, tales como dicromato de piridinio, pero una ruta alternativa para las cetonas (20) en las que v y w son los dos 1 es por descarboxilación de los compuestos (9)/(10), que puede estar acompañada de calentamiento a 150 °C en DMSO en presencia de cloruro sódico y agua. El último procedimiento, seguido de reducción del grupo carbonilo con borohidruro, proporciona una ruta alternativa para los alcoholes (18) en los que $v=w=1$.

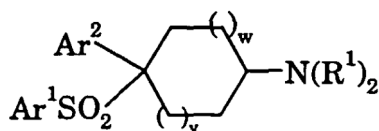
15 Las cetonas (20) reaccionan con $R^1\text{-ONH}_2$ para formar las oximas y alcoximas (21):



(21)

en las que R^1 , v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reacción puede realizarse en una mezcla de piridina y etanol a 80 °C.

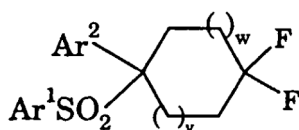
20 Como alternativa, las cetonas (20) pueden convertirse en las aminas (22) por reacción con $(R^1)_2\text{NH}$ y triacetoxiborohidruro sódico:



(22)

en las que R^1 , v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente en diclorometano, y es particularmente adecuada para la síntesis de aminas secundarias y terciarias en las que al menos uno de los grupos R^1 es distinto de H.

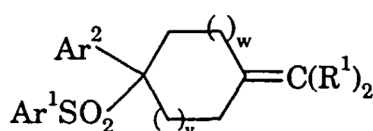
- 5 Las cetonas (20) pueden convertirse en los difluoruros (23) por reacción con trifluoruro de (dietilamino)azufre:



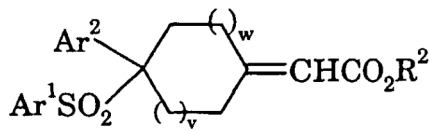
(23)

en los que v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. La reacción puede realizarse en diclorometano a temperatura ambiente.

- 10 Como alternativa, las cetonas (20) pueden condensarse con iluros tales como $Ph_3P=CH(R^1)_2$ y $Ph_3P=CHCO_2R^2$ para formar los derivados de alquilideno (24) y (25):



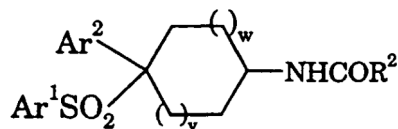
(24)



(25)

en los que v , w , R^1 , R^2 , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Los iluros se forman por tratamiento de los bromuros de fosfonio correspondientes con butil litio en un disolvente aprótico a baja temperatura, y se hacen reaccionar *in situ* con las cetonas (20).

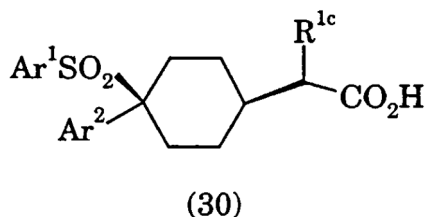
- 15 Las aminas primarias (19) pueden alquilarse y/o acilarse de acuerdo con técnicas convencionales. En particular, pueden acoplarse con ácidos R^2CO_2H para formar las amidas (26) usando cualquiera de los procedimientos bien conocidos para la formación de enlaces amida:



(26)

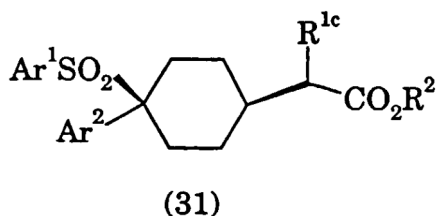
- 20 en las que R^2 , v , w , Ar^1 y Ar^2 tienen los mismos significados que antes. Los procedimientos adecuados incluyen conversión del ácido carboxílico en el cloruro de ácido antes de la reacción con la amina (19), y el uso de agentes de acoplamiento tales como dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol, dicitlohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol y similares.

- 25 Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 0 y Z es CO_2R^{2a} , $CON(R^{2a})_2$, $CONR^{2a}(OR^{2a})$, $CON(R^{2a})N(R^{2a})_2$ o $CONHC(=NOH)R^{2a}$ pueden prepararse por acoplamiento de un ácido carboxílico (30) con (respectivamente) $R^{2a}OH$, $HN(R^{2a})_2$, $HNR^{2a}(OR^{2a})$, $HN(R^{2a})N(R^{2a})_2$ o $H_2NC(=NOH)R^{2a}$,



en el que Ar¹, Ar², R^{1c} y R^{2a} tienen los mismos significados que antes. Puede usarse cualquiera de las técnicas de acoplamiento convencionales, incluyendo el uso de agentes de acoplamiento tales como dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol, diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol y similares. En un procedimiento preferido, el ácido se convierte en el cloruro de ácido correspondiente (por ejemplo, por tratamiento con cloruro de oxalilo en solución en DMF) y se hace reaccionar directamente con el nucleófilo deseado. En otro procedimiento preferido, el ácido se convierte en un derivado de éster activo tal como el pentafluorofenol éster (por ejemplo, por acoplamiento con el fenol en presencia de diciclohexilcarbodiimida), y este intermedio se hace reaccionar con el nucleófilo deseado.

Los ácidos (30) están disponibles por hidrólisis de los ésteres (31), típicamente en condiciones alcalinas tales como tratamiento con LiOH en solución en etanol:



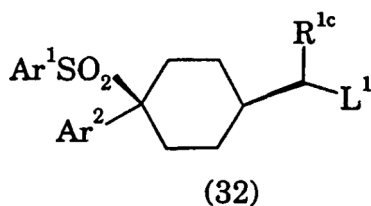
en los que Ar¹, Ar², R^{1c} y R² tienen los mismos significados que antes. En este contexto, R² es típicamente metilo o etilo.

Los ésteres (31) están disponibles por reducción de los derivados de alquilideno (25) en los que v = w = 1, opcionalmente seguido de alquilación con (alquil C₁₋₄)-L en el que L es un grupo saliente (especialmente bromuro o yoduro) cuando R^{1c} es distinto de H. La reducción puede realizarse usando borohidruro sódico y cloruro de níquel (II) en etanol, mientras que la alquilación opcional puede realizarse por tratamiento del éster (31, R^{1c} = H) con una base fuerte (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida sódica) en un disolvente aprótico a baja temperatura, seguido de tratamiento con (alquil C₁₋₄)-L y calentamiento a temperatura ambiente.

Como alternativa, los ésteres insaturados (25, v = w = 1) pueden hidrolizarse para dar los ácidos correspondientes y convertirse en amidas por reacción con HN(R^{2a})₂ antes de la reducción.

Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 0 y Z es COR^{2c} pueden prepararse por tratamiento de los compuestos correspondientes en los que Z es CONR^{2c}(OR^{2c}) con R^{2c}-Li, en el que R^{2c} representa R^{2a} que es distinto de H. La reacción se realiza típicamente en un disolvente aprótico a baja temperatura, y es particularmente útil cuando R^{2c} en COR^{2c} representa arilo o heteroarilo. En tales casos, la reducción posterior del grupo carbonilo (por ejemplo, usando borohidruro sódico) proporciona los compuestos de fórmula IIA en la que m es 1, R^{1b} es OH y Z es arilo o heteroarilo.

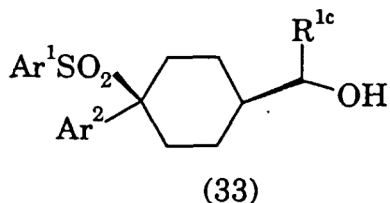
Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 0 y Z es halógeno, CN, N₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂ o heteroarilo unido a través de N pueden obtenerse por reacción de un éster sulfonato (32) con (respectivamente) ion haluro, ion cianuro, ion azida, R^{2a}OH, HN(R^{2a})₂ o heteroarilo que comprende NH en el anillo:



en el que L¹ representa un grupo saliente sulfonato (tal como mesilato, tosilato o triflato) y Ar¹, Ar² y R^{2a} tienen los

mismos significados que antes. La reacción de desplazamiento puede realizarse en DMF a temperatura elevada, por ejemplo a aproximadamente 80 °C. Cuando el nucleófilo es $R^{2a}OH$, $HN(R^{2a})_2$ o heteroarilo que comprende NH en el anillo, es ventajoso generar el anión correspondiente por tratamiento con hidruro sódico antes de la reacción con (32).

- 5 Los sulfonatos (32) se preparan por reacción de los alcoholes (33) con el cloruro de sulfonilo apropiado (por ejemplo, en condiciones anhidras a baja temperatura en presencia de una amina terciaria).



- 10 Los alcoholes (33) están disponibles a partir de la hidrobioración de los alquilidenos (24) en los que uno de los grupos R^1 es H y el otro es H o alquilo C_{1-4} . El procedimiento típicamente implica reacción con borano en THF a temperatura ambiente, seguido de tratamiento con peróxido de hidrógeno alcalino y separación del isómero *cis* deseado por cromatografía.

- 15 Una ruta alternativa para los alcoholes (33) en los que R^{1c} es H implica convertir un alcohol (18) en el que $v = w = 1$ en el mesilato correspondiente (o grupo saliente equivalente), realizando desplazamiento nucleófilo con ion cianuro, hidrolizando el nitrilo resultante para dar el ácido carboxílico correspondiente, seguido de reducción para dar el alcohol primario. La hidrólisis se realiza típicamente en condiciones ácidas (por ejemplo, en una mezcla de ácido acético y HCl conc. a 110 °C) y la reducción se realiza convenientemente por tratamiento secuencial con cloroformiato de isobutilo y borohidruro en THF.

Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 0 y Z es $OCOR^{2a}$ u $OCON(R^{2a})_2$ están disponibles por reacción de los alcoholes (33) con (respectivamente) $R^{2a}COCl$ o $R^{2a}NCO$ de acuerdo con procedimientos convencionales.

- 20 Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 0 y Z representa arilo o heteroarilo unido a través de C pueden prepararse por reacción de un derivado de sulfonilo (32) con el aril litio o heteroaril litio apropiado. Como alternativa, los compuestos correspondientes en los que Z representa un grupo funcional tal como CN, CO_2H , $CONH_2$, $CONHNH_2$ o $CONHC(=NOH)R^{2a}$ pueden convertirse en derivados de heteroarilo usando técnicas convencionales de síntesis heterocíclica. Los ejemplos de dichas conversiones incluyen:

- 25 tratamiento de un derivado de nitrilo con azida para formar un derivado de tetrazol-5-ilo;
tratamiento de un derivado de nitrilo con metanol y HCl, seguido de una hidrazida, para formar un derivado de 1,3,4-oxadiazol-3-ilo 5-sustituido;
tratamiento de un derivado de hidrazida con ortoformiato de trietilo para formar un derivado de 1,3,4-oxadiazol-3-ilo;
30 tratamiento de un derivado de hidrazida con acetamida para formar un derivado de 5-metil-1,2,4-triazol-3-ilo;
tratamiento de un derivado de amida con reactivo de Lawesson, seguido de una clorometilcetona, para formar un derivado de tiazol-2-ilo 4-sustituido;
tratamiento de un derivado de ácido carboxílico (o un éster activo del mismo) con semicarbazida para formar un derivado de 1,2,4-triazol-3-ona;
35 tratamiento de un derivado de ácido carboxílico (o éster activo del mismo) con una hidrazida, seguido de reactivo de Lawesson, para formar un derivado de 1,3,4-tiadiazol-2-ilo 5-sustituido; y
tratamiento de un derivado de $CONHC(=NOH)R^{2a}$ con una base fuerte (por ejemplo, t-butoxido potásico) para formar un derivado de 1,2,4-oxadiazol-5-ilo 3-sustituido.

En los Ejemplos adjuntos se proporcionan ilustraciones de estas conversiones.

- 40 Los compuestos de fórmula IIA en la que m es 1 y R^{1b} es H o alquilo C_{1-4} pueden obtenerse por oxidación de un alcohol (33) para dar el aldehído o cetona correspondiente, y elaboración del grupo carbonilo del mismo de la manera descrita previamente con respecto a la conversión de las cetonas (20) en compuestos de fórmula IIA en la que m es 0.

- 45 Los compuestos de fórmula V pueden obtenerse por tratamiento de las sulfonas (1) con un alquil litio (por ejemplo, BuLi) y epiclorohidrina, y la alquilación opcional del ciclobutanol resultante con R^1-L , donde R^1 y L tienen los mismos significados que antes. La reacción de (1) con epiclorohidrina se realiza típicamente a baja temperatura en THF, y la alquilación opcional se realiza típicamente por tratamiento del ciclobutanol con hidruro sódico en DMF y reacción del alcóxido resultante con R^1-L .

Cuando no están disponibles en el mercado, los materiales de partida y reactivos empleados en los esquemas

sintéticos descritos anteriormente pueden obtenerse por la aplicación de técnicas convencionales de síntesis orgánica a materiales disponibles en el mercado.

Se apreciará que muchos de los esquemas sintéticos descritos anteriormente pueden dar lugar a mezclas de estereoisómeros. En particular, ciertos productos pueden formarse como mezclas de isómeros *cis* y *trans* en las que un sustituyente de anillo particular está sobre el mismo lado o sobre el lado contrario del anillo como el grupo arilsulfonilo. Dichas mezclas pueden separarse por medios convencionales tales como cristalización fraccionada y cromatografía preparativa.

Ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en forma de isómeros ópticos gracias a la presencia de uno o más centros quirales o gracias a la asimetría global de la molécula. Dichos compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los nuevos compuestos pueden resolverse, por ejemplo, e sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales tales como HPLC preparativa, o la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-l-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los nuevos compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres diastereoméricos amidas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral.

Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

Un ensayo típico que puede usarse para determinar el nivel de actividad de los compuestos de la presente invención es el siguiente:

(1) Se cultivaron células neuro 2a de neuroblastoma de ratón que expresan app695 humano a una confluencia del 50-70% en presencia de butirato sódico estéril 10 mM.

(2) Las células se pusieron en placas de 96 pocillos a 30.000/pocillo/100 µl en medio esencial mínimo (MEM) (sin rojo de fenol) + suero bovino fetal al 10% (FBS), tampón HEPES 50 mM (pH 7.3), glutamina al 1%, 0,2 mg/ml de antibiótico G418, butirato sódico 10 mM.

(3) Preparar diluciones de la placa de compuestos. Diluir la solución madre hasta DMSO al 5,5%/compuesto 110 mM. Mezclar los compuestos vigorosamente y almacenar a 4 °C hasta su uso.

(4) Añadir 10 µl de compuesto/pocillo. Mezclar la placa brevemente, y dejar durante 18 h en un incubador a 37 °C.

(5) Retirar 90 µl de sobrenadante de cultivo y diluir 1:1 con HEPES 25 mM enfriado con hielo (pH 0,3), BSA al 0,1%, EDTA 1,0 mM (+ cóctel inhibidor de proteasa de amplio espectro; pre-alicuotado en una placa de 96 pocillos). Mezclar y mantener en hielo o congelar a -80 °C.

(6) Añadir de nuevo 100 µl de MEM caliente + FBS al 10%, HEPES 50 mM (pH 7,3), glutamina al 1%, 0,2 mg/ml de G418, butirato sódico 10 mM a cada pocillo, y poner de nuevo la placa en el incubador a 37 °C.

(7) Preparar los reactivos necesarios para determinar los niveles de péptido amiloide, por ejemplo mediante ensayo ELISA.

(8) Para determinar si los compuestos son citotóxicos, se ensaya la viabilidad celular después de la administración del compuesto mediante el uso de reducción con tinte redox. Un ejemplo típico es una combinación de tinte redox MTS (Promega) y el reactivo de acoplamiento de electrones PES. Esta mezcla se prepara de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se deja a temperatura ambiente.

(9) Cuantificar 40 y 42 péptidos beta amiloide usando un volumen apropiado de medio de cultivo diluido por técnicas ELISA convencionales.

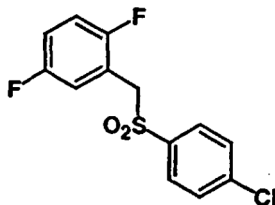
(10) Añadir 15 µl/pocillo de solución de MTS/PES a las células; mezclar y dejar a 37 °C.

(11) Leer la placa cuando los valores de absorbancia son de aproximadamente 1,0 (mezclar brevemente antes de leer para dispersar el producto de formazano reducido).

Se describen ensayos alternativos en *Biochemistry*, 2000, 39(30), 8698-8704.

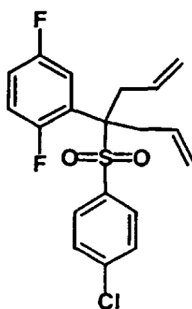
Todos los ejemplos de la presente invención tenían un valor de DE₅₀ de menos de 10 µM, preferentemente menos de 1 mM y lo más preferentemente menos de 100 nM en al menos uno de los ensayos anteriores.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos**Intermedio 1**

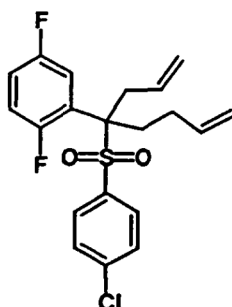
5 Se trató 4-clorotiofenol (3,6 g, 0,025 mol) en diclorometano (100 ml) con bromuro de 2,5-difluorobencilo (5,17 g, 0,025 mol) y trietilamina (3,9 ml, 0,028 mol) y la reacción se agitó durante 2 horas y después se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica separada se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó pasándolo por un lecho de sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo. 5,12 g. RMN ¹H CDCl₃ 7,23 (4H, s), 6,69-6,86 (3H, m) y 4,04 (2H, s).

10 Este tioéter (5,12 g, 0,018 mol) se disolvió en diclorometano (100 ml), se trató con ácido m-cloroperoxi-benzoico (14,3 g, 0,042 mol (50% p/p) y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se lavó con Na₂S₂O₅ (solución al 5%, 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto de sulfona se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 3,6 g. RMN ¹H CDCl₃ 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13-7,08 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,99-6,87 (1H, m) y 4,36 (2H, s).

Intermedio 2

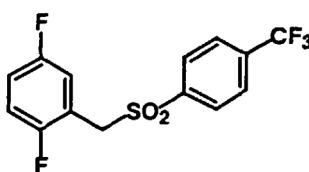
15 El Intermedio 1 (500 mg, 1,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2,5 ml) se trató con hidruro sódico (73 mg, 60% p/p en aceite mineral, 1,82 mmol) y después con bromuro de alilo (216 µl, 2,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se añadió una porción adicional de hidruro sódico (36 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,91 mmol) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 5,5 horas más. La mezcla de
 20 reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 100 ml), se secaron (Mg SO₄) y se evaporaron a sequedad, dando un aceite de color naranja (506 mg). Este material se cromatógrafió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en hexanos, dando el producto 199 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,79-2,88 (1H, m), 3,17-3,23 (1H, m), 4,57-4,61 (1H, m), 5,00-5,10 (2H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,79-6,85 (1H, m), 6,94-7,00 (1H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,38-7,41
 25 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m).

Este derivado de mono-alilo (50 mg, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se trató con bromuro de alilo (14 µl, 0,16 mmol). Después, se añadió lentamente gota a gota terc-butóxido potásico (161 µl, solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (30 ml) y después con salmuera (sat., 30 ml), después se secó (MgSO₄) y
 30 se evaporó a sequedad, dando 39 mg de material en bruto. Éste se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, dando el producto 10,6 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,08-3,15 (2H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 5,14-5,24 (4H, m), 5,75-5,90 (2H, m), 6,75-6,82 (1H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 7,37 (4H, d, J = 8,0 Hz).

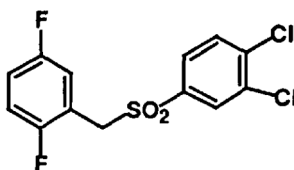
Intermedio 3

El Intermedio 1 (1,01 g, 3,34 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión en agitación de hidruro
 5 sódico (134 mg, 60% p/p en aceite mineral, 3,34 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se trató con 4-bromo-1-buteno
 (508 μ l, 5,01 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua
 (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera
 (sat., 150 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando 1,05 g de material en bruto que se cromatografió
 sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en hexanos, dando el producto. 720 mg. RMN ^1H (360 MHz,
 10 CDCl_3), 1,85-1,96 (1H, m), 2,06-2,25 (2H, m), 2,49-2,58 (1H, m), 4,54 (1H, dd, $J = 11,2$ Hz y $J = 2,5$ Hz), 4,97 (2H,
 dc, $J = 12,9$ Hz y $J = 1,2$ Hz), 5,64-5,75 (1H, m), 6,80-6,86 (1H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,36-7,40
 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m).

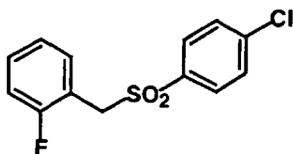
Este derivado de homoalilo (720 mg, 2,02 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a una suspensión en
 agitación de hidruro sódico (202 mg, 60% p/p en aceite mineral, 5,06 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla se trató con
 15 bromuro de alilo (875 μ l, 10,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas, después se diluyó con
 agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con
 salmuera (sat., 200 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando 910 mg de material en bruto que se
 cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5% en hexanos, dando el producto (794 mg.) Una parte
 20 de este material (44 mg) se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 10% en
 hexanos, dando 36 mg del producto puro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), 1,8-1,95 (1H, m), 2,27-2,33 (1H, m), 2,41-2,46
 (2H, m), 3,03 (1H, dd, $J = 14,8$ Hz y $J = 7,0$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 15,4$ Hz y $J = 6,3$ Hz), 4,99-5,06 (2H, m), 5,18-5,28
 (2H, m), 5,73-5,84 (1H, m), 5,90-6,00 (1H, m), 6,78-6,86 (1H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,31-7,37 (4H, m).

Intermedio 4

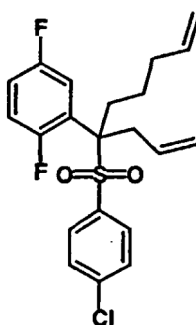
Se preparó como se ha indicado para el Intermedio 1, usando 4-trifluorometiltiofenol, y se obtuvo en forma de un
 25 sólido. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,83 (2H, m), 7,76-7,74 (2H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,06-7,0 (1H, m), 6,92-
 6,86 (1H, m) y 4,46 (2H, s).

Intermedio 5

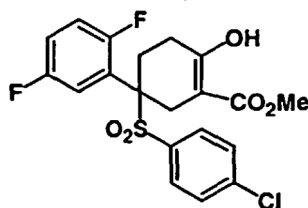
Se preparó como se ha indicado para el Intermedio 1, usando 3,4-diclorotiofenol, y se obtuvo en forma de un sólido.
 30 RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51-7,48 (1H, m), 7,17-7,11 (1H, m),
 7,08-7,05 (1H, m), 6,96-6,90 (1H, m) y 4,37 (2H, s).

Intermedio 6

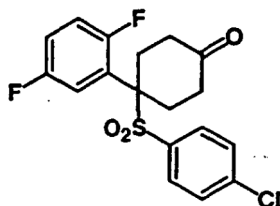
Se preparó como se ha indicado para el Intermedio 1 usando 4-clorotiofenol y bromuro de 2-fluorobencilo como materiales de partida para obtener el producto en forma de un sólido. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ 7,59-7,56 (2H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,36-7,29 (2H, m), 7,16-7,12 (1H, m), 6,95-6,90 (1H, m) y 4,40 (2H, s).

Intermedio 7

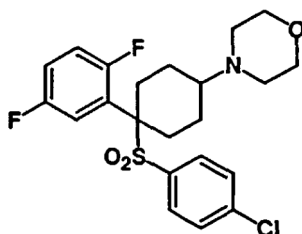
Se preparó como se ha indicado para el Intermedio 3, sustituyendo 4-bromo-1-buteno por 5-bromo-1-penteno. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,20-1,31 (1H, m), 1,54-1,68 (1H, m), 2,06-2,12 (2H, m), 2,33-2,38 (2H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,28 (1H, dd, $J = 15,6$ Hz y $J = 6,4$ Hz), 4,97-5,05 (2H, m), 5,16-5,26 (2H, m), 5,70-5,78 (1H, m), 5,87-5,98 (1H, m), 6,78-6,84 (1H, m), 6,99-7,06 (2H, m), 7,29-7,37 (4H, m).

Ejemplo 1

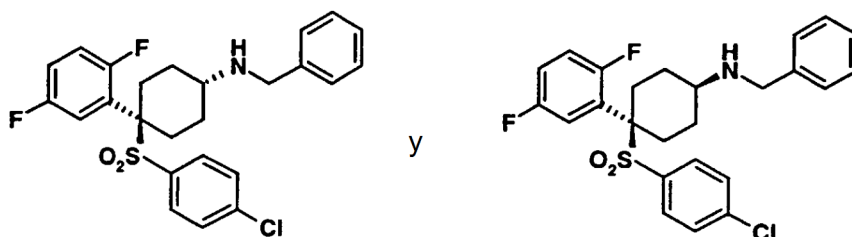
El Intermedio 1 (1 g, 3,31 mmol) y acrilato de metilo (0,84 ml, 9,27 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se trataron gota a gota con t butóxido potásico (3,64 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 3,64 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad y el producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo (1,0 g). RMN ^1H CDCl_3 12,0 (1H, s), 7,41 (4H, s), 7,06-7,0 (2H, m), 6,87-6,81 (1H, s), 3,81 (3H, s), 3,38 (1H, dd, $J = 3,2, 15,8$ Hz), 3,02-2,92 (2H, m), 2,52 (1H, dd, $J = 5,7, 18,5$ Hz), 2,3-2,2 (1H, m) y 2,2-2,1 (1H, m).

Ejemplo 2

- 5 El éster del Ej.1 (1,0 g, 2,25 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se trató con NaCl (0,3 g, 4,96 mmol) y agua (0,9 ml, 4,96 mmol) y se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con NH₄Cl saturado (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,5 g. RMN ¹H CDCl₃ 7,43-7,37 (4H, m), 7,22-7,1 (2H, m), 6,97-6,9 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m) y 2,61-2,53 (2H, m).

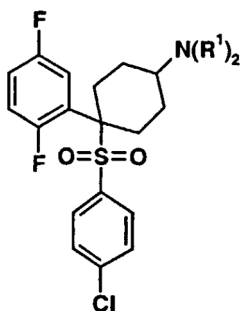
Ejemplo 3

- 10 La cetona del Ej. 2 (0,14 g, 0,36 mmol) y morfolina (0,048 ml, 0,54 mmol) en dicloroetano (10 ml) se trataron con triacetoxiborohidruro sódico (0,23 g, 1,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Los productos *cis* y *trans* se purificaron sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,04 y 0,06 g.
- 15 RMN ¹H del Isómero A, CDCl₃ 7,36-7,32 (4H, m), 7,14-7,09 (2H, m), 7,06-7,01 (1H, m), 3,75-3,73 (4H, m), 2,67-2,60 (2H, m), 2,50-2,45 (4H, m), 2,36-2,32 (2H, m), 2,09-2,04 (3H, m) y 1,31-1,21 (2H, m). EM (MH⁺) 456. RMN ¹H del Isómero B CDCl₃ 7,38-7,32 (4H, m), 7,1-7,0 (2H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 3,64-3,62 (4H, m), 3,0-2,6 (2H, m), 2,45-2,26 (4H, m), 2,32-2,04 (5H, m) y 1,19-1,12 (2H, m). EM (MH⁺) 456.

Ejemplo 4

20

- se preparó como en el ejemplo 3, sustituyendo morfolina por bencilamina. EM (MH⁺) 477(479)

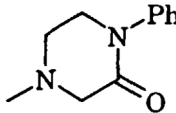
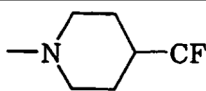
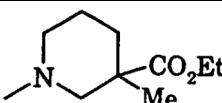
Ejemplos 5-16

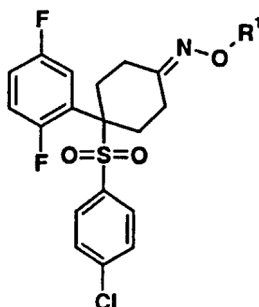
A la cetona del Ej. 2 (50 mg, 0,13 mmol) en dicloroetano (2 ml) se le añadió la amina apropiada (0,95 equiv.) y después triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió la amina de partida (típicamente 24-48 h) y después se añadió carbonato ácido sódico ac. sat. (1 ml), seguido de dilución con diclorometano (2 ml). La fase orgánica se retiró y se transfirió a un cartucho SCX Varian Bond Elut™ y la fase orgánica se pasó a través del cartucho por filtración por succión. El producto se liberó del cartucho pasando una solución de amoníaco en metanol (2,0 M) a su través. La evaporación a sequedad proporcionó el producto, normalmente en forma de un sólido de color blanco.

Por este procedimiento, se obtuvieron los siguientes en forma de mezclas de isómeros *cis* y *trans*:

Ejemplo	Nº -N(R ¹) ₂	EM (MH ⁺)
5		438
6		467
7		529
8		510
9		510
10		468
11		468
12		467

(continuación)

Ejemplo	Nº -N(R ¹) ₂	EM (MH ⁺)
13	-NHCH ₂ CO ₂ Me	492
14		543
15		556
16		538

Ejemplos 17-21

- 5 La cetona del Ej. 2 (0,13 g, 0,33 mmol) e hidroxilamina o alcoxilamina H₂NOR¹ (0,92 mmol) se disolvieron en piridina-etanol (9 ml, 2:1) y se calentaron a 80 °C durante 3 horas. La reacción después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con HCl 2 N (5 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo.

Por esta ruta se obtuvieron:

Ejemplo Nº	R ¹
17	H
18	metilo
19	CH ₂ CH=CH ₂
20	t-butilo
21	bencilo

10

con los rendimientos y datos espectrales que se indican a continuación:

Ejemplo 17 Rendimiento 69 mg, RMN ¹H CDCl₃ 7,60 (1H, a), 7,41-7,36 (4H, m), 7,17-7,07 (2H, m), 6,93-6,87 (1H, m), 3,47-3,43 (1H, m), 2,88-2,83 (2H, m), 2,31-2,23 (2H, m), 2,07-2,04 (1H, m) y 1,71-1,68 (1H, m). EM MH⁺ 399.

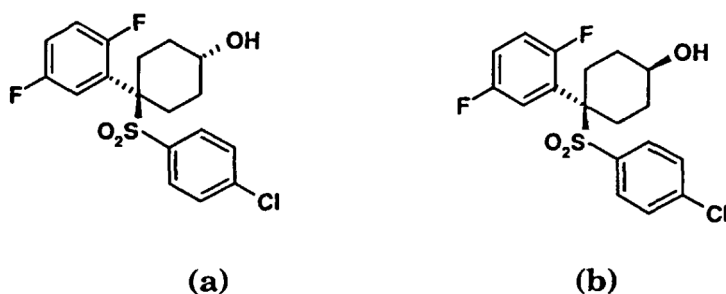
- 15 **Ejemplo 18** Rendimiento 22 mg. RMN ¹H CDCl₃ 7,41-7,39 (4H, m), 7,16-7,06 (2H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,4-3,33 (1H, m), 2,85-2,65 (2H, m), 2,55-2,52 (1H, m), 2,30-2,21 (2H, m), 2,04-2,02 (1H, m) y 1,68-1,61 (1H, m).

Ejemplo 19 Rendimiento 28 mg. RMN ^1H CDCl_3 7,41-7,36 (4H, m), 7,15-7,05 (2H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,98-5,88 (1H, m), 5,27-5,16 (2H, m), 4,49-4,48 (2H, m), 3,43-3,39 (1H, m), 2,91-2,81 (2H, m), 2,57-2,34 (1H, m), 2,34-2,19 (2H, m), 2,07-1,98 (1H, m) y 1,75-1,61 (1H, m).

5 **Ejemplo 20** Rendimiento 32 mg. RMN ^1H CDCl_3 7,42-7,35 (1H, m), 7,18-7,05 (2H, m), 6,81-6,85 (1H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 2,82-2,76 (2H, m), 2,58-2,54 (1H, m), 2,34-2,18 (2H, m), 2,2-1,87 (1H, m), 1,7-1,62 (1H, m) y 1,21 (9H, s).

Ejemplo 21 Rendimiento 38 mg. RMN ^1H CDCl_3 7,40-7,25 (9H, m), 7,15-7,05 (2H, m), 6,92-6,85 (1H, m), 5,02 (2H, s), 3,45-3,41 (1H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,57-2,53 (1H, m), 2,32-2,16 (2H, m), 2,06-1,98 (1H, m) y 1,74-1,67 (1H, m).

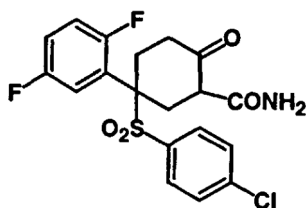
Ejemplo 22



10 La cetona del ejemplo 2 (0,1 g, 0,26 mmol) en metanol (2 ml) se trató con NaBH_4 (0,098 g, 0,26 mmol) y se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con HCl (1 N, 10 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y después la fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. Los productos *cis* y *trans* se purificaron sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo.

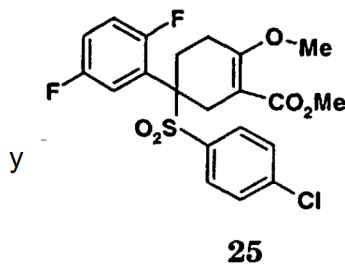
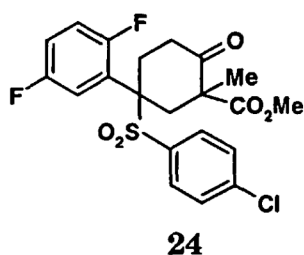
15 (a) (*trans*) 0,052 g. RMN ^1H CDCl_3 7,39-7,33 (4H, m), 7,11-7,02 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,22-2,16 (2H, m), 2,08-2,04 (2H, m), 1,53 (1H, a) y 1,27-1,13 (2H, m).
 (b) (*cis*) RMN ^1H (CDCl_3) 7,40 (4H, s), 7,16-7,03 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,97-3,95 (1H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,51-3,49 (1H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m) y 1,50-1,42 (2H, m).

Ejemplo 23

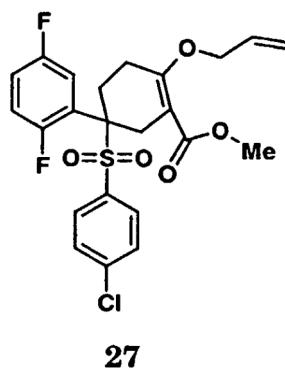
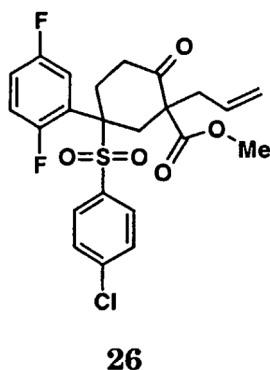


20 El éster del Ej. 1 (0,1 g, 0,22 mmol) en metanol se saturó con amoníaco a 0 °C, se cerró herméticamente y se agitó durante 18 horas. Después, la reacción se evaporó a sequedad y el producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,056 g. RMN ^1H $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 7,64 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,48-7,42 (2H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 3,35-3,21 (2H, m), 2,85-2,76 (2H, m), 2,43-2,37 (1H, m), 2,19-2,14 (1H, m) y 2,0-1,95 (1H, m).

25

Ejemplos 24 y 25

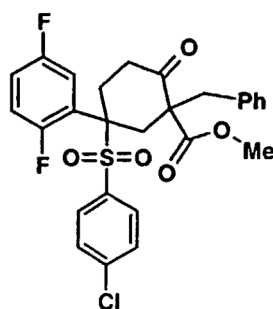
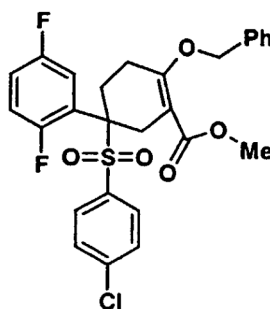
El producto del Ej. 1 (400 mg, 0,88 mmol) y carbonato potásico (234 mg, 1,66 mmol) en acetona (10 ml) se trataron gota a gota con yoduro de metilo (0,28 ml, 4,4 mmol). Después de agitar durante 72 horas a la temperatura de reflujo y después de la evaporación a sequedad, el residuo se repartió entre acetato de etilo (3 x 100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,42 g. Una parte de este material se purificó por tlc preparativa, y se obtuvieron el producto de C-metilo 24 [RMN ¹H CDCl₃ 7,41 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 10,1 Hz), 7,12-7,06 (2H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 3,52-3,35 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,81-2,57 (5H, m) y 1,43 (3H, s).] y el producto de O-metilo 25 [RMN ¹H CDCl₃ 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12-7,08 (2H, m), 6,92-6,85 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,59 (1H, dd, J = 14,8 y 1,4 Hz), 2,99-2,76 (4H, m), 2,52-2,46 (1H, m) y 1,54 (3H, s).].

Ejemplos 26 y 27

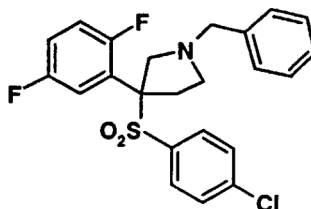
El producto del Ej. 1 (200 mg, 0,45 mmol) en acetona (4 ml) se trató con carbonato potásico (125 mg, 0,90 mmol) y bromuro de alilo (58,7 µl, 0,68 mmol). Después de agitar a la temperatura de reflujo durante 2,5 horas, se añadió una porción adicional de bromuro de alilo (39 ml, 0,45 mmol) y la agitación a la temperatura de reflujo se continuó durante 5 horas más. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y el aceite incoloro resultante se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y después se evaporaron al vacío, dando una espuma de color blanco (230 mg) que se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-15% en hexanos, dando el producto de C-alilo **26** (106 mg) y el producto de O-alilo **27** (31 mg).

Una porción de **26** (30 mg, 0,06 mmol) se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos, dando 13,7 mg. RMN ¹H (360 MHz, CD₃OD) 2,50-2,61 (4H, m), 2,68-2,75 (2H, m), 2,85-2,95 (1H, a), 3,20 (3H, s), 3,36-3,40 (1H, m), 5,11-5,17 (2H, m), 5,72-5,83 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, a), 7,20-7,25 (2H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,50-7,53 (2H, m).

O-alilo 27 RMN ¹H (360 MHz, CD₃OD), 2,10-2,25 (1H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 18,3 Hz y J = 5,9 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J = 16,4 Hz y J = 3,6 Hz), 3,71 (3H, s), 4,32-4,35 (2H, m), 4,91-5,08 (2H, m), 5,67-5,75 (1H, m), 6,94-7,02 (1H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,46 (2H, dd, J = 6,8 Hz y J = 2,0 Hz), 7,54 (2H, dd, J = 6,7 Hz y J = 1,9 Hz).

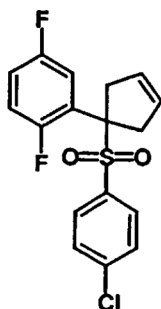
Ejemplos 28 y 29**28****29**

El producto del Ej. 1 (100 mg, 0,23 mmol) en acetona (2 ml) se trató con carbonato potásico (62 mg, 0,45 mmol) y bromuro de bencilo (41 μ l, 0,35 mmol) y se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción enfriada se evaporó al vacío y el aceite incoloro resultante se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y después se evaporaron al vacío, dando una espuma de color blanco (144 mg). Este material se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos, dando el producto de C-bencilo 28 (85 mg) RMN^1H (360 MHz, CD_3OD), 2,30-2,40 (1H, m), 2,44-2,55 (1H, m), 2,58-2,62 (2H, m), 2,74-2,90 (2H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 7,00-7,11 (1H, m), 7,18-7,30 (7H, m), 7,36 (2H, dd, $J = 7,0$ Hz y $J = 1,9$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) y el producto de O-bencilo 29, 14 mg. RMN^1H (360 MHz, CD_3OD) 2,02-2,18 (1H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J = 18,2$ Hz y $J = 5,7$ Hz), 2,90-3,02 (2H, m), 3,44 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz y $J = 2,9$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,91 (2H, d, $J = 4,0$ Hz), 6,83-6,96 (2H, m), 7,06-7,17 (6H, m), 7,43 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

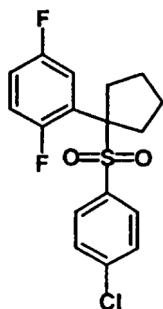
Ejemplo 30

El Intermedio 1 (3 g, 9,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se trató con butil litio (6,8 ml, 10,9 mmol, solución 1,6 M en hexanos) a -78°C durante 0,5 horas antes de añadir clorotrimetilsilano (1,4 ml, 10,9 mmol) y dejar calentar la mezcla a t.a. durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se trató con más cantidad de butil litio (7,5 ml, 12 mmol, solución 1,6 M en hexanos), después se agitó a 0°C durante 2 h antes de burbujear a su través formaldehído gaseoso durante 15 min. La mezcla se dejó calentar a t.a. durante 16 horas y después se diluyó con agua y los productos se extrajeron en acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,49 g. RMN^1H CDCl_3 7,63-7,59 (2H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 7,08-6,86 (2H, m), 6,88 (1H, s) y 6,09 (1H, s).

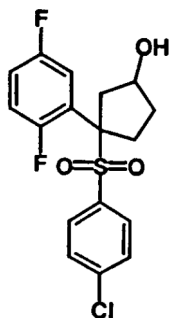
El derivado de vinilo resultante (0,05 g, 0,16 mmol) y metoximetiltrimetilsililmetilbencilamina (0,2 ml, 0,64 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se trataron con ácido trifluoroacético (0,12 ml, 0,016 mmol, 1,3 M en diclorometano) y se agitaron a t.a. durante 16 horas. La reacción se diluyó con carbonato ácido sódico (ac. sat., 3 ml), los productos se extrajeron en acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El producto se purificó sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo, 0,006 g. RMN^1H CDCl_3 7,49 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,38-7,18 (5H, m), 7,05-6,96 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,79 (1H, dd, $J = 11,5$ y $1,0$ Hz), 3,63 (2H, s), 3,14-2,89 (3H, m) y 2,58-2,50 (2H, m).

Ejemplo 31

5 El Intermedio 2 (110 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (37 ml) se trató con dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)bencilidinerutenio (IV) (12 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se evaporó a sequedad al vacío, dando 146 mg de material en bruto. Éste se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-7,5% en hexanos, dando el producto 84 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 3,10 (2H, d, J = 17,3 Hz), 3,61-3,66 (2H, m), 5,65 (2H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

Ejemplo 32

10 El producto del Ej. 31 (74 mg, 0,21 mmol) en acetato de etilo (7 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (20 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 1 atm a temperatura ambiente durante 19 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de Hyflo™ y el disolvente se retiró al vacío, dando 79 mg del producto en bruto. Éste se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el
15 producto puro. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃), 1,73-1,82 (2H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 2,24-2,32 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 6,75-6,81 (1H, m), 6,95-7,04 (2H, m), 7,35 (4H, s).

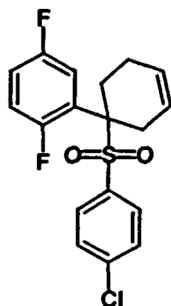
Ejemplo 33

20 El ciclopenteno del Ej. 31 (104 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 ml, solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora, calentando a temperatura ambiente. Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno (27% p/p, 3 ml) en hidróxido sódico (4 M, 3 ml) y la agitación a temperatura ambiente se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 30 ml),

se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando 116 mg del producto en bruto. Éste se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, dando el producto. 78 mg.

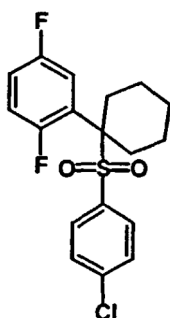
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), 1,75-1,84 (1H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 2,51-2,62 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 4,72-4,80 (1H, m), 6,74-6,82 (1H, m), 6,98-7,02 (2H, m), 7,30-7,37 (4H, m).

5 Ejemplo 34



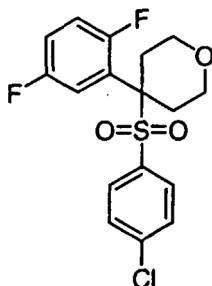
10 El Intermedio 3 (750 mg, 1,89 mmol) en diclorometano (200 ml) se trató con dicloruro de bis(triciclohexilfosfina) bencilidínorutenio (IV) (78 mg, 0,095 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La evaporación a sequedad al vacío dio 750 mg de material que se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-7,5% en hexanos, dando el producto 539 mg. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3), 1,82-1,92 (1H, a), 2,20-2,35 (2H, m), 2,80-2,92 (1H, m), 2,94-2,98 (2H, a), 5,50-5,56 (1H, m), 5,64-5,670 (1H, m), 6,75-6,88 (1H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 7,39 (4H, s).

Ejemplo 35



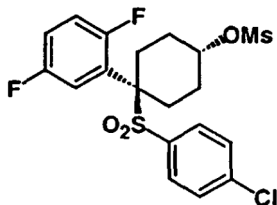
15 El ciclohexeno del Ejemplo 34 (52,1 mg, 0,14 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (15 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 310,26 kPa durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración a través de Hyflo™ y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío, dando 47 mg de material en bruto. Éste se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, dando el producto. 43 mg. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), 1,10-1,25 (2H, m), 1,26-1,40 (1H, m), 1,58-1,64 (1H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,04-2,12 (2H, m), 2,65-2,80 (2H, a), 6,81-6,88 (1H, m), 7,01-7,11 (2H, m), 7,36 (4H, s).

Ejemplo 36



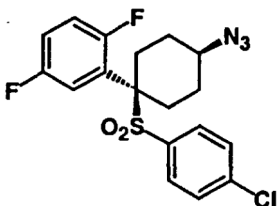
A una solución del Intermedio 1 (0,41 g, 1,36 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60% en aceite, 0,12 g, 3,0 mmol). Después de que disminuyera la efervescencia, se añadió 2-bromoetil éter (0,2 ml, 1,59 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml) y la fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (cuatro veces) y salmuera saturada. Después del secado (MgSO₄) y la evaporación a sequedad, el residuo, disuelto en diclorometano, se aplicó a una columna que contenía gel de sílice. El producto se eluyó con acetato de etilo al 10% en isohexano, dando un aceite que cristalizó después del tratamiento con éter dietílico, dando el producto deseado (0,15 g). RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 2,50 (2H, m), 2,59 (2H, m ancho), 3,32 (2H, t J 12 Hz), 4,02 (2H, dt, J 12 Hz y 3 Hz), 6,89 (1H, m), 7,10 (2H, m), 7,38 (4H, m).

Ejemplo 37



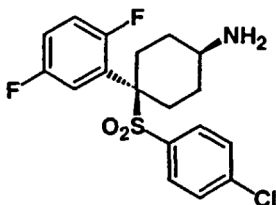
El *trans* ciclohexanol del Ej. 22(a) (2,7 g, 6,9 mmol) y trietilamina (1,45 ml, 10,3 mmol) en diclorometano (50 ml) se trataron con cloruro de metanosulfonilo (0,645 ml, 8,9 mmol) a -30 °C. Después de 30 min, la mezcla se lavó con agua (20 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml) y carbonato ácido sódico acuoso saturado (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El sólido se trituroó con éter, dando el mesilato (2,6 g) RMN ¹H (CDCl₃) 7,40-7,37 (4H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,92-6,83 (1H, m), 4,78-4,65 (1H, m), 2,96 (3H, s), 2,88-2,52 (2H, m), 2,29-2,21 (4H, m) y 1,59-1,47 (2H, m).

Ejemplo 38

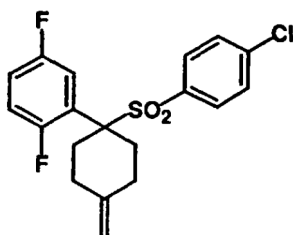


El mesilato del Ej. 37 (1,5 g, 3,2 mmol) en DMF (5 ml) se trató con azida sódica (315 mg, 4,8 mmol) y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se trató con agua (80 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El sólido se trituroó con éter, dando la azida (1,4 g) RMN ¹H (CDCl₃) 7,40-7,34 (4H, m), 7,12-7,03 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,78-3,76 (1H, m), 2,62-2,41 (4H, m), 1,97-1,91 (2H, m) y 1,51-1,41 (2H, m).

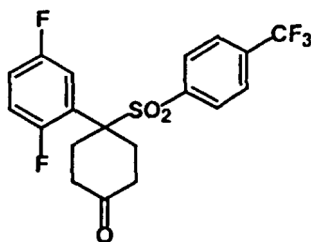
Ejemplo 39



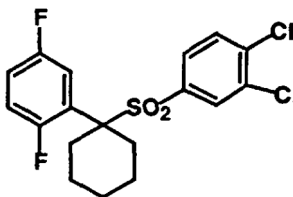
La azida del Ej. 38 (1 g, 2,55 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml) se trató con trifenilfosfina (740 mg, 2,8 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió agua (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. y después se pasó a través de un cartucho SCX Varian Bond Elut™. La fracción básica se evaporó y una porción se purificó por t.l.c. preparativa, dando la amina primaria. RMN ¹H (CDCl₃) 7,35 (4H, s), 7,12-7,01 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 3,13-3,11 (1H, m), 2,64-2,44 (4H, m), 1,78-1,68 (2H, m) y 1,52-1,39 (2H, m). EM MH+ 386 (388)

Ejemplo 40

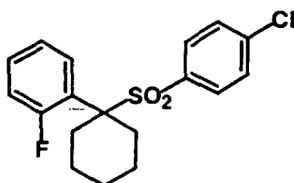
Se añadió lentamente n-butil litio (solución 1,6 M en hexanos, 15,6 ml) a una suspensión agitada y enfriada (0 °C) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,26 g, 26,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió la cetona del Ej. 2 (4 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (20:80), dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,63 g, 66%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (4H, s), 7,16-7,11 (1H, m), 7,09-7,03 (1H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 4,68-4,67 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,41-2,37 (2H, m), 2,20-2,13 (2H, m), y 2,00-1,93 (2H, m).

Ejemplo 41

Se preparó por los procedimientos de los ejemplos 1 y 2 usando el Intermedio 4, dando el producto en forma de un sólido. (0,3 g) RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,69 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,62-6,60 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,22-7,11 (2H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 3,02-2,99 (2H, m), 2,63-2,54 (4H, m) y 2,25-2,16 (2H, m).

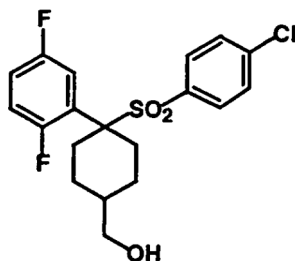
Ejemplo 42

El Intermedio 5 (0,54 g, 1,71 mM) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se trató con 1,5-dibromopentano (231 µl, 1,71 mM) y ^tBuOK en tetrahidrofurano (3,42 ml, solución 1,0 M). La reacción se dejó en agitación durante 18 horas, después se diluyó con agua (100 ml) y los productos se extrajeron en acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a sequedad. El producto se purificó sobre SiO₂ eluyendo con acetato de etilo al 2-8% en isohexano, obteniendo el producto puro, 0,18 g. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,47 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 2 Hz), 7,27-7,25 (1H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 2,90-2,60 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,83-1,80 (2H, m), 1,64-1,56 (1H, m) y 1,40-1,15 (3H m).

Ejemplo 43

Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 42, usando el Intermedio 6.

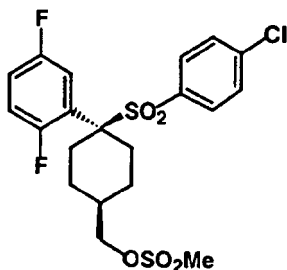
5 RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,27 (6H, m), 7,14 (1H, t, J = 1,3 y 7,8 Hz), 6,90-6,83 (1H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,14-2,04 (2H, m), 1,80-1,77 (2H, m), 1,61-1,55 (1H, m) y 1,38-1,15 (3H, m).

Ejemplo 44

(mezcla 1:1 de *cis* y *trans*)

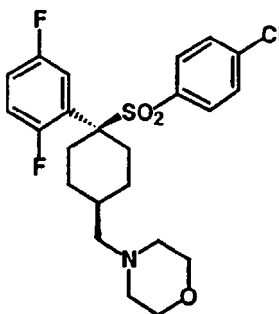
10 Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 2 ml, 2 mmol) a una solución de la olefina del Ejemplo 40 (383 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadieron hidróxido sódico acuoso (4 M, 2,5 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso (27%, 2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el producto deseado en forma de una espuma de color blanco (350 mg, 88%) como una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*.

15 RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (8H, m), 7,11-7,01 (4H, m), 6,88-6,81 (2H, m), 3,73 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,35 (2H, d, J = 6,2 Hz), 2,42-2,30 (4H, m), 2,23-2,12 (2H, m), 1,91-1,85 (4H, m), 1,77-1,67 (4H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 1,02-0,89 (2H, m).

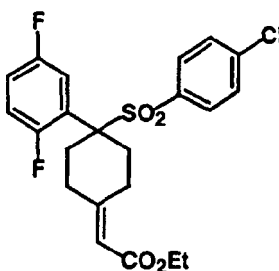
Ejemplo 45

20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (77 µl, 0,998 mmol) a una solución de la mezcla de alcohol *cis* y *trans* del Ejemplo 44 (200 mg, 0,499 mmol) y trietilamina (208 µl, 1,50 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso (10%), hidróxido sódico acuoso (1 M), se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (20:80), dando el producto en forma de una espuma de color blanco (105 mg, 44%).

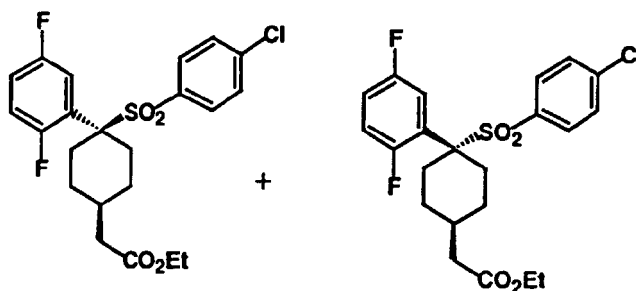
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62-7,60 (2H, m), 7,35-7,33 (3H, m), 7,21-7,09 (2H, m), 4,24 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,21 (3H, s), 2,51-2,44 (2H, m), 2,27-2,18 (2H, m), 1,98-1,89 (1H, m), 1,81-1,73 (2H, m), 1,46-1,35 (2H, m).

Ejemplo 46

Se añadió morfolina (91 μ l, 1,04 mmol) a una solución del *cis*-mesilato del Ejemplo 45 (50 mg, 0,104 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con hidróxido sódico acuoso (1 M), se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (1:1), dando el producto en forma de una espuma de color blanco (30 mg, 61%). RMN ^1H (360 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,48 (2H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,19-7,09 (2H, m), 7,00-6,93 (1H, m), 3,70-3,67 (4H, m), 2,56-2,24 (10H, m), 1,85-1,81 (3H, m), 1,50-1,42 (2H, m).

Ejemplo 47

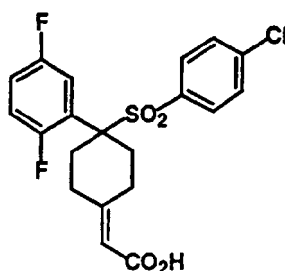
Se añadió gota a gota (dietoxifosfinil)acetato de etilo (5,16 ml, 26 mmol) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 988 mg, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió gota a gota cetona del Ejemplo 2 (5 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 20 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (85: 15), dando el producto en forma de un sólido de color blanco (5,2 g, 88%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,36 (4H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,64 (1H, s), 4,14-4,10 (2H, m), 3,99-3,96 (1H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,42-2,38 (1H, m), 2,31-2,04 (3H, m), 1,89-1,78 (1H, m), 1,28-1,24 (3H, m).

Ejemplo 48

Se añadió borohidruro sódico (313 mg, 8,23 mmol) a una mezcla del éster insaturado del Ejemplo 47 (3,74 g, 8,23

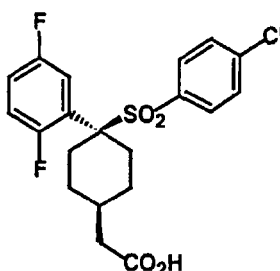
mmol) y cloruro de níquel (II) (2,67 g, 20,6 mmol) en etanol (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se añadió agua (100 ml). La mezcla se filtró a través de Hyflo™, lavándola con etanol y acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (85:15), dando el isómero *cis* que se desarrolla más deprisa, en forma de un aceite (1,36 g, 36%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,30 (4H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,86-6,79 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,47 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,19-2,14 (1H, m), 1,76-1,71 (2H, m), 1,57-1,48 (4H, m), 1,27 (3H, t, J 7,1 Hz); y el isómero *trans* que se desarrolla más lento, en forma de un aceite (200 mg, 5,3%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,34 (4H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 4,08 (2H, c, J = 7,1 Hz), 2,98-2,85 (1H, m), 2,67-2,53 (1H, m), 2,22-2,11 (2H, m), 2,06 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,01-1,85 (3H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,01-0,90 (2H, m).

Ejemplo 49

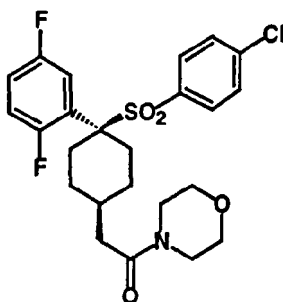


Se añadió hidróxido de litio (132 mg, 5,5 mmol) a una solución del éster insaturado del Ejemplo 47 (500 mg, 1,1 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (430 mg, 92%). RMN ¹H. (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53-7,51 (2H, m), 7,45-7,39 (2H, m), 7,27-7,18 (2H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 5,67 (1H, s), 3,97-3,93 (1H, m), 2,96-2,90 (2H, m), 2,47-2,43 (1H, m), 2,26-2,09 (3H, m), 1,84-1,77 (1H, m).

Ejemplo 50



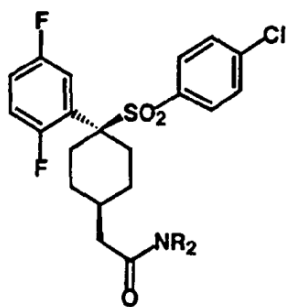
Se añadió hidróxido de litio (350 mg, 14,57 mmol) a una solución del *cis*-éster del Ejemplo 48 (1,33 g, 2,91 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de gas nitrógeno durante 5 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color blanco que después cristalinizó en IPA, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (950 mg, 76%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51-7,49 (2H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,19-7,10 (2H, m), 7,00-6,94 (1H, m), 2,51-2,35 (6H, m), 2,13-2,10 (1H, m), 1,78-1,74 (2H, m), 1,57-1,50 (2H, m).

Ejemplo 51

5 El ácido del Ejemplo 50 (50 mg, 0,117 mmol), morfolina (30 ml, 0,351 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,176 mmol) y trietilamina (65 μ l, 0,468 mmol) se agitaron en tetrahidrofurano a temperatura ambiente en una atmósfera de gas nitrógeno durante 10 min. A la mezcla se le añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,234 mmol) y se agitó durante 24 h. La mezcla se vertió en hidróxido sódico acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol del 5 al 10% en diclorometano, dando el producto en forma de una espuma de color blanco (50 mg, 86%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,37 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,19-7,09 (2H, m), 7,00-6,93 (1H, m), 3,69-3,63 (4H, m), 3,59-3,56 (4H, m), 2,55 (2H, d, J 7,4 Hz), 2,47-2,39 (4H, m), 2,16-2,07 (1H, m), 1,78-1,74 (2H, m), 1,58-1,51 (2H, m). m/z (EN^+) ($M+1$) 498 + 500.

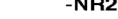
Ejemplos 52-63

15 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51, usando la amina apropiada en lugar de morfolina.

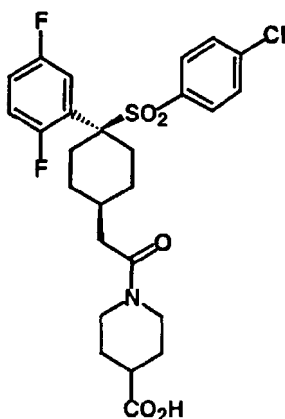


Ej.	-NR ₂	Fórmula	P.M.	m/z (EN ⁺) (M+1)
52		C ₂₅ H ₂₉ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	510 512	511 513
53		C ₃₀ H ₃₁ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	572 574	573 575
54		C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₄ S	511 513	512 514
55		C ₂₇ H ₂₇ ClF ₂ N ₂ O ₃ S	532 534	533 535
56		C ₂₆ H ₂₈ ClF ₂ N ₃ O ₃ S	535 537	536 538
57		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567 569	568 570
58		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567 569	568 570
59		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567 569	568 570
60		C ₂₈ H ₃₂ ClF ₂ NO ₅ S	567 569	568 570
61		C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ NO ₃ S	495 497	496 498
62		C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S	581 583	582 584

(continuación)

Ej.	-NR2	Fórmula	P.M.	m/z (EN ⁺) (M+1)
63		C ₂₉ H ₃₄ ClF ₂ NO ₅ S	581 583	582 584

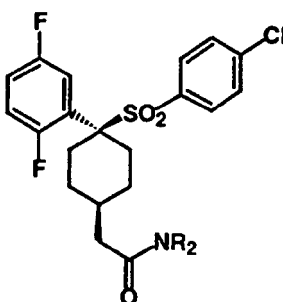
Ejemplo 64



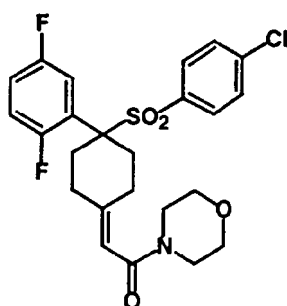
- 5 Se añadió hidróxido de litio (20 mg, 0,833 mmol) a una solución de Ejemplo 57 (95 mg, 0,167 mmol) en etanol (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de gas nitrógeno durante 18 h. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el producto en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,38 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,19-7,10 (2H, m), 7,00-6,93 (1H, m), 4,37-4,32 (1H, m), 3,98-3,90 (1H, m), 3,26-3,18 (1H, m), 2,90-2,82 (1H, m), 2,64-2,38 (7H, m), 2,10-2,06 (1H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,78-1,49 (6H, m). m/z (EN+) (M+1) 540 + 542.

Ejemplos 65-69

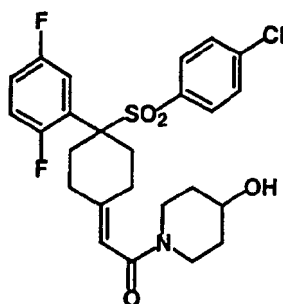
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 64 usando los ésteres apropiados de los Ejemplos 58-63.



Ej.	-NR2	Fórmula	P.M.	m/z (EN+) (M+1)
65		$C_{26}H_{28}ClF_2NO_5S$	539 541	540 542
66		$C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$	539 541	540 542
67		$C_{28}H_{32}ClF_2NO_5S$	539 541	540 542
68		$C_{27}H_{30}ClF_2NO_5S$	553 555	554 556
69		$C_{27}H_{30}ClF_2NO_5S$	553 555	554 556

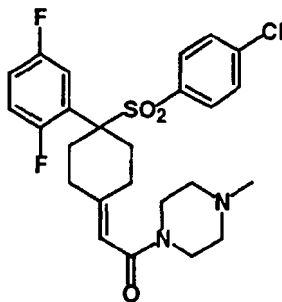
Ejemplo 70

- 5 El ácido del Ejemplo 49 (30 mg, 0,0703 mmol) se acopló con morfolina (18,4 μ l, 0,211 mmol) después del procedimiento del Ejemplo 51, dando el producto en forma de una espuma de color blanco (30 mg, 86%). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,51 (2H, d, m), 7,45-7,41 (2H, d, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 5,88 (1H, s), 3,64-3,58 (6H, m), 3,51-3,49 (2H, m), 2,98-2,92 (3H, m), 2,48-2,44 (1H, m), 2,23-2,06 (3H, m), 1,87-1,80 (1H, m).

Ejemplo 71

Se preparó a partir del ácido del Ejemplo 49 y 4-hidroxipiperidina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 51, RMN ^1H . (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54-7,51 (2H, m), 7,43-7,41 (2H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 5,88 (1H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 3,86-3,76 (2H, m), 3,26-3,12 (2H, m), 3,00-2,83 (3H, m), 2,48-2,44 (1H, m), 2,23-2,05 (3H, m), 1,87-1,78 (3H, m), 1,43-1,40 (2H, m).

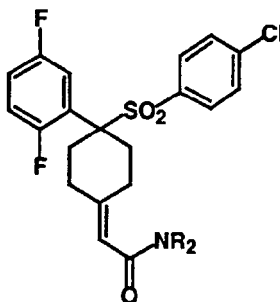
5 Ejemplo 72



Se preparó a partir del ácido del Ejemplo 49 (30 mg, 0,0703 mmol) y 1-metilpiperazina (23 μl , 0,211 mmol) por el procedimiento del Ejemplo 51, dando el producto en forma de una espuma de color blanco (25 mg, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53-7,51 (2H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 7,07-7,00 (1H, m), 5,88 (1H, s), 3,66-3,60 (2H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 2,93-2,89 (3H, m), 2,48-2,39 (5H, m), 2,30 (3H, s), 2,23-2,08 (3H, m), 1,86-1,80 (1H, m). m/z (EN+) (M+1) 509 + 511,

Ejemplos 73-75

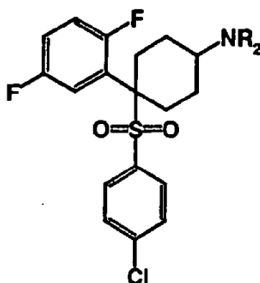
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 70, usando la amina apropiada en lugar de morfolina.



Ej.	-NR ₂	Fórmula	P.M	m/z (EN+) (M+1)
73		$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	570	571
			572	573
74		$\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	530	531
			532	533
75		$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	533	534
			535	536

Ejemplos 76-86

Los siguientes se prepararon como mezclas de isómeros *cis* y *trans* mediante el procedimiento descrito para los Ejemplos 5-16:



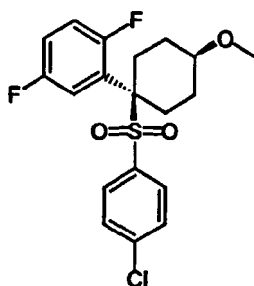
Ejemplo N°	-NR ₂	EM (MH ⁺)
76		549
77		599
78		561
79		567
80		561

(continuación)

Ejemplo N°	-NR ₂	EM (MH ⁺)
81		429
82		476
83		476
84		476
85		471
86		499

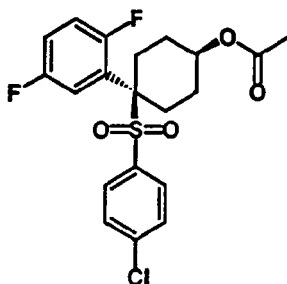
5 En el caso de los Ejemplos 81-86, los isómeros *cis* y *trans* se separaron por cromatografía ultrarrápida usando mezclas de acetato de etilo/metanol.

Ejemplo 87



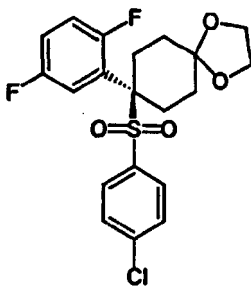
10 El alcohol *cis* del Ejemplo 22(b) (100 mg, 0,26 mmol) en THF seco se trató con NaH (dispersión al 60%, 16 mg, 0,39 mmol) y yoduro de metilo (0,2 ml, exceso) y se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70 °C durante 18 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio ac. sat. y los productos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 2:1 de hexano/acetato de etilo, dando 35 mg de producto.

15 RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 1,26 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,99 (2 H, s), 2,04 (1 H, s), 2,48 (3 H, d, J = 0,7 Hz), 3,26-3,32 (3 H, m), 6,82-6,90 (1 H, m), 7,01-7,13 (2 H, m), 7,37 (4 H, s).

Ejemplo 88

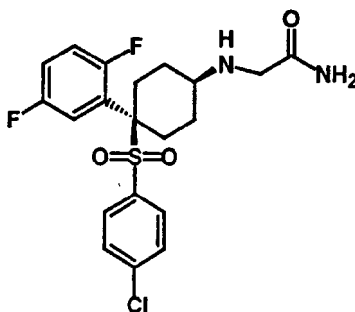
El alcohol *cis* del Ejemplo 22(b) (100 mg, 0,26 mmol) en DCM seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con trietilamina (53 mg, 0,52 mmol) y cloruro de acetilo (41 mg, 0,52 mmol) usando DMAP catalítico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 1:1 de hexano/acetato de etilo), dando 45 mg de producto.

RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 1,24 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (2 H, t, J = 14,7 Hz), 1,97 (1 H, s), 2,03 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 2,11 (3 H, s), 2,53 (3H, d, J = 11,6 Hz), 4,88-4,91 (1 H, m), 6,82-6,89 (1 H, m), 7,03-7,12 (2 H, m), 7,35-7,37 (4H, m)

Ejemplo 89

La cetona del Ejemplo 2 (200 mg, 0,52 mmol) en tolueno seco (7 ml) se trató con etanodiol (0,1 ml, 1,56 mmol), ácido p-toluenosulfónico (10 mg) y 4A de tamices moleculares (30 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ sólido, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 2:1 de hexano/acetato de etilo a 1:1), dando el producto (65 mg).

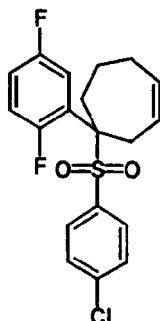
RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 1,24 (1 H, d, J = 6,3 Hz), 1,42 (2 H, t, J = 14,7 Hz), 1,97 (1 H, s), 2,03 (1 H, d, J = 10,9 Hz), 2,11 (3 H, s), 2,53 (3H, d, J = 11,6 Hz), 4,88-4,91 (1 H, m), 6,82-6,89 (1 H, m), 7,03-7,12 (2 H, m), 7,35-7,37 (4H, m)

Ejemplo 90

El amino-éster *cis* del Ejemplo 13 (100 mg, 0,23 mmol) (obtenido por cromatografía ultrarrápida de la mezcla *cis/trans* usando acetato de etilo/metanol) se trató con una solución 2,0 M de amoníaco en metanol (3 ml). La solución se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, acetato de etilo a 3:1 de acetato de etilo/metanol, dando 70 mg del producto amida. RMN ¹H δ (ppm) (CDCl₃): 1,41-1,49 (2 H, m), 1,79-1,83 (2 H, m), 2,42-2,58 (4 H, m), 2,76 (1 H, t, J =

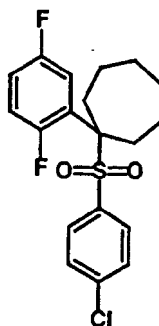
3,1 Hz), 3,28 (2 H, s), 5,43-5,47 (1 H, m), 6,81-6,88 (1 H, m), 6,98-7,11 (2 H, m), 7,32-7,38 (4 H, m).

Ejemplo 91



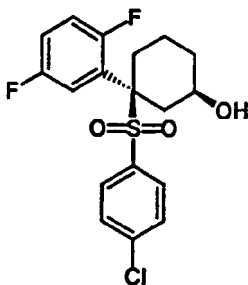
- 5 Se preparó a partir del Intermedio 7 (2,10 g, 5,12 mmol), usando el procedimiento del Ejemplo 34. Rendimiento 2,00 g. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,28-1,35 (1H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,14-2,18 (2H, m), 2,30-2,37 (1H, m), 2,86-2,90 (1H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 5,63-5,68 (1H, m), 5,79-5,84 (1H, m), 6,81-6,87 (1H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,37 (4H, s).

Ejemplo 92



- 10 El producto del Ejemplo 91 (57,8 mg, 0,151 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se hidrogenó por el procedimiento del Ejemplo 35, dando el cicloheptano (46 mg). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,38-1,46 (4H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 6,98-7,06 (2H, m), 7,33-7,38 (4H, m).

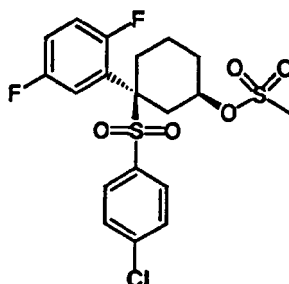
Ejemplo 93



- 15 El ciclohexeno del Ejemplo 34 (352 mg, 0,957 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se trató con complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 4,8 ml, 4,78 mmol) a 0 °C. Se mezcló peróxido ácido (al 27% p/p en agua, 10 ml) con una solución de hidróxido sódico (4 N, 10 ml), después a la reacción se le añadió lentamente y la agitación continuó durante cuatro horas más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío, dando 415 mg de una mezcla de 4 isómeros. Los isómeros se separaron por cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30-50% en hexanos. Las fracciones con gran contenido en isómeros 3-hidroxi (198 mg) se purificaron por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos seguido de dos cristalizaciones en éter dietílico en hexanos, dando el producto *cis*-3-alcohol. 1,9 mg. RMN ¹H (400 MHz,
- 20

CDCl_3), 1,23-1,39 (2H, m), 1,89-2,09 (4H, m), 2,55-3,10 (2H, a), 3,48-3,54 (1H, m), 6,82-6,89 (1H, m), 7,02-7,25 (2H, m), 7,35-7,40 (4H, m).

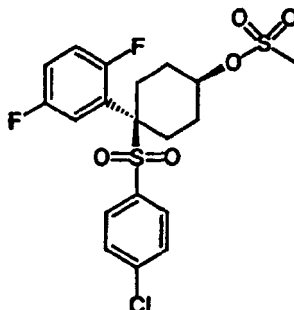
Ejemplo 94



- 5 Una mezcla de *cis*-3-alcohol y *cis*-4-alcohol (2,52 g, 6,53 mmol) (del Ejemplo 93) en diclorometano (80 ml) a 0 °C se trató con trietilamina (1,36 ml, 9,79 mmol) y después con cloruro de metanosulfonilo (603 μl , 7,83 mmol). La mezcla se agitó durante 3,5 horas, se calentó lentamente a temperatura ambiente, después se lavó con agua (200 ml), ácido cítrico (ac. al 10%, 200 ml) y carbonato ácido sódico (ac. sat., 200 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío, dando 2,97 g de una mezcla de 2 isómeros. Los isómeros se separaron por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano al 100%, dando *cis*-3-mesilato (182 mg), *cis*-4 mesilato (185 mg) y fracciones mezcladas (2,19 g).

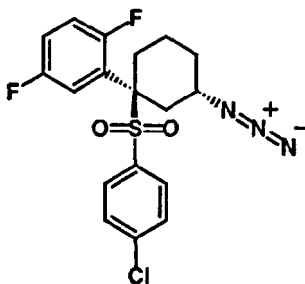
Se purificó *cis*-3-mesilato (52 mg) por t.l.c. preparativa, eluyendo con diclorometano al 100%, dando el producto. 48 mg. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3), 1,24-1,31 (1H, m), 1,63 (1H, dc, $J = 4,4 \text{ Hz}$ y $J = 12,4 \text{ Hz}$), 1,96-2,20 (3H, a), 2,31 (1H, dt, $J = 2,4 \text{ Hz}$ y $J = 12,4 \text{ Hz}$), 2,50-2,90 (1H, a), 3,01 (3H, s), 3,10-3,25 (1H, a), 4,40-4,54 (1H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,34-7,41 (4H, m).

- 15 Ejemplo 95



La fracción *cis*-4-mesilato del Ejemplo 94 (46 mg) se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con diclorometano al 100%, dando el producto. 31 mg. $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3), 1,40-1,10 (2H, a), 2,15-2,25 (2H, a), 2,50-2,60 (4H, a), 3,08 (3H, s), 4,89 (1H, t, $J = 2,8 \text{ Hz}$), 6,80-6,90 (1H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,33-7,40 (4H, m).

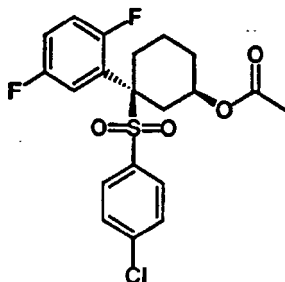
- 20 Ejemplo 96



Se trató *cis*-3-mesilato del Ejemplo 94 (66 mg, 0,142 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) con azida sódica (14 mg,

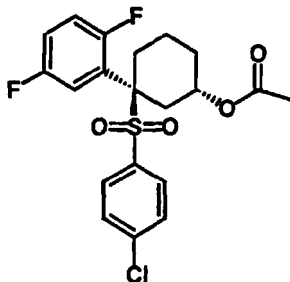
0,213 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 16 horas. Se añadió una porción más de azida sódica (9 mg, 0,142 mmol) y la agitación a 95 °C continuó durante 24 horas más. La reacción se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo al 20% en éter dietílico (3 x 60 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 100 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando 46 mg del producto en bruto. Éste se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, dando 12 mg de producto que se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, dando producto puro. 7,2 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,62-1,71 (2H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 2,30-2,50 (2H, a), 2,65-2,82 (2H, a), 4,18-4,23 (1H, m), 6,79-6,86 (1H, m), 6,70-7,04 (2H, m), 2,28-2,38 (4H, m).

Ejemplo 97

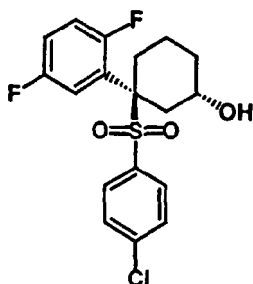


Una mezcla de *cis*-3-alcohol y *trans*-3-alcohol (650 mg, 1,68 mmol, proporción 3:1 de isómeros) (del Ejemplo 93) en diclorometano (20 ml) se trató con anhídrido acético (159 µl, 1,68 mmol) y dimetilaminopiridina (21 mg, 0,168 mmol). Después de 1 hora en agitación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua (30 ml), se lavó con ácido cítrico (ac. al 10%, 30 ml) y después carbonato ácido sódico (ac. sat., 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando 843 mg de una mezcla de isómeros. La separación por cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15-20% en hexanos, dio el isómero *cis* (209 mg). RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃), 1,20-1,50 (2H, a), 1,90-2,00 (2H, a), 2,05 (3H, s), 2,05-2,20 (2H, a), 2,50-3,05 (2H, a), 4,54-4,60 (1H, a), 6,82-6,90 (1H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,33-7,39 (4H, m).

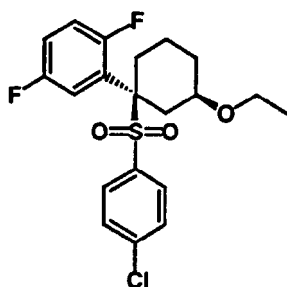
Ejemplo 98



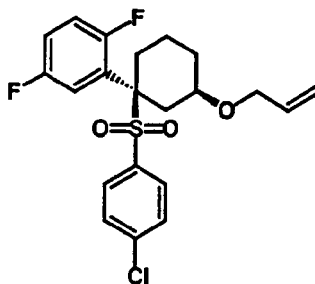
La fracción acetato *trans* del Ejemplo 97 (220 mg) se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano al 100% y después con acetato de etilo al 20% en hexanos, proporcionando 90 mg de material que se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 5% en diclorometano, dando el producto. 49 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,55-1,88 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,28-2,36 (1H, m), 2,49-2,54 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, a), 2,92-3,04 (2H, m), 5,40-5,44 (1H, m), 6,79-6,84 (1H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,31-7,38 (4H, m).

Ejemplo 99

Una solución desgasificada de *trans*-3-acetato del Ejemplo 98 (44 mg, 0,103 mmol) en metanol/agua/tetrahidrofurano (3:1:1, 2 ml) se trató con hidróxido de litio (12 mg, 0,50 mmol). Después de 1 hora en agitación a temperatura ambiente, se añadió una porción más de hidróxido de litio (12 mg, 0,50 mmol) y después de la agitación a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción se calentó a 75 °C durante 4 horas, se enfrió, se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con ácido clorhídrico (1 N, 3 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 70 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando 35 mg del producto en bruto. Éste se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, dando el producto. 11,3 mg. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,63-1,84 (4H, m), 2,31-2,36 (1H, a), 2,45-2,57 (2H, a), 2,84-2,92 (1H, a), 4,37-4,45 (1H, a), 6,77-6,84 (1H, m), 6,97-7,05 (2H, m), 7,29-7,38 (4H, m).

Ejemplo 100

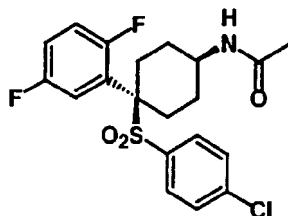
Se añadió gota a gota *cis*-3-alcohol (Ejemplo 93) (49 mg, 0,128 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a una suspensión en agitación de hidruro sódico (5,6 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,140 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió bromoetano (38 µl, 0,512 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadieron más porciones de hidruro sódico (11 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,256 mmol) y bromoetano (29 µl, 0,384 mmol). Después de agitar a reflujo durante 24 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico (2 N, 2 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron, dando 86 mg del producto en bruto. Éste se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, dando el producto. 10 mg. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃), 1,15-1,35 (6H, m), 1,87-2,04 (4H, m), 2,50-2,80 (1H, a), 3,06-3,20 (1H, a), 3,42-3,56 (2H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,02-7,15 (2H, m), 7,39 (4H, s).

Ejemplo 101

Se preparó por el procedimiento del Ejemplo 100, sustituyendo bromuro de alilo con bromoetano. El producto en

bruto se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, dando el producto. 23 mg. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3), 1,15-1,40 (3H, m), 1,85-2,02 (4H, m), 2,50-3,00 (1H, a), 3,12-3,24 (1H, a), 3,98-4,00 (2H, m), 5,14-5,26 (2H, m), 5,82-5,95 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,40 (4H, s).

Ejemplo 102



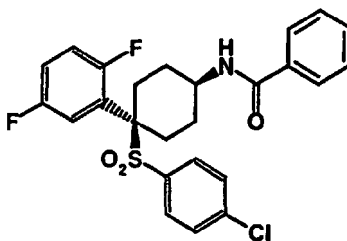
5

La amina del Ejemplo 39 (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se trató con trietilamina (27 μl , 0,2 mmol) y después con anhídrido acético (18 μl , 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h.

La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se separó en un cartucho Bond ElutTM antes de purificarse por t.l.c. preparativa, dando la amida. RMN ^1H (CDCl_3) 7,36 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,08-7,03 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 5,98-5,96 (1H, m), 4,04-4,01 (1H, m), 2,58-2,50 (2H, m), 2,41-2,34 (2H, m), 2,04 (3H, s), 1,97-1,91 (2H, m) y 1,54-1,46 (2H, m).

10

Ejemplo 103

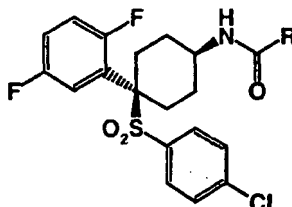


15

La amina del Ejemplo 39 (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se trató con trietilamina (54 μl , 0,4 mmol), ácido benzoico (21 mg, 0,17 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (32 mg, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se separó en un cartucho Bond ElutTM antes de purificarse por t.l.c. preparativa, dando la amida. RMN ^1H (CDCl_3) 7,77-7,72 (2H, m), 7,69-7,45 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 11,8$ Hz), 7,26-7,03 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 6,43-6,40 (1H, m), 4,24-4,20 (1H, m), 2,63-2,58 (2H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,12-2,07 (2H, m) y 1,68-1,54 (2H, m).

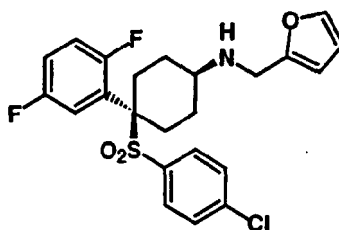
20

Ejemplos 104-107

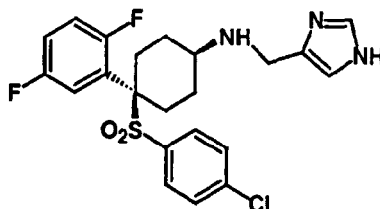


Usando el procedimiento del Ejemplo 103, se prepararon los siguientes ejemplos:

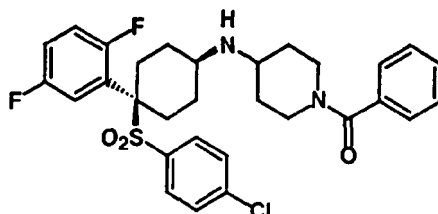
Ejemplo	R	EM (MH+)
104	Dimetilaminometilo	470 (472)
105	2-(piperidin-1-il)etilo	525 (527)
106	3-(dimetilamino)propilo	499 (501)
107	(1H-imidazol-5-il)metilo	493 (495)

Ejemplo 108

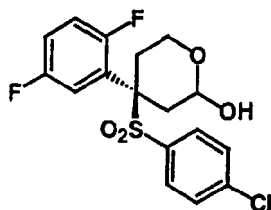
- 5 La amina del Ejemplo 39 (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en metanol (1 ml), se trató con alúmina (50 mg) y furfuraldehído (2,5 µl, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después, se añadió borohidruro sódico y la mezcla se agitó durante 16 más. La mezcla se separó en un cartucho SCX Varian Bond Elut™ antes de purificar la fracción básica por t.l.c. preparativa, dando el producto. RMN ¹H (CDCl₃) 7,38-7,32 (4H, m), 7,11-7,00 (2H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 6,29 (1H, dd, J = 2,8 y 1,6 Hz), 6,13 (1H, d, J = 2,8 Hz), 3,76 (2H, s), 2,76-2,73 (1H, m), 2,64-2,56 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 1,82-1,76 (2H, m) y 1,41-1,34 (2H, m); EM MH+ 465 (467).

Ejemplo 109

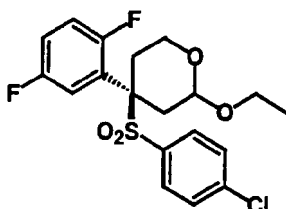
Se preparó como en el Ejemplo 108, sustituyendo 4(5)-imidazolcarboxaldehído con furfural. EM MH+ 465 (467).

Ejemplo 110

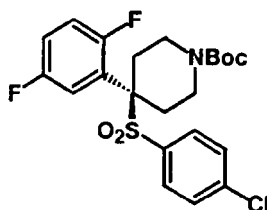
- 15 La amina del Ejemplo 39 (50 mg, 0,13 mmol) se disolvió en dicloroetano (1 ml), se trató con N-benzoyl-4-piperidona (53 mg, 0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (55 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y se separó en un cartucho Bond Elut™ antes de pasar a través de un cartucho SCX Bond Elut™. La fracción básica se purificó por t.l.c. preparativa, dando la amida.
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) 7,41-7,30 (9H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 4,62-4,50 (1H, m), 3,78-3,71 (1H, m), 3,08-2,91 (3H, m), 2,79-2,72 (1H, m), 2,61-2,43 (4H, m), 2,03-1,75 (4H, m) y 1,44-1,24 (4H, m); EM MH+ 573 (575).

Ejemplo 111

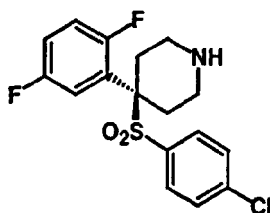
El ciclopenteno del Ejemplo 31 (296 mg, 0,84 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), metanol (40 ml), se agitó a -78 °C y se purgó con oxígeno durante 5 min seguido de burbujeo a través de ozono hasta que persistió el color azul. Después, la solución se purgó de nuevo con oxígeno, se trató con borohidruro sódico (316 mg, 8,4 mmol) y se dejó calentar a t.a. durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite de color amarillo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-100% en hexanos, dando el lactol. RMN ¹H (CDCl₃) 7,41-7,30 (4H, m), 7,15-7,06 (2H, m), [1H, 5,48-5,46 (m) y 4,60 (d, J = 8,8 Hz)], [1H, 4,11-4,07 (m) y 3,91-3,98 (m)], 3,41-3,40 (2H, m), y 2,95-2,12 (3H, m)

Ejemplo 112

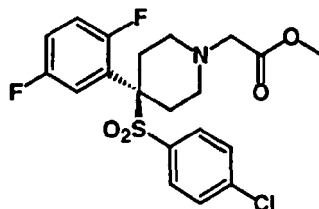
El lactol del Ejemplo 111 (30 mg, 0,07 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml), metanol (1 ml) y se trató con Amberlyst 15 (10 mg) a t.a. durante 16 h. La mezcla se filtró y se evaporó, dando un aceite de color pálido (30 mg) que se purificó por t.l.c. preparativa, dando el etil acetal. RMN ¹H (CDCl₃) 7,40-7,26 (4H, m), 7,02-6,88 (2H, m), 6,80-6,73 (1H, m), [1H, 5,01-4,99 (m) y 4,26 (d, J = 8,8 Hz)], [2H, 4,11- 4,07 (m) y 3,87-3,78(m)], 3,49-3,18 (2H, m), 2,90-2,16 (4H, m) y [3H, 1,20 (t, J = 6,8 Hz) y 0,80 (t, J = 7,2)]

Ejemplo 113

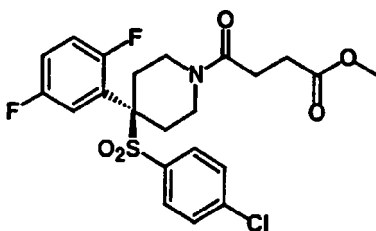
Se disolvió el intermedio 1 (2,5 g, 8,3 mmol) en dimetilformamida (6 ml) y se añadió gota a gota una suspensión de hidruro sódico al 60% en aceite mineral (635 mg 16,6 mmol) en dimetilformamida (6 ml). Cuando la efervescencia cesó, la solución se trató con una solución de N-Boc-bis-(2-cloroetil)amina (3,75 g, 12 mmol) en dimetilformamida (3 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 36 h. Se añadió agua (800 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-20% en hexanos. Después, el aceite obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, dando la Boc-piperidina. RMN ¹H (CDCl₃) 7,41-7,34 (4H, m), 7,13-7,05 (2H, m), 6,91-6,83 (1H, m), 4,25-4,15 (2H, m), 2,72-2,56 (4H, m), 2,34-2,23 (2H, m) y 1,43 (9H, s).

Ejemplo 114

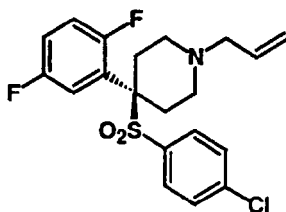
La Boc piperidina del Ejemplo 113 (300 mg, 0,64 mmol) se disolvió en diclorometano (150 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 min, después el disolvente se retiró al vacío y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La solución se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando la piperidina en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) 7,40-7,36 (4H, m), 7,12-7,03 (2H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 3,18-3,14 (2H, m), 2,75-2,54 (4H, m) y 2,30-2,24 (2H, m); EM MH⁺ = 371 (373).

Ejemplo 115

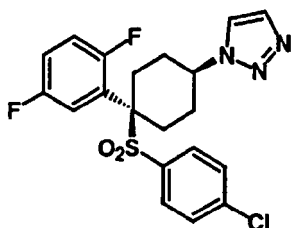
La piperidina del Ejemplo 114 (100 mg, 0,3 mmol) se disolvió en tolueno (3 ml) y acetato de etilo (2 ml), se trató con bromoacetato de metilo (125 µl, 1,5 mmol) y se calentó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-20% en hexanos, dando la N-alkilpiperidina. RMN ¹H (CDCl₃) 7,43-7,38 (4H, m), 7,13-7,04 (2H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,12 (2H, s), 3,02-2,97 (2H, m), 2,90-2,60 (2H, m), 2,51-2,44 (2H, m) y 2,22-2,15 (2H, m); EM MH⁺ = 443 (445).

Ejemplo 116

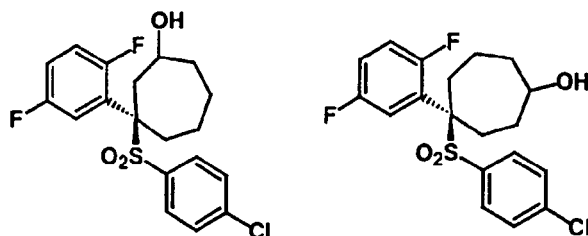
La piperidina del Ejemplo 114 (35 mg, 0,09 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se trató con trietilamina (20 µl, 0,14 mmol), mono-éster de succinato de metilo (15 mg, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (24 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se separó en un cartucho Bond Elut™ antes de la purificación por t.l.c. preparativa, dando la amida. RMN ¹H (CDCl₃) 7,42-7,35 (4H, m), 7,14-7,07 (2H, m), 6,94-6,88 (1H, m), 4,70-4,64 (1H, m), 4,03-3,97 (1H, m), 3,67 (3H, s), y 3,08-2,25 (10H, m); EM MH⁺ = 485 (487).

Ejemplo 117

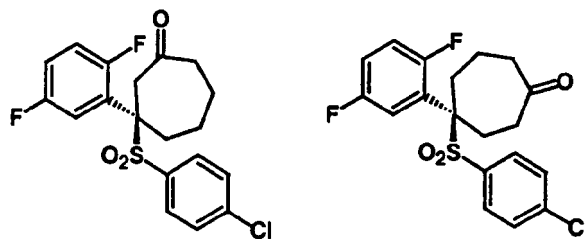
La piperidina del Ejemplo 114 (56 mg, 0,15 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml), se trató con bromuro de alilo (17 μ l, 0,18 mmol) y carbonato potásico (63 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó, dando un aceite de color pálido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80% en hexanos, dando la N-alilpiperidina. RMN ^1H (CDCl_3) 7,42-7,37 (4H, m), 7,13-7,02 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 5,83-5,71 (1H, m), 5,12-5,08 (2H, m), 2,99-2,95 (2H, m), 2,86 (2H, d, J = 6,5 Hz), 2,84-2,38 (4H, m), y 1,91-1,85 (2H, m); EM MH+ = 412 (414).

Ejemplo 118

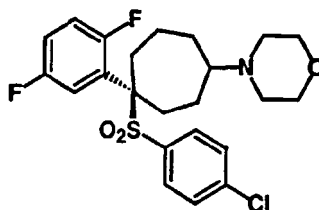
La azida del Ejemplo 38 (130 mg, 0,31 mmol) se disolvió en trimetilsililacetileno (1,7 ml) y tolueno (4 ml) y se calentó a 90 °C durante 7 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos, dando el TMS triazol que se disolvió en tetrahidrofurano (16 ml) y se trató con ácido acético (0,3 ml) y TBAF (1 M en tetrahidrofurano, 2 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se evaporó, dando un aceite de color pálido que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80% en hexanos, dando el triazol en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) 7,77 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,39-7,32 (4H, m), 7,15-7,06 (2H, m), 6,91-6,86 (1H, m), 4,59-4,55 (1H, m), 3,28-3,23 (2H, m), 2,68-2,52 (5H, m) y 1,97-1,92 (2H, m); EM MH+ = 437 (439).

Ejemplo 119

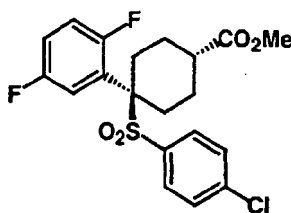
El ciclohepteno del Ejemplo 91 (1,43 g, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C se trató con borano (18,7 ml, 18,7 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se mezcló peróxido de hidrógeno (27% p/p en agua, 30 ml) se mezcló con una solución de hidróxido sódico (4 N, 30 ml), después se añadió lentamente a la reacción y la agitación continuó durante cuatro horas más, calentando a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 200 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando 1,31 g mezcla de cicloheptanoles isoméricos.

Ejemplo 120, 121

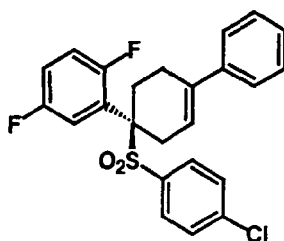
La mezcla de cicloheptanol del Ejemplo 119 (48 mg, 0,12 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), se trató con peryodinato de Dess-Martin (61 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se diluyó con bisulfito sódico acuoso saturado (5 ml), después de 15 min se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando un aceite de color pálido que se purificó por t.l.c. preparativa, dando la cicloheptan-3-ona (Ej. 107): RMN ¹H (CDCl₃) 7,42-7,33 (4H, m), 7,11-7,01 (2H, m), 6,94-6,87 (1H, m), 3,66 (1H, dt, J = 16,4 y 2,8 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 16,4 y 5,6 Hz), 2,32-2,16 (2H, m), 1,86-1,78 (2H, m), y 1,67-1,52 (2H, m); y la cicloheptan-4-ona (Ej. 108): RMN ¹H (CDCl₃) 7,41-7,34 (4H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 7,01-6,97 (1H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,65-2,44 (4H, m), 2,41-2,33 (1H, m), 2,09-2,01 (1H, m), y 1,58-1,50 (2H, m).

Ejemplo 122

La cetona del Ejemplo 121 (40 mg, 0,1 mmol) se disolvió en dicloroetano (3 ml), se trató con morfolina (16 mg, 0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (42 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. La mezcla se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y se separó en un cartucho Bond ElutTM antes de pasar a través de un cartucho SCX Bond ElutTM. La fracción básica se purificó por t.l.c. preparativa, dando la amina. RMN ¹H (CDCl₃) 7,38-7,31 (4H, m), 7,07-6,95 (2H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 3,73-3,61 (5H, m) y 2,72-1,21 (11H, m); EM MH⁺ 469 (471).

Ejemplo 123

La cicloheptan-4-ona del Ejemplo 121 (200 mg, 0,5 mmol) se disolvió en ácido acético (18 ml) y agua (2 ml), se trató con nitrato de amonio cérico (138 mg, 0,25 mmol) y bromo (40 mg; 0,25 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con éter (3 x 75 ml), la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando una mezcla de bromocetonas, que se disolvió en glima (7,5 ml) y se trató con metóxido sódico (43 mg, 3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h antes de inactivarse con ácido acético (0,5 ml), la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó, dando una mezcla de ésteres. El 4-isómero se aisló por t.l.c. preparativa. RMN ¹H (CDCl₃) 7,38-7,32 (4H, m), 7,09-7,02 (2H, m), 6,89-6,83 (1H, m), 3,74 (3H, s), 2,62-2,53 (3H, m), 2,33-2,24 (4H, m) y 1,51-1,41 (2H, m); EM MH⁺ 469 (471).

Ejemplo 124**Etapla (1)**

5 La cetona del Ejemplo 2 (5 g, 13 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y se añadió a -78 °C a una solución de LDA (28,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se calentó a -30 °C durante 1 h, después se enfrió de nuevo a -78 °C antes del tratamiento con N-fenilo triflamida (4,65 g, 13 mmol) y la mezcla se dejó calentar a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-20% en hexanos. Después, el

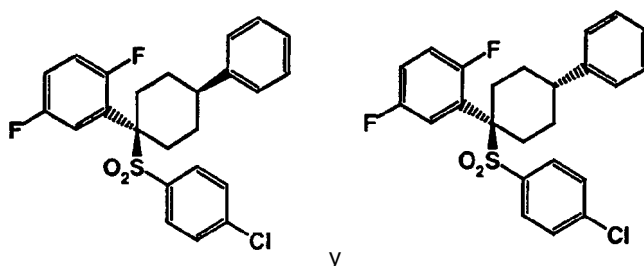
10 aceite obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexano, dando 4-(2,5-difluorofenil)-4-(4-clorofenilsulfonil)-1-trifluorometilsulfonilciclohex-1-eno.

RMN ¹H (CDCl₃) 7,42-7,36 (4H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 6,91-6,83 (1H, m), 5,77-5,76 (1H, m), 3,14-3,12 (2H, m), 3,01-2,95 (1H, m), 2,57-2,44 (2H, m) y 2,24-2,14 (1H, m).

Etapla (2)

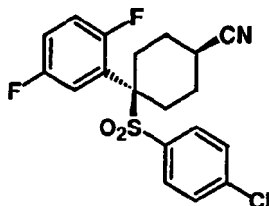
15 El triflato de la etapa (1) (260 mg, 0,6 mmol), carbonato de cesio (357 mg, 1,2 mmol) y ácido fenil borónico (94 mg, 0,76 mmol) se disolvieron en dimetoxietano/agua [9:1] (20 ml). El matraz se desgasificó, después se añadió *tetraquistrifenilfosfina* paladio (25 mg), la mezcla se calentó a la temperatura de reflujo durante 4 h y después se enfrió a ta. La solución se filtró a través de Celite™ y se diluyó con agua (20 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite

20 transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, dando el producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃) 7,44-7,38 (4H, m), 7,25-7,17 (5H, m), 7,13-7,07 (1H, m), 7,01-6,96 (2H, m), 6,86-6,79 (1H, m), 6,09-6,07 (1H, m), 3,16-3,14 (2H, m), 3,07-3,02 (1H, m), 2,73-2,67 (1H, m), 2,49-2,45 (1H, m) y 2,28-2,25 (1H, m).

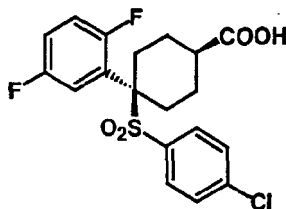
Ejemplo 125

25 El alqueno del Ejemplo 124 (60 mg, 0,13 mmol) se disolvió en etanol (5 ml). El matraz se desgasificó, después se añadió paladio al 5% sobre carbono (5 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 45 min. La solución se filtró a través de Celite™ y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por tlc preparativa eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. Después, el aceite obtenido se purificó adicionalmente por

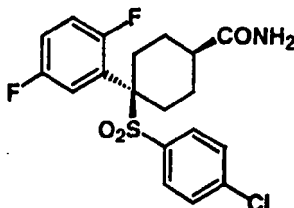
30 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexano, dando el isómero *cis*; RMN ¹H (CDCl₃) 7,38 (4H, s), 7,25-7,00 (7H, m), 6,91-6,84 (1H, m), 3,08-3,06 (1H, m), 2,75-2,69 (2H, m), 2,38-2,31 (2H, m), 2,04-2,00 (2H, m) y 1,44-1,38 (2H, m); y el isómero *trans* RMN ¹H (CDCl₃) 7,42-7,37 (8H, m), 7,34-7,00 (3H, m), 6,91-6,83 (1H, m), 2,87-2,75 (3H, m), 2,49-2,40 (1H, m), 2,37-2,26 (2H, m) y 1,90-1,80 (1H, m).

Ejemplo 126

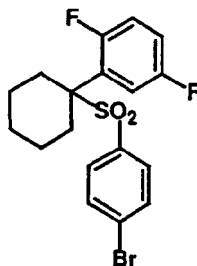
El mesilato *trans* del Ejemplo 37 (103 mg, 0,22 mmol) se disolvió en tolueno (20 ml), se añadió a una muestra destilada azeotrópicamente previamente de cianuro de tetrabutilamonio (354 mg, 1,32 mmol), la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h y se enfrió a ta. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexanos, dando el cianuro. RMN ¹H (CDCl₃) 7,42-7,36 (4H, s), 7,10-7,05 (2H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 2,88-2,86 (1H, m), 2,76-2,72 (2H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 2,12-2,07 (1H, m) y 1,56-1,49 (1H, m).

Ejemplo 127

El cianuro del Ejemplo 126 (143 mg, 0,36 mmol) se disolvió/suspendió en una mezcla de ácido acético glacial (10 ml) y HCl conc. (6 ml) y se calentó a 110 °C durante 15 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Este residuo en bruto (153 mg) se purificó por tlc preparativa (metanol al 5% en diclorometano/ácido acético al 1%). RMN ¹H (CDCl₃) 7,38-7,35 (4H, s), 7,08-7,06 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 2,38-2,33 (3H, m), y 1,75-1,49 (4H, m).

Ejemplo 128

El cianuro del Ejemplo 126 (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4,5 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a 20 °C. La mezcla se trató con peróxido de hidrógeno (20 ml, 0,6 mmol) y después con hidróxido de litio (6 mg, 0,25 mmol) durante 2 horas. Se añadió peróxido de hidrógeno (20 ml, 0,6 mmol) y después hidróxido de litio (6 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 72 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (x 2) y bisulfito sódico sat., se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. Este residuo en bruto (51 mg) se purificó por tlc preparativa (acetato de etilo al 20% en hexanos) RMN ¹H (CDCl₃) 7,37 (4H, s), 7,10-7,02 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 5,57 (2H, s a), 2,54-2,48 (3H, m), 2,43-2,39 (1H, m), 2,19-2,15 (2H, m) y 1,62-1,50 (3H, m).

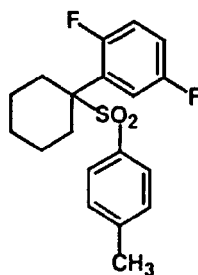
Ejemplo 129**Etapas (1)**

Se disolvieron 1-trifluorometilsulfonilciclohex-1-eno (3 g, 13 mmol), carbonato de cesio (8,4 g, 26 mmol) y ácido 2,5-difluorofenil borónico (2,88 g, 18 mmol) en dimetoxietano/agua [9:1] (200 ml). El matraz se desgasificó y después se añadió *tetraquistrifenilfosfina* paladio (125 mg), la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h y después se enfrió a t.a. La solución se filtró a través de Celite™, se diluyó con agua (20 ml) y la solución se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos, dando 1-(2,5-difluorofenil)ciclohex-1-eno. RMN ¹H (CDCl₃) 6,97-6,73 (3H, m), 5,97-5,96 (1H, m), 2,35-2,31 (2H, m), 2,23-2,14 (2H, m) and 1,79-1,68 (1H, m).

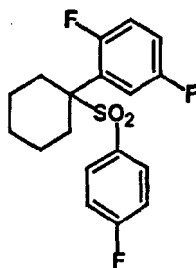
Etapas (2)

El estireno de la Etapa (1) (100 mg, 0,5 mmol) y 4-bromotiofenol (96 mg 0,5 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y después se añadió ácido perclórico acuoso al 70% (15 ml). La mezcla se agitó a ta durante 24 h y después se trató con ácido m-cloroperoxibenzoico en diclorometano (10 ml) con agitación a ta durante 6 h más. La mezcla se diluyó con hidróxido sódico 2 N (2 ml) y se separó en un cartucho Varian Bond Elut™. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 2-5% en hexanos, dando la sulfona. RMN ¹H (CDCl₃) 7,53 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08-7,03 (2H, m), 6,84-6,80 (1H, m), 2,82-2,63 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,82-1,78 (2H, m) 1,64-1,54 (1H, m) y 1,40-1,18 (3H, m).

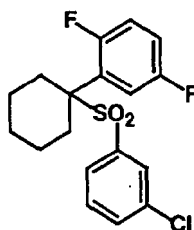
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 129, usando el tiofenol apropiado en la Etapa (2), se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 130-132:

Ejemplo 130

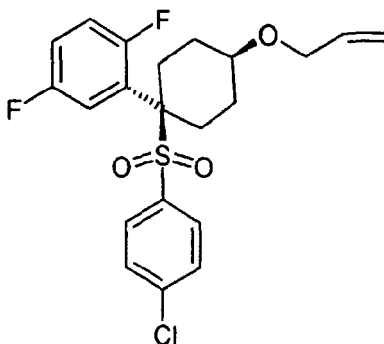
RMN ¹H (CDCl₃) 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03-6,97 (2H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 2,85-2,65 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,10-2,03 (2H, m), 1,81-1,75 (2H, m) 1,61-1,57 (1H, m) y 1,35-1,13 (3H, m).

Ejemplo 131

RMN ^1H (CDCl_3) 7,44-7,40 (1H, m), 7,10-7,00 (4H, m), 6,86-6,80 (1H, m), 2,82-2,61 (2H, m), 2,12-2,07 (2H, m), 1,82-1,78 (2H, m) 1,62-1,54 (1H, m) y 1,45-1,15 (3H, m).

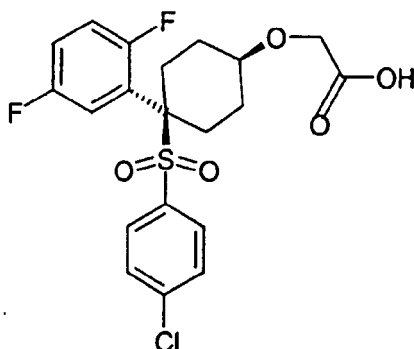
5 **Ejemplo 132**

RMN ^1H (CDCl_3) 7,58-7,54 (1H, m), 7,34-7,33 (3H, m), 7,10-7,03 (2H, m), 6,98-6,81 (1H, m), 2,82-2,61 (2H, m), 2,18-2,07 (2H, m), 1,85-1,79 (2H, m) 1,63-1,58 (1H, m) y 1,40-1,17 (3H, m).

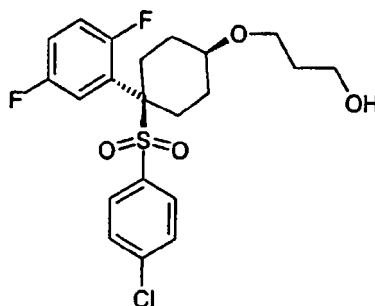
Ejemplo 133

10 Al alcohol *cis* del Ejemplo 22 (1,8 g, 4,7 mmol) en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron hidruro sódico (dispersión al 60%, 740 mg, 18,6 mmol) y t -butoxido potásico (1 M en una solución THF, 0,47 ml, 0,47 mmol). Se añadió bromuro de alilo (1,2 ml, 14,1 mmol), la reacción se calentó a 60 °C durante 18 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4),

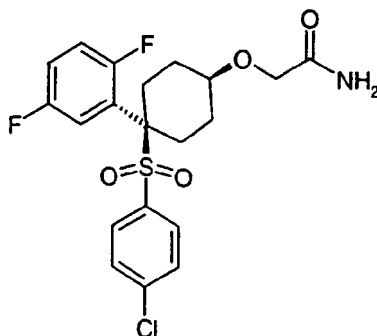
15 se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 de i hexano/acetato de etilo), dando un semisólido de color amarillo claro (1,0 g). RMN ^1H (CDCl_3) 1,24-1,32 (2H, m), 1,97 (1H, s), 2,03 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,51 (4H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,47 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 3,94 (1H, t, $J = 1,6$ Hz), 3,96 (1H, t, $J = 1,4$ Hz), 5,17- 5,27 (2H, m), 5,86-5,96 (1H, m), 6,83-6,90 (1H, m), 7,02-7,14 (2H, m), 7,38 (4H, s).

Ejemplo 134

El éter alílico (200 mg, 0,47 mmol) del ejemplo 133 se disolvió en tetracloruro de carbono (10 ml), agua (1 ml) y acetonitrilo (1 ml). La solución se agitó vigorosamente y se añadieron metaperyodato sódico (402 mg, 1,88 mmol) y tricloruro de rutenio hidrato (2 mg). Después de 2 h, la reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo), dando un sólido de color blanco (80 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 2,04 (5H, a), 2,30-2,59 (4H, m), 3,63-3,67 (1H, a), 4,05 (2H, a), 6,79 (1H, a), 6,99 (2H, a), 7,29 (4H, a).

Ejemplo 135

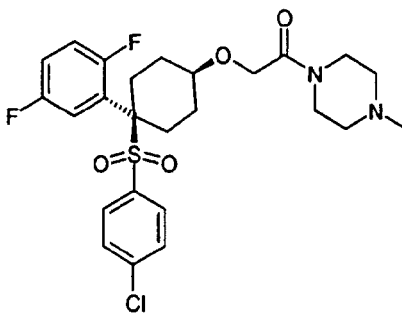
El éter alílico (120 mg, 0,28 mmol) del Ejemplo 133 se disolvió en THF seco (5 ml). A la solución en una atmósfera de nitrógeno y enfriada a 0 °C se le añadió una solución de borano-THF (1 M, 0,56 ml, 0,56 mmol), mediante una jeringa, durante 5 minutos. La reacción se agitó a esta temperatura durante 4 h y después se añadió agua (0,5 ml) seguido de hidróxido sódico ac. (2 M, 0,5 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,4 ml). La reacción se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto purificado por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo), dando un aceite incoloro (80 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,81-1,88 (2H, m), 1,98 (1H, s), 2,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 2,07 (1H, s), 2,46 (5H, dd, J = 0,7, 0,7 Hz), 3,44 (1H, t, J = 2,8 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,78 (2H, s), 6,83-6,90 (1H, m), 7,02-7,13 (2H, m), 7,38 (4H, s).

Ejemplo 136**Etapla (1)**

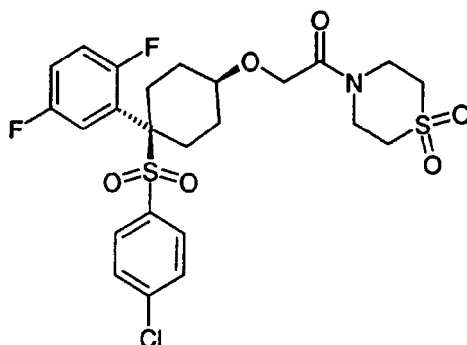
- 5 El ácido del Ejemplo 134 (560 mg, 1,2 mmol) se disolvió en acetato de etilo (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió pentafluorofenol (330 mg, 1,8 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, se añadió dicitlohexilcarbodiimida (370 mg, 1,8 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite™, el filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 de hexano/acetato de etilo), dando el pentafluorofenol éster en forma de un sólido de color blanco (760 mg).

Etapla (2)

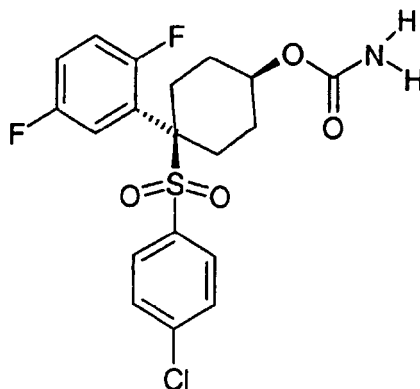
- 10 A este éster (115 mg, 0,18 mmol) se le añadió una solución 2 M de amoniaco en metanol (3 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo a 9:1 de acetato de etilo/metanol), dando un sólido de color blanco (54 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,32-1,40 (2H, m), 2,04 (2H, a), 2,51-2,54 (4H, m), 3,54 (1H, t, J = 2,8 Hz), 3,95 (2H, s), 5,45-5,54 (1H, a), 6,50-6,59 (1H, a), 6,83-6,90 (1H, m), 7,03-7,14 (2H, m), 7,36-7,40 (4H, m)

15 **Ejemplo 137**

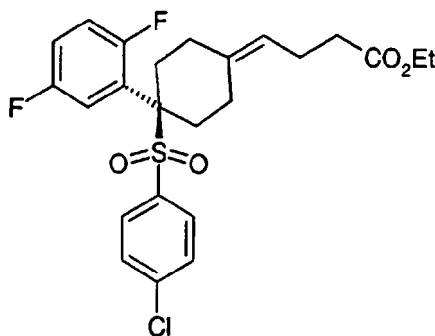
- 20 Al pentafluorofenol éster preparado en el Ejemplo 136 (125 mg, 0,2 mmol) disuelto en DCM (3 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió N-metil piperazina (70 µl, 0,8 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico ac., agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo a 9:1 de acetato de etilo/metanol + trietilamina al 2%), dando un sólido vítreo incoloro (50 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,34 (2H, m), 2,02 (4H, m), 2,34 (2H, m), 2,40-2,55 (8H, m), 3,55 (1H, t, J = 2,8 Hz), 3,63 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,14 (3H, s), 6,82-6,89 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,36 (4H, d, J = 4,6 Hz).

Ejemplo 138

Se preparó como en el Ejemplo 137, usando clorhidrato de tiomorfolina sulfona (120 mg, 0,7 mmol) y trietilamina (0,1 ml) en lugar de N-metilpiperazina, dando un sólido de color blanco (50 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,31-1,39 (2H, m), 2,00 (1H, s), 2,05 (1H, s), 2,38-2,45 (3H, m), 2,51-2,65 (1H, m), 3,09 (2H, d, J = 1,1 Hz), 3,22 (2H, s), 3,58 (1H, t, J = 2,5 Hz), 4,13 (4H, d, J = 3,2 Hz), 4,18 (2H, s), 6,82-6,89 (1H, m), 7,03-7,12 (2H, m), 7,34 (3H, d, J = 14,7 Hz), 7,39 (1H, s).

Ejemplo 139

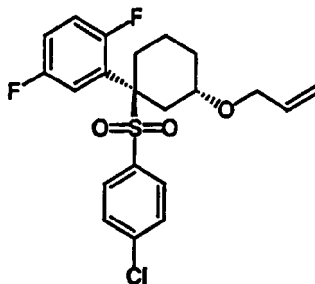
Al alcohol preparado en el Ejemplo 22b (150 mg, 0,39 mmol) en THF seco (5 ml) enfriado a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió isocianato de clorosulfonilo (50 µl, 0,54 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se añadió gota a gota metabisulfito sódico (220 mg, 1,17 mmol) en agua (2 ml) durante 5 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El carbamato se aisló por trituración con éter, dando un sólido de color blanco (40 mg). EM (EI+) 427 (M-2H)

Ejemplo 140

A bromuro de 3-(etoxicarbonil)propiltrifenilfosfonio (238 mg, 0,52 mmol) en tolueno seco (5 ml) y en una atmósfera

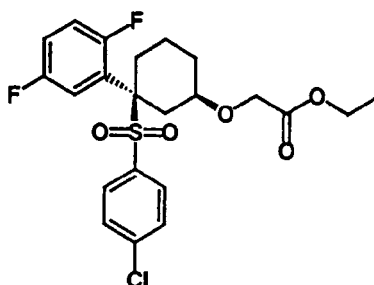
de nitrógeno se le añadió gota a gota hexametildisilazida potásica (0,5 M en tolueno, 1,2 ml). Se le añadió cetona del Ejemplo 2 (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno seco (3 ml), la reacción se agitó a 100 °C durante 5 h, se enfrió, se diluyó con agua y la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2:1 de hexano/acetato de etilo), dando una espuma de color blanco (70 mg). RMN^1H (CDCl_3) 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,64-1,71 (2H, m), 1,93-2,38 (5H, m), 2,70-2,80 (4H, m), 4,13 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 5,12 (1H, s), 6,83-6,91 (1H, m), 7,02-7,16 (3H, m), 7,37 (4H, s).

Ejemplo 141

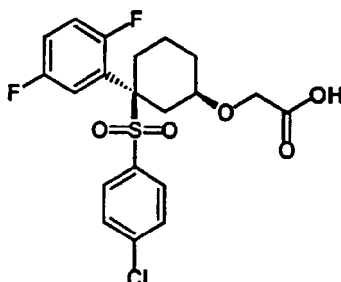


El *trans*-3-alcohol del Ejemplo 99 (40,0 mg, 0,104 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se trató con bromuro de alilo (26,4 μl , 0,312 mmol) seguido de hidruro sódico (6,2 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,156 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadieron más porciones de bromuro de alilo (26,4 μl , 0,312 mmol) e hidruro sódico (6,2 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,156 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó. Después de 4 horas, la reacción se interrumpió con agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 150 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron al vacío, dando un producto en bruto (45 mg). Este material se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, dando el producto (25 mg, 56%). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,53-1,81 (3H, m), 2,29-2,35 (1H, m), 2,45 (2H, d, $J = 13,8$ Hz), 2,95-3,00 (1H, a), 3,80-3,82 (2H, m), 3,91-3,92 (2H, m), 4,89-4,98 (2H, m), 5,58-5,68 (1H, m), 6,74-6,80 (1H, m), 6,93-7,02 (2H, m), 7,29-7,38 (4H, m).

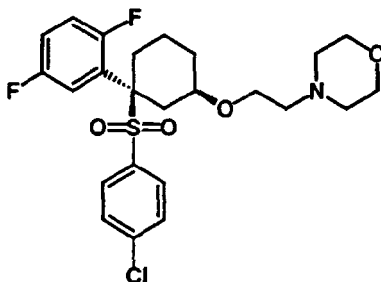
Ejemplo 142



El *cis*-3-alcohol del Ejemplo 93 (87,0 mg, 0,226 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (27,1 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,678 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml). Se añadió bromoacetato de etilo (75,2 μl , 0,678 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió una porción más de bromoacetato de etilo (75,2 μl , 0,678 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más y después se calentó a 90 °C durante 3,5 horas. Después, la reacción se enfrió, se añadieron más porciones de hidruro sódico (27,1 mg, 60% p/p en aceite mineral, 0,678 mmol) y bromoacetato de etilo (75,2 μl , 0,678 mmol) y se calentó de nuevo a 90 °C. Después de 4 horas a esta temperatura, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 250 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando un producto en bruto (263 mg). El material en bruto se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, dando un producto impuro (32 mg) que se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos seguido de una segunda t.l.c. preparativa, eluyendo con diclorometano al 100%, dando el producto (7 mg, 7%). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,22-1,38 (3H, m), 1,89-1,94 (1H, m), 2,00-2,05 (3H, a), 2,60-3,15 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,16-4,26 (4H, m), 6,84-6,95 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,39 (4H, s).

Ejemplo 143

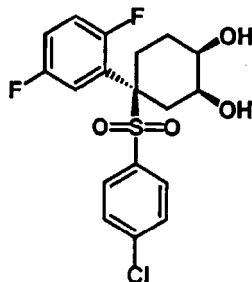
El *cis*-éter alílico del Ejemplo 101 (50,0 mg, 0,108 mmol) en tetracloruro de carbono (0,2 ml), agua (0,3 ml) y acetonitrilo (0,2 ml) se trató con (meta)periyodato sódico (95,0 mg, 0,444 mmol) seguido de cloruro de rutenio (III) hidrato (2,2% en mol, 0,5 mg, 2,38 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió diclorometano (2 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando un residuo de color pardo (44 mg). Este residuo se diluyó en éter dietílico (10 ml), se filtró a través de una capa de Celite™ y después se concentró al vacío, dando un producto en bruto (34 mg). Este material se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con metanol al 5%, ácido acético al 1% en diclorometano, dando el producto (27 mg, 56%). RMN ¹H (400 MHz (CD₃)₂SO), 0,99-1,23 (2H, a), 1,70-1,86 (2H, a), 1,87-1,99 (1H, a), 2,55-3,05 (2H, a), 3,09-3,22 (1H, a), 3,24-3,40 (2H, a), 3,85-4,05 (1H, a), 7,10-7,20 (2H, a), 7,25-7,35 (1H, a), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,10-12,80 (1H, a).

Ejemplo 144

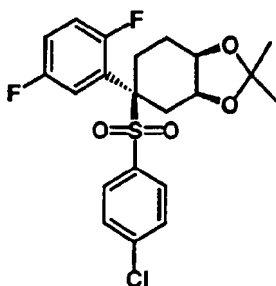
El *cis*-éter alílico del Ejemplo 101 (100 mg, 0,235 mmol) en diclorometano/metanol (1:1, 10 ml) se enfrió a -78 °C. El matraz se purgó con oxígeno, después con ozono hasta que se saturó, después con oxígeno de nuevo y finalmente con nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió sulfuro de dimetilo (159 µl, 2,35 mmol). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 16 horas más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 40 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando el derivado de ciclohexiloxiacetaldehído (102 mg, >99%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,16-1,25 (1H, a), 1,32-1,40 (1H, a), 1,90-1,96 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, a), 2,30-3,00 (2H, a), 3,18-3,23 (1H, m), 4,09 (2H, s), 6,84-6,91 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,36-7,41 (4H, m), 9,68 (1H, s).

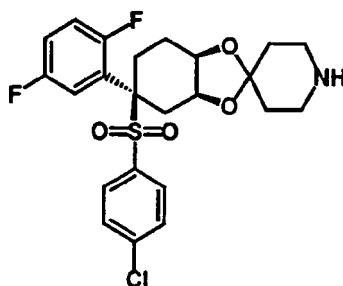
Después, se trató aldehído (102 mg, 0,238 mmol) en dicloroetano (10 ml) con morfolina (22,9 µl, 0,262 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se trató con triacetoxiborohidruro sódico (202 mg, 0,852 mmol) y ácido acético glacial (1 ml). Después de 1,5 horas más a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y carbonato ácido sódico (ac. sat., 5 ml). La fase orgánica se separó en un cartucho Varian Bond Elut™ y se purificó en un cartucho SCX Varian Bond Elut™. El disolvente se retiró al vacío, dando el producto (80 mg, 67%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,15-1,32 (2H, m), 1,87-1,99 (4H, m), 2,47-2,49 (4H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,60-3,00 (2H, a), 3,08-3,16 (1H, a), 3,56-3,63 (2H, m), 3,70 (4H, t, J = 4,6 Hz), 6,84-6,90 (1H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,36-7,41 (4H, m); ms. (EN⁺), 500 (M⁺+1), 324 (M+175), 193 (M+306).

Ejemplo 145

El ciclohexeno del Ejemplo 34 (493 mg, 1,34 mmol) y N-óxido de N-metilmorfolina (204 mg, 1,74 mmol) en tetrahidrofurano/agua (3:1, 8 ml) se agitaron durante la adición de tetraóxido de osmio (107 μ l, 2,5% en peso en ^tBuOH, 0,342 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después se añadió una porción más de tetraóxido de osmio (107 μ l, 2,5% en peso en ^tBuOH, 0,342 mmol) y la agitación continuó durante 5 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con sulfito ácido sódico (sat., ac., 15 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando el producto (88:12 de *cis:trans*) (509 mg, 94%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), 1,31-1,39 (1H, m), 1,92 (1H, cd, J = 14,6 Hz y J = 3,1 Hz), 2,40-2,62 (4H, a), 3,33-3,38 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,97-7,10 (1H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 146

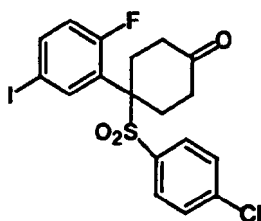
La mezcla de dioles del Ejemplo 145 (100 mg, 0,249 mmol) en acetona (3 ml) se trató con ácido para-toluenosulfónico monohidrato (30,0 mg, 0,158 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió una porción más de ácido para-toluenosulfónico monohidrato (50,0 mg, 0,263 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, después la agitación continuó a temperatura ambiente durante 24 horas más. Después, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y carbonato ácido sódico (ac. sat., 10 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Después, los productos orgánicos se combinaron se lavaron con salmuera (sat., 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando un producto en bruto (77 mg). Este material se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos seguido de purificación adicional por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, dando el producto (7,7 mg, 7%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), 1,31 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,59-1,66 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,26-2,32 (1H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,54-2,58 (1H, a), 2,81-2,86 (1H, a), 3,95-4,03 (2H, m), 6,83-6,89 (1H, m), 7,03-7,11 (2H, m), 7,36-7,41 (4H, m).

Ejemplo 147

La mezcla de dioles del Ejemplo 145 (100 mg, 0,249 mmol) en tolueno (3 ml) se trató con N-Fmoc-4-piperidona (240 mg, 0,747 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (10 mg). Esta mezcla se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark. Después de 3 horas, el disolvente se retiró al vacío, dando un producto en bruto (420 mg). Este material se cromatografió sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos, dando acetal protegido (148 mg, 84%).

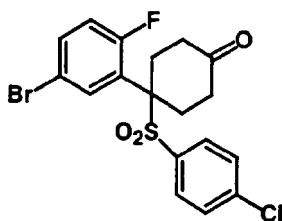
Este material se trató con dietilamina al 20% en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se retiró al vacío, dando el producto en bruto (343 mg). Este material se cromatografió sobre sílice, eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco (90:8:1), dando un material que se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol/amoniaco (90:8:1) dando un producto (40 mg, 39%). RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 1,58-1,70 (3H, a), 1,83-1,88 (2H, m), 2,17 (1H, dt, $J = 10,2$ Hz y $J = 2,0$ Hz), 2,31-2,58 (3H, a), 2,84-3,02 (3H, m), 3,00 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,97-4,03 (2H, m), 6,81-6,88 (1H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,34-7,40 (4H, m).

Ejemplo 148



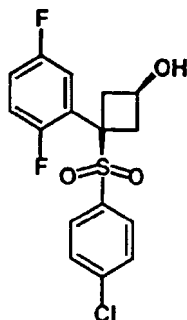
Se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2. La sulfona usada para el procedimiento del Ejemplo 1 se obtuvo de la misma manera que el Intermedio 1, usando bromuro de 2-fluoro-5-yodobencilo en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 2,18 (2H, dt, $J = 5,5, 16,4$ Hz), 2,52-2,59 (4H, m), 2,97-3,06 (2H, m), 6,76 (1H, dd, $J = 8,6, 12,7$ Hz), 7,36-7,44 (4H, m), 7,56 (1H, dd, $J = 2,1, 7,5$ Hz), 7,69-7,73 (1H, m).

Ejemplo 149

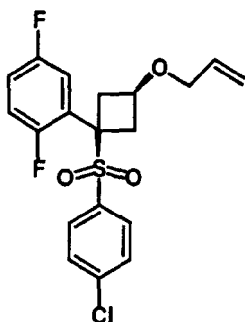


Se preparó por los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2. La sulfona usada para el procedimiento del Ejemplo 1 se obtuvo de la misma manera que el Intermedio 1, usando bromuro de 2-fluoro-5-bromobencilo en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 2,19 (2H, dt, $J = 5,2, 16,3$ Hz), 2,53-2,59 (4H, m), 2,98-3,06 (2H, m), 6,88 (1H, dd, $J = 8,7, 12,5$ Hz), 7,37-7,55 (6H, m).

Ejemplo 150

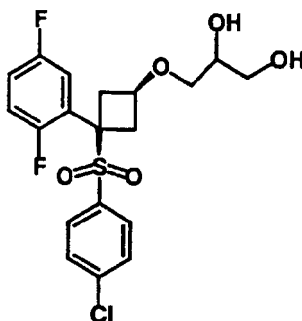


- 5 Una solución del Intermedio 1 (10 g) en THF (100 ml) se enfrió a -30 °C y se trató lentamente con n-BuLi (1,6 M en hexano, 22 ml). La reacción se agitó durante 30 min, después se trató con epiclorhidrina, se calentó a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó y se repartió entre agua/EtOAc. La fase acuosa se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el alcohol (5 g, 42%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) 7,41-7,35 (4H, m), 7,04-6,97 (1H, m), 6,85-6,76 (2H, m), 4,34-4,24 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,13-3,11 (4H, m).

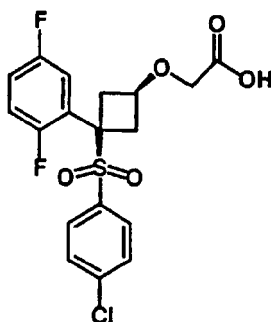
Ejemplo 151

- 10 Una solución del alcohol del Ejemplo 150 (3 g) en DMF (20 ml) se trató con hidruro sódico (1,5 equiv.) y bromuro de alilo (2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1 N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el éter alílico (3 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,39-7,34 (4H, m), 7,04-6,99 (1H, m), 6,95-6,91 (1H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 5,94-5,85 (1H, m), 5,29-5,17 (2H, m), 3,94-3,84 (3H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 3,00-2,95 (2H, m).

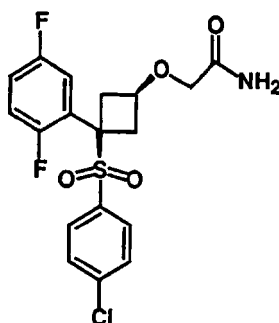
- 15 **Ejemplo 152**



- 20 Una solución del éter alílico del Ejemplo 151 (2 g) se disolvió en ^tBuOH (20 ml), THF (20 ml) y agua (1 ml), se trató con N-óxido de N-metilmorfolina (3 equiv.) y OsO₄ (solución al 2,5% en peso en ^tBuOH, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con sulfito sódico (3 equiv.), se agitó durante 10 min y después se diluyó con agua/EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el diol (2,1 g, 97%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) 7,37 (4H, s), 7,05-6,98 (1H, m), 6,93-6,88 (1H, m), 6,83-6,77 (1H, m), 3,99-3,87 (2H, m), 3,79-3,64 (2H, m), 3,53-3,44 (2H, m), 3,25-3,19 (2H, m), 3,03-2,97 (2H, m), 2,83 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,09 (1H, t, J = 6,1 Hz).

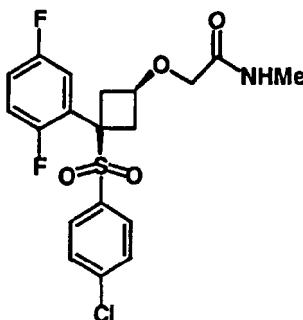
Ejemplo 153

Una solución del diol del Ejemplo 152 (2 g) se disolvió en metanol (20 ml) y agua (20 ml), se trató con peryodato sódico (3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter y agua. La fase orgánica se lavó, se secó, se filtró y se evaporó al vacío, dando el aldehído correspondiente. Este compuesto se disolvió en ^tBuOH (20 ml) y agua (6 ml), se trató con NaClO₂ (3 equiv.) y NaH₂PO₄·2H₂O (1,05 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N, acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el ácido en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 81%). RMN ¹H (360 MHz, DMSO) 12,8 (1H, s a), 7,62-7,60 (2H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,32-7,03 (3H, m), 3,99 (2H, s), 3,92 (1H, ct, J = 7,4 Hz), 3,07-2,96 (4H, m).

Ejemplo 154

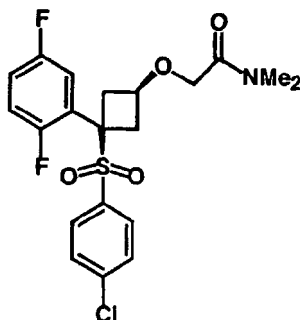
Una solución del ácido del Ejemplo 153 (0,8 g) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se trató con C₆F₅OH (1,5 equiv.) y DCC (1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó al vacío y se usó sin purificación adicional.

Una solución del éster activo resultante (aprox. 0,64 mmol) en DCM (3,33 ml) se trató con gas amoníaco y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna, dando la amida (120 mg, 45%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,30-6,99 (5H, m), 3,95-3,88 (1H, m), 3,76 (2H, s), 3,09-2,93 (4H, m).

Ejemplo 155

Se preparó con un rendimiento del 47% mediante un procedimiento análogo al Ejemplo 154. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) 7,70 (1H, d a), 7,63-7,61 (2H, m), 7,41-7,40 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 7,07-7,02 (1H, m), 3,95-3,85 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,04-3,01 (4H, m), 2,61 (3H, d, $J = 4,8$ Hz).

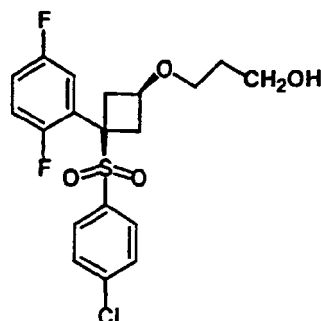
Ejemplo 156



5

Se preparó con un rendimiento del 35% en un procedimiento análogo al Ejemplo 154. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) 7,63-7,61 (2H, m), 7,42-7,40 (2H, m), 7,33-7,25 (1H, m), 7,17-7,01 (2H, m), 4,10 (2H, s), 3,95-3,85 (1H, m), 3,08-2,94 (4H, m), 2,88 (3H, s), 2,79 (3H, s).

Ejemplo 157

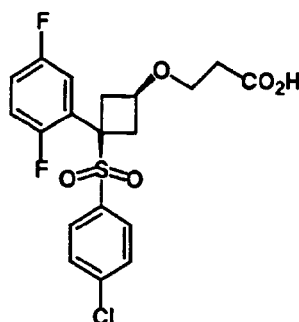


10

Una solución del éter alílico del Ejemplo 151 (0,6 g) en THF (15 ml) se enfrió a -10 °C y se trató con una solución de borano en THF (1,0 M, 1,5 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se enfrió de nuevo a -10 °C y se trató con NaOH 4 N y H_2O_2 . La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el alcohol (350 mg, 56%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 7,37 (4H, s), 7,05-6,98 (1H, m), 6,94-6,89 (1H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 3,91-3,78 (3H, m), 3,54 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,22-3,17 (2H, m), 2,99-2,96 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 1,84 (2H, ct, $J = 5,8$ Hz).

15

Ejemplo 158

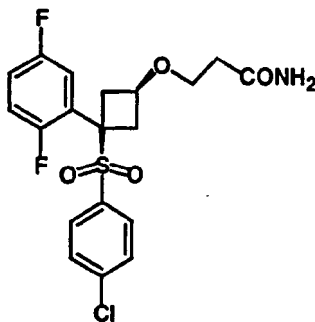


Una solución del alcohol del Ejemplo 157 (330 mg) se disolvió en CCl_4 (2 ml), MeCN (2 ml), agua (3 ml) y se trató con $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 mg) y peryodato sódico (800 mg) y se agitó vigorosamente durante 1 h. La mezcla de reacción se

20

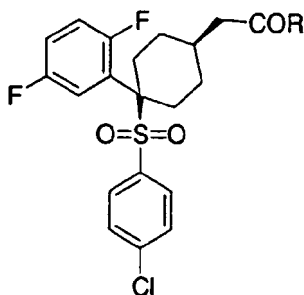
diluyó con DCM, la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el ácido en forma de un sólido (100 mg, 29%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,37 (4H, s), 7,04-6,99 (1H, m), 6,94-6,90 (1H, m), 6,84-6,78 (1H, m), 3,89 (1H, ct, $J = 7,4$ Hz), 3,67-3,64 (2H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 3,01-2,96 (2H, m), 2,66-2,63 (2H, m).

5 **Ejemplo 159**



Una solución del ácido del Ejemplo 158 se convirtió en la amida correspondiente con un rendimiento del 81% usando las condiciones descritas en el Ejemplo 154. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 7,38 (4H, s), 7,05-6,99 (1H, m), 6,93-6,88 (1H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 6,42 (1H, s a), 5,39 (1H, s a), 3,95 (1H, ct, $J = 7,4$ Hz), 3,65-3,62 (2H, m), 3,27-3,20 (2H, m), 3,05-2,99 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 5,6$ Hz).

Ejemplos 160-177

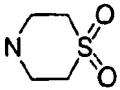


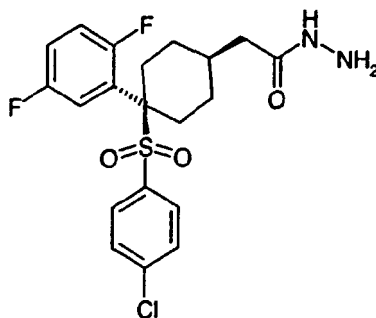
Estos Ejemplos se prepararon mediante el siguiente procedimiento, usando la base libre de amina o la sal amina apropiada con neutralización previa.

15 A una suspensión de ácido *cis* 4-(4-clorobencenosulfonil)-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanoacético (Ejemplo 50, 0,15 g, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,57 mmol) y dimetilformamida (1 gota). Después de 30 minutos, la solución se evaporó hasta un pequeño volumen y a una solución del residuo en diclorometano (5 ml) se le añadió la amina deseada (1,75 mmol). Después de agitar la solución durante 20 minutos, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con concentraciones en aumento de acetato de etilo en isohexano (25%, 50%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, dando el producto amida. La purificación cromatográfica se realizó sobre gel de sílice usando concentraciones apropiadas de acetato de etilo en isohexano, acetato de etilo o metanol en acetato de etilo, cuando fue apropiado.

Ejemplo N°	R	EM m/z (M+H)	p.f.
160	NH-ciclobutilo	482,484	192-193 °C
161	NH ₂	428,430	187-189 °C
162	NHMe	442,444	200-201 °C
163	NHEt	456,458	146-147 °C
164	NH ⁿ Pr	470,472	150-151 °C

(continuación)

Ejemplo N°	R	EM m/z (M+H)	p.f.
165	NH ^t Pr	470,472	124-125 °C
166	NMe ₂	456,458	
167	NHCH ₂ CH ₂ Ph	532,534	
168	NHCH ₂ CF ₃	510,512	
169		546,548	
170	NHCH ₂ -ciclopropilo	482,484	187-188 °C
171	NH-ciclopentilo	496,498	182-183 °C
172	NH-ciclopropilo	468,470	145-147 °C
173	NH ⁿ Bu	484,486	aceite
174	NH ^t Bu	484,486	102-110 °C
175	NHCH(Et) ₂	498,500	89-92 °C
176	NH-alilo	468,470	132-134 °C
177	NHNH ^t Bu	499,501	

Ejemplo 178

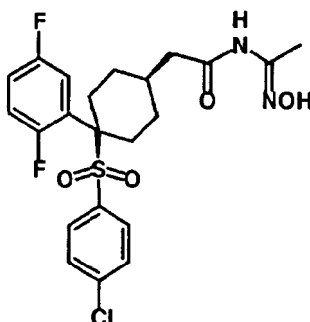
5 Etapa (1)

A una solución del ácido del Ejemplo 50 (1 g) en DCM (50 ml) y acetato de etilo (30 ml) se le añadieron pentafluorofenol (1,5 equiv.) y DCC (1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se recogió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío, produciendo el pentafluorofenol éster de suficiente pureza para su uso en reacciones posteriores sin purificación adicional.

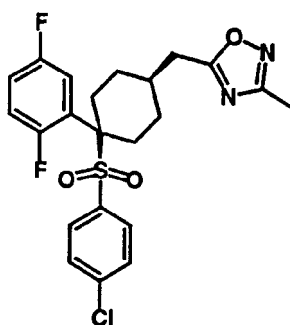
10 Etapa (2)

Al éster activo preparado en la Etapa (1) (200 mg, 0,33 mmol) disuelto en THF seco (3 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió hidrazina (solución 1 M en THF, 1,3 ml, 1,32 mmol). Después de 3 h, la reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (x 3), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de ^hhexano/acetato de etilo a acetato de etilo + trietilamina al 3%), dando un sólido de color blanco (50 mg). EM (EI+) 444 (MH+)

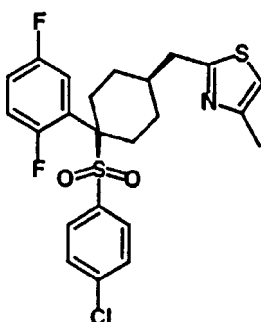
15

Ejemplo 179

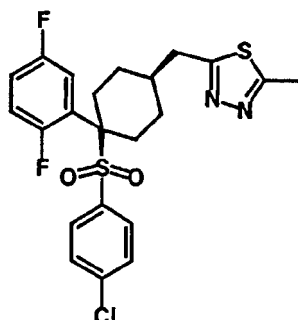
- 5 Una solución del éster activo de la etapa (1) del Ejemplo 178 en DMF se trató con acetamidoxima a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 100%). EM MH+ 485 (487).

Ejemplo 180

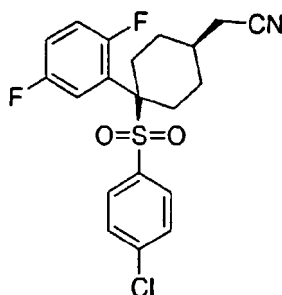
- 10 Una solución de la oxima del Ejemplo 179 (100 mg) en THF (5 ml) se trató con una solución de terc-butoxido potásico (3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó, se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el producto deseado (65 mg, 62%) en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 467 (469).

Ejemplo 181

- 15 Una solución de la amida del Ejemplo 161 (100 mg) se disolvió en dioxano y se trató con reactivo de Lawesson y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio la tioamida (50 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco. Una solución de la tioamida anterior (40 mg) en etanol (2 ml) se trató con cloroacetona (1,3 equiv.) y se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. La tritución en hexano-acetato de etilo dio el producto deseado (26 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 482(484).
- 20

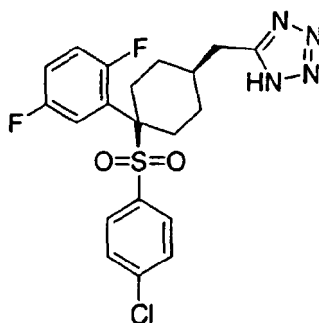
Ejemplo 182

5 Una solución del éster activo del Ejemplo 178 etapa (1) en DMF se trató con hidrazida acética y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter, el precipitado se recogió por filtración y se lavó varias veces con éter, dando el intermedio diacil hidrazida en forma de un sólido de color blanco. Una solución del compuesto anterior (100 mg) en dioxano se trató con reactivo de Lawesson (2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el producto deseado (55 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 483(485).

Ejemplo 183

10 A una solución de la amida *cis* del Ejemplo 128 (46 mg) y piridina (0,053 ml) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,056 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas cuando se añadieron HCl 0,5 M (acuoso) y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se evaporó hasta un pequeño volumen y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo (5:1), dando el

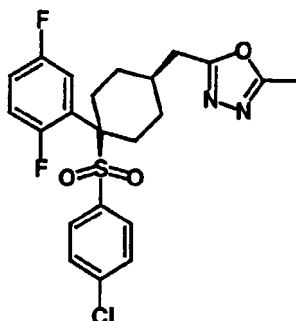
15 producto deseado en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,70 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,03-2,10 (1H, m), 2,42-2,45 (4H, m), 2,51 (2H, d J 8,0 Hz), 6,8 (1H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,30 (2H, d J 8,6 Hz), 7,36 (2H, d J 8,7 Hz).

Ejemplo 184

20 A una solución del nitrilo del Ejemplo 183 (0,43 g) en dimetilformamida (0,5 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0,15 g) y azida sódica (0,15 g) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 12 h. Se añadieron HCl 0,2 M (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), la fase orgánica se lavó con agua (5 veces) y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo, metanol al 5% en acetato

de etilo), dando el producto deseado EM m/z 451 (M-H)

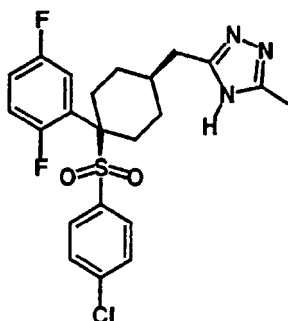
Ejemplo 185



5 El nitrilo del Ejemplo 183 (300 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y éter (20 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con gas HCl durante 10 minutos. El recipiente de reacción se detuvo y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, dando la sal clorhidrato de imidato éter (350 mg, aprox. al 100%) en forma de un sólido de color blanco.

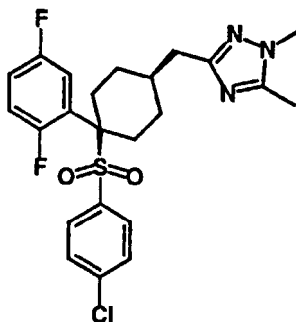
10 Una solución de la sal clorhidrato imidato éter anterior (100 mg) en metanol (10 ml) se trató con acético hidrazida (1,5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se recogió en Dowtherm A, se trató con cloruro de amonio (100 mg) y se calentó a 190 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó por cromatografía en columna, dando el producto deseado (24 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 467(469).

Ejemplo 186

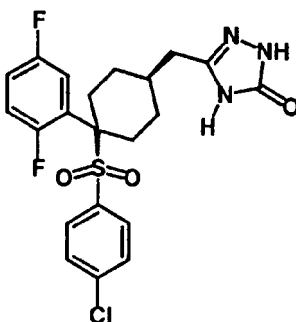


15 Una suspensión de la hidrazida del Ejemplo 178 (160 mg) en metanol (10 ml) se trató con una solución de acetamidina (2 equiv.) en etanol (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se disolvió en N-metilpirrolidinona (2 ml) y xileno (30 ml) y se calentó a reflujo durante una noche con la retirada por destilación azeotrópica de agua. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se disolvió en acetato de etilo y se lavó (tres veces) con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna dio el producto deseado (137 mg, 76%) en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 466(468).

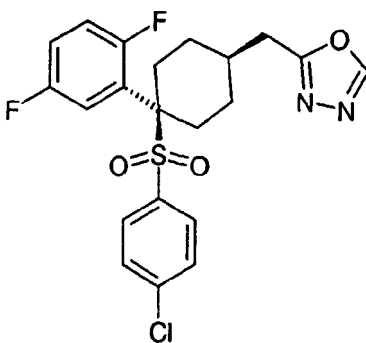
20

Ejemplo 187

- 5 Una solución del triazol del Ejemplo 186 (50 mg) en DMF (1 ml) se trató con hidruro sódico (1,1 equiv.) y, después de 5 minutos, con yoduro de metilo (1,5 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna dio el producto deseado (33 mg, 64%) en forma de una espuma de color blanco. La RMN ^1H indicó que este compuesto era una mezcla de los regioisómeros N1/N2 metilados. EM MH+ 480 (482).

Ejemplo 188

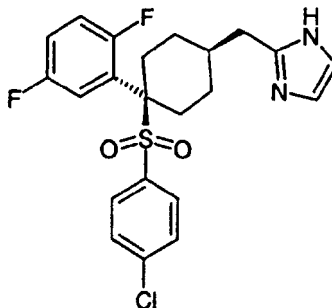
- 10 Una solución del éster activo del Ejemplo 178 etapa (1) (200 mg) en tolueno se trató con una suspensión de clorhidrato de semicarbazida (1,1 equiv.) en DMF y trietilamina (2,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se filtró. El residuo se lavó con éter, dando la acil semicarbazida en bruto en forma de un sólido de color blanco.
- 15 Una suspensión de este material (150 mg) en una solución NaOH 1 M (20 ml) y una pequeña cantidad de 1,4-dioxano se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl 1 M. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y éter varias veces y se secó al vacío, dando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. EM MH+ 468 (470).

Ejemplo 189

- 20 La hidrazida preparada en el Ejemplo 178 (40 mg, 0,09 mmol) se disolvió en ortoformiato de trietilo (3 ml) y se calentó a 150 °C durante 18 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de

¹hexano/acetato de etilo), dando un sólido vítreo incoloro (12 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,55-1,62 (2H, m), 1,77-1,82 (2H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,44 (1H, s), 2,50 (3H, dd, J = 5,5, 14,5 Hz), 3,07 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,80-6,87 (1H, m), 7,01-7,09 (2H, m), 7,31-7,38 (4H, m), 8,36 (1H, s).

Ejemplo 190



5

Al ácido preparado en el Ejemplo 50 (1,0 g, 2,3 mmol) disuelto en THF (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno, enfriado a 0 °C se le añadieron trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,36 ml, 2,8 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se retiró por filtración el sólido en la mezcla de reacción. El filtrado se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió gota a gota borohidruro sódico (435 mg) en agua (10 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:1 de ¹hexano/acetato de etilo), dando el alcohol (0,96 g).

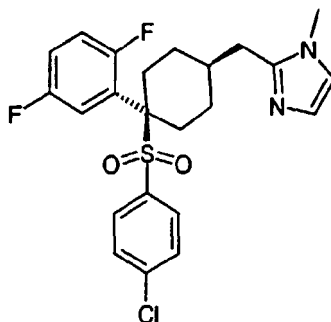
10

Al alcohol (400 mg, 0,97 mmol) disuelto en DCM (20 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (453 mg, 1,1 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, después se filtró a través de una capa de Celite™, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 de ¹hexano/acetato de etilo), dando el aldehído (250 mg) que se disolvió en etanol (5 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con glioxal (una solución ac. al 40% p/p, 0,2 ml) y amoniaco (solución ac. al 25% p/p, 1 ml). Después de 30 min, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Después de la concentración, el residuo se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando el imidazol en forma de un sólido de color blanco (150 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,45-1,55 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 2,17-2,22 (1H, m), 2,46 (4H, dd, J = 5,6, 14,0 Hz), 2,88 (2H, d, J = 7,7 Hz), 6,78-6,85 (1H, m), 6,98 (2H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,31-7,36 (4H, M), 9,1-9,8 (1H, a).

15

20

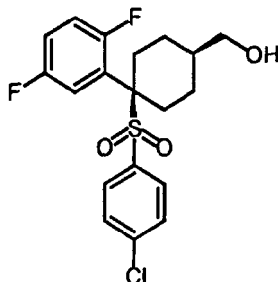
Ejemplo 191



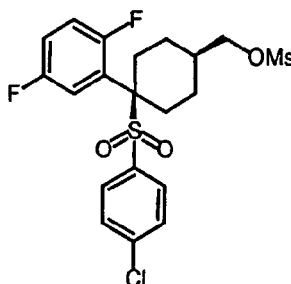
El imidazol preparado en el Ejemplo 190 (35 mg, 0,078 mmol) se disolvió en DMF seca (2 ml), se trató con carbonato potásico (53 mg, 0,39 mmol) y yodometano (6 µl, 0,096 mmol) y se dejó agitar durante 48 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo), dando un sólido de color blanco (8 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,51-1,59 (1H, m), 1,80 (4H, dd, J = 3,9, 10,5 Hz), 2,19-2,26 (1H, m), 2,42-2,57 (3H, m), 2,80 (2 H, d, J = 7,7 Hz), 3,60 (3 H, s), 6,79 (1 H, d, J = 1,1 Hz), 6,81-6,86 (1 H, m), 6,94 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,00-7,08 (2H, m), 7,34 (4H, d, J = 4,2 Hz).

25

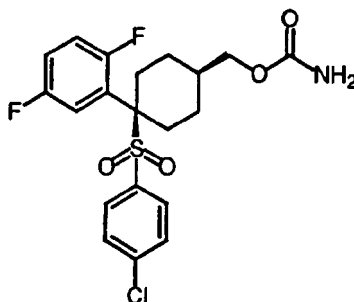
30

Ejemplo 192

El ácido del Ejemplo 127 (153 mg) se disolvió en THF seco (10 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (61 µl, 0,43 mmol) y cloroformiato de isobutilo (57 µl, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora. El precipitado que se formó se retiró por filtración y se lavó con 5 ml más de THF seco. Las capas de THF combinado se enfriaron de nuevo a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (70 mg, 1,84 mmol) en forma de una solución en agua (2 ml) con efervescencia. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de amonio, una solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:3), proporcionando el alcohol deseado (75 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 7,39-7,31 (4H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 3,71 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,46-2,32 (4H, m), 1,90-1,85 (2H, m), 1,78-1,74 (1H, m) y 1,54-1,44 (2H, m). m/z = 423 [MNa]⁺

Ejemplo 193

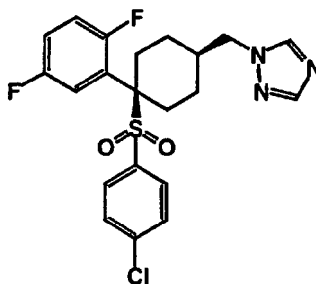
Una solución agitada del alcohol del Ejemplo 192 (294 mg, 0,74 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a -30 °C. Se añadieron trietilamina (155 µl, 1,11 mmol) y después cloruro de metanosulfonilo (68 µl, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -30 °C. La reacción se diluyó con agua, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico y una solución de bicarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo (321 mg) puede usarse sin purificación adicional o purificado por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:3) para retirar pequeñas cantidades del isómero trans, proporcionando el producto deseado. (272 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08-7,02 (2H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,05 (3H, s), 2,46-2,42 (4H, m), 2,05-2,02 (1H, m), 1,93-1,88 (2H, m) y 1,62-1,55 (2H, m). m/z = 501 [MNa]⁺

Ejemplo 194

A una solución agitada del alcohol del Ejemplo 192 (59 mg, 0,15 mmol) en THF seco (5 ml) enfriada a 0 °C en una

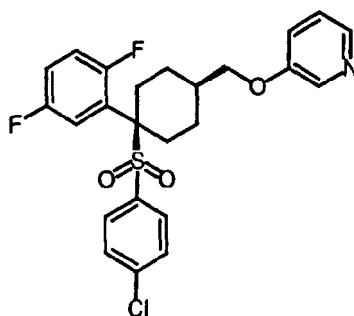
5 atmósfera de nitrógeno se le añadió isocianato de clorosulfonilo (18 μ l, 0,21 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos a esta temperatura y después se añadió metabisulfito sódico (84 mg, 0,44 mmol) en forma de una solución en agua (1 ml) y la agitación continuó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dejar un sólido residual (73 mg) que se trituró con éter y se filtró, proporcionando el producto deseado (35 mg). RMN ^1H (DMSO) 7,61 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,25-7,10 (2H, m), 6,47 (2H, s a), 3,95 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,16 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,23-2,14 (2H, m), 1,85-1,67 (3H, m) y 1,38-1,26 (2H, m). m/z = 444 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 195

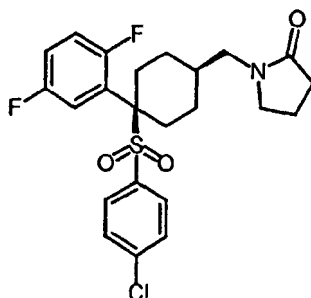


10 Una solución agitada de derivado de sodio 1,2,4-triazol (95 mg, 1,04 mmol) en DMSO (5 ml) y el mesilato del Ejemplo 193 (100 mg, 0,21 mmol) se calentaron a 100 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera (x 2), se secó (MgSO_4) y se evaporó para dejar un residuo que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 1:1 de éter:diclorometano, proporcionando el producto deseado. RMN ^1H (CDCl_3) 8,09 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07-7,02 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 4,27 (2H, d, J = 8 Hz), 2,58-2,39 (4H, m), 2,28-2,22 (1H, m), 1,75-1,68 (2H, m) y 1,6-1,48 (2H, m). m/z = 452 $[\text{MH}]^+$.

Ejemplo 196

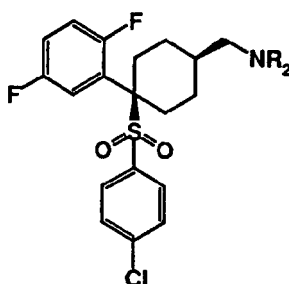


20 A una solución agitada del alcohol del Ejemplo 192 (114 mg, 0,29 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadieron 3-hidroxipiridina (30 mg, 0,32 mmol), trifenilfosfina (164 mg, 0,63 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (55 ml, 0,35 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:1), proporcionando el producto deseado. (52 mg). RMN ^1H (CDCl_3) 8,33 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,37-7,30 (4H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 7,11-7,03 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 4,07 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,50-2,43 (4H, m), 2,13-2,09 (1H, m), 2,01-1,96 (2H, m) y 1,67-1,56 (2H, m). m/z = 478 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 197

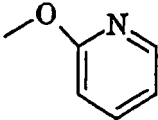
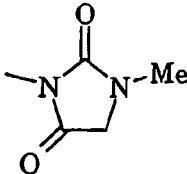
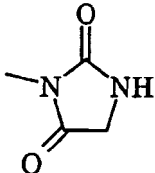
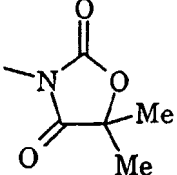
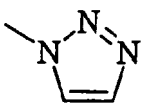
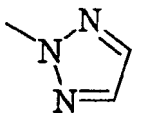
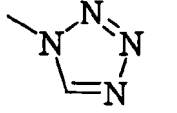
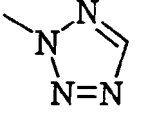
5 A una solución agitada de pirrolidin-2-ona (23 mg, 0,27 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le
añadió hidruro sódico (11 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a
temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de este tiempo, se añadió una solución del mesilato del Ejemplo
193 (44 mg, 0,09 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se
diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de amonio, una solución de bicarbonato sódico y
10 salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dejar un residuo que se purificó por cromatografía de capa fina
preparativa eluyendo con acetato de 3:1 de etilo:hexanos, proporcionando el producto deseado (9 mg). RMN ¹H
(CDCl₃) 7,37 (4H, s), 7,08-7,00 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 3,38-3,34 (4H, m), 2,51-2,38 (6H, m), 2,06-1,98 (2H, m),
1,92-1,87 (1H, m), 1,70-1,64 (2H, m) y 1,51-1,42 (2H, m). m/z = 292 [M-ArSO₂]⁺

Usando el procedimiento general del Ejemplo 197, y sustituyendo el nucleófilo apropiado por pirrolidin-2-ona, se
prepararon los siguientes compuestos:

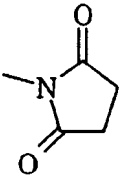


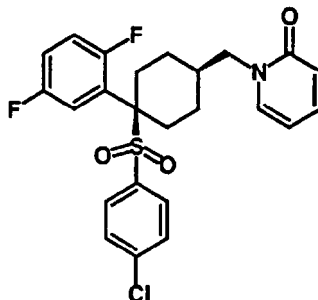
Ejemplo N°	NR ₂	m/z
198		294 [M-ArSO ₂] ⁺
199		292 [M-ArSO ₂] ⁺
200		275 [M-ArSO ₂] ⁺ 451 [MH] ⁺

(cont.)

Ejemplo N°	NR2	m/z
201		302 [M-ArSO ₂] ⁺ 478 [MH] ⁺
202		321 [M-ArSO ₂] ⁺ 497 [MH] ⁺
203		307 [M-ArSO ₂] ⁺ 483 [MH] ⁺
204		***
205*		452 [MH] ⁺
206*		452 [MH] ⁺
207		451 [MH] ⁺
208**		453 [MH] ⁺
209**		453 [MH] ⁺

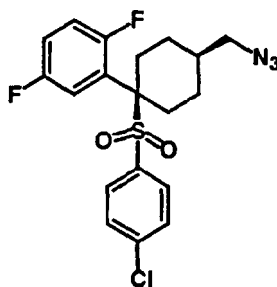
(cont.)

Ejemplo N°	NR2	m/z
210		482 [MH] ⁺
* - obtenido en forma de una mezcla usando 1,2,3-triazol como nucleófilo y separado por TLC preparativa (2:1 de DCM/MeOH al 2% en hexano). ** - obtenido en forma de una mezcla usando 1,2,3,4-tetrazol como nucleófilo y separado por TLC preparativa. *** -RMN ¹H (CDCl₃) 7,36 (4H, s a), 7,06-7,04 (2H, m), 6,89-6,80 (1H, m), 3,64-3,62 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,53-2,46 (4H, m), 2,04-2,01 (1H, m), 1,69-1,68 (2H, m) y 1,51-1,50 (2H, m).		

Ejemplo 211

Una solución agitada de 2-hidroxipiridina (60 mg , 0,63 mmol) en DME (4 ml) y DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C. Después, se añadió hidruro sódico (28 mg de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,15 mmol) y la suspensión se agitó a 0 °C. Se añadió LiBr (109 mg, 1,26 mmol) 10 minutos más tarde. Después de este tiempo, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución del mesilato del Ejemplo 193 (60 mg , 0,13 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de cloruro de amonio, una solución de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó (MgSO₄) y se evaporó para dejar un residuo que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 1:5 de EtOAc:hexano, proporcionando el producto deseado (4 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) 7,55-7,30 (5H, m), 7,25-7,22 (1H, dd J = 7,0, 2,0 Hz), 7,09-7,00 (2H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 6,58-6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,18-6,14 (1H, m), 4,02-3,99 (2H, d, J = 8,0 Hz), 2,62-2,55 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,19-2,17 (1H, m), 1,80-1,76 (2H, m) y 1,6-1,5 (2H, m).

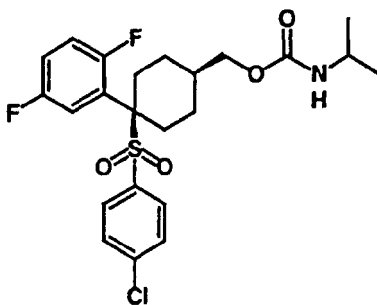
Ejemplo 212

A una solución agitada del mesilato del Ejemplo 193 (90 mg, 0,19 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió azida sódica (49 mg, 0,76 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 100 °C durante 2 horas.

Después de este tiempo, la reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dejar un residuo (76 mg) que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con EtOAc al 4%:Hexano, proporcionando el producto deseado.

- 5 RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-7,01 (2H, m), 6,87-6,80 (1H, m), 3,43-3,41 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 2,46-2,35 (4H, m), 1,87-1,79 (3H, m), 1,56-1,50 (2H, m).

Ejemplo 213



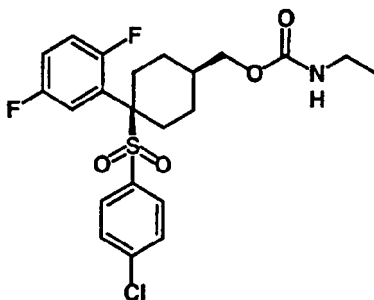
Etapa (1)

- 10 El alcohol del Ejemplo 192 (181 mg, 0,46 mmol) se disolvió en THF y se añadió piridina (37 μl , 0,46 mmol) seguido de cloroformiato de 4-nitrofenilo (103 mg, 0,51 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró al vacío, la reacción se recogió en éter, se lavó con agua (x 2) y salmuera (x 2), se secó (MgSO_4) y se evaporó, dando una espuma (247 mg). El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 1%, DCM al 99%), produciendo el carbonato de 4-nitrofenilo deseado (230 mg)

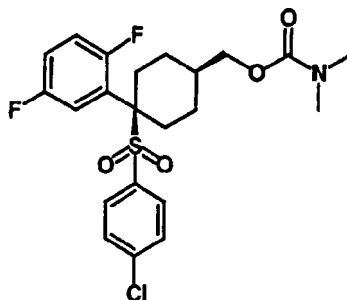
Etapa (2)

- 15 El carbonato (74 mg, 0,14 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió isopropilamina (23 μl , 0,28 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N (x 3) y salmuera (x 3), se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por placa prep. (2:1 de hexano:acetato de etilo), proporcionando el producto deseado (18 mg). RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,88-6,79 (1H, m), 4,57-4,48 (1H, s, ancho), 4,13 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 3,88-3,71 (1H, m), 2,49-2,38 (4H, m), 1,92-1,80 (3H, m) 1,55-1,41 (2H, m), y 1,16 (6H, d, $J = 6,5$ Hz).

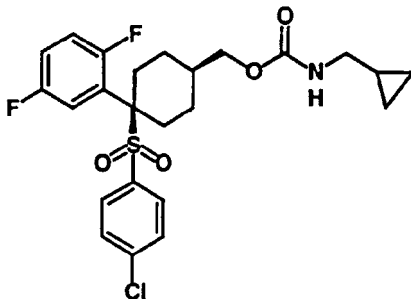
Ejemplo 214



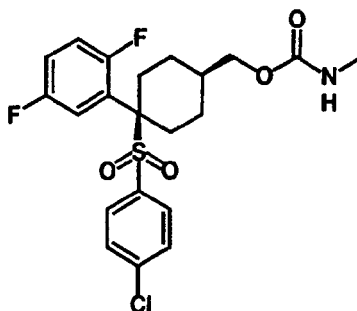
- 25 El carbonato del Ejemplo 213 etapa (1) (56 mg, 0,14 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió etilamina (0,4 ml, 0,28 mmol, solución 2 M en THF). La reacción se agitó durante 10 minutos y después se evaporó, dando una espuma. La reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con NaOH 2 N (x 3) y salmuera (x 3), se secó (MgSO_4) y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por placa prep. (2:1 de hexano:acetato de etilo), proporcionando el producto deseado (18 mg). RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,88-6,79 (1H, m), 4,61-4,70 (1H, s, ancho), 4,14 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,28-3,15 (2H, m), 2,49-2,38 (4H, m), 1,90-1,79 (3H, m) 1,55-1,42 (2H, m) y 1,15 (3H, t, $J = 7$ Hz).

Ejemplo 215

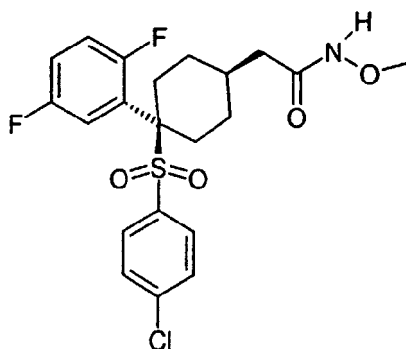
Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 214 usando dimetilamina (solución 2 M en THF) como material de partida. Rendimiento 7 mg. RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 4,15 (2H, d, J = 7 Hz), 2,91 (6H, s), 2,49-2,38 (4H, m), 1,95-1,80 (3H, m) y 1,55-1,48 (2H, m).

Ejemplo 216

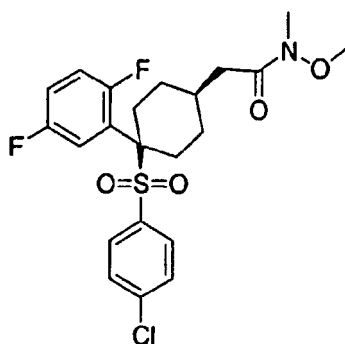
Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 214 usando ciclopropilmetilamina como material de partida. Rendimiento 11 mg. RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 4,874,75 (1H, s, ancho), 4,14 (2H, d, J = 7 Hz), 3,08-2,97 (2H, m), 2,47-2,38 (4H, m), 1,98-1,79 (3H, m), 1,55-1,41 (2H, m), 1,0-0,88 (1H, m), 0,53-0,46 (2H, m) y 0,20-0,12 (2H, m).

Ejemplo 217

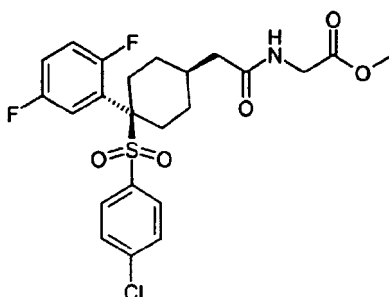
Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 214 usando metilamina (solución 8 M en EtOH) como material de partida. Rendimiento 7 mg. RMN ^1H (CDCl_3) 7,38-7,30 (4H, m), 7,09-7,00 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 4,68-4,56 (1H, s, ancho), 4,14 (2H, d, J = 7 Hz), 2,81 (3H, d, J = 4,89), 2,48-2,38 (4H, m), 1,91-1,76 (3H, m) y 1,56-1,41 (2H, m).

Ejemplo 218

- 5 Al pentafluorofenol éster preparado en el Ejemplo 178 etapa (1) (140 mg, 0,23 mmol) disuelto en DCM (3 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron clorhidrato de metoxiamina (80 mg, 0,92 mmol) y trietilamina (0,1 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico ac., agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo a acetato de etilo/metanol), dando un sólido de color blanco (50 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,56 (2H, a), 1,76 (2H, a), 2,25 (4H, a), 2,44 (4H, a), 3,78 (3H, s), 6,78-6,86 (1H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,29-7,37 (4H, m).

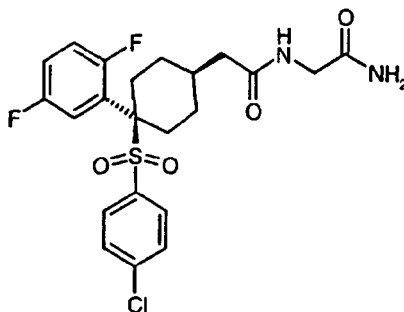
Ejemplo 219

- 10 A una suspensión agitada de ácido *cis* 4-(4-clorobencenosulfonil)-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanoacético (Ejemplo 50, 0,224 g, 0,52 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,075 ml, 0,86 mmol) y dimetilformamida (1 gota). Después de 30 minutos, la solución se evaporó hasta un pequeño volumen y a una solución del residuo en diclorometano (5 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,068 g, 0,58 mmol) y diisopropiletil-amina (0,2 ml, 1,14 mmol). Después de agitar la solución durante 30 minutos, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con concentraciones en aumento de acetato de etilo en isohexano (33%, 50%). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, dando el producto deseado en forma de una espuma. RMN ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 1,50-1,56 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,44 (4H, m), 2,57 (2H, d J 7,3 Hz), 3,2 (3H, s), 3,7 (3H, s), 6,80-6,88 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,31 (2H, dd J 6,7 Hz y 2,3 Hz), 7,36 (2H, dd J 6,7 Hz y 2,3 Hz).
- 15
- 20

Ejemplo 220

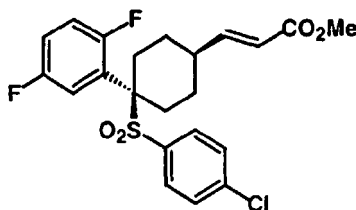
Al pentafluorofenol éster preparado en el Ejemplo 178 etapa (1) (155 mg, 0,25 mmol) disuelto en DMF (3 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron clorhidrato de éster metílico de glicina (125 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (0,15 ml). Después de 2 h, la reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (x 3), se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de hexano/acetato de etilo a 9:1 de acetato de etilo/metanol), dando un sólido de color blanco (55 mg). RMN ¹H (CDCl₃) 1,08-1,16 (1H, m), 1,30-1,37 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,75-1,79 (2H, m), 1,91-1,95 (1H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,41 (4 H, d, J = 7,8 Hz), 3,77 (3H, s), 4,05 (2H, d, J = 5,1 Hz), 6,19 (1H, a), 6,79-6,85 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,30-7,37 (4H, m).

Ejemplo 221



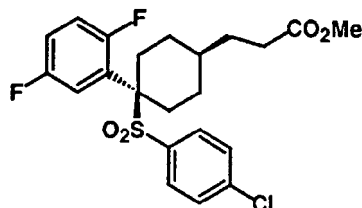
El éster de glicina preparado en el Ejemplo 220 (50 mg, 0,1 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y disuelto en una solución de amoníaco 2 M en metanol (3 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por la trituración con éter, dando un sólido de color blanco (28 mg). EM (EI⁺): 485 (MH⁺)

Ejemplo 222



El alcohol del Ejemplo 192 (4 g, 10 mmol) se disolvió en diclorometano (280 ml), se trató con peryodinano de Dess Martin (4,66 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min antes de añadir bisulfato sódico acuoso saturado (100 ml) y después de 5 min, la mezcla se separó, la fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto (4 g) se disolvió en diclorometano seco (100 ml) y se trató con trifenilfosfinoacetato de metil (4,7 g 14 mmol), agitando a ta durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexanos, dando el producto. RMN ¹H (CDCl₃) 7,37-7,36 (4H, m), 7,10-7,02 (3H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 16 Hz), 3,77 (3H, s), 2,55-2,45 (3H, m), 2,40-2,38 (2H, m), 1,95-1,90 (2H, m) y 1,65-1,52 (1H, m).

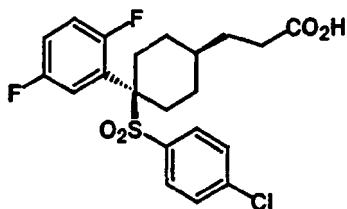
Ejemplo 223



El alqueno del Ejemplo 222 (3,6 g, 9 mmol) se disolvió en acetato de etilo (350 ml). El matraz se desgasificó, después se añadió paladio al 10% sobre carbono (400 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 45 min. La solución se filtró a través de Celite™ y se evaporó. El aceite transparente obtenido se purificó por

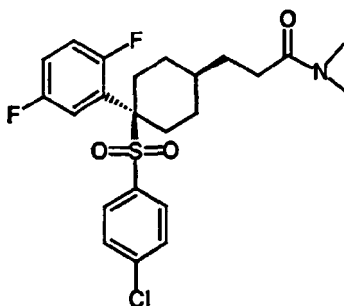
tlc preparativa eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. Después, el aceite obtenido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexano, dando el producto. RMN ^1H (CDCl_3) 7,37-7,34 (4H, m), 7,08-7,00 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,45-2,39 (4H, m), 2,33 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 1,81 (2H, c, $J = 8,4$ Hz), 1,72-1,68 (2H, m) y 1,60-1,43 (3H, m).

5 Ejemplo 224



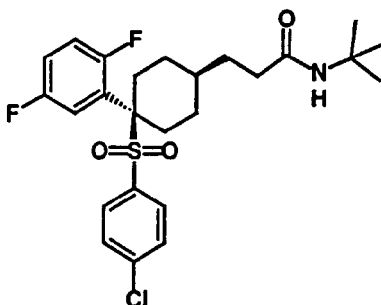
10 El éster del Ejemplo 223 (104 mg, 0,23 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol (10 ml) y agua (3 ml) y se agitó a 20 °C. El matraz se desgasificó y después se añadió hidróxido de litio (27 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. Después, el aceite obtenido se purificó por tlc preparativa eluyendo con acetato de etilo, dando el ácido. RMN ^1H (CDCl_3) 7,37-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 2,42-2,36 (6H, m), 1,85-1,79 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m), 1,63-1,58 (1H, m) y 1,53-1,45 (2H, m).

Ejemplo 225



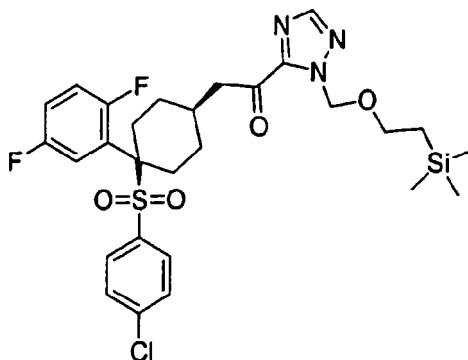
15 El ácido del Ejemplo 224 (52 mg, 0,118 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de oxalilo (88 ml, solución 2 M en diclorometano, 0,176 mmol). Se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la solución se dejó en agitación durante 2 horas. Después de este tiempo, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en diclorometano (1 ml). Esta solución se añadió gota a gota a amoníaco metanólico (2 M, 2 ml). La reacción se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 80% en hexanos. El material resultante se purificó adicionalmente por t.l.c. preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 100% seguido de recristalización en hexano caliente, dando el producto (7,4 mg, 14%). RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3), 1,45-1,53 (2H, m), 1,57-1,65 (1H, a), 1,70-1,75 (2H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,32 (2H, t, $J = 15,3$ Hz), 2,38-2,44 (4H, a), 2,95 (3H, s), 3,02 (3H, s), 6,79-6,86 (1H, m), 7,00-7,09 (2H, m), 7,31-7,37 (4H, m); ms. (EN+), 470 ($M+1$), 294 ($M+175$).

Ejemplo 226



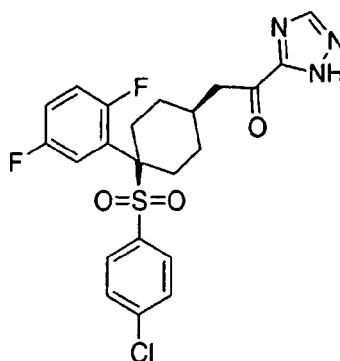
El ácido del Ejemplo 224 (52 mg, 0,118 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,235 mmol), trietilamina (32,7 μ l, 0,235 mmol) y terc-butilamina (24,6 μ l, 0,235 mmol). Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la reacción se lavó con ácido clorhídrico (1 N, 10 ml), los productos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando un producto en bruto (55 mg). Este material se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-30% en hexanos, dando el producto (25 mg, 43%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), 1,35 (9H, s), 1,45-1,62 (3H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,76-1,80 (2H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,38-2,42 (4H, a), 5,72-5,78 (1H, a), 6,76-6,88 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,31-7,37 (4H, m).

Ejemplo 227

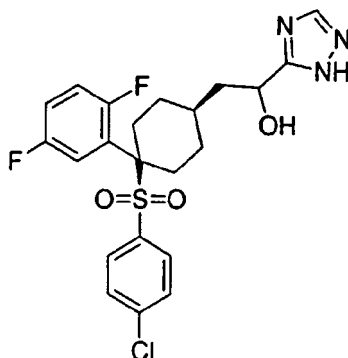


A una solución enfriada (-80 °C) de 1-(trimetilsililetiloximetil)triazol (0,109 g , 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió una solución de n-butil litio (2,5 M en hexanos, 0,22 ml). La solución se agitó a -80 °C durante 15 minutos, se calentó a 0 °C durante 5 minutos y después se enfrió a -80 °C. A la solución enfriada se le añadió una solución de N,O-dimetilhidroxamato del ácido *cis* 4-(4-clorobencenosulfonil)-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanoacético (Ejemplo 219) (217 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitar la mezcla a -80 °C durante 15 minutos, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio acuoso y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano), dando el producto deseado en forma de un sólido cristalino. EM m/z 610,612 (M+H)

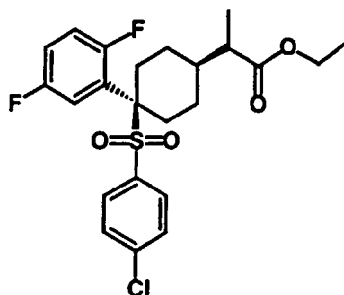
Ejemplo 228



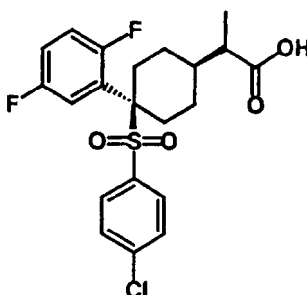
El triazol del Ejemplo 227 (0,117 g) se calentó en una mezcla de etanol (10 ml) y HCl 6 M (acuoso) (5 ml) y HCl concentrado (2 ml) durante 2 horas a 60 °C. Se añadieron agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó (MgSO_4), se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano, acetato de etilo al 100%), dando el producto deseado en forma de un sólido que se lavó con hexano p.f. 147-154 °C. EM m/z 480,482 (M+H). RMN ^1H (360 MHz, CD_3OD) 1,51-1,60 (2H, m), 1,76 (2H, dd, J = 14,3 Hz y 3,1 Hz), 2,37 (1H, m), 2,5 (4H m), 3,26 (2H, d, J = 7,3 Hz), 6,96 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,40 (2H, dt, J = 8,7 Hz y 2,23 Hz), 7,51 (2H, dt, J = 8,7 Hz y 2,23 Hz), 8,51 (1H, s).

Ejemplo 229

A una solución del producto del Ejemplo 228 (50 mg) en metanol (2 ml) se le añadió borohidruro sódico (4,5 mg 0,11 mmol). Después de 30 minutos, se añadieron acetato de etilo y agua seguido de la adición de ácido cítrico sólido (50 mg). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se evaporó a sequedad y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo después con metanol al 5% en acetato de etilo), dando el producto deseado en forma de un sólido incoloro después de lavar el residuo con hexano. EM m/z 482, 484 (M+H)). RMN ¹H (360 MHz, CD₃OD) 1,43-1,54 (2H, m), 1,75-1,88 (3H, m), 1,54-2,0 (1H, m), 2,01-2,16 (1H, m), 2,35-2,55 (5H, m), 6,93-7,00 (1H, m), 7,09-7,18 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,1 (1H, s muy ancho).

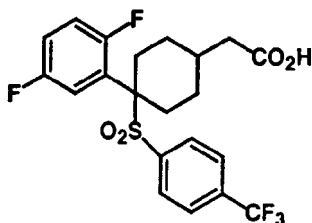
Ejemplo 230

El éster del Ejemplo 48 (669 mg, 1,467 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se enfrió a -78 °C, se trató con bis(trimetilsilil)amida sódico (2,20 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 2,20 mmol) y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, a la mezcla se le añadió yoduro de metilo (457 µl, 7,36 mmol) a °C y la agitación continuó, calentando de nuevo a temperatura ambiente, durante 2 horas. La reacción se interrumpió con ácido acético glacial (132 µl, 2,20 mmol), se diluyó con cloruro de amonio (ac. al 50%, 80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Después, los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 200 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron al vacío, dando un producto en bruto (670 mg). Este material se sometió a cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo al 8% en hexanos, dando el producto (272 mg, 40%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,51 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 1,89-1,94 (1H, m), 2,28-2,48 (3H, a), 2,54-2,60 (1H, a), 2,70-2,74 (1H, m),

Ejemplo 231

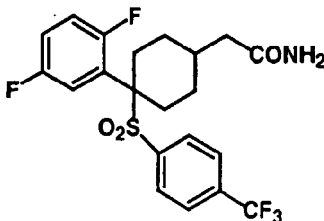
5 Una solución de α -metil etil éster del Ejemplo 230 (13 mg, 0,028 mmol) en metanol/agua/tetrahidrofurano (3:1:1, 1 ml) se degasificó, se trató con hidróxido de litio (3,3 mg, 0,138 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 1 hora a esta temperatura, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico (1 N, 2 ml), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (sat., 30 ml), se secaron (MgSO_4) y se evaporaron al vacío, dando un producto en bruto. Este material se purificó por t.l.c. preparativa, eluyendo con metanol al 3%, ácido acético al 1% en diclorometano, dando el producto (7 mg, 57%). RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3), 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,48-1,58 (2H, m), 1,74-1,96 (3H, m), 2,30-2,50 (3H, a), 2,53-2,62 (1H, a), 2,71-2,81 (1H, m), 6,78-6,84 (1H, m), 7,00-7,09 (2H, m), 7,30-7,37 (4H, m).

Ejemplo 232



10 Se preparó a partir de la cetona del Ejemplo 41, siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 47, 48 y 50. RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3) 1,52-1,61 (2H, m), 1,76-1,81 (2H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,39 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,40-2,50 (4H, m), 5,37 (1H, a), 5,51 (1H, a), 6,75-6,83 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz) y 7,64 (2H, d, J = 8,3 Hz).

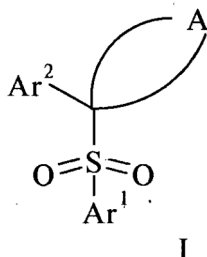
Ejemplo 233



Se preparó a partir del ácido del Ejemplo 232 por el procedimiento del Ejemplo 178, usando amoníaco en la segunda etapa. EM MH+ 462 (463).

REIVINDICACIONES

1, Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula I:



5 en la que:

A representa los átomos necesarios para completar un anillo saturado o insaturado que contiene 4, 5, 6 ó 7 átomos en el anillo, de los que como máximo 2 se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el resto son carbono, y las posiciones del anillo adyacentes al carbono unido al grupo Ar^1SO_2 están ocupadas por grupos metileno sin sustituir, y dicho anillo tiene, además de Ar^2 y Ar^1SO_2 , 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{X}$, halógeno, CN , NO_2 , N_3 , R^2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^1)_2$, OR^1 , COR^1 , CO_2R^1 , $\text{CON}(\text{R}^1)_2$, OCOR^1 , OCO_2R^2 , $\text{OCON}(\text{R}^1)_2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{COR}^2$, $\text{N}(\text{R}^1)\text{CO}_2\text{R}^2$, OSO_2R^2 y $\text{N}(\text{R}^1)\text{SO}_2\text{R}^2$; X representa $\text{C}(\text{R}^1)_2$, CHCO_2R^1 , O, S, NOR^1 , $\text{CHCON}(\text{R}^1)_2$, NNHCOR^2 , o los átomos necesarios para completar un anillo carbocíclico o heterocíclico, espiro-enlazado, de 5 ó 6 miembros;

Ar^1 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OH, OCF_3 , alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} ;

Ar^2 representa arilo C_{6-10} o heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OH, OCF_3 , alcoxi C_{1-4} o alquilo C_{1-4} que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OH y alcoxi C_{1-4} ;

R^1 representa H o R^2 , o dos grupos R^1 junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NOR}^1$, halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , $\text{N}(\text{R}^{1a})_2$, OR^1 , COR^1 , CO_2R^1 y $\text{CON}(\text{R}^{1a})_2$;

R^{1a} representa H o R^2 , o dos grupos R^{1a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

R^2 representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-9} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} o C-heterociclilo, cualquiera de los cuales puede tener hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN , NO_2 , N_3 , CF_3 , OR^{2a} , $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, CO_2R^{2a} , COR^{2a} , OCOR^{2a} , $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{OCON}(\text{R}^{2a})_2$, $\text{CONR}^{2a}(\text{OR}^{2a})$, $\text{CONHC}(=\text{NOH})\text{R}^{2a}$, $\text{CON}(\text{R}^{2a})\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, heterociclilo, fenilo y heteroarilo, teniendo los propios sustituyentes heterociclilo, fenilo y heteroarilo 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OR^{2a} , $\text{N}(\text{R}^{2a})_2$, CO_2R^{2a} , COR^{2a} , $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$ y alquilo C_{1-4} ; o R^2 representa Ar; o 2 grupos OR^2 unidos a átomos de carbono adyacentes pueden completar un anillo de 1,3-dioxolano;

R^{2a} representa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OR^{2b} , CO_2R^{2b} , $\text{N}(\text{R}^{2b})_2$, $\text{CON}(\text{R}^{2b})_2$, Ar y COAr; o R^{2a} representa Ar; o dos grupos R^{2a} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

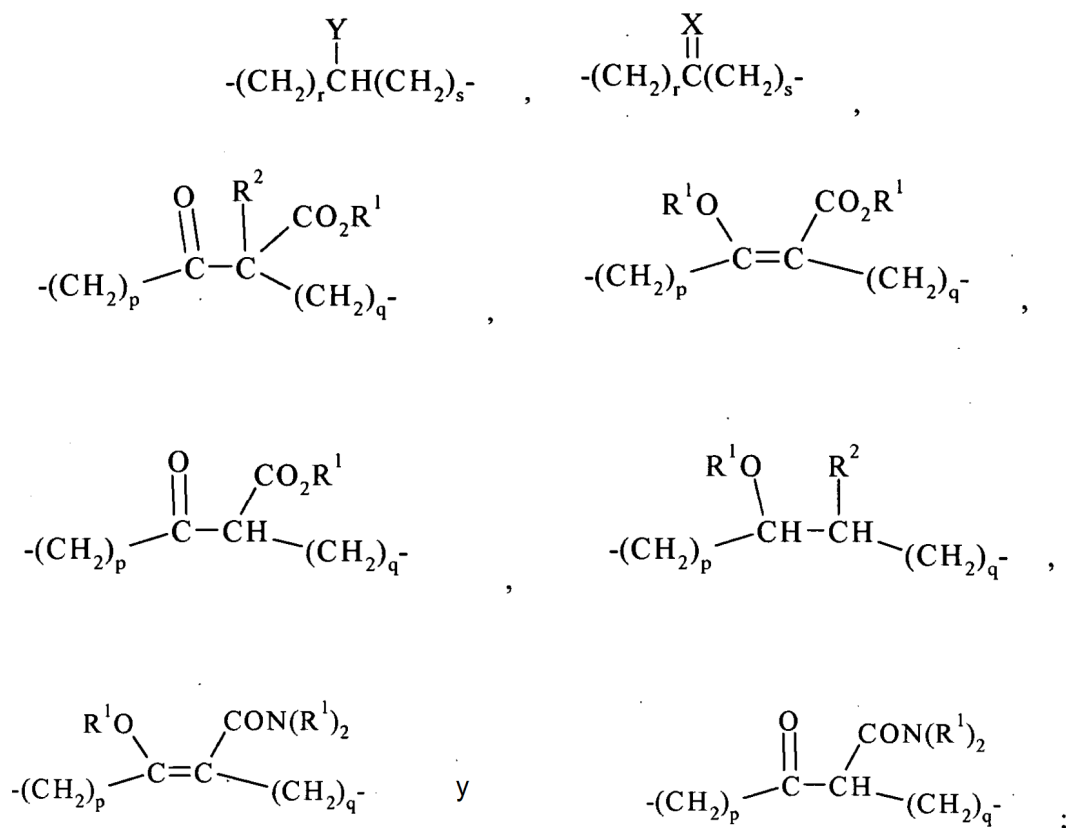
R^{2b} representa H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN , NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr; o R^{2b} representa Ar; o dos grupos R^{2b} junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos mutuamente pueden completar un grupo N-heterociclilo que tiene 0-4 sustituyentes seleccionados independientemente entre $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, CO_2H , amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, Ar y COAr;

Ar representa fenilo o heteroarilo que tiene 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_{1-4} , CN , NO_2 , CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})amino, carbamoilo, alquilcarbamoilo C_{1-4} y di(alquil C_{1-4})carbamoilo;

"heterociclilo" en cada aparición del mismo significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que ninguno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo es distinto de C; y

"heteroarilo" en cada aparición del mismo significa un sistema cíclico o policíclico de hasta 10 átomos en el anillo seleccionados entre C, N, O y S, en el que al menos uno de los anillos constituyentes es aromático y en el que al menos un átomo del anillo de dicho anillo aromático es distinto de C;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Ar^2 representa fenilo que tiene 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre halógeno e hidroximetilo; con la condición de que si A representa $-CH_2-CH(CO_2R)-CO-CH_2CH_2-$, en el que R representa metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, y Ar^1 representa fenilo, 4-metilfenilo o 4-clorofenilo, entonces Ar^2 no represente fenilo, 4- halofenilo o 2,4-dihalofenilo cuando los halógenos son independientemente Cl o F.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que A se selecciona entre: $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_rO-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rNR^1-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rCF_2-(CH_2)_s-$, $-(CH_2)_rCR^1R^2-(CH_2)_s-$,

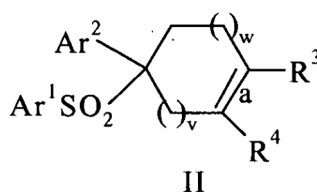


- 15 en los que n es un número entero en el intervalo de 4-6;
p y q son los dos 1-4 de tal forma que p+q es un número entero en el intervalo de 2-4;
r y s son 1-5 de tal forma que r+s es un número entero en el intervalo de 2-5, e
Y representa OR^1 , $N(R^1)_2$, $N(R^1)COR^2$, $OCOR^2$, $OCON(R^1)_2$, $CO_2R^1CON(R^1)_2$ o CN.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que;

- 20 p+q es 2 ó 3;
y r+s es 3 ó 4.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

v es 1 y w es 0, 1 ó 2, o v es 2 y w es 0 ó 1;

el enlace a indicado por la línea de discontinua puede ser sencillo o doble;

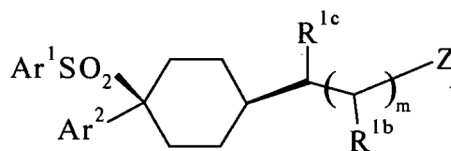
R³ representa H, OR¹, N(R¹)₂ o N(R¹)COR²; y

5 R⁴ representa H, R², OR¹, OCOR², CN, CO₂R o CON(R¹)₂.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que v es 2, el enlace a es sencillo y R³ es H.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que v es 2, el enlace a es sencillo, R³ es H y R⁴ es R².

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de fórmula IIA:



IIA

10 en la que m es 0 ó 1;

Z representa halógeno, CN, NO₂, N₃, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, OCOR^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂, OCON(R^{2a})₂, CONR^{2a}(OR^{2a}), CON(R^{2a})N(R^{2a}), CONHC(=NOH)R^{2a}, heterociclilo, fenilo o heteroarilo, teniendo dicho heterociclilo, fenilo o heteroarilo 0-3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, CN, NO₂, CF₃, OR^{2a}, N(R^{2a})₂, CO₂R^{2a}, COR^{2a}, CON(R^{2a})₂ y alquilo C₁₋₄;

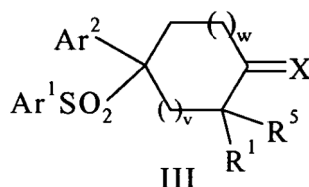
15 R^{1b} representa H, alquilo C₁₋₄ o OH; y

R^{1c} representa H o alquilo C₁₋₄;

con la condición de que cuando m es 1, R^{1b} y R^{1c} no representen los dos alquilo C₁₋₄;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula III:



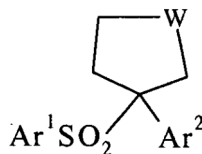
III

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que v es 1 y w es 0, 1 ó 2, o v es 2 y w es 0 ó 1;

X representa C(R¹)₂, CHCO₂R¹, O, NOR¹, CHCON(R¹)₂, NNHCOR², o los átomos necesarios para completar un anillo carbocíclico o heterocíclico, espiro-enlazado, de 5 ó 6 miembros; y R⁵ representa H, CO₂R¹ o CON(R¹)₂.

25 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



IV

en la que:

W representa -NR⁶-, (CH₂)_t-, -O-CHR⁷- o -CF₂CH₂-;

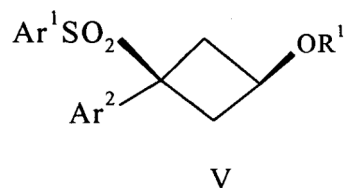
R⁶ representa R¹, COR² o CO₂R²;

R⁷ representa H o OR¹; y

t es 0 ó 1.

30

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-11 en el que Ar¹ se selecciona entre: 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metoxifenilo y 6-cloro-3-piridilo;
y Ar² se selecciona entre: 2,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2-bromo-5-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 5-yodo-2-fluorofenilo y -2-hidroximetil-5-fluorofenilo.
- 10 13. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano.
14. El uso de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer.
15. Un compuesto de Fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.