



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 161**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03810849 .4**

96 Fecha de presentación : **17.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1581518**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54

Título: **Derivados de 1-piperidin-4-il-4-pirrolidin-3-il-piperazina sustituidos y su uso como antagonistas de neuroquinina.**

30

Prioridad: **23.12.2002 PCT/EP02/14831**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2011

73

Titular/es: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72

Inventor/es: **Janssens, Frans Eduard;**
Sommen, François Maria;
De Boeck, Benoît y
Leenaerts, Joseph E.

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 361 161 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-piperidin-4-il-4-pirrolidin-3-il-piperazina sustituidos y su uso como antagonistas de neuroquinina.

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a derivados de 1-piperidin-4-il-4-pirrolidin-3-il-piperazina sustituidos que tienen actividad antagonista de neuroquinina, en particular actividad antagonista NK₁, actividad antagonista combinada NK₁/NK₃ y actividad antagonista combinada NK₁/NK₂/NK₃, su preparación, composiciones que los contienen y su uso como medicamento, en particular para el tratamiento de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de los ritmos circadianos, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

Antecedentes de la Invención

Las taquiquininas pertenecen a una familia de péptidos cortos que están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos (Bertrand and Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (1996); Lundberg, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73:908-914 (1995); Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev. 46 (1994)). Las mismas comparten la secuencia C-terminal común Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH₂. Se cree que las taquiquininas liberadas por las terminaciones de los nervios sensoriales periféricos están implicadas en la inflamación neurógena. En la médula espinal/sistema nervioso central, las taquiquininas pueden jugar un papel en la transmisión/percepción del dolor y en algunos reflejos y comportamientos autónomos. Las tres taquiquininas principales son Sustancia P (SP), Neuroquinina A (NKA) y Neuroquinina B (NKB) con afinidad preferencial para tres subtipos de receptores de neuroquinina distintos, denominados NK₁, NK₂, NK₃, respectivamente. Sin embargo, estudios funcionales acerca de receptores clonados sugieren una fuerte interacción cruzada funcional entre las tres taquiquininas y sus receptores de neuroquinina correspondientes (Maggi y Schwartz, Trends Pharmacol. Sci. 18:351-355 (1997)).

Diferencias de especies en la estructura de los receptores NK₁ son responsables de las diferencias de potencia relacionadas con la especie de los antagonistas NK₁ (Maggi, Gen. Pharmacol. 26:911-944 (1995); Regoli et al., Pharmacol. Rev. 46 (4):551-599 (1994)). El receptor NK₁ humano se asemeja estrechamente al receptor NK₁ de los cobayos y jerbos, pero difiere acusadamente del receptor NK₁ de los roedores. El desarrollo de antagonistas de neuroquinina ha conducido hasta la fecha a una serie de compuestos peptídicos de los cuales podría anticiparse que son metabólicamente demasiado lábiles para poder ser empleados como sustancias farmacéuticamente activas (Longmore J. et al., DN&P 8 (1):5-23 (1995)).

Las taquiquininas están implicadas en la esquizofrenia, depresión, estados de ansiedad (relacionados con el estrés), emesis, respuestas inflamatorias, contracción de la musculatura lisa y percepción del dolor. Se encuentran en desarrollo antagonistas de la neuroquinina para indicaciones tales como emesis, ansiedad y depresión, síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de los ritmos circadianos, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción, y nocicepción. En particular, los antagonistas NK₁ tienen un alto potencial terapéutico en emesis y depresión, y los antagonistas NK₂ tienen un alto potencial terapéutico en los tratamientos del asma. Los antagonistas NK₃ parecen jugar un papel en el tratamiento de dolor/inflamación (Giardina, G. et al. Exp. Opin. Ther. Patents, 10 (6): 939-960 (2000)) y la esquizofrenia.

Esquizofrenia

Se ha demostrado recientemente que el antagonista NK₃ SR142801 (Sanofi) tiene actividad antipsicótica en los pacientes esquizofrénicos sin afectar síntomas negativos (Arvantis, L. ACNP Meeting, diciembre de 2001). La activación de los receptores NK₁ causa ansiedad, sucesos estresantes que evocan niveles elevados de sustancia P (SP) en plasma y se ha informado que los antagonistas NK₁ son ansiolíticos en varios modelos animales. El antagonista NK₁ de Merck, MK-869 exhibe efectos antidepresivos en la depresión mayor, pero los datos no eran concluyentes debido a una alta tasa de respuesta al placebo. Además, se ha demostrado que el antagonista NK₁ de Glaxo-Wellcome (S)-GR205.171 aumenta la liberación de dopamina en la corteza frontal, pero no en el cuerpo estriado (Lejeune et al., Soc. Neurosci., noviembre de 2001). Por esta razón se ha supuesto que el antagonismo NK₃ en combinación con antagonismo NK₁ podría ser beneficioso contra los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia.

Ansiedad y Depresión

La depresión es uno de los trastornos afectivos más comunes de la sociedad moderna, con una prevalencia alta y todavía creciente, particularmente entre los miembros más jóvenes de la población. Se estima actualmente que las tasas de prevalencia de por vida de la depresión Mayor (MDD, DSM-IV) son 10-25% para las mujeres y 5-12% para los hombres, por lo cual en aproximadamente el 25% de los pacientes la MDD es recurrente de por vida, sin recuperación plena inter-episodios y superpuesta a trastornos distímicos. Existe una alta co-morbilidad de depresión con otros trastornos mentales y, particularmente en la población más joven, una fuerte asociación con el abuso de drogas y alcohol. Teniendo en cuenta el hecho de que la depresión afecta fundamentalmente a la población entre los 18 y 44 años, v.g. la población más productiva, es obvio que la misma impone una carga elevada sobre los individuos, las familias y la sociedad entera.

Entre todas las posibilidades terapéuticas, la terapia con antidepresivos es incontestablemente la más eficaz. Un gran número de antidepresivos han sido desarrollados e introducidos en el mercado en el curso de los últimos 40 años. Sin embargo, ninguno de los antidepresivos actuales satisface todos los criterios de un fármaco ideal (eficacia terapéutica y profiláctica alta, comienzo de acción rápido, seguridad totalmente satisfactoria a corto y largo plazo, farmacocinética simple y favorable) o carece de efectos secundarios, lo cual limita de uno u otro modo su uso en todos los grupos y subgrupos de pacientes deprimidos.

Dado que no existe en el momento actual ningún tratamiento de la causa de la depresión, ni parece inminente, y ningún antidepresivo es eficaz en más del 60-70% de los pacientes, está justificado el desarrollo de un nuevo antidepresivo que pueda contrarrestar cualquiera de las desventajas de los fármacos disponibles.

Varios hallazgos indican la implicación de la SP en los estados de ansiedad relacionados con el estrés. La inyección central de SP induce una respuesta cardiovascular que se asemeja a la clásica reacción de "lucha o huida", caracterizada fisiológicamente por dilatación vascular en los músculos esqueléticos y disminución del flujo sanguíneo mesentérico y renal. Esta reacción cardiovascular va acompañada por una respuesta de comportamiento observada en los roedores después de estímulos nocivos o estrés (Culman y Unger, Can. J. Physiol. Pharmacol. 73: 885-891 (1995)). En los ratones, los agonistas y antagonistas NK₁ administrados por vía central son ansiogénicos y ansiolíticos, respectivamente (Teixeira et al., Eur. J. Pharmacol. 311:7-14 (1996)). La capacidad de los antagonistas NK₁ para inhibir el golpe inducido por SP (o por electrochoque; Ballard et al., Trends Pharmacol. Sci. 17:255-259 (2001)) podría corresponder a esta actividad antidepresiva/ansiolítica, dado que en los jerbos el golpe juega un papel como señal de alerta o alarma a los miembros de la misma especie.

El receptor NK₁ está ampliamente distribuido en todo el sistema límbico y los caminos de procesamiento cerebral del temor, con inclusión de la amígdala, el hipocampo, el septo, el hipotálamo, y la sustancia gris periacueductal. Adicionalmente, se libera centralmente sustancia P en respuesta a estímulos traumáticos o nocivos, y la neurotransmisión asociada a la sustancia P puede contribuir a o estar involucrada en la ansiedad, el temor, y las perturbaciones emocionales que acompañan a trastornos afectivos tales como depresión y ansiedad. En respaldo de este criterio, pueden observarse cambios en el contenido de sustancia P en regiones discretas del cerebro en respuesta a estímulos estresantes (Brodin et al., *Neuropeptides* 26:252-260 (1994)).

La inyección central de miméticos de la sustancia P (agonistas) induce una gama de alteraciones defensivas conductuales y cardiovasculares que incluyen aversión a lugares acondicionados (Elliott, *Exp. Brain. Res.* 73: 354-356 (1988)), respuesta acústica potenciada de sobresalto (Krase et al., *Behav. Brain. Res.* 63:81-88 (1994)), vocalizaciones de angustia, comportamiento de escape (Kramer et al., *Science* 281:1640-1645 (1998)) y ansiedad en el laberinto elevado plus (Aguiar y Brandao, *Physiol. Behav.* 60:1183-1186 (1996)). Estos compuestos no modificaban la eficiencia motora y la coordinación en el aparato de varillas rotativas o la ambulación en una jaula de actividad. Una regulación decreciente de la biosíntesis de la sustancia P ocurre en respuesta a la administración de fármacos ansiolíticos y antidepresivos conocidos (Brodin et al., *Neuropeptides* 26:253-260 (1994); Shirayama et al., *Brain. Res.* 739:70-78 (1996)). Análogamente, una respuesta de vocalización inducida por agonistas NK₁ administrados por vía central en los cobayos puede ser antagonizada por antidepresivos tales como imipramina y fluoxetina, así como L-733.060, un antagonista NK₁. Estos estudios proporcionan evidencia que sugiere que el bloqueo de los receptores centrales NK₁ puede inhibir el estrés psicológico de una manera que se asemeja a los antidepresivos y ansiolíticos (Rupniak y Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)), pero sin los efectos secundarios de las medicaciones actuales.

Emesis

La náusea y el vómito se encuentran entre los efectos secundarios más angustiosos de la quimioterapia del cáncer. Ambos reducen la calidad de vida y pueden hacer que los pacientes retarden o rechacen fármacos potencialmente curativos (Kris et al., *J. Clin. Oncol.*, 3:1379-384 (1985)). La incidencia, intensidad y el patrón de emesis están determinados por diferentes factores, tales como el agente quimioterapéutico, la dosis y la ruta de administración. Típicamente, la emesis precoz o aguda comienza dentro de las 4 primeras horas después de la administración de la quimioterapia, alcanzando un pico entre las 4 y las 10 horas, y decrece hacia las 12 a 24 horas. Una emesis retardada (desarrollo después de 24 horas y continuación hasta 3-5 días después de la quimioterapia) se observa con los fármacos quimioterapéuticos más 'fuertemente emetogénicos' (nivel 4 y 5 de acuerdo con Hesketh et al., *J. Clin. Oncol.* 15:1103 (1997)). En los humanos, estos tratamientos anticáncer 'fuertemente emetogénicos', con inclusión del cis-platino, inducen emesis aguda en una proporción mayor que 98% y emesis retardada en el 60-90% de los pacientes de cáncer.

Los modelos animales de quimioterapia tales como la emesis inducida por el cisplatino en los hurones (Rudd y Naylor, *Neuropharmacology* 33:1607-1608 (1994); Naylor y Rudd, *Cancer. Surv.* 21:117-135 (1996) han predicho con éxito la eficacia clínica de los antagonistas del receptor 5-HT₃. Aunque este descubrimiento condujo a una terapia exitosa para el tratamiento del mal inducido por quimioterapia y radiación en los pacientes de cáncer, los antagonistas 5-HT₃ tales como ondansetrón y granisetron (asociados o no con dexametasona) son eficaces en el control de la fase emética aguda (las primeras 24 horas), pero pueden reducir únicamente el desarrollo de la emesis retardada (> 24 horas) con escasa eficacia (De Mulder et al., *Annals of Internal Medicine* (113:834-840 (1990); Roila, *Oncology* 50:163-167 (1993)). A pesar de estos tratamientos, los más eficaces actualmente para la prevención de la emesis tanto aguda como retardada,

todavía el 50% de los pacientes sufren vómitos y/o náusea retardada (Antiemetic Subcommittee, *Annals Oncol.* 9:811-819 (1998)).

5 En contraste con los antagonistas 5-HT₃, se ha demostrado ahora que los antagonistas NK₁ tales como CP-99.994 (Piedimonte et al., *L. Pharmacol. Exp. Ther.* 266:270-273 (1993)) y Aprepitant (conocido también como MK-869 o L-754.030; Kramer et al., *Science* 281:1640-1645 (1998); Rupniak y Kramer, *Trends Pharmacol. Sci.* 20:1-12 (1999)), inhiben no solo la fase aguda sino también la fase retardada de la emesis inducida por cisplatino en los animales (Rudd et al., *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1996); Tattersall et al., *Neuropharmacology* 39:652-663 (2000)). Se ha demostrado también que los antagonistas NK₁ reducen la emesis 'retardada' en el hombre en ausencia de terapia concomitante
10 (Cocquyt et al., *Eur. J. Cancer* 37:835-842 (2001); Navari et al., *N. Engl. L. Med.* 340:190-195 (1999)). Además, se ha demostrado que cuando los antagonistas NK₁ (tales como MK-869 y CJ-11.974, conocido también como Ezlopitant) se administran junto con dexametasona y antagonistas 5-HT₃, producen efectos adicionales en la prevención de la emesis aguda (Campos et al., *J. Clin. Oncol.* 19:1759-1767 (2001); Hesketh et al., *Clin. Oncol.* 17:338-343 (1999)).

15 Los receptores NK₁ centrales de neuroquinina juegan un papel muy importante en la regulación de la emesis. Los antagonistas NK₁ son activos contra una gran diversidad de estímulos eméticos (Watson et al., *Br. J. Pharmacol.* 115:84-94 (1995); Tattersall et al., *Neuropharmacol.* 35:1121-1129 (1996); Megens et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 302:696-709 (2002)). Se ha sugerido que los compuestos actúan por bloqueo de los receptores centrales NK₁ en el nucleus tractus solitarius. Aparte del antagonismo NK₁, la penetración en el CNS es por tanto un requisito previo para la actividad anti-
20 emética de estos compuestos. La emesis inducida por loperamida en los hurones puede utilizarse como modelo de cribado rápido y fiable para la actividad antiemética de los antagonistas NK₁. Una evaluación ulterior de su valor terapéutico en el tratamiento tanto de la fase aguda como de la fase retardada de la emesis inducida por cisplatino ha sido demostrada en el modelo establecido del hurón (Rudd et al., *Br. J. Pharmacol.* 119:931-936 (1994)). Este modelo estudia la emesis tanto 'aguda' como 'retardada' después de cisplatino y ha sido validado en términos de su sensibilidad a
25 los antagonistas del receptor 5-HT₃, glucocorticoides (Sam et al., *Eur. J. Pharmacol.* 417:231-237 (2001)) y otros retos farmacológicos. Es improbable que cualquier antiemético futuro pueda encontrar aceptación clínica a no ser que trate con éxito tanto la fase 'aguda' como la fase 'retardada' de la emesis.

Síndrome de Intestino Irritable (IBS)

30 Los pacientes con síndrome de intestino irritable (IBS) sufren una calidad de vida deteriorada, y utilizan exhaustivamente recursos de atención sanitaria dado que buscan "soluciones" mejores (con inclusión de investigaciones repetidas innecesarias o incluso cirugía). Aunque estos pacientes sufren un trastorno 'benigno' (dicho de otro modo, ellos no mueren nunca ni desarrollan complicaciones importantes), sin embargo son causa de una carga económica importante por la utilización extensa de los recursos de atención sanitaria, y la ausencia del trabajo.

35 Un número razonable de publicaciones preclínicas acerca del papel de los receptores NK₁ en el dolor visceral ha sido publicado. Utilizando ratones silenciados en el receptor NK₁ y antagonistas NK₁ en modelos animales, diferentes grupos han demostrado el importante papel jugado por el receptor NK₁ en la hiperalgesia y el dolor visceral. La distribución de los receptores NK₁ y la sustancia P favorece un papel muy importante en el dolor visceral más bien que en el somático.
40 De hecho, más del 80% de los aferentes viscerales primarios contienen sustancia P comparados con solo el 25% de los aferentes de la piel. Los receptores NK₁ están implicados también en la motilidad gastrointestinal (Tonini et al., *Gastroenterol.* 120:938-945 (2001); Okano et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:559-564 (2001)). Debido a este papel dual tanto en motilidad gastrointestinal como en nocicepción, se considera que los antagonistas NK₁ tienen potencial para mejorar los síntomas en los pacientes de IBS.

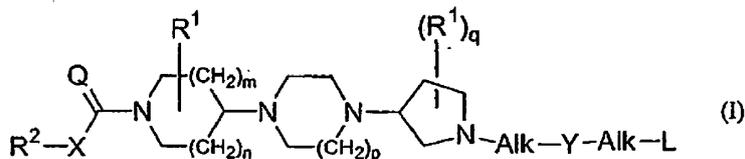
Antecedentes de la Técnica Anterior

Compuestos que contienen el resto 1-piperidin-4-il-piperazinilo fueron publicados en WO 97/16440-A1, publicado el 9 de mayo de 1997 por Janssen Pharmaceutica N.V. para uso como antagonistas de la sustancia P; en WO 02/32867, publicado el 25 de abril de 2002 por Glaxo Group Ltd. por sus ventajas especiales como antagonistas de las neuroquininas (más específicamente se describían derivados de la amida del ácido 4-piperazin-1-il-piperidina-1-carboxílico), en WO 01/30348-A1, publicado el 3 de mayo de 2001 por Janssen Pharmaceutica N.V., para uso como antagonistas de la sustancia P por influir en el sistema de temporización circadiana, y en WO 02/062784-A1, publicado el 15 de agosto de 2002 por Hoffmann-La Roche AG para uso como antagonistas de la neuroquinina-1.

Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos de la técnica anterior en la sustitución del resto piperazinilo, que es un resto pirrolidinilo sustituido así como en su capacidad mejorada como antagonistas de neuroquininas potentes, oral y centralmente activos con valor terapéutico, especialmente para el tratamiento de esquizofrenia, emesis, ansiedad y depresión, síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de los ritmos circadianos, dolor visceral, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria y nocicepción.

Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-piperidin-4-il-4-pirrolidin-3-il-piperazina sustituidos de acuerdo con la fórmula general (I)



Las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos y la forma de *N*-óxido de los mismos, en donde:

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

m es un número entero, igual a 1 ó 2, con la condición de que si m es 2 entonces n es 1;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

q es un número entero igual a 0 ó 1;

Q es O o NR^3 ;

X es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -O-, -S- o $-NR^3$ -;

cada R^3 , independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo;

cada R^1 , independientemente uno de otro, se selecciona del grupo de Ar^1 -alquilo y $di(Ar^1)$ -alquilo;

R^2 es Ar^1 , Ar^2 -alquilo, $di(Ar^2)$ -alquilo, Het^1 o Het^1 -alquilo;

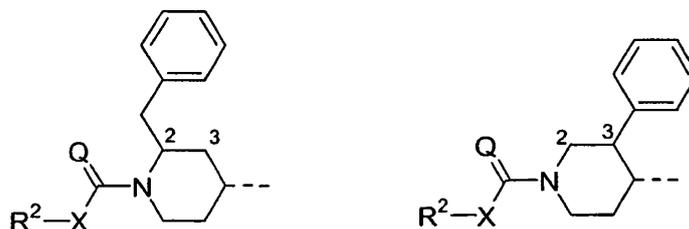
Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $>C=CH-R$ o $>C=N-R$, en donde R es H, CN o nitro;

cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado bivalente lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente cada radical en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo, ciano, hidroxilo, formilo y amino;

- L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxi, alquioxialquilo, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, mono- y di(alquil)amino, mono- y di(alquilocarbonil)amino, mono- y di(alquilcarbonil)amino, mono- y di(Ar³)amino, mono- y di(Ar³alquil)amino, mono- y di(Het²)amino, mono- y di(Het²alquil)amino, alquilsulfanilo, adamantilo, Ar³, Ar³-oxi, Ar³carbonilo, Het², Het-oxi y Het²-carbonilo;
- 5 Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados independientemente cada uno de otro, del grupo de halo, alquilo, ciano, aminocarbonilo y alquiloxi;
- Ar² es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de halo, nitro, amino, mono- y di(alquil)amino, ciano, alquilo, hidroxilo, alquiloxi, carboxilo, alquilocarbonilo, aminocarbonilo y mono- y di(alquil)aminocarbonilo;
- 10 Ar³ es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de alquiloxi, Ar¹ carboniloxialquilo, Ar¹ alquilocarbonilo, Ar¹ alquioxialquilo, alquilo, halo, hidroxilo, piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, amino y ciano;
- Het¹ es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indanilo y cromenilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical heterocíclico en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, oxo y alquilo;
- 15 Het² es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tetrahydrofuranilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, dioxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo; o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, octahidro-benzo[1,4]dioxina, benzopiperidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, cromanilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo; o el radical tricíclico heterocíclico 8,9-dihidro-4*H*-1-oxa-3,5,7a-triaza-ciclopenta[1]azulenilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical con uno
- 20 o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹ alquilo, Ar¹ alquioxialquilo, halo, hidroxilo, alquilo, piperidinilo, pirrolilo, tienilo, oxo, alquiloxi, alquilcarbonilo, Ar¹ carbonilo, mono- y di(alquil)aminoalquilo, alquioxialquilo y alquilocarbonilo; y
- 25 alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino.
- 30 De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde:
- 35 n es un número entero, igual a 1;
- 40 m es un número entero, igual a 1;
- p es un número entero igual a 1 ó 2;
- q es un número entero igual a 0;
- Q es O;
- X es un enlace covalente;

- R¹ es Ar¹-alquilo;
 R² es Ar², Ar²-alquilo, di(Ar²)alquilo o Het¹;
 Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R o >C=N-R, en donde R es CN o nitro;
- 5 cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado bivalente lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente cada radical en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo e hidroxilo;
- L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxi, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, mono- y di(alquilo)amino, mono- y di(alquiloalquilo)amino, mono- y di(alquiloalquilo)amino, mono- y di(Ar³)amino, mono- y di(Ar³alquilo)amino, mono- y di(Het²alquilo)amino, alquilsulfanilo, adamantilo, Ar³, Het² y Het²-carbonilo;
- 10 Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos radicales halo;
 Ar² es naftalenilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro, del grupo de halo, alquilo y alquiloxi;
- 15 Ar³ es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de alquilo, Ar¹ alquiloalquilo, Ar¹ alquiloalquilo, alquilo, halo y ciano;
 Het¹ es piridinilo o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de quinoxalinilo, indolilo, benzotienilo, indanilo y cromanilo; pudiendo estar cada radical heterocíclico sustituido opcionalmente en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo y alquilo;
- 20 Het² es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, dioxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, octahidro-benzo[1,4]dioxina, quinoxalinilo, indolilo, cromanilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo;
- 25 o el radical tricíclico heterocíclico 8,9-dihidro-4*H*-1-oxa-3,5,7a-triaza-ciclopenta[*f*]azulenilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical con uno o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹ alquiloalquilo, halo, alquilo, oxo, alquilo, alquilo, alquiloalquilo, Ar¹ carbonilo, mono- y di(alquilo)aminoalquilo, alquiloalquilo y alquiloalquilo; y
- 30 alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halo e hidroxilo.

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde R¹ es Ar¹metilo y está unido a la posición 2, o R¹ es Ar¹ y está unido a la posición 3, como se ilustra en cualquiera de las fórmulas siguientes para compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en donde m y n son iguales a 1 y Ar es un fenilo insustituido. Preferiblemente, Ar¹-metilo es un radical bencilo:



De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde el resto R²-X-C(=Q)- es 3,5-di-(trifluorometil)fenilcarbonilo.

5

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde p es 1.

1.0

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde Y es -C(=O)-.

1.5

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde Alk es un enlace covalente.

2.0

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde L es Het².

2.5

De modo más particular, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde el compuesto es un compuesto con el número de compuesto

219, 270, 269, 281, 408, 393, 72, 164, 253, 258, 267, 286, 317, 318, 313, 308, 331, 366, 31, 32, 4, 71, 218, 259, 287, 285, 306 and 321, como se menciona en una cualquiera de las Tablas 1-6 más adelante en esta solicitud.

3.0

En el marco de esta solicitud, alquilo se define como un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo y hexilo; alquilo define adicionalmente un radical hidrocarbonado monovalente cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La definición de alquilo comprende también un radical alquilo que está sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino, por ejemplo hidroxialquilo, en particular hidroximetilo e hidroxietilo y polihaloalquilo, en particular difluorometilo y trifluorometilo.

3.5

En el marco de esta solicitud, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

4.0

En el marco de esta solicitud, con "compuestos de acuerdo con la invención" se entiende un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo.

En el marco de esta solicitud, especialmente en el resto $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ en la Fórmula (I), cuando dos o más elementos consecutivos de dicho resto denotan un enlace covalente, entonces se denota un enlace covalente simple. Por ejemplo, cuando Alk^a e Y denotan ambos un enlace covalente y Alk^b es $-\text{CH}_2-$, entonces el resto $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b$ denota $-\text{CH}_2-$. Análogamente, si Alk, Y y Alk^b denotan cada uno un enlace covalente y L denota H, entonces el resto $\text{Alk}^a\text{-Y-Alk}^b\text{-L}$ denota $-\text{H}$.

5

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen de modo que comprenden las formas de sal de adición de ácido terapéuticamente activas y no tóxicas que pueden formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse por tratamiento de la forma de base de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácidos halogenados, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico y ácido pamoico.

10

15

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que contienen protones ácidos pueden convertirse también en sus formas de sal de adición de metal o amina terapéuticamente activas y no tóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas apropiadas de sales con bases comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y alcalinotérreo, en particular sales de litio, sodio, potasio, magnesio y calcio; sales con bases orgánicas, v.g. sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hibramina, y sales con aminoácidos, por ejemplo arginina y lisina.

20

Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiado.

25

El término sal de adición, como se utiliza en el marco de esta solicitud, comprende también los solvatos que pueden formar los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

30

Debe entenderse que las formas de *N*-óxido de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) comprenden aquellos compuestos de Fórmula (I) en la cual uno o más átomos de nitrógeno están oxidados para formar el denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o más nitrógenos terciarios (v.g. del radical piperazinilo o pirrolidinilo) están oxidados en N. Dichos *N*-óxidos pueden ser obtenidos fácilmente por una persona experta sin habilidad alguna de inventiva, y son alternativas obvias para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), dado que estos compuestos son metabolitos que se forman por oxidación en el cuerpo humano después de su ingestión. Como es conocido generalmente, la oxidación es normalmente el primer paso implicado en el metabolismo de los fármacos (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutica Chemistry, 1977, páginas 70-75). Como es conocido también generalmente, la forma de metabolito de un compuesto puede administrarse también a un humano en lugar del compuesto per se, con efectos prácticamente iguales.

35

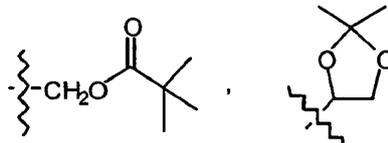
40

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen al menos dos nitrógenos oxidables (restos de aminas terciarias). Por consiguiente, es muy probable que se formen *N*-óxidos en el metabolismo humano.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para conversión de un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de oxida-

- ción en *N* puede efectuarse generalmente por reacción del material de partida de Fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, v.g. peróxido de sodio, peróxido de potasio; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halosustituido, v.g. ácido 3-clorobencenocarboxiperoico, ácidos peroxoalcanoicos, v.g. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, v.g. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcanoles inferiores, v.g. etanol y análogos, hidrocarburos, v.g. tolueno, cetonas, v.g. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, v.g. diclorometano, y mezclas de tales disolventes.
- 5
- 10 El término "formas estereoquímicamente isómeras" como se utiliza anteriormente en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles que tienen dicha designación, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. De modo más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S;
- 15 los sustituyentes en los radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que contienen enlaces dobles pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho enlace doble. Obviamente, debe entenderse que las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de Fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.
- 20 Siguiendo las convenciones de la nomenclatura CAS, cuando dos centros estereogénicos de configuración absoluta conocida están presentes en una molécula, se asigna un descriptor R o S (basada en la regla de secuencia de Cahn-Ingold-Prelog) al centro quiral de número más bajo, el centro de referencia. R* y S* indican cada uno centros estereogénicos óptimamente puros con configuración absoluta indeterminada. Si se utilizan "α" y "β": la posición del sustituyente de la prioridad máxima en el átomo de carbono asimétrico del sistema de anillos que tiene el número de anillo más bajo,
- 25 se encuentra siempre arbitrariamente en la posición "α" del plano medio determinado por el sistema de anillos. La posición del sustituyente de prioridad máxima en el otro átomo de carbono asimétrico en el sistema de anillos (el átomo de hidrógeno en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I)) con relación a la posición del sustituyente de prioridad máxima en el átomo de referencia se denomina "α", si se encuentra en el mismo lado del plano medio determinado por el sistema de anillos, o "β", si se encuentra al otro lado del plano medio determinado por el sistema de anillos.
- 30 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios tienen al menos dos centros estereogénicos en su estructura.
- 35 La invención comprende también compuestos derivados (denominados usualmente "pro-fármacos") de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención, que se degradan *in vivo* para producir los compuestos de acuerdo con la invención. Los pro-fármacos son usualmente (aunque no siempre) de menor potencia en el receptor diana que los compuestos a los cuales se degradan los mismos. Los pro-fármacos son particularmente útiles cuando el compuesto deseado tiene propiedades químicas o físicas que hacen su administración difícil o ineficiente. Por ejemplo, el compuesto deseado puede ser solo escasamente soluble, puede ser transportado deficientemente a través del epitelio mucosal, o puede tener una semivida en plasma indeseablemente corta. Una exposición adicional acerca de pro-fármacos puede encontrarse en Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, y Drugs. 1985, 29, pp. 455-473.
- 40

Las formas de pro-fármacos de los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención serán generalmente compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de los mismos, las formas estereoquímicamente isómeras de los mismos y la forma de *N*-óxido de los mismos, teniendo un grupo ácido que está esterificado o amidado. Incluidos en dichos grupos ácidos esterificados se encuentran grupos de la fórmula $-\text{COOR}^x$, donde R^x es un C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo o uno de los grupos siguientes:



Los grupos amidados incluyen grupos de la fórmula $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, en donde R^y es H, C_{1-6} alquilo, fenilo o bencilo y R^z es -OH, H, C_{1-6} alquilo, fenilo o bencilo. Los compuestos de acuerdo con la invención que tienen un grupo amino pueden derivatizarse con una cetona o un aldehído tal como formaldehído para formar una base de Mannich. Esta base se hidrolizará con cinética de primer orden en solución acuosa.

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

Farmacología

La sustancia P y otras taquiquininas están implicadas en una diversidad de acciones biológicas tales como transmisión del dolor (nocicepción), inflamación neurogénica, contracción de la musculatura lisa, extravasación de proteínas del plasma, vasodilatación, secreción, desgranulación de los mastocitos, así como en la activación del sistema inmunitario. Se cree que cierto número de enfermedades están causadas por activación de receptores de neuroquinina, en particular el receptor NK_1 por liberación excesiva de sustancia P y otras neuroquininas, en particular células tales como las células de los plexos neuronales del tracto gastrointestinal, neuronas aferentes desmielinadas sensoriales primarias, neuronas simpáticas y parasimpáticas y tipos de células no neuronales (DN&P 8(1): 5-23 (1995) y Longmore J. et al., "Neurokinin Receptors" *Pharmacological Reviews* 46 (4): 551-599 (1994)).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de los efectos mediados por neuroquininas, en particular los mediados por el receptor NK_1 , NK_2 y NK_3 , y pueden describirse por tanto como antagonistas de neuroquininas, especialmente como antagonistas de la sustancia P, como puede indicarse *in vitro* por el antagonismo de la relajación inducida por la sustancia P de las arterias coronarias del cerdo. La afinidad de fijación de los presentes compuestos para los receptores de neuroquininas humanos, de cobayo y de jerbo puede determinarse también *in vitro* en un test de fijación de receptores utilizando ^3H -sustancia P como radioligando. Los presentes compuestos exhiben también actividad antagonista de la sustancia P *in vivo* como puede evidenciarse, por ejemplo, por el antagonismo de la extravasación

de plasma inducida por la sustancia P en los cobayos, o el antagonismo de la emesis inducida por fármacos en los hurones (Watson et al., Br. J. Pharmacol. 115:84-94 (1995)).

5 Teniendo en cuenta su capacidad de antagonizar las acciones de las taquiquininas por bloqueo de los receptores de neuroquinina, y en particular por bloqueo del receptor NK₁, NK₂ y NK₃, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles como medicamento, en particular en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de afecciones mediadas por taquiquininas. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles como medicamentos activos por vía oral con penetración central en el tratamiento profiláctico y terapéutico de afecciones mediadas por taquiquininas.

10 De modo más particular, se ha encontrado que algunos compuestos exhiben una actividad antagonista NK₁/NK₃ combinada o una actividad antagonista NK₁/NK₂/NK₃ combinada como puede verse en la tabla de la sección experimental.

15 La invención se refiere por tanto a un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables de la misma, las formas estereoquímicamente isómeras de la misma, y la forma de N-óxido de la misma, para uso como medicamento.

20 La invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para la fabricación de un medicamento para tratar, sea profiláctica o terapéuticamente o en ambas situaciones, afecciones mediadas por taquiquininas.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de trastornos del CNS, en particular trastornos esquizoafectivos, depresión, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el estrés, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, trastornos de la personalidad, trastornos de la comida, enfermedades neurodegenerativas, trastornos de adicción, trastornos del estado de ánimo, disfunción sexual, dolor y otras afecciones relacionadas con el CNS; inflamación; trastornos alérgicos; emesis, trastornos gastrointestinales, en particular síndrome de intestino irritable (IBS); enfermedades de la piel; enfermedades vasoespásticas; enfermedades fibrosantes y del colágeno; trastornos relacionados con el aumento o la supresión inmunitaria y enfermedades reumáticas, y control del peso corporal.

30 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos esquizoafectivos resultantes de diversas causas, con inclusión de trastornos esquizoafectivos de tipo maníaco, de tipo depresivo, o de tipo mixto; esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual; trastorno esquizofreniforme; trastorno de delirio; trastorno psicótico breve; trastorno psicótico compartido; trastorno psicótico inducido por sustancias; y trastorno psicótico no especificado de otro modo.

35 En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de la depresión con inclusión, pero sin carácter limitante, de trastornos depresivos mayores que incluyen depresión bipolar; depresión unipolar; episodios depresivos mayores aislados o recurrentes con o sin características psicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o de aparición post-parto, y, en el caso de episodios recurrentes, con o sin patrón estacional. Otros trastornos del estado de ánimo abarcados dentro del término "trastorno depresivo mayor" incluyen trastorno distímico con aparición precoz o tardía y con o sin características atípicas, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno depresivo recurrente breve, trastorno afectivo mixto, depresión neurótica, trastorno de estrés post-traumático y fobia social; demencia del tipo Alzheimer con aparición precoz o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia vascular con estado de ánimo deprimido; trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias tales como trastornos del estado de ánimo inducidos por alcohol, anfetaminas, cocaína,

alucinógenos, inhalantes, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo deprimido; y trastorno de ajuste con estado de ánimo deprimido. Trastornos depresivos mayores pueden ser también resultado de una condición médica general con inclusión, pero sin carácter limitante, de infarto de miocardio, diabetes, parto malogrado o aborto, etc.

5

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos de ansiedad, con inclusión pero sin carácter limitante de ataque de pánico; agorafobia; trastorno de pánico sin agorafobia; agorafobia sin historia de trastorno de pánico; fobia específica; fobia social; trastorno obsesivo-compulsivo; trastorno de estrés post-traumático; trastorno de estrés agudo; trastorno de ansiedad generalizado; trastorno de ansiedad debido a una condición médica general; trastorno de ansiedad inducido por sustancias; y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo

10

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos relacionados con el estrés asociados con depresión y/o ansiedad, con inclusión pero sin carácter limitante de reacción de estrés aguda; trastornos de ajuste, tales como reacción depresiva breve, reacción depresiva prolongada, ansiedad mixta y reacción depresiva, trastorno de ajuste con alteración predominante de otras emociones, trastorno de ajuste con alteración predominante de la conducta, trastorno de ajuste con alteración mixta de las emociones y trastornos de conducta y ajuste con otros síntomas predominantes específicos; y otras reacciones al estrés severo.

15

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos del sueño, con inclusión pero sin carácter limitante de disomnias y/o parasomnias como trastornos del sueño primarios; insomnios; apnea del sueño; narcolepsia; trastornos de los ritmos circadianos; trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental; trastorno del sueño debido a una condición médica general; y trastorno del sueño inducido por sustancias.

20

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos cognitivos, con inclusión pero sin carácter limitante de demencia; trastornos amnésicos y trastornos cognitivos no especificados de otro modo, especialmente demencia causada por trastornos degenerativos, lesiones, traumatismos, infecciones, trastornos vasculares, toxinas, anoxia, deficiencia vitamínica o trastornos endocrinos; demencia del tipo Alzheimer, con aparición precoz o tardía, con estado de ánimo deprimido; demencia asociada al SIDA o trastornos amnésicos causados por alcohol u otras causas de deficiencia de tiamina, deterioro bilateral del lóbulo temporal debido a encefalitis por herpes simplex y otras encefalitis límbicas, pérdida neuronal secundaria a anoxia/hipoglucemia/convulsiones severas y cirugía, trastornos degenerativos, trastornos vasculares de patología en torno al ventrículo III. Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también como mejoradores de la memoria y/o el conocimiento en humanos sanos sin déficit alguno cognitivo y/o de memoria.

25

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos de la personalidad, con inclusión pero sin carácter limitante de trastorno de la personalidad paranoide; trastorno de personalidad esquizoide; trastorno de personalidad esquizotípico; trastorno de personalidad antisocial; trastorno de personalidad límite; trastorno de personalidad histriónico; trastorno de personalidad narcisista; trastorno de personalidad elusivo; trastorno de personalidad dependiente; trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo y trastorno de personalidad no especificado de otro modo.

40

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de trastornos de la comida, con inclusión de anorexia nerviosa; anorexia nerviosa atípica; bulimia nerviosa; bulimia nerviosa atípica; excesos en la comida asociados con otras alteraciones psicológicas; vómitos asociados con otras alteraciones psicológicas; y trastornos de la comida no especificados.

5

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, con inclusión pero sin carácter limitante de enfermedad de Alzheimer; Corea de Huntington; enfermedad de Creutzfeld-Jacob; enfermedad de Pick; trastornos desmielinantes, tales como esclerosis múltiple y ALS; otras neuropatías y neuralgias; esclerosis múltiple; esclerosis amiotrófica lateral; derrame cerebral y traumatismos de cráneo.

10

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de trastornos de adicción, que incluyen, pero sin carácter limitante, dependencia o abuso de sustancias con o sin dependencia fisiológica, particularmente en los casos en la sustancia es alcohol, anfetaminas, sustancias de tipo anfetamina, cafeína, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides (tales como cannabis, heroína y morfina), fenciclidina, compuestos afines a fenciclidina, sedantes-hipnóticos, benzodiazepinas y/u otras sustancias, particularmente útiles para el tratamiento de la abstinencia de las sustancias anteriores y delirio por abstinencia de alcohol.

15

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de trastornos de estado de ánimo inducidos particularmente por alcohol, anfetaminas, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias.

20

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de la disfunción sexual, con inclusión pero sin carácter limitante de trastornos del deseo sexual; trastornos del despertar sexual; trastornos orgásmicos; trastornos de dolor sexual; disfunción sexual debida a una condición médica general; disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otro modo.

25

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención del dolor, con inclusión pero sin carácter limitante de dolor traumático, tal como dolor postoperatorio; dolor por avulsión traumática tal como del plexo braquial; dolor crónico tal como dolor artrítico como el que se produce en la artritis osteo-reumatoide o psoriásica; dolor neuropático tal como neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuropatía relacionada con el SIDA, neuralgia occipital, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja y dolor de miembro fantasma; diversas formas de dolor de cabeza tales como migraña, dolor de cabeza agudo o crónico por tensión, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar y dolor de cabeza en racimo; odontalgia; dolor de cáncer, dolor visceral; dolor gastrointestinal; dolor de pinzamiento de nervios; dolor por lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor en la parte baja de la espalda tal como estenosis espinal, disco prolapsado, ciática, angina, espondilitis anquilosante; gota, quemaduras, dolor de escaras; prurito; y dolor talámico tal como dolor oftálmico posterior a derrame cerebral.

30

35

40

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de las otras afecciones relacionadas con el CNS siguientes: acinesia, síndromes acinéutico-rígidos, discinesia y parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette y sus síntomas, temblor, corea, mioclono, tics y distonía, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por drogas,

parkinsonismo post-encefálico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de sistemas múltiples, degeneración cortico-basal, complejo parkinsonismo-demencia ALS y calcificación de ganglios basales, alteraciones del comportamiento y trastornos de la conducta en la demencia y el retardo mental, con inclusión de inquietud y agitación, trastornos extrapiramidales del movimiento, síndrome de Down y acatisia.

5

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de la inflamación, con inclusión pero sin carácter limitante de afecciones inflamatorias en asma, gripe, bronquitis crónica y artritis reumatoide; afecciones inflamatorias en el tracto gastrointestinal tales como, pero sin carácter limitante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal y deterioro inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; afecciones inflamatorias de la piel tales como herpes y eccema; afecciones inflamatorias de la vejiga, tales como cistitis e incontinencia apremiante; inflamación oftálmica y dental y pancreatitis, en particular pancreatitis crónica y aguda.

1.0

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de trastornos alérgicos, con inclusión pero sin carácter limitante de trastornos alérgicos de la piel tales como, pero sin carácter limitante, urticaria; y trastornos alérgicos de las vías aéreas tales como, pero sin carácter limitante, rinitis.

1.5

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de la emesis, es decir náuseas, arcadas y vómitos, con inclusión pero sin carácter limitante de emesis aguda, emesis retardada y emesis anticipativa; emesis inducida por fármacos tales como los agentes quimioterapéuticos del cáncer tales como agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; antibióticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina, mitomicina-C y bleomicina; anti-metabolitos, por ejemplo citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; alcaloides de la vinca, por ejemplo etoposido, vinblastina y vincristina; y otros fármacos tales como cisplatino, dacarbazina, procarbazina e hidroxurea; y combinaciones de los mismos; mal de radiación; terapia por radiación, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas tales como toxinas causadas por trastornos metabólicos o por infección, tales como gastritis, o liberadas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; embarazo; trastornos vestibulares, tales como enfermedad por movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; malestar post-operatorio; obstrucción gastrointestinal; motilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, tal como infarto de miocardio o peritonitis; migraña; presión intracraneal aumentada; presión intracraneal disminuida (tal como mal de altura); analgésicos opioides, tales como morfina; enfermedad de reflujo gastro-esofágico; indigestión ácida; excesos en comida o bebida; acidez de estómago, estómago agrio; pirosis/regurgitación; ardor, tal como ardor episódico, ardor nocturno y ardor inducido por comidas; y dispepsia.

2.0

2.5

3.0

En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son útiles también en el tratamiento o la prevención de trastornos gastrointestinales, con inclusión pero sin carácter limitante de síndrome de intestino irritable (IBS), trastornos de la piel tales como psoriasis, prurito y eritema solar; enfermedades vasoespásticas tales como angina, dolor de cabeza vascular y enfermedad de Reynaud, isquemia cerebral tal como vasoespasmo cerebral subsiguiente a hemorragia subaracnoidea; enfermedades fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados con mejora o supresión inmunológica tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; tos; y control del peso corporal, con inclusión de obesidad.

3.5

4.0

La presente invención se refiere también a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades mediadas por taquiquinas, en particular para el tratamiento y/o la profilaxis de esquizofrenia, depresión, trastornos de ansiedad, emesis y síndrome de intestino irritable (IBS), que comprende administrar a un humano que se encuentra en necesidad

de dicha administración una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular de acuerdo con la Fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, la forma de *N*-óxido del mismo, así como los profármacos del mismo.

- 5 La invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, en particular un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo.
- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención, en particular los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, y la forma de *N*-óxido del mismo, o cualquier subgrupo o combinación del mismo pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para administración sistémica de fármacos. Para preparar las composiciones
- 15 farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede tomar una gran diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, rectal, percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la
- 20 preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, agentes desintegrantes y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan las formas unitarias de
- 25 dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse por ejemplo soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mixtura de solución salina y solución de glucosa. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos,
- 30 agentes de suspensión y análogos apropiados. Se incluyen también preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse, poco tiempo antes de su utilización, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, aditivos que no introducen un efecto deletéreo significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la
- 35 administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, v.g., como un parche transdérmico, como un toque, o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas arriba mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma de dosificación unitaria, como se utiliza en

40 esta memoria, hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosis unitaria son tabletas (con inclusión de tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y análogas, y múltiples segregados de las mismas.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas potentes por vía oral, principalmente NK₁, NK₁/NK₃ y NK₁/NK₂/NK₃ con acción central, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral son especialmente ventajosas.

5

Síntesis

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar generalmente por una sucesión de pasos, cada uno de los cuales es conocido por las personas expertas.

1.0

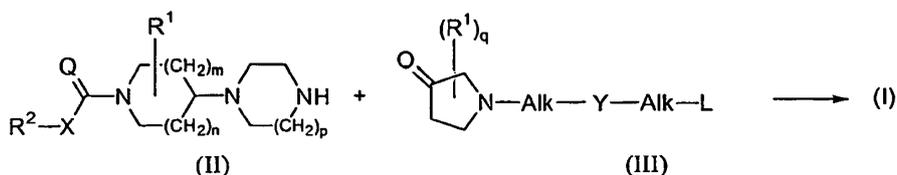
Los compuestos finales de Fórmula (I) se preparan convenientemente por alquilación reductora en N de un compuesto intermedio de Fórmula (II) con un compuesto intermedio de Fórmula (III). Dicha alquilación reductora en N puede realizarse en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, diclorometano, etanol o tolueno o una mezcla de los mismos, y en presencia de un agente reductor apropiado tal como, por ejemplo, un borohidruro, v.g. borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. En el caso de que se utiliza un borohidruro como

1.5

agente reductor, puede ser conveniente utilizar un agente formador de complejos tal como, por ejemplo, isopropilato de titanio (IV) como se describe en J. Org. Chem., 1990, 55, 2552-2554. La utilización de dicho agente formador de complejos puede dar también como resultado una relación *cis/trans* mejorada a favor del isómero *trans*. Puede ser también conveniente utilizar hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o platino sobre carbón vegetal. En el caso en que se utilice hidrógeno como agente

2.0

reductor, puede ser ventajoso añadir un agente deshidratante a la mezcla de reacción tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Con objeto de prevenir la hidrogenación ulterior indeseable de ciertos grupos funcionales en las sustancias reaccionantes y los productos de la reacción, puede ser también ventajoso añadir un veneno apropiado del catalizador a la mezcla de reacción, v.g., tiofeno o quinolina-azufre. La agitación y opcionalmente temperaturas y/o presión elevadas pueden aumentar la velocidad de la reacción:



2.5

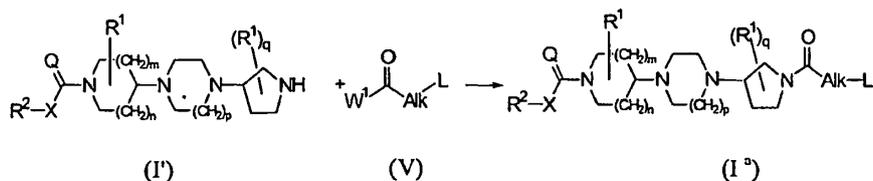
En esta preparación y en las siguientes, los productos de reacción pueden aislarse del medio de reacción y, en caso necesario, purificarse ulteriormente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica tales como, por ejemplo, extracción, cristalización, trituración y cromatografía.

3.0

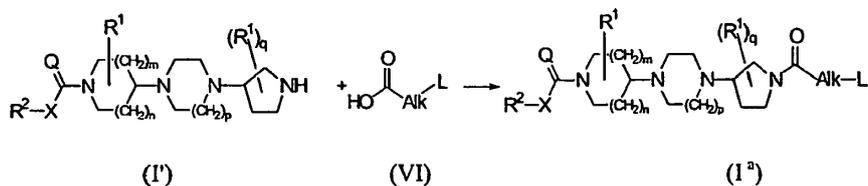
Es especialmente ventajosa la preparación de un compuesto final de acuerdo con la Fórmula (I) conforme al esquema de reacción previamente mencionado en el cual el resto Alk-Y-Alk-L es bencilo, dando lugar así a un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) en la cual el resto Alk-Y-Alk-L es bencilo. Dicho compuesto final es farmacológicamente activo y puede convertirse en un compuesto final de acuerdo con la invención en el cual el resto Alk-Y-Alk-L es hidrógeno por hidrogenación reductora utilizando v.g. hidrógeno como agente reductor en combinación con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal o platino sobre carbón vegetal. El compuesto final resultante de acuerdo con la invención puede convertirse luego en otros compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) por transformaciones conocidas en la técnica, v.g. acilación y alquilación.

3.5

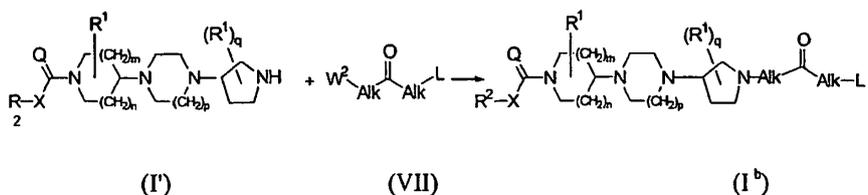
En particular, los compuestos finales de Fórmula (I^a) se pueden preparar por reacción de un compuesto final de Fórmula (I') con un compuesto intermedio de Fórmula (V) en donde W¹ es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, v.g. cloro o bromo, o un grupo lábil sulfonyloxi, v.g. metanosulfonyloxi o bencenosulfonyloxi. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, v.g. diclorometano o una cetona, v.g. metil-isobutilcetona, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo:



Alternativamente, los compuestos finales de Fórmula (I^a) se pueden preparar también por reacción de un compuesto final de Fórmula (I') con un ácido carboxílico de Fórmula (VI). La reacción puede realizarse en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, v.g. diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina y en presencia de un activador, tal como v.g. DCC (diciclohexilcarbodiimida), CDI (carbonyldiimidazol) y EDCI (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.HCl). La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo:



En particular, los compuestos finales de Fórmula (I^b) se pueden preparar por reacción de un compuesto final de Fórmula (I') con un compuesto de Fórmula (VII) en donde W² es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, v.g. cloro o bromo, o un grupo lábil sulfonyloxi, v.g. metanosulfonyloxi o bencenosulfonyloxi. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte en la reacción tal como, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, v.g. diclorometano, un alcohol, v.g. etanol, o una cetona, v.g. metil-isobutilcetona, y en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o trietilamina. La agitación puede aumentar la velocidad de la reacción. La reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo:



Los compuestos finales de Fórmula (I^c) y Fórmula (I^d) se pueden preparar por alquilación o aminación reductora de un compuesto final de Fórmula (I') con un compuesto de Fórmula (VIII) o (IX) en donde W³ en la Fórmula (VIII) es un grupo lábil apropiado tal como, por ejemplo, un halógeno, v.g. cloro o bromo, o un grupo lábil sulfonyloxi, v.g. metanosulfonyloxi o bencenosulfonyloxi y en donde Alk en la Fórmula (I-d) se define como -CH₂-Alk'. La reacción puede efectuarse en un

La preparación de los compuestos intermedios (XI) y (XII) y otros compuestos intermedios se describe en WO 97/16440-A1, publicado el 9 de mayo de 1997 por Janssen Pharmaceutica N.V., que se describe en esta memoria por referencia así como en otras publicaciones mencionadas en WO 97/16440-A1, tales como, v.g. EP-0.532.456-A.

5 Los ejemplos siguientes tienen por objeto ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

Parte Experimental

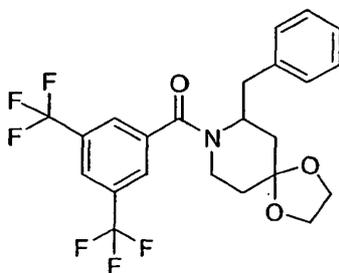
En lo sucesivo "RT" significa temperatura ambiente, "THF" significa tetrahidrofurano, "DIPE" significa diisopropiléter y "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.

10

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

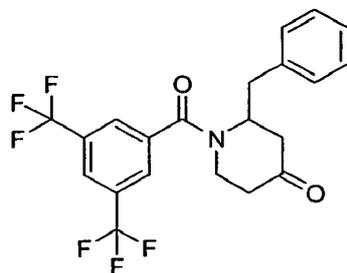
a. Preparación del compuesto intermedio 1



15 Se añadió Et₃N (0,55 moles) a una mezcla agitada de 7-(fenilmetil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (0,5 moles) en tolueno (1500 ml). Se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (0,5 moles) durante un periodo de una hora (reacción exotérmica). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas, se dejó en reposo durante un fin de semana y se lavó 3 veces con agua (500 ml, 2 x 250 ml). Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 245 g (100%). Parte de esta fracción se cristalizó en éter de petróleo. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 1,06 g de compuesto intermedio 1.

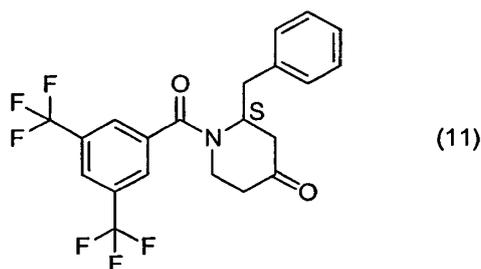
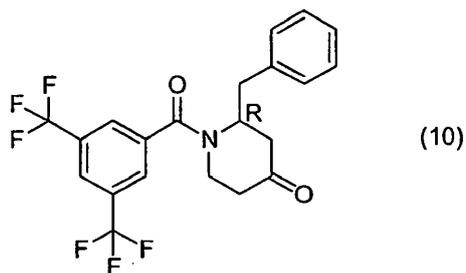
20

b1. Preparación del compuesto intermedio 2



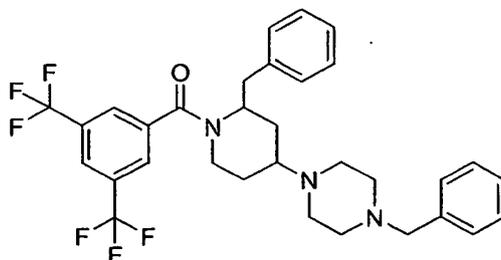
25 Se añadió HCl qp (300 ml) a una mezcla de compuesto intermedio 1 (0,5 moles) en etanol (300 ml) y agua (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. El precipitado se filtró, se trituró, se agitó en agua, se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó. Rendimiento: 192 g de compuesto intermedio 2 ((±)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinona) (89,4%) (mezcla de enantiómeros R y S).

b2. Preparación del compuesto intermedio 10 y el compuesto intermedio 11



5 El compuesto intermedio 2 se separó en sus isómeros ópticos por cromatografía quiral en columna sobre Chiralpak (CHIRALPAK AS 1000 Å 20 mm (DAICEL); eluyente: hexano/2-propanol 70/30). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó cada disolvente. Rendimiento: fracción 1: 32,6 g de compuesto intermedio 10 (R), y fracción 2: 30,4 g de compuesto intermedio 11 (S).

c. Preparación del compuesto intermedio 3



10

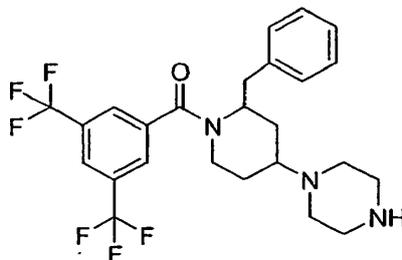
Una mezcla de compuesto intermedio 10 (0,046 moles), 1-(fenilmetil)piperazina (0,051 moles) y Ti-isopropóxido (0,056 moles) se agitó durante 2 horas a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió etanol p.a. (350 ml). Se añadió NaBH₄ (0,138 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a la temperatura ambiente y durante una hora a 50°C. Se añadió más NaBH₄ (5,2 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50°C. Se añadió una vez más NaBH₄ y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y durante 2 horas a 50°C. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió CH₂Cl₂ (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se añadió dicalita, se filtró la mezcla sobre dicalita, y se evaporó el filtrado. Esta fracción se separó en (CIS) y (TRANS) por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones deseadas (TRANS) se recogieron y se evaporó el disolvente, dando 14,8 g de residuo (I), 1,06% (CIS)) y 4,9 g de residuo (II), 6% (CIS)). La resolución y purificación de las fracciones (TRANS) (± 20 g en total) se obtuvo por cromatografía sobre fase estacionaria Chiralcel OD (1900 Gr) en Prochrom LC110 35 bar (eluyente: hexano/etanol 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,5 g de compuesto intermedio 3 (2R-trans)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-piperidina.

15

20

Por supuesto, puede realizarse la misma reacción sobre el compuesto 11 para obtener el isómero S, así como sobre cualquier mixtura de los mismos. Es asimismo innecesario decir que el isómero cis puede utilizarse también en todas las reacciones de esta solicitud ilustradas para el isómero trans o para una mixtura de isómeros cis y trans.

5 d. Preparación del compuesto intermedio 4

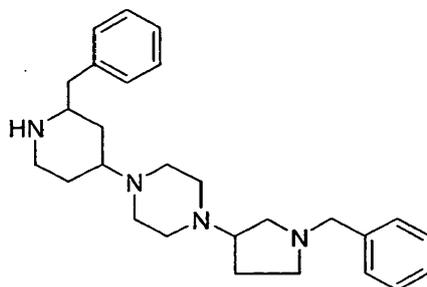


10

Una mixtura de compuesto intermedio 3 (0,288 moles) en metanol (700 ml) se hidrogenó a 40°C con Pd/C, 10% (5 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 eq.), el catalizador se filtró y se evaporó el filtrado. Rendimiento: 141,2 g de compuesto intermedio 4 (+)-(2R-trans)-1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)piperidina.

Ejemplo A2

a. Preparación del compuesto intermedio 5

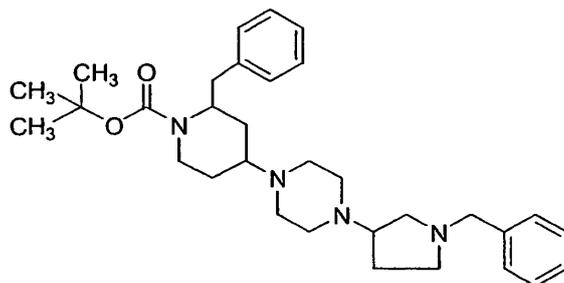


15

Una mixtura de compuesto final 1 (preparado de acuerdo con B1a) (0,03 moles) en iPrOH (150 ml) y KOH (0,3 moles) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en CH₂Cl₂/H₂O. Se separaron las capas. La capa orgánica se secó y se filtró. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/(MeOH/NH₃) 95/5 a 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 12 g de compuesto intermedio 5.

20

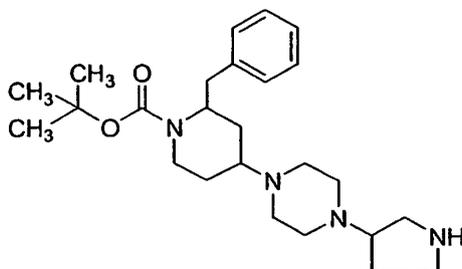
b. Preparación del compuesto intermedio 6



Una mixtura de compuesto intermedio 5 (0,029 moles) en éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)-dicarbónico (0,035 moles) se agitó 18 horas a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente durante 30 minutos a 50-60°C. El residuo se

recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ y NaOH. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en tolueno y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 15,5 g de compuesto intermedio 6.

c. Preparación del compuesto intermedio 7

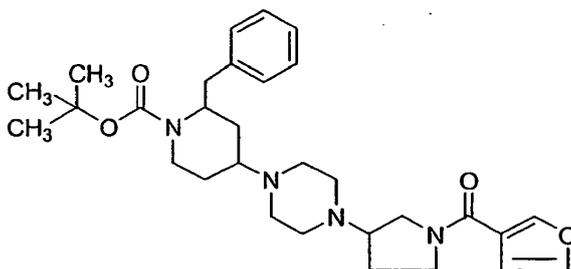


5

Una mezcla de compuesto intermedio 6 (0,03 moles) Pd/C, 10% (2 g), H_2 (1 eq.) se agitó en metanol (250 ml). Después de la absorción de H_2 (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$ 90/10 a 85/15). Se recogieron las fracciones de producto y se suspendieron en éter de petróleo, se filtraron y se secaron. Rendimiento: 11,6 g de compuesto intermedio 7.

10

d. Preparación del compuesto intermedio 8

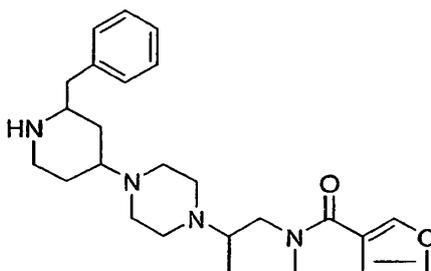


Una mezcla de ácido 3-furanocarboxílico (0,033 moles) en CH_2Cl_2 (100 ml) y 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,033 moles) se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se añadió el compuesto intermedio 7 (0,027 moles) en CH_2Cl_2 (100 ml) y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con NaOH acuoso, con H_2O , se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 98/2 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE. El sólido se secó. Rendimiento: 7,83 g de compuesto intermedio 8.

15

20

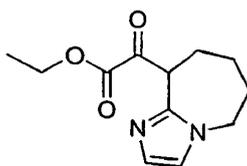
e. Preparación del compuesto intermedio 9



Se añadió *i*PrOH.HCl (3 ml) a una mezcla de compuesto intermedio 8 (1 g) en *i*PrOH (30 ml). La mezcla se agitó a 65°C durante 90 minutos. Se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se filtró y se lavó con DIPE. Rendimiento: 0,93 g de compuesto intermedio 9 (.HCl).

5 Ejemplo A3

a. Preparación del compuesto intermedio 12

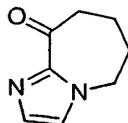


10

Una mezcla de 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]azepina (0,02 moles) y Et₃N (0,035 moles) en CH₃CN (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente y en corriente de N₂. Se añadió gota a gota éster etílico del ácido cloro-oxo-acético (0,03 moles) a la temperatura inferior a 10°C. Se continuó agitando durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de compuesto intermedio 12 (42%).

15

b. Preparación del compuesto intermedio 13



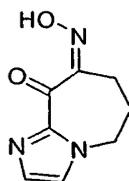
20

Se agitó una mezcla de compuesto intermedio 12 (0,0084 moles) en 2-propanona (30 ml), mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se añadió gota a gota un exceso de reactivo de Jones (preparado de acuerdo con el método indicado más adelante) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante un rato. Se añadió agua (50 ml) y esta mezcla se alcalinizó con K₂CO₃. Se evaporó la mezcla. El residuo se agitó en CH₃OH. Se eliminaron las sales por filtración sobre dicalita. Se evaporó el filtrado. El residuo se agitó en CH₂Cl₂. Se decantó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,56 g) se agitó en DIPE, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,32 g de compuesto intermedio 13 (25%).

25

Preparación del reactivo de Jones: Se disolvió CrO₃ (26,72 g) en agua (50 ml). Se añadió H₂SO₄ (98%; 23 ml) gota a gota, mientras se enfriaba. Se añadió agua hasta que se obtuvo un volumen total de 100 ml.

c. Preparación del compuesto intermedio 14

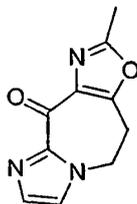


30

Una mezcla de compuesto intermedio 13 (0,0176 moles) en agua (10 ml) y HOAc (3 ml) se agitó a 50°C. Se añadió poco a poco NaNO₂ (1,35 g) durante un periodo de 5 min y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla

en un baño de hielo y se filtró. El precipitado se lavó con agua de hielo y se secó en un desecador. Rendimiento: 1,25 g de compuesto intermedio 14 (35,8%).

d. Preparación del compuesto intermedio 15



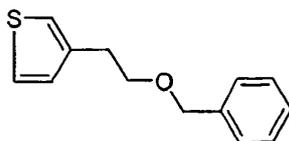
5

Una mezcla de compuesto intermedio 14 (0,045 moles) en HOAc (90 ml) y anhídrido acético (9 ml) se agitó en un baño de aceite a 85°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (13,7 ml) durante un periodo de 30 min y la mezcla se agitó a 85°C durante una hora. Se enfrió la mezcla, se vertió en hielo/K₂CO₃ y se extrajo con CHCl₃. La capa orgánica se secó y se evaporó. El residuo se hirvió en CH₃CN y se enfrió. El precipitado se filtró y se secó. Rendimiento: 14,32 g de compuesto intermedio 15 (47,3%).

10

Ejemplo A4

a. Preparación del compuesto intermedio 16

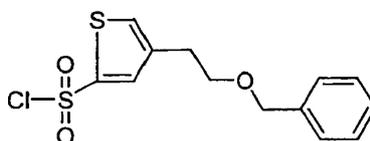


15

Se añadió poco a poco NaH (0,086 moles) a una solución de 3-tiofeno-etanol (0,078 moles) en THF a 5°C. La mezcla se agitó durante una hora a 5°C. Se añadieron Bu₄NI (0,001 mol) y (bromometil)benceno (0,080 moles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se recogió en agua y se extrajo con AcOEt. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), y se evaporó el disolvente. El concentrado 1 (18 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: ciclohexano/AcOEt 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 9,9 g de compuesto intermedio 16 (58%).

20

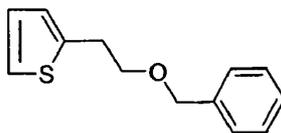
b. Preparación del compuesto intermedio 17



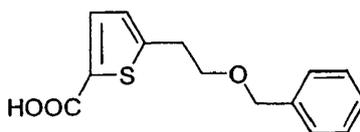
25

A una solución de compuesto intermedio 16 (0,023 moles) en THF (50 ml) a -50°C, se añadió poco a poco BuLi [1,6 M] (0,025 moles) bajo N₂. La temperatura se elevó lentamente a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante una hora y se enfrió a -40°C. Se añadió una solución de SO₂Cl₂ (0,046 moles) en pentano (50 ml) a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante una hora. El concentrado se hidrolizó, se extrajo con AcOEt, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y se concentró, proporcionando 9 g. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: ciclohexano/AcOEt 100/0 a 80/20). Rendimiento: 1,2 g de compuesto intermedio 17 (16%).

30

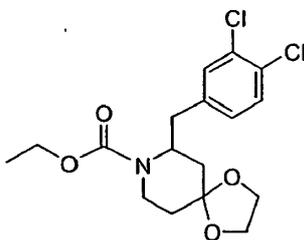
Ejemplo A5a. Preparación del compuesto intermedio 18

5 Se añadió poco a poco NaH (60% en aceite) (0,086 moles, 3,4 g) a una solución de 2-(2-tienil)etanol (0,078 moles, 10 g) en THF (150 ml) en corriente de N₂ a 5°C. La mezcla se agitó a 5°C durante una hora. Se añadieron consecutivamente a la solución yoduro de tetrabutilamonio (0,001 mol, 0,3 g) y (bromometil)benceno (0,080 moles, 9,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto (18 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/ciclohexano 0/100 a 20/80) y se concentraron las fracciones de producto. Rendimiento: 11,4 g (66%) de compuesto intermedio 18.

b. Preparación del compuesto intermedio 19

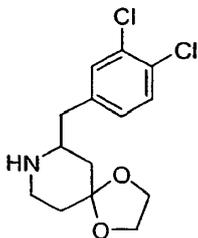
15 Se añadió lentamente n-BuLi (1,6 M) (0,015 moles, 9,45 ml) a una solución de compuesto intermedio 18 (0,014 moles, 3 g) en THF (30 ml) en corriente de N₂ a -40°C. Se dejó calentar la reacción lentamente a 0°C y se enfrió a -70°C. Se añadió hielo seco (~ 2 g). Se dejó que la temperatura se elevase lentamente hasta la temperatura ambiente. Se añadió NaOH (1 mol por litro, 30 ml), y se lavó la mezcla con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con HCl (1 N), y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 2,6 g (71%) de compuesto intermedio 19.

20

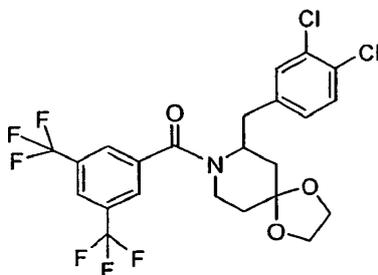
Ejemplo A6a. Preparación del compuesto intermedio 20

25 Una mezcla de éster etílico del ácido 2-[(3,4-diclorofenil)metil]-4-oxo-1-piperidinacarboxílico (0,3 moles), 1,2-etanodiol (1,5 moles) y ácido 4-metilbencenosulfónico (2 g) en tolueno (750 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 68 horas utilizando un separador de agua. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre agua y tolueno. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 113,5 g de compuesto intermedio 20.

30

b. Preparación del compuesto intermedio 21

5 Una mezcla de compuesto intermedio 20 (0,1 mol) y KOH (0,9 mol) en 2-propanol (500 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante una noche. Se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una pequeña cantidad de agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 33 g de compuesto intermedio 21.

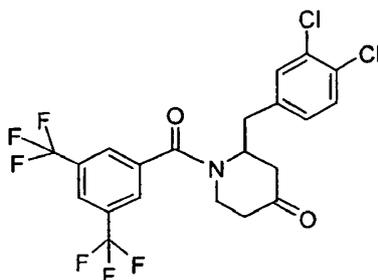
c. Preparación del compuesto intermedio 22

10

Se disolvió el compuesto intermedio 21 (0,139 moles) en CH_2Cl_2 (420 ml). Se añadió gota a gota cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (0,15 moles) (reacción exotérmica). Se añadió Et_3N (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con una solución básica de NaOH, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó. Rendimiento: 56,3 g de fracción 1. Se evaporó el filtrado. El residuo se suspendió en éter de petróleo, se filtró y se secó. Rendimiento: 9 g de fracción 2. El rendimiento total (65,3 g) de estas fracciones se separó y se purificó por cromatografía quiral en columna (relleno AD, eluyente, heptano/etanol 95/5). Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Cada residuo se cristalizó en DIPE, se filtró y se secó.

15

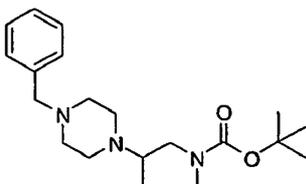
20 Rendimiento: 23,9 g de compuesto intermedio 22 (ópticamente puro).

d. Preparación del compuesto intermedio 23

Una mezcla de compuesto intermedio 22 (0,0424 moles) en HCl (6 N) (230 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 20 de compuesto intermedio 23 (isómero S).

5 Ejemplo A7

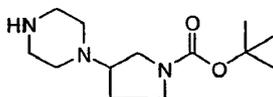
a. Preparación de los compuestos intermedios 24, 25 y 26



1.0 Una mezcla de éster del ácido 1,1,-dimetiletil-1-pirrolidinacarboxílico (0,2 moles) y 1-(fenilmetil)piperazina (0,2 moles) en metanol (250 ml) se agitó y se hidrogenó a 50°C con Pd/C, 10% (3 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (3 ml). Después de la absorción de H₂ (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado. Rendimiento: compuesto intermedio 24 (mezcla racémica). Esta fracción se separó y se purificó por cromatografía en columna (DAICEL; relleno AD, 2000 g, 750 ml/min; eluyente: heptano/etanol/metanol 90/5/5). Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Rendimiento: 30 g de compuesto intermedio 25 (isómero S) (ee: > 99%), y 26 g de compuesto intermedio 26 (isómero R) (ee: > 99%).

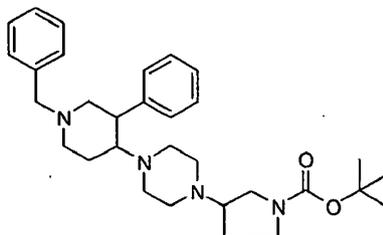
1.5

b. Preparación del compuesto intermedio 27



2.0 Una mezcla de compuesto intermedio 26 (0,78 moles) en metanol (250 ml) se hidrogenó a la temperatura ambiente con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 16,3 g de compuesto intermedio 27 (82%) (isómero R).

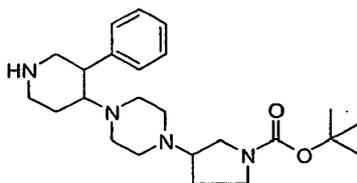
c. Preparación del compuesto intermedio 28



3.0 Una solución de compuesto intermedio 27 (0,02 moles) en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ se añadió a 3-fenil-1-(fenilmetil)-4-piperidinona (0,02 moles) y la mezcla se agitó, se añadió tolueno y la mezcla de reacción se evaporó. Se añadió tetraquis(2-propanolato) de titanio (0,025 moles) al aceite residual y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C. Se añadió EtOH p.a. (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Se añadió final-

- mente NaBH_3CN (0,04 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una solución básica de NaOH y se añadió CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó durante 15 min y, después de la adición de dicalita, se filtró la mezcla sobre dicalita. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 \rightarrow 90/10). Se recogieron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6,4 g de compuesto intermedio 28.

d. Preparación del compuesto intermedio 29

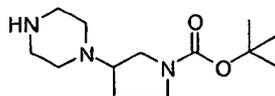


- Una mezcla de compuesto intermedio 28 (0,013 moles) en CH_3OH (150 ml) se hidrógeno a 50°C con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de H_2 (1 eq.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 100/0 \rightarrow 80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2 g de compuesto intermedio 29.

15

Ejemplo A8

a. Preparación del compuesto intermedio 30



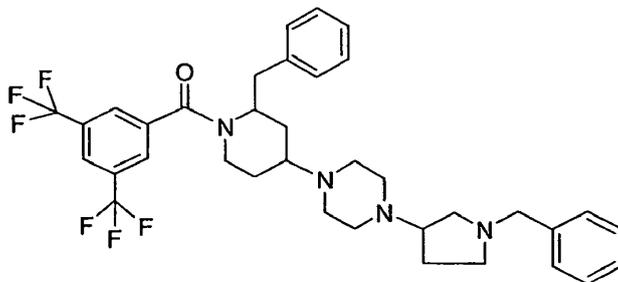
Isómero S

- Se obtuvo el compuesto intermedio 30 por el mismo método que se describe en A7.b, pero en lugar del compuesto intermedio 26 se utilizó el compuesto intermedio 25.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

- a) Preparación del compuesto final 1

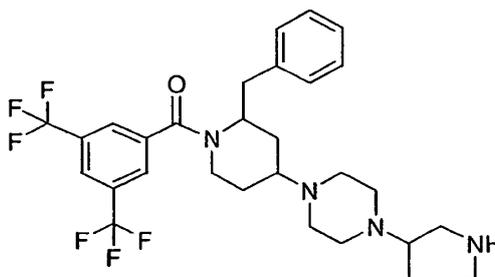


Una mezcla de (2R-trans) 1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-(fenilmetil)-4-(1-piperazinil)piperidina [compuesto intermedio 3] (0,05 moles) y 1-(fenilmetil)-3-pirrolidinona (0,05 moles) en metanol (250 ml) se hidrógeno a 50°C con Pd/C al 100% (3 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (2 ml). Después de la absorción de H_2 (1 eq.), se filtró el

catalizador y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0; 99/1; 98/2; 96/4). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Esta fracción se recrystalizó en DIPE. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó (vacío; 50°C). Rendimiento: 16,8 g (49%) de compuesto final 1.

5

b) Preparación del compuesto final 2

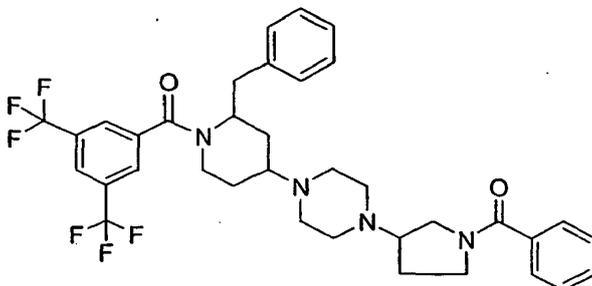


10

Se hidrogenó el compuesto final 1 (0,022 moles) en metanol (250 ml) con Pd/C al 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción de H_2 (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente. Esta fracción se trituró en DIPE. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó (vacío; 50°C ; 3 días). Rendimiento: 11,58 g (92%) de compuesto final 2.

Ejemplo B2

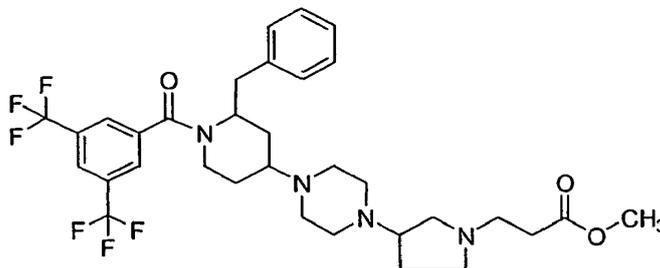
Preparación del compuesto final 3



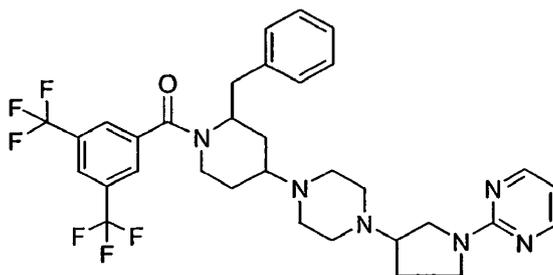
15

20

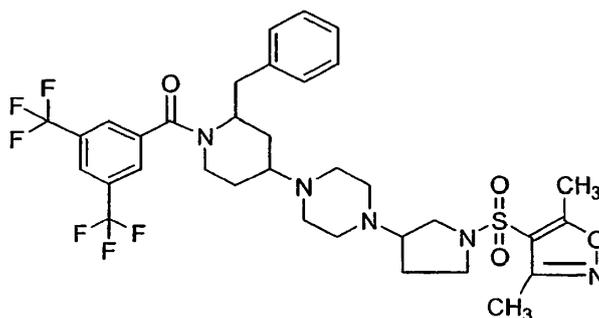
Una mezcla de compuesto final 2 (0,0016 moles), cloruro de benzoilo (0,0018 moles) y Et_3N (0,0018 moles) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa diluida de NaOH. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se secó (vacío; 50°C). Rendimiento: 0,410 g de compuesto final 3.

Ejemplo B3Preparación del compuesto final 80

- 5 Una mezcla de compuesto final 2 (0,0017 moles), acrilato de metilo (0,0019 moles) en metanol (50 ml) se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se secó (vacío, 50°C). Rendimiento: 0,266 g de compuesto final 80.

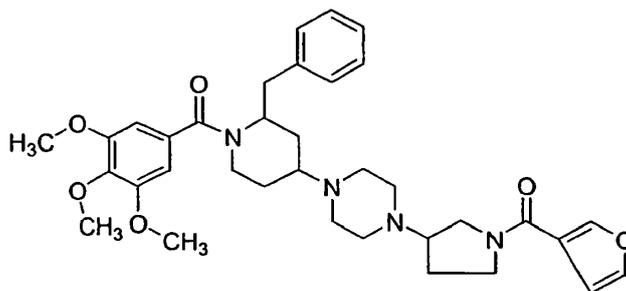
Ejemplo B410 Preparación del compuesto final 5

- 15 Una mezcla de compuesto final 2 (0,003 moles), 2-cloropirimidina (0,0033 moles) y Na₂CO₃ (0,004 moles) en etanol p.a. (50 ml) se agitó y se mantuvo a reflujo durante 8 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en H₂O/CH₂Cl₂. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ y se lavó la capa orgánica con agua, se secó (MgSO₄), y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,378 g de compuesto final 5.

Ejemplo B520 Preparación del compuesto final 79

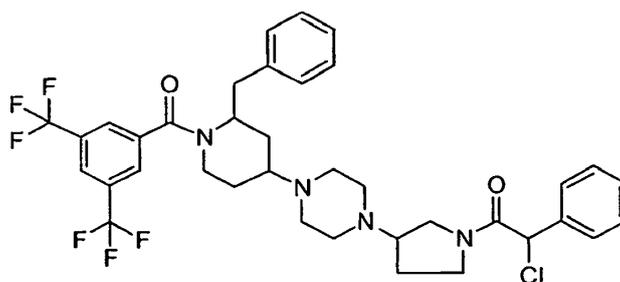
Una mezcla de compuesto final 2 (0,002 moles), cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (0,002 moles), Na_2CO_3 (0,005 moles), y CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se secó a 50°C . Rendimiento: 0,98 g de compuesto final 79.

5

Ejemplo B6Preparación del compuesto final 81

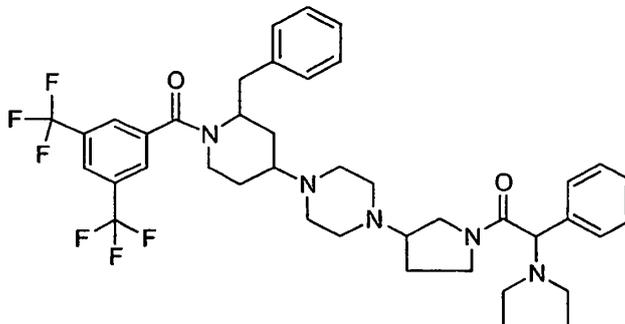
1.0 Una mezcla de compuesto intermedio 9 (preparado de acuerdo con A2e) (0,0005 moles) en CH_2Cl_2 (25 ml), cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (0,0006 moles) y Et_3N (1 ml) se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH diluido durante 30 minutos, se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2; 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,114 g de compuesto final 81.

1.5

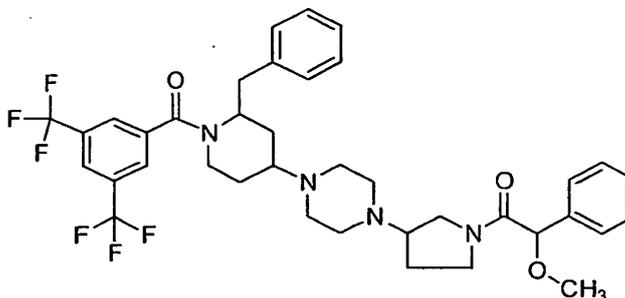
Ejemplo B7Preparación del compuesto final 104

2.0 El compuesto final 2 se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml). Se añadió cloruro de α -clorobencenoacetilo (0,01 mol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con Na_2CO_3 acuoso. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 6 g de compuesto final 104.

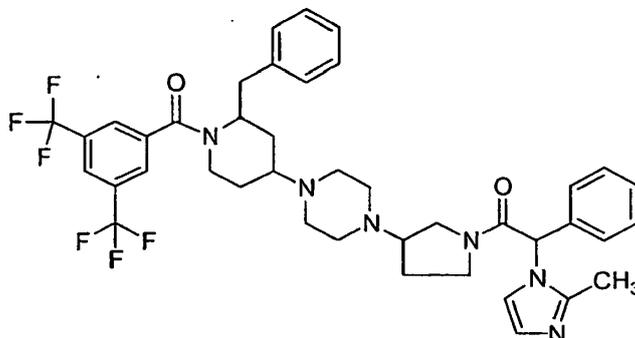
2.5

Ejemplo B8Preparación del compuesto final 108

- 5 Una mezcla de compuesto final 104 (preparado de acuerdo con B7) (0,001 mol) y pirrolidina (0,5 g) se agitó durante una noche a una temperatura de baño de 85°C. Se evaporó el exceso de pirrolidina. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,194 g de compuesto final 108.

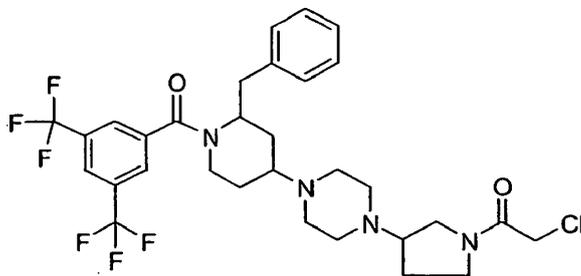
1.0 Ejemplo B9Preparación del compuesto final 109

- 1.5 El compuesto final 104 (preparado de acuerdo con B7) (0,001 mol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió NaOCH₃ (0,002 moles) y la mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 48 horas. Después de 24 horas de agitación y reflujo, se añadió una vez más NaOCH₃ (0,002 moles). La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,310 g de compuesto final 109.

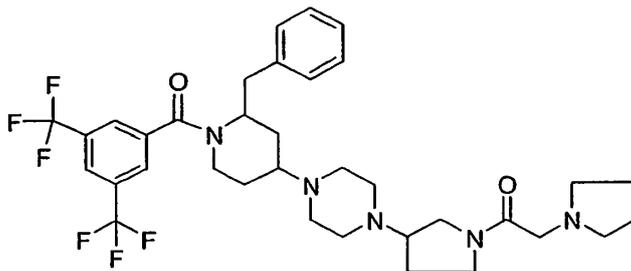
Ejemplo B10Preparación del compuesto final 110

5 Se añadió NaH (0,002 moles) a 2-metilimidazol (0,002 moles) en DMF (100 ml). Se añadió a la mezcla el compuesto final 104 (preparado de acuerdo con B7) (0,001 mol) diluido en DMF (5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se agitó durante 18 horas a una temperatura de 100°C. Se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en H₂O/CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en éter de petróleo, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,190 g de

10 compuesto final 110.

Ejemplo B11a. Preparación del compuesto final 230

15 Se añadió cloruro de cloroacetilo (0,01 mol) a una solución de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,01 mol) en CH₂Cl₂ (75 ml), se añadió Et₃N (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con una solución básica de NaOH, se secó y se evaporó el disolvente (< 35°C). Se añadió DIPE y se evaporó de nuevo el disolvente. Rendimiento: 5 g de compuesto final 230 (77,5%).

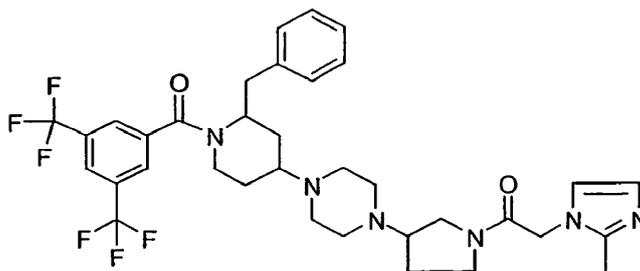
b. Preparación del compuesto final 196

El compuesto final 230 (preparado de acuerdo con B11.a) (0,001 mol) se recogió en pirrolidina (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 60°C, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,257 g de compuesto final 196.

5

Ejemplo B12

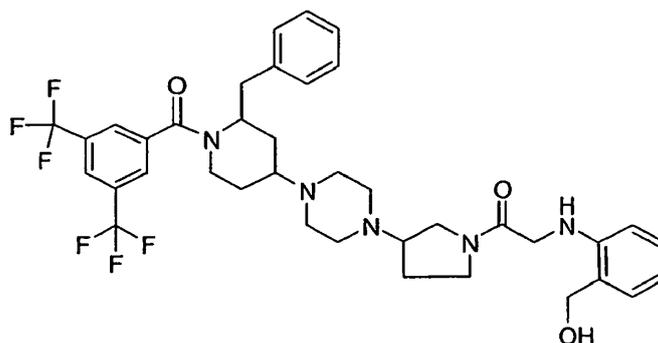
Preparación del compuesto final 209



- 10 Se añadió NaH (0,001 mol) a una solución de 2-metilimidazol (0,001 mol) en DMF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una hora y se calentó a 40°C. Se añadió el compuesto final 230 (preparado de acuerdo con B11.a) (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el residuo se recogió en CH₂Cl₂/H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-85/15). Se recogieron las fracciones
- 15 de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,305 g de compuesto final 209.

Ejemplo B13

Preparación del compuesto final 207

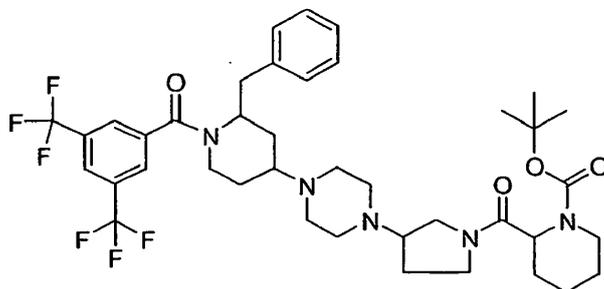


20

- El compuesto final 230 (preparado de acuerdo con B11.a) (0,001 mol) y Na₂CO₃ (0,5 g) se añadieron a una mezcla de 2-aminobencenometanol (0,001 mol) en DMF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 50°C. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y el residuo se recogió en CH₂Cl₂/H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-85/15). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,043 g de compuesto final 207.
- 25

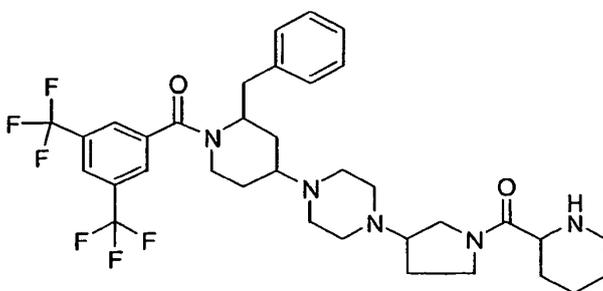
Ejemplo B14

a. Preparación del compuesto final 206



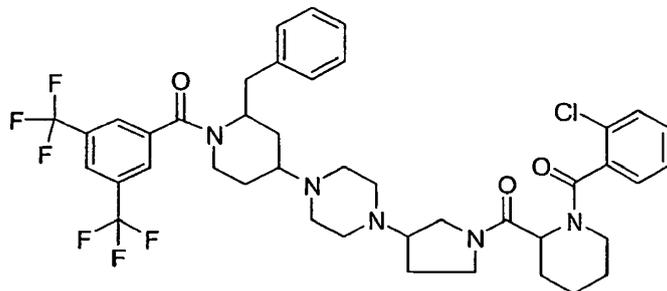
- 5 Se añadieron 1-hidroxil-1*H*-benzotriazol (0,004 moles) y Et₃N (0,004 moles) a una solución de éster del ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,2-piperidinadicarboxílico (0,004 moles) en CH₂Cl₂ p.a. (50 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, se añadió *N*-(etilcarbonimidiloil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,004 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a la temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,003 moles) en CH₂Cl₂ p.a. (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con H₂O/NaHCO₃ y con H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,3 g de compuesto final 206.

15 b. Preparación del compuesto final 294

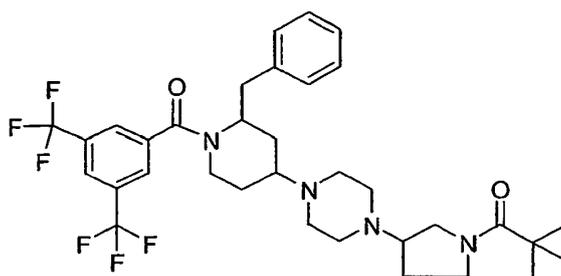


- 20 Se añadió 2-propanol/HCl (3 ml) a una solución de compuesto final 206 (preparado de acuerdo con B14.a) (0,0017 moles) en 2-propanol (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en DIPE. El precipitado resultante se filtró, se recogió en agua y se lavó con DIPE. La capa acuosa se alcalinizó y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Rendimiento: 1,0 g de compuesto final 294.

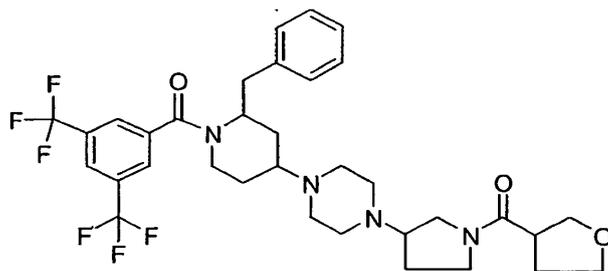
c. Preparación del compuesto final 295



- 5 Se añadió cloruro de 2-clorobenzóilo (0,0004 moles) a una solución del compuesto final 294 (preparado de acuerdo con B14.b) (0,0004 moles) en CH_2Cl_2 p.a. (15 ml), se añadió Na_2CO_3 (0,3 g) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla bruta se filtró sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,250 g de compuesto final 295.

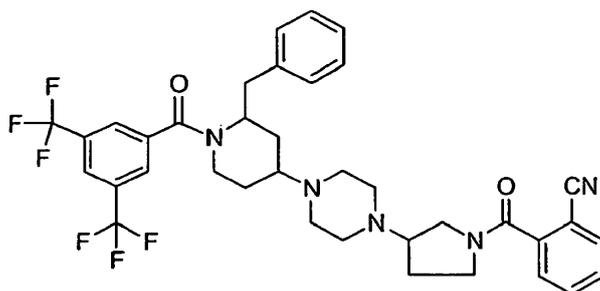
10 Ejemplo B15Preparación del compuesto final 167

- 15 Se añadieron cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (0,001 mol) y Na_2CO_3 (0,5 g) a una solución del compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,001 mol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se filtró la mezcla sobre un filtro de vidrio (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,448 g del compuesto final 167.

20 Ejemplo B16a. Preparación del compuesto final 216

Se añadió CH_2Cl_2 (50 ml) a ácido tetrahidro-3-furanocarboxílico (0,0012 moles) y 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,0012 moles). La mezcla se agitó durante 45 min a 40°C y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se añadió el compuesto final 2 (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con una solución básica de NaOH, se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,480 g del compuesto final 216.

a. Preparación del compuesto final 195

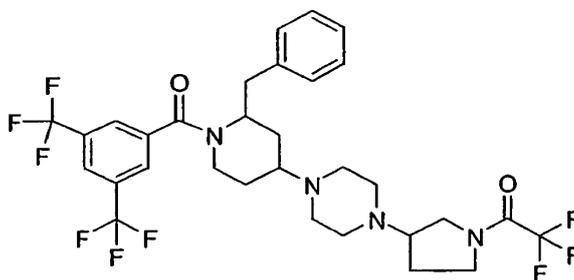


10

Se recogió ácido 2-cianobenzoico (0,001 mol) en CH_2Cl_2 (30 ml) y se añadió 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (0,001 mol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 40°C y se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió el compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,001 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente y se dejó en reposo durante el fin de semana. La mezcla se lavó con una solución básica de NaOH, se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se filtró sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,272 g del compuesto final 195.

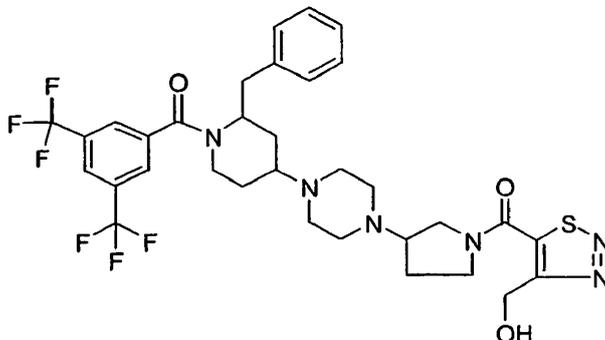
20 Ejemplo B17

Preparación del compuesto final 203



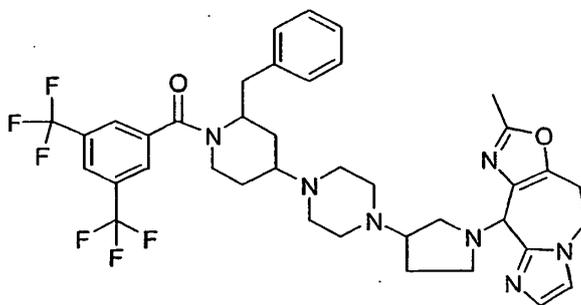
Se añadieron anhídrido del ácido trifluorometanocarbónico (0,001 mol) y Na_2CO_3 (0,5 g) a una solución del compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,001 mol) en CH_2Cl_2 (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se filtró la mezcla en un filtro de vidrio sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo. Rendimiento: 0,276 g del compuesto final 203.

30

Ejemplo B18Preparación del compuesto final 166

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[(acetoxi)metil]-1,2,3-tiadiazol-5 carboxílico (0,002 moles) y compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,004 moles) en CH₃OH (25 ml) se agitó durante el fin de semana a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtró sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,600 g del compuesto final 166.

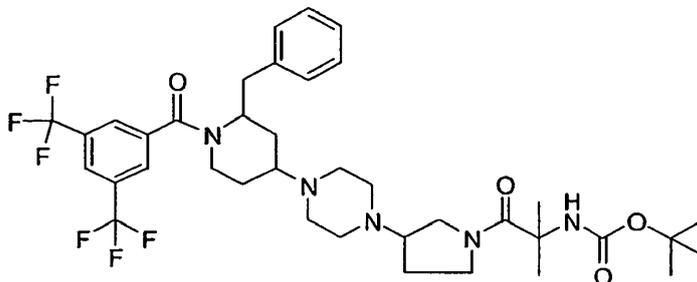
10

Ejemplo B19Preparación del compuesto final 375

- 15 Una mezcla del compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,001 mol), compuesto intermedio 15 (preparado de acuerdo con A3.d) (0,001 mol) y tetraquis(2-propanolato) de titanio (1 ml) en CH₃OH (50 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd/C al 10% (0,1 g) como catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,1 ml). Después de la absorción de H₂ (1 eq.), se filtró el catalizador y se evaporó el filtrado. El residuo se recogió en H₂O/CH₂Cl₂, se añadió dicalita y la mezcla resultante se filtró sobre dicalita. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.
- 20 El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 99/1-80/20). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo. Rendimiento: 0,017 g del compuesto final 375.

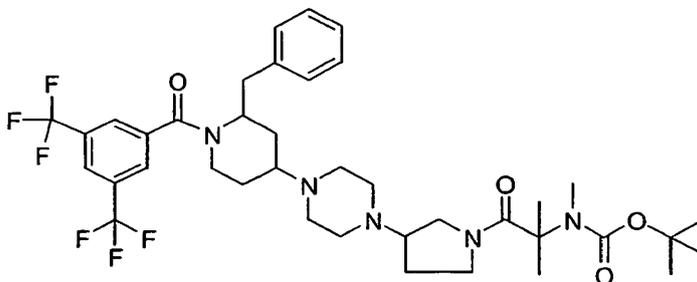
Ejemplo B20

a. Preparación del compuesto final 205



5 Se añadieron 1-hidroxil-1*H*-benzotriazol (0,004 moles) y Et₃N (0,004 moles) a una solución de *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-2-metilalanina (0,004 moles) en CH₂Cl₂ (50 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, se añadió *N*-(etilcarbonimidil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0,004 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,003 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con H₂O/NaHCO₃ y con H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-80/20). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,414 g del compuesto final 205.

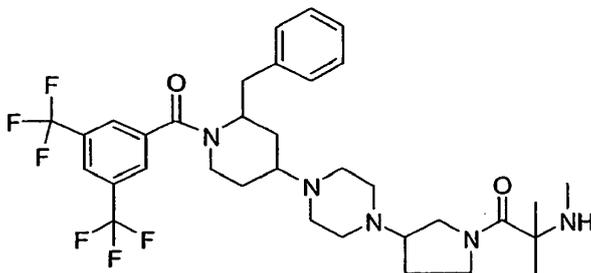
1.5 b. Preparación del compuesto final 304



20 Se añadió NaH al 50% (0,0015 moles) a una solución de compuesto final 205 (preparado de acuerdo con B20.a) (0,0013 moles) en DMF p.a. (25 ml) y la mezcla resultante se calentó lentamente (35 min) a 45°C. Se añadió CH₃I (0,0015 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 50°C y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en agua, después de lo cual se extrajo una mezcla con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,47 g del compuesto final 304.

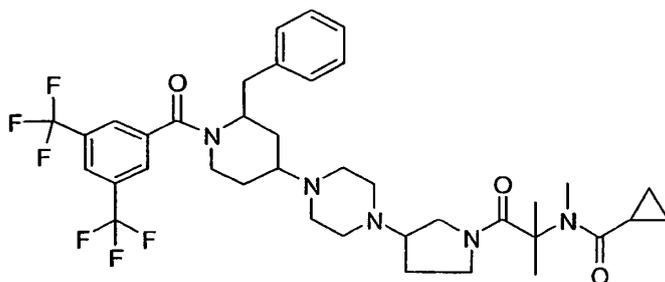
25

c. Preparación del compuesto final 309



5 Se añadió 2-propanol/HCl (2 ml) a una solución de compuesto final 304 (preparado de acuerdo con B20.b) (0,00061 moles) en 2-propanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 90 min. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en H₂O y se lavó con DIPE. Se alcalinizó la capa acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,320 g de compuesto final 309.

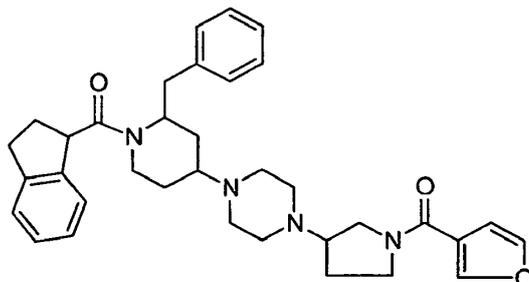
10 d. Preparación del compuesto final 310



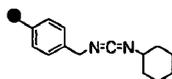
15 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,0005 moles) a una solución de compuesto final 309 (preparado de acuerdo con B20.c) (0,00048 moles) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió Na₂CO₃ (0,5 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH 100/0-90/10). Se recogieron las fracciones de producto deseadas y se evaporó el disolvente, después de lo cual se secó el residuo. Rendimiento: 0,080 g de compuesto final 310.

Ejemplo B21

20 Preparación del compuesto final 147



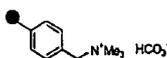
Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) al compuesto intermedio 9 (preparado de acuerdo con A2.e) (0,000177 moles) y la mezcla se agitó para dar una solución (1). Se añadió la solución (I) (10 ml) a ácido (RS) 2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico (0,000266 moles),



5

(Novabiochem 01-64-0211) (0,000531 moles; 1,90 mmol/g) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,000407 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente.

Se añadieron



10

(Novabiochem 01-64-0419) (0,001221 moles; 5,80 mmol/g) y

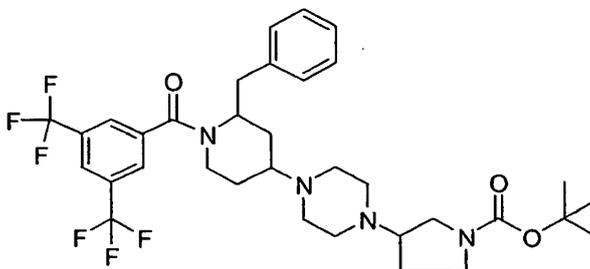


15

(PS-TsCl) (0,000266 moles; 1,97 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 16 horas a la temperatura ambiente. Se separaron por filtración los agentes de barrido y se evaporó el filtrado. Se obtuvo el compuesto final 147.

Ejemplo B22

a. Preparación del compuesto final 130

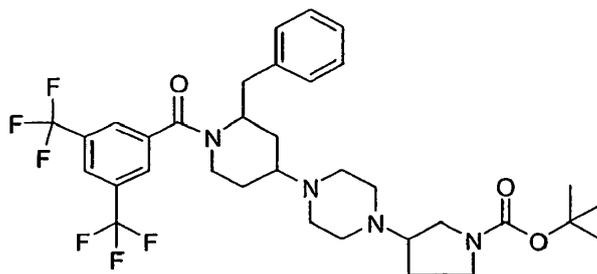


20

Una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con el B1.b) (0,002 moles) en CH_2Cl_2 p.a. (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de éster del ácido bis(1,1-dimetiletil)dicarbónico (0,002 moles) en CH_2Cl_2 y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,039 g de compuesto final 130 (78%).

25

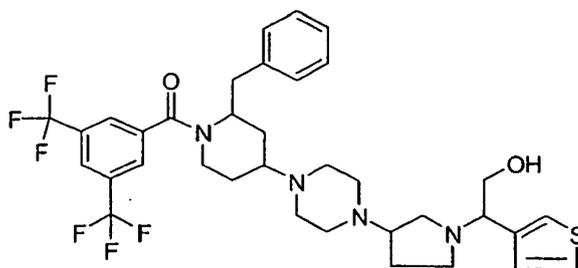
b. Preparación del compuesto final 150 y 151



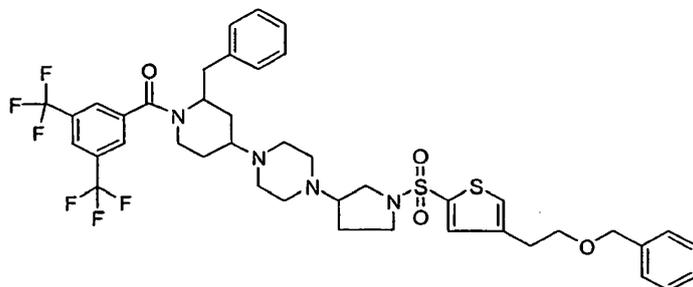
- 5 Una mezcla de compuesto intermedio 4 (preparado de acuerdo con A1.d) (0,15 moles) y éster del ácido 1,1-dimetiletil-1-pirrolidinacarboxílico (0,165 moles) en CH₃OH (500 ml) se hidrogenó durante una noche a 50°C con Pd/C al 10% (5 g) como catalizador en presencia de tiofeno (4 ml). Después de la absorción de H₂ (1 eq.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. El residuo se cristalizó en DIPE, se filtró el precipitado resultante, obteniéndose un sólido S, y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Este residuo y el sólido S se combinaron. Esta fracción se separó en sus enantiómeros por separación quiral (AD, eluyente: hexano/2-propanol 90/10). Se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento de la fracción 1: 46 g de compuesto final 150 ([2R-[2α,4β(S*)]]) (46%) y rendimiento de la fracción 2: 39 g de compuesto final 151 ([2R-[2α,4β(R*)]]) (39%).

Ejemplo B23

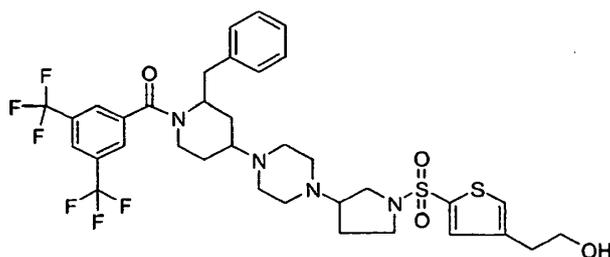
- 15 Preparación del compuesto final 349



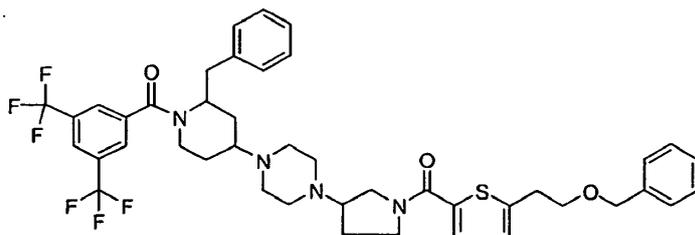
- 20 Una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,001 mol, 0,5 g), 1,4-dioxano-2,5-diol (0,001 mol, 0,113 g) y ácido 3-tiofeno-borónico (0,001 mol, 0,106 g) en etanol (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Esto fue seguido por adición de solución de K₂CO₃ (10%) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo (0,6 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/07/0,5) y las fracciones de producto se concentraron. Rendimiento: 0,075 g (12%) de compuesto final 349.

Ejemplo B24a. Preparación del compuesto final 335

- 5 Se añadió poco a poco el compuesto intermedio 17 (preparado de acuerdo con A4.b) (0,002 moles, 0,67 g) a una solución de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,002 moles, 1,0 g) en CH_2Cl_2 a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas, se lavó con K_2CO_3 (10%), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto bruto (1,5 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2) y se concentraron las fracciones de producto. Rendimiento: 1,1 g (73%) de compuesto final 335.

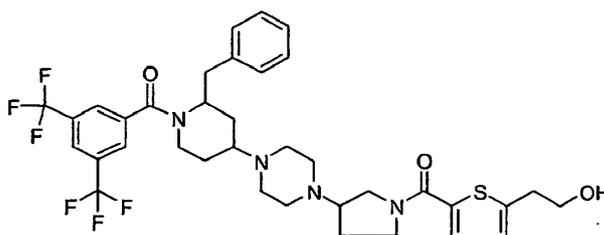
10 b. Preparación del compuesto final 342

- 15 Se añadió lentamente BBR_3 (1 M en CH_2Cl_2) (0,004 moles, 3,6 ml) a una mezcla del compuesto final 335 (preparado de acuerdo con B24.a) (0,001 mol, 0,6 g) en CH_2Cl_2 (6 ml) a -70°C en corriente de nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta -50°C y se agitó a -50°C durante una hora. La mezcla se hidrolizó con K_2CO_3 (10%), se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto bruto (0,65 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1 a 92/8/0,5) y se concentraron las fracciones de producto. Rendimiento: 0,113 g de compuesto final 342 (21%).

20 Ejemplo B25a. Preparación del compuesto final 356

Se añadió poco a poco hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,002 moles, 0,33 g) a una solución de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,002 moles, 1 g), compuesto intermedio 19 (preparado de acuerdo con A5.b) (0,002 moles, 0,56 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,002 moles, 0,29 g) y trietilamina (0,003 moles, 0,37 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas, se lavó con K₂CO₃ al 10%, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto (1,65 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,5) y se concentraron las fracciones de producto. Rendimiento: 0,62 g (43%) de compuesto final 356.

b. Preparación del compuesto final 359



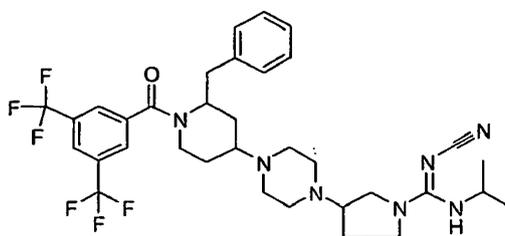
10

Se utilizó el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo B24.b, pero en lugar del uso del compuesto final 334 (preparado de acuerdo con B24.a), se utilizó el compuesto final 356 (preparado de acuerdo con B25.a).

15

Ejemplo B26

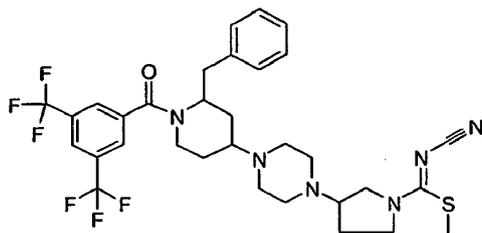
Preparación del compuesto final 344



Una mezcla de dimetil-*N*-cianoditioiminocarbonato (1 g; 6,8 mmoles) e isopropilamina (0,6 ml; 6,8 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la solución a -10°C, se añadieron el compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (3,87 g; 6,8 mmoles) y solución 3 N de hidróxido de sodio (2,3 ml; 6,8 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió gota a gota una solución de nitrato de plata (1,16 g; 6,8 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y el residuo se lavó con acetonitrilo. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 mm, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 1,9 g de compuesto final 344 (41%).

Ejemplo B27

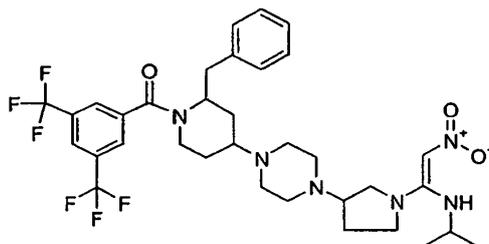
Preparación del compuesto final 301



5 Se añadió dimetil-*N*-cianoditioiminocarbonato (0,001 mol) a una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,0009 moles) en *i*PrOH (25 ml). La mezcla se agitó y se mantuvo a reflujo durante 20 horas. Se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó el disolvente. El residuo (0,52 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,27 g de compuesto final 301.

Ejemplo B28

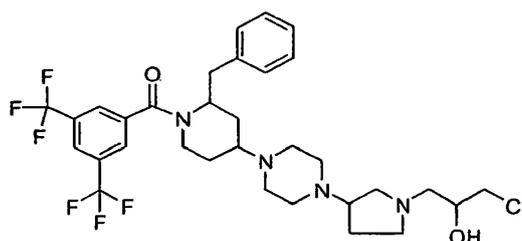
10 Preparación del compuesto final 354



15 Una mezcla de 1,1-bis(metiltio)-2-nitroetileno (0,15 g; 0,9 mmol) e isopropilamina (0,08 ml; 0,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar la solución a -10°C, se añadieron el compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,512 g; 0,9 mmoles) y solución 3 N de NaOH (0,9 ml, 0,9 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió gota a gota una solución de nitrato de plata (0,16 g; 0,9 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C, y se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se filtró la solución y el residuo se lavó con acetonitrilo. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 mm, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0,267 g de compuesto final 354 (43%).

Ejemplo B29

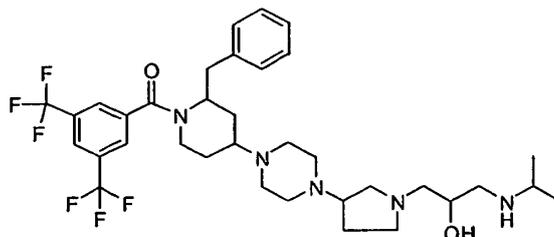
a. Preparación del compuesto final 383



25

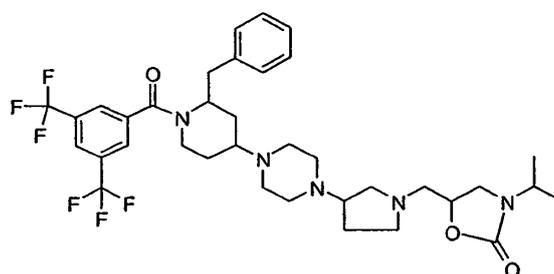
5 Una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (2 g; 3,5 mmoles) y 2-clorometiloxirano (0,70 ml; 8,9 mmoles) en metanol (20 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en cloruro de metileno. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 mm, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 92/8/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0,23 g de compuesto final 383 (10%).

b. Preparación del compuesto final 384



10 Una mezcla de compuesto final 383 (0,230 g; 0,35 mmol), isopropilamina (0,033 ml; 0,38 mmoles) y carbonato de potasio (0,072 g; 0,52 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,225 g de compuesto final 384 (95%).

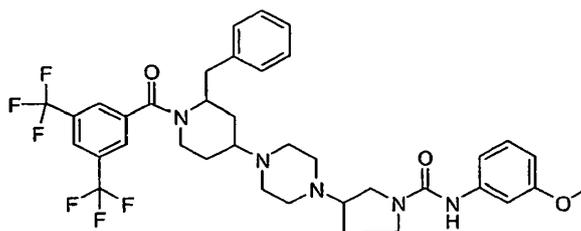
c. Preparación del compuesto final 385



15 Una mezcla de compuesto final 384 (0,220 g; 0,29 mmoles) y 1,1'-carbonildiimidazol (0,071 g; 0,44 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Kromasil 10 mm, eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 0,118 g de compuesto final 385 (52%).

Ejemplo B30

Preparación del compuesto final 343

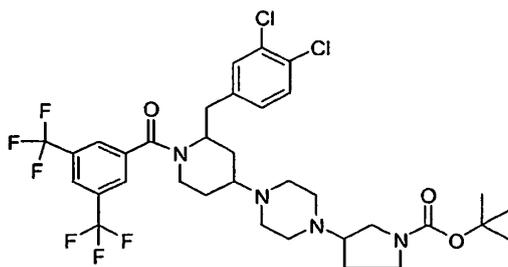


25

Una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (1,0 g; 1,76 mmoles) y 3-metoxifenil-isocianato (0,25 ml; 1,93 mmoles) en THF (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 mm, eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. Rendimiento: 1,3 g de compuesto final 343 (100%).

Ejemplo B31

a) Preparación del compuesto final 243

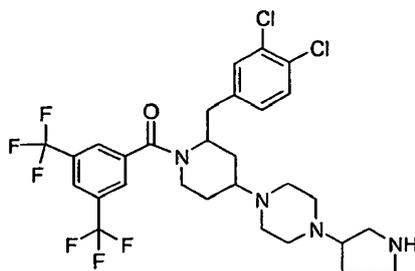


10

Una mezcla de compuesto intermedio 23 (preparado de acuerdo con A6.d) (0,02 moles), compuesto intermedio 30 (preparado de acuerdo con A8) (0,02 moles) y Pt/C al 5% (3 g) en solución de tiofeno (2 ml) y CH_3OH (250 ml) se agitó a 50°C bajo H_2 (gaseoso), se añadió tetraquis(2-propanolato) de titanio (15 g) y se filtró la mezcla de reacción. Se evaporó el filtrado y el residuo se recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La mezcla bifásica se agitó durante 15 min y se filtró a través de dicalita. Se separó el filtrado orgánico, se secó y se evaporó el disolvente. El residuo se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 \rightarrow 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se repitió la purificación, se recogieron dos fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó la fracción deseada en éter de petróleo y se recogieron los sólidos resultantes. Rendimiento: 1,8 g de compuesto final 243.

15

b) Preparación del compuesto final 244



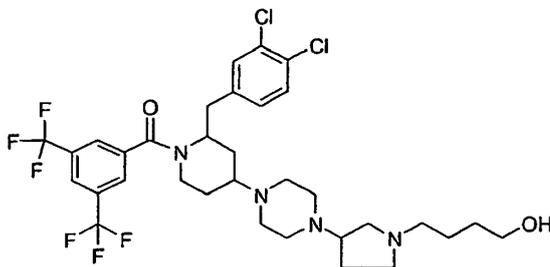
20

Se añadió $\text{HCl}/2$ -propanol (5 ml) a una solución del compuesto final 243 (0,0046 moles) en 2-propanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con DIPE/ 2 -propanol. Se recogieron los sólidos en H_2O . La mezcla se alcalinizó y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se secó y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,1 g de compuesto final 244 (72%).

25

30

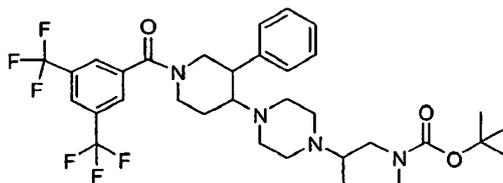
c) Preparación del compuesto final 393



Una mezcla de compuesto final 298 (preparado de acuerdo con B31.a) (1,47 g) en una solución HCl/isopropanol 5 a 6 N (40 ml) y THF (5 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se vertió en una solución al 10% de carbonato de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporaron. El residuo se recogió con diisopropiléter, se filtró y se secó. Rendimiento: 0,273 g de compuesto final 393 (19%).

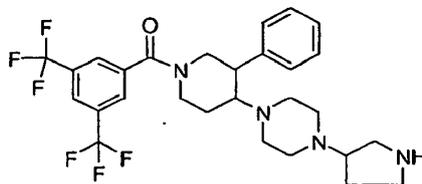
1.0 Ejemplo B32

a) Preparación del compuesto final 405

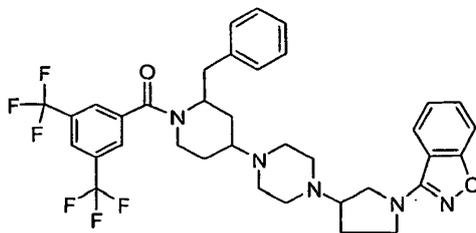


Se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoílo (0,005 moles) a una solución de compuesto intermedio 29 (preparado de acuerdo con A7.d) (0,0048 moles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y la mezcla se agitó brevemente, se añadió Et_3N (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. Se lavó la mezcla con una solución diluida de NaOH y con agua, se secó y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 2,8 g de compuesto final 405.

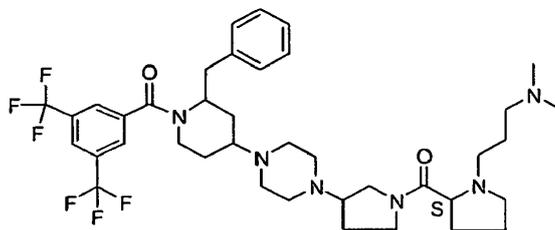
b) Preparación del compuesto final 406



El compuesto final 405 (0,0043 moles) se recogió en HCl/2-propanol (5 ml) y se añadió 2-propanol (50 ml) (se produjo precipitación), se agitó la mezcla de reacción y se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla y se filtró el precipitado resultante. Se recogió el precipitado en agua, se alcalinizó con una solución básica de NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1 \rightarrow 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 1,5 g de compuesto final 406.

Ejemplo B33Preparación del compuesto final 204

- 5 Una mezcla de compuesto final 2 (preparado de acuerdo con B1.b) (0,0014 moles), 3-cloro-1,2-benzisoxazol (0,0015 moles), Na_2CO_3 (0,0014 moles) y KI (0,0014 moles) en 4-metilpentanona (20 ml, p.a.) se agitó bajo N_2 en un autoclave a 160°C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,783 g de compuesto final 204 (82%).

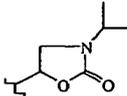
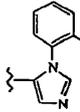
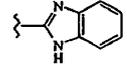
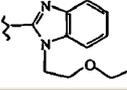
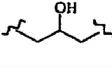
Ejemplo B34Preparación del compuesto final 185

- 15 Una mezcla de compuesto final 144 (preparado de acuerdo con B14.b) (0,00096 moles), 2-cloro-*N,N*-dimetiletanamina (0,00098 moles), y Na_2CO_3 (0,0029 moles) en 2-butanol (5 ml) se agitó bajo irradiación de microondas (45 min a 175°C). La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en CH_2Cl_2 , se añadió luego resina de isocianato (0,125 g, agente de barrido) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se filtró, se lavó el residuo del filtro con CH_2Cl_2 y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente en gradiente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ (7N) desde 100/0 a 80/20). Se recogieron las fracciones de producto, se evaporó el disolvente y se secó el residuo (vac., 50°C) durante 48 horas. Rendimiento: 0,056 g de compuesto final 185 (8%).

25

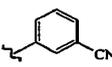
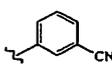
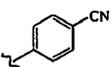
Tabla 1:

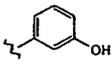
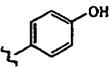
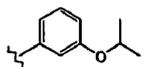
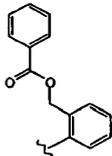
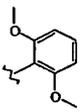
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores	
2	B1b	ec	ec	ec	H	2R-trans	
148	B31.b	ec	ec	ec	H	[2R-[2 α ,4 β (S)]]	
149	B31.b	ec	ec	ec	H	[2R-[2 α ,4 β (R)]]	
116	B1b	ec	ec	ec	H	2S-trans	
117	B1b	ec	ec	ec	H	2R-cis	
118	B1b	ec	ec	ec	H	2S-cis	
383	B29.a	ec	ec	ec		2R-trans	
4	B4	ec	ec	ec		2R-trans	
5	B4	ec	ec	ec		2R-trans	
6	B4	ec	ec	ec		2R-trans	
204	B33	ec	ec	ec		2R-trans	
7	B4	ec	ec	ec		2R-trans	
8	B4	ec	ec	ec		2R-trans	
375	B19	ec	ec	ec		2R-trans	
1	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans	
112	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis	
113	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2S-trans	

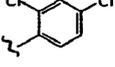
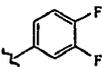
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
114	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2S-cis
385	B29.c	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
9	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
10	B4	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
11	B4	-CH ₂ -	-CH ₂ -	ec		2R-trans
319	B23		ec	ec		2R-trans
349	B23		ec	ec		2R-trans
384	B29.b		ec	ec		2R-trans
103	B5	-CH ₂ -	C=O	ec		2R-trans
80	B3	-CH ₂ CH ₂ -	C=O	ec		2R-trans
198	B15	ec	C=O	ec	-CH ₃	2R-trans
230	B11	ec	C=O	ec	-CH ₂ Cl	2R-trans
203	B17	ec	C=O	ec	-CF ₃	2R-trans
199	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
167	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
305	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R)]]
306	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S)]]
200	B15	ec	C=O	ec		2R-trans

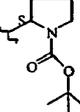
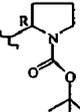
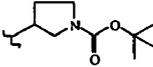
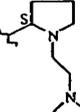
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
70	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
71	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
72	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
182	B2	ec	C=O	ec		2S-cis
126	B2	ec	C=O	ec		2S-trans
137	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
73	B2	ec	C=O	ec		2R,trans
276	B14	ec	C=O	ec		2R,trans
179	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
74	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
178	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
402	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
403	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]

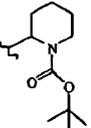
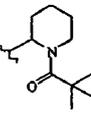
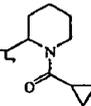
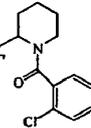
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
220	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
130	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
150	B22.b	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
151	B22.b	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
145	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
293	B30	ec	C=O	ec		2R-trans
284	B30	ec	C=O	ec		2R-trans
343	B30	ec	C=O	ec		2R-trans
283	B30	ec	C=O	ec		2R-trans
188	B16	ec	C=O	ec		2R-trans
64	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
190	B14	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]

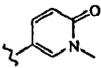
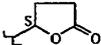
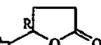
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
191	B14	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (R*)]]
136	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
3	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
180	B2	ec	C=O	ec		2S-cis
127	B2	ec	C=O	ec		2S-trans
195	B16	ec	C=O	ec		2R-trans
12	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
192	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (S*)]]
193	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (R*)]]
271	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
13	B2	ec	C=O	ec		2R-trans

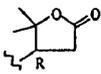
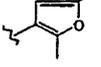
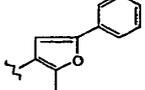
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
327	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
332	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
341	B14	ec	C=O	ec		2R, trans
14	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
15	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
346	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
18	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
16	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
17	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
181	B2	ec	C=O	ec		2S-cis

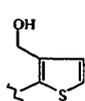
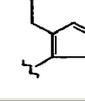
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
87	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
159	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (S*)]]
160	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (R*)]]
22	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
169	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
20	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
21	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
19	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
235	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
144	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
213	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans

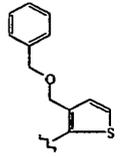
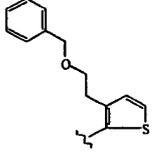
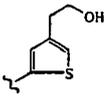
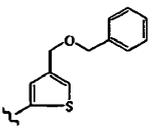
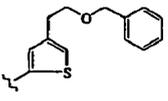
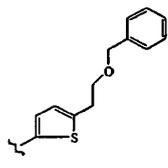
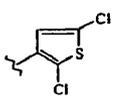
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
186	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
187	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
115	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
189	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
228	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
185	B34	ec	C=O	ec		2R-trans
23	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
24	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
294	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
240	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans

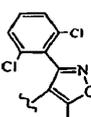
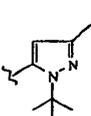
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
241	B14.b	ec	C=O	ec		2R-trans
206	B14.a	ec	C=O	ec		2R-trans
297	B14.c	ec	C=O	ec		2R-trans
296	B14.c	ec	C=O	ec		2R-trans
295	B14.c	ec	C=O	ec		2R-trans
229	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
210	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
28	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
168	B15	ec	C=O	ec		2R-trans

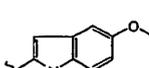
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
29	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
97	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
386	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
387	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
31	B16	ec	C=O	ec		2R-trans
184	B16	ec	C=O	ec		2S-cis
129	B16	ec	C=O	ec		2S-trans
139	B16	ec	C=O	ec		2R-cis
216	B16	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (S(S))]]
217	B16	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (R(S))]]
219	B16	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (R(R))]]
218	B16	ec	C=O	ec		[2R-[2 α ,4 β (S(R))]]

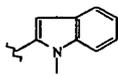
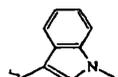
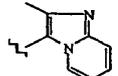
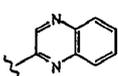
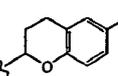
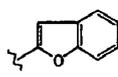
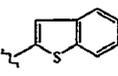
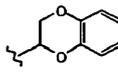
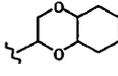
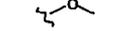
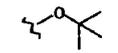
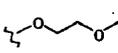
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
404	B20	ec	C=O	ec		2R-trans
32	B2	ec	C=O	ec		2R-trans, R*
33	B2	ec	C=O	ec		2R-trans, S*
34	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
183	B2	ec	C=O	ec		2S-cis
128	B2	ec	C=O	ec		2S-trans
138	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
35	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
36	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
37	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
38	B2	ec	C=O	ec		2R-trans

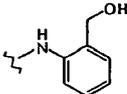
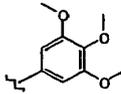
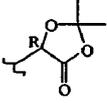
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
39	B2	ec	C=O	ec		2R-trans, R*
40	B2	ec	C=O	ec		2R-trans, S*
41	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
42	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
321	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R)]]
322	B2	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S)]]
360	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
43	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
350	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
359	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
369	B25	ec	C=O	ec		2R-trans

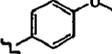
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
353	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
361	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
363	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
352	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
362	B25	ec	C=O	ec		2R-trans
356	B25.a	ec	C=O	ec		2R-trans
44	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
68	B2	ec	C=O	ec		2R-trans

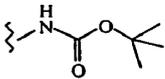
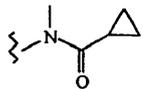
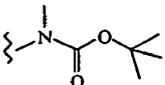
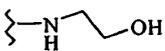
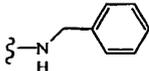
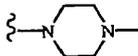
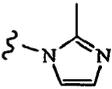
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
45	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
48	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
46	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
47	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
49	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
25	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
282	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
26	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
27	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
50	B2	ec	C=O	ec		2R-trans

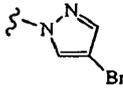
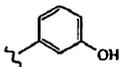
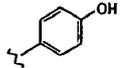
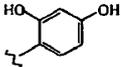
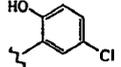
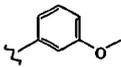
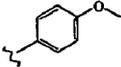
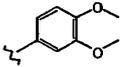
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
30	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
51	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
125	B2	ec	C=O	ec		2S-trans
380	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
381	B15	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
166	B18	ec	C=O	ec		2R-trans
52	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
53	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
54	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
55	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
56	B2	ec	C=O	ec		2R-trans

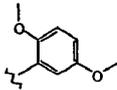
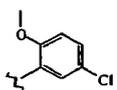
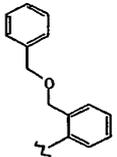
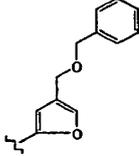
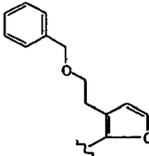
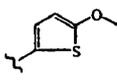
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
57	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
58	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
59	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
60	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
61	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
62	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
63	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
98	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
99	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
177	B15	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
388	B14	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
390	B14	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans

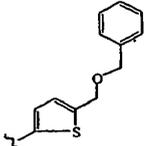
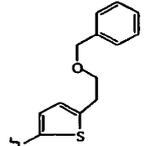
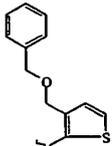
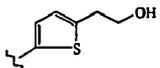
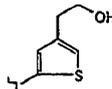
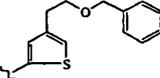
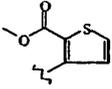
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
389	B14	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
202	B11.b	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
207	B13	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
65	B2	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
196	B11.b	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
214	B14	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
66	B2	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
67	B2	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
392	B14	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
209	B12	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
215	B14	ec	C=O	-CHr		2R-trans

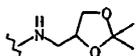
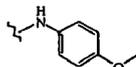
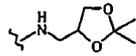
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
197	B11.b	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
201	B11.b	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
208	B12	ec	C=O	-CH ₂ -		2R-trans
413	B14	ec	C=O	-CH ₂ -CH ₂ -		2R-trans, S
414	B14	ec	C=O	-CH ₂ -CH ₂ -		2R-trans, R
391	B14	ec	C=O	-CH ₂ -CH ₂ -		2R-trans
69	B2	ec	C=O			2R-trans
104	B7	ec	C=O			2R-trans
275	B14	ec	C=O			2R-trans
334	B14	ec	C=O			2R-trans
333	B14	ec	C=O			2R-trans
309	B20.c	ec	C=O			2R-trans

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
205	B20.a	ec	C=O			2R-trans
310	B20.d	ec	C=O			2R-trans
304	B20.b	ec	C=O			2R-trans
109	B9	ec	C=O			2R-trans
106	B8	ec	C=O			2R-trans
107	B8	ec	C=O			2R-trans
108	B8	ec	C=O			2R-trans
105	B8	ec	C=O			2R-trans
110	B10	ec	C=O			2R-trans

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
111	B10	ec	C=O			2R-trans
75	B5	ec		ec		2R-trans
307	B24.b	ec		ec		2R-trans
348	B24.b	ec		ec		2R-trans
303	B24.b	ec		ec		2R-trans
415	B24.b	ec		ec		2R-trans
416	B24.b	ec		ec		2R-trans
300	B24.a	ec		ec		2R-trans
347	B24.a	ec		ec		2R-trans
280	B24.a	ec		ec		2R-trans
378	B24.a	ec		ec		2R-trans

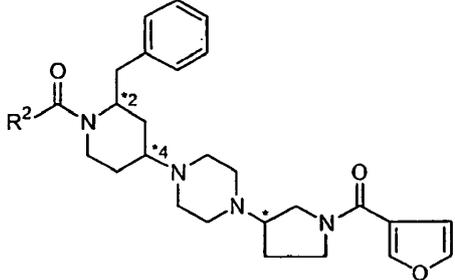
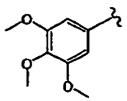
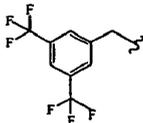
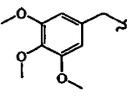
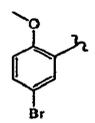
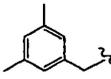
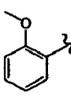
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
411	B24.a	ec		ec		2R-trans
412	B24.a	ec		ec		2R-trans
401	B24.a	ec		ec		2R-trans
394	B24.a	ec		ec		2R-trans
410	B24.a	ec		ec		2R-trans
76	B5	ec		ec		2R-trans
308	B24.b	ec		ec		2R-trans
328	B5	ec		ec		2R-trans

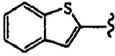
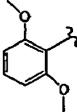
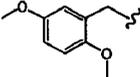
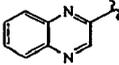
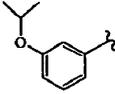
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
345	B24.a	ec		ec		2R-trans
336	B24.a	ec		ec		2R-trans
292	B24.a	ec		ec		2R-trans
351	B24.b	ec		ec		2R-trans
342	B24.b	ec		ec		2R-trans
335	B24.a	ec		ec		2R-trans
77	B5	ec		ec		2R-trans
78	B5	ec		ec		2R-trans

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
79	B5	ec		ec		2R-trans
301	B27	ec	C=N-CN	ec	-SCH ₃	2R-trans
344	B27	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
370	B27	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
355	B27	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
302	B27	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
371	B27	ec	C=N-CN	ec		2R-trans
354	B28	ec	C=C- NO ₂	ec		2R-trans
376	B28	ec	C=C- NO ₂	ec		2R-trans
377	B28	ec	C=C- NO ₂	ec		2R-trans

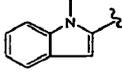
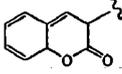
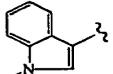
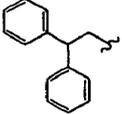
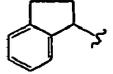
ce = enlace covalente

Tabla 2:

			
Co. No.	Ej. No.	R ² -	Estereo-descriptores
81	B6		2R-trans
82	B6		2R-trans
83	B6		2R-trans
84	B6		2R-trans
85	B6		2R-trans
86	B6		2R-trans
88	B6		2R-trans

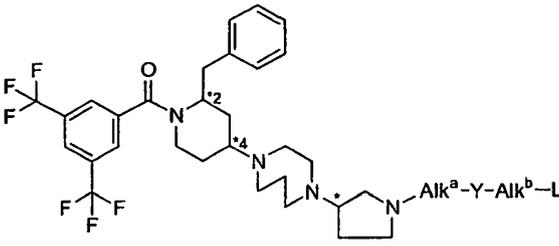
(continuación)			
Co. No.	Ej. No.	R2-	Estereo-descriptores
89	B6		2R-trans
90	B6		2R-trans
91	B6		2R-trans
92	B6		2R-trans
93	B6		2R-trans
94	B6		2R-trans
95	B6		2R-trans
96	B6		2R-trans

(continuación)

Co. No.	Ej. No.	R2-	Estereo-descriptores
100	B6/B21		2R-trans
101	B6/B21		2R-trans
102	B6/B21		2R-trans
146	B21		2R-trans
147	B21		2R-trans

ec = enlace covalente

Tabla 3.

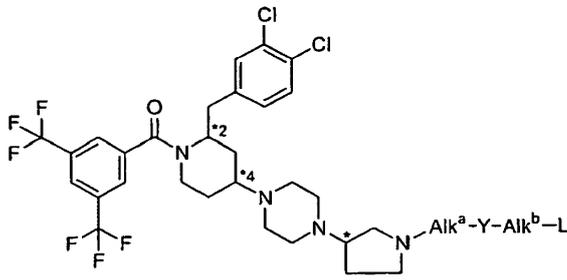
						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
120	B1b	ec	ec	ec	H	2S-trans
123	B1b	ec	ec	ec	H	2R-cis

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
133	B1b	ec	ec	ec	H	2R-cis+trans
119	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-trans
132	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis+trans
140	B1a	-CH ₂ -	ec	ec		2R-cis
154	B15	ec	C=O	ec		2R-cis
156	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
134	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
135	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
157	B15	ec	C=O	ec		2R-cis
158	B15	ec	C=O	ec		2R-trans
121	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
131	B2	ec	C=O	ec		2R-cis

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
152	B14	ec	C=O	ec		2R-cis
153	B14	ec	C=O	ec		2R-trans
122	B2	ec	C=O	ec		2R-cis
124	B2	ec	C=O	ec		2R-trans
155	B5	ec		ec		2R-trans
170	B5	ec		ec		2R-cis

ec = enlace covalente

Tabla 4:

						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
262	B31.b	ec	ec	ec	H	[(2R-trans),(R)]
244	B31.b	ec	ec	ec	H	[(2S-trans),(S)]

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
194	B31.b	ec	ec	ec	H	trans
311	B31.b	ec	ec	ec	H	[(2R-trans),(S)]
393	B31.c	ec	ec	ec		[2R-[2 α ,4 β (S)]]
247	B15	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
289	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
313	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
143	B2	ec	C=O	ec		cis
162	B15	ec	C=O	ec		trans
245	B15	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
263	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
312	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
299	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
314	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
243	B31.a	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
261	B31.a	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
329	B31.a	ec	C=O	ec		[(2R-cis),(R)]
248	B31.a	ec	C=O	ec		[(2S-cis),(S)]
165	B31.a	ec	C=O	ec		trans
298	B31.a	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
141	B2	ec	C=O	ec		cis
164	B15	ec	C=O	ec		trans
266	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
315	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
246	B15	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]

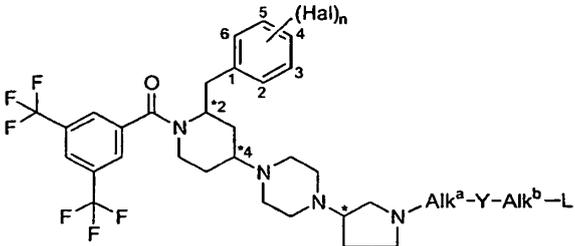
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
265	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
316	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
174	B15	ec	C=O	ec		trans
264	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
175	B15	ec	C=O	ec		trans
318	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
287	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
251	B16	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
325	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
267	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
317	B15	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
173	B16	ec	C=O	ec		trans

(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
250	B16	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
288	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]
326	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
172	B16	ec	C=O	ec		trans
249	B16	ec	C=O	ec		[(2S-trans),(S)]
290	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R),(R)]
291	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R),(S)]
330	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S),(S)]
331	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S),(R)]
324	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
171	B16	ec	C=O	ec		trans
286	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(R)]

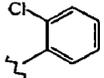
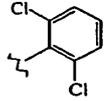
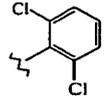
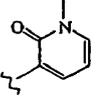
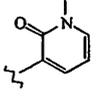
(continuación)						
Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
323	B16	ec	C=O	ec		[(2R-trans),(S)]
161	B15	ec	C=O	ec		trans
176	B15	ec	C=O			trans
142	B5	ec		ec		cis
163	B5	ec		ec		trans
268	B5	ec		ec		[(2R-trans),(R)]

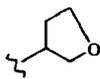
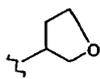
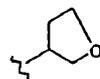
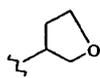
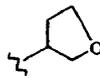
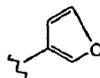
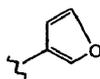
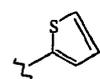
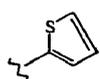
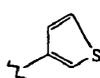
ec = enlace covalente

Tabla 5:

							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
225	B1.b	3-F, 4-F	ec	ec	ec	H	[2R-[2α,4β(R*)]]

(continuación)							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
212	B1.b	3-F, 4-F	ec	ec	ec	H	[2R-[2α,4α(S*)]]
364	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
365	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4α(S*)]]
231	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
252	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
357	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec	 	[2R-[2α,4β(R*)]]
358	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
221	B31	3-F, 4-F	-CH2-	ec	ec		[2R-[2α,4α(R*)]]
222	B31	3-F, 4-F	-CH2-	ec	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
224	B31	3-F, 4-F	-CH2-	ec	ec		[2R-(2α,4α(S*))]
223	B31	3-F, 4-F	-CH2-	ec	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]

(continuación)							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
211	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
255	B15	3-F,4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
239	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
256	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
366	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
367	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
260	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4α(S*)]]
368	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
227	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]

(continuación)							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
269	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*(S*))]]
281	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*(S*))]]
285	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*(R*))]]
270	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*(R*))]]
242	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
226	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
258	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
254	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
232	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
238	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]

(continuación)							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
257	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
237	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
259	B14	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
236	B15	3-F, 4-F	ec	C=O	ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
253	B15	3-F,4-F	ec	C=O C=O	ec ec		[2R-[2α,4β(S*)]]
233	B2	3-F,4-F	ec	C=O			[2R-[2α,4β(R*)]]
234	B2	3-F,4-F	ec		ec		[2R-[2α,4β(R*)]]
338	B1.b	3-F,5-F	ec	ec	ec	H	trans
339	B31	3-F,5-F	-CH ₂ -	ec	ec		trans
340	B2	3-F,5-F	ec	C=O	ec		trans
337	B14	3-F,5-F	ec	C=O	ec		trans

(continuación)							
Co. No.	Ej. No.	(Hal) _n	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores
320	B31	3-Cl,5-Cl	-CH ₂ -	ec	ec		trans
273	B1.b	4-F	ec	ec	ec	H	trans
272	B31	4-F	-CH ₂ -	ec	ec		trans
277	B2	4-F	ec	C=O	ec		trans
279	B2	4-F	ec	C=O	ec		trans
274	B14	4-F	ec	C=O	ec		trans
278	B14	4-F	ec	C=O	ec		trans

ec = enlace covalente

Tabla 6:

Co. No.	Ej. No.	Alk ^a	Y	Alk ^b	L	Estereo-descriptores	

(continuación)

Co. No.	Ej. No.	AIK ^a	Y	AIK ^b	L	Estereo-descriptores
406	B32.b	ec	ec	ec	H	cis
395	B15	ec	C=O	ec		cis
396	B15	ec	C=O	ec		cis
397	B15	ec	C=O	ec		cis
405	B32.a	ec	C=O	ec		cis
398	B15	ec	C=O	ec		cis
407	B15	ec	C=O	ec		cis
408	B1	ec	C=O	ec		cis
399	B16	ec	C=O	ec		cis
400	B15	ec	C=O	ec		cis

ec = enlace covalente

5 C. Datos analíticos

Para cierto número de compuestos, se registraron los puntos de fusión, los datos LCMS o las rotaciones ópticas.

1. Puntos de fusión

10 Cuando fue posible, se obtuvieron los puntos (o intervalos) de fusión con un banco Leica Koffler VMHB. Los puntos de fusión están sin corregir.

Tabla 7: Puntos de fusión para compuestos seleccionados

Compuesto No.	Resultado (°C)	Compuesto No.	Resultado (°C)
122	60-70	287	138
124	60-70	292	158
134	65-70	293	106
135	65-70	302	100
153	65	307	92
155	60-70	308	100
158	70	334	120
282	126	402	89,2-98,5
284	111	403	89,7-99,2

2. Condiciones LCMS

5 Método A

El gradiente HPLC fue suministrado por un sistema Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) con un calentador de columna ajustado a 40°C. El flujo de la columna se bifurcó a un detector de red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon 3 fases móviles (fase móvil A: 95% acetato de amonio 25 mM + 5% acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A a 50% B y 50% C en 6,5 min, hasta 100% B en 1 min, 100% B durante 1 min y reequilibrar con 100% A durante 1,5 min. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl.

Los espectros de masas se adquirieron por escaneo desde 100 a 1000 en 1 s utilizando un tiempo de residencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. El voltaje del cono era 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo. La adquisición de los datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-OpenLynx.

Tabla 8: Pico parental LCMS y tiempo de retención para compuestos seleccionados

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
2	569	5,01	34	663	5,67
1	659	6,16	13	687	5,96
28	674	5,45	35	663	5,70
3	673	5,84	42	679	5,83
20	709	5,95	14	703	5,83
12	698	6,05	26	691	5,67
29	704	5,33	44	747	6,28
32	663	5,68	78	727	5,49
33	663	6,05	79	728	5,97
31	667	5,5	30	675	5,55
69	701	6,09	67	693	5,84
41	679	6,13	52	681	5,68
80	655	5,66	36	677	5,83
51	695	5,68	43	693	6,21
70	637	5,95	59	663	5,31
71	637	5,68	56	712	5,74
72	637	5,68	64	691	5,67
66	677	5,72	103	690	6,16
45	677	5,76	104	721	6,39
23	676	5,61	105	785	5,71
85	555	5,24	106	746	5,64
86	569	5,42	107	792	6,26
68	664	6,11	108	756	5,87
37	691	6,00	109	717	5,9
74	665	6,01	110	767	5,81
47	678	5,80	111	831	6,21
24	676	6,26	112	659	6,75

ES 2 361 161 T3

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
81	617	4,44	113	659	6,62
82	677	5,80	114	659	6,82
83	631	4,54	115	766	6,39
11	771	6,26	116	569	5,24
84	635	5,15	119	673	6,15
16	691	5,86	121	677	4,43
17	707	5,96	130	669	6,23
19	701	6,09	131	677	5,87
54	723	6,10	140	673	6,26
49	822	6,10	141	775	6,39
22	741	6,22	142	783	6,34
7	702	6,36	143	705	6,21
8	699	6,00	144	666	5,14
5	647	5,83	145	640	5,65
6	661	5,69	152	681	5,67
10	699	5,81	154	651	5,87
9	739	6,10	156	651	5,73
21	709	5,88	157	721	6,16
73	651	5,76	159	707	5,96
61	747	6,07	161	763	5,99
15	731	6,15	162	705	6,00
65	777	5,76	163	783	6,61
90	555	5,14	164	775	6,20
88	557	4,70	165	737	6,75
91	587	5,08	166	711	5,84
92	601	4,92	167	653	6,36
93	673	5,17	168	708	5,61
94	579	4,62	169	741	6,04
89	583	5,25	170	729	6,13

ES 2 361 161 T3

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
95	528	4,43	171	745	5,89
96	585	5,22	172	735	5,85
97	667	5,68	173	731	5,98
98	731	6,01	174	759	6,13
99	737	6,00	175	747	6,54
176	769	6,31	223	695	6,06
177	641	5,69	224	695	6,32
178	679	6,56	225	605	5,02
179	651	6,24	226	699	5,61
180	673	6,21	227	703	5,45
181	707	6,32	228	766	6,03
182	637	6,05	229	780	6,15
183	663	5,84	210	780	6,05
184	667	5,68	211	743	5,87
185	737	5,70	212	605	5,02
186	708	5,41	231	673	5,63
187	708	5,41	232	715	5,77
188	707	5,87	233	737	6,01
189	766	6,00	234	751	5,85
190	749	5,66	235	666	5,05
191	691	5,67	236	731	5,62
192	698	5,87	237	711	5,50
193	698	5,89	238	715	5,73
194	637	5,53	239	777	5,97
195	698	6,04	240	680	5,09
196	680	5,26	241	680	5,03
197	696	5,73	242	703	5,43
198	611	5,44	243	737	6,42
199	639	5,75	244	637	5,51

ES 2 361 161 T3

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
200	667	6,09	245	705	5,98
201	695	5,11	246	809	6,26
202	654	5,35	247	721	6,19
203	665	6,29	248	737	7,11
204	686	6,52	249	735	5,82
205	754	6,10	250	731	5,97
206	780	6,54	251	747	6,06
207	732	5,74	252	673	5,61
208	727	5,76	253	731	5,62
209	691	5,34	254	715	5,76
213	666	5,14	255	743	5,88
214	694	5,38	256	777	5,98
215	696	5,32	257	715	5,72
216	667	5,49	258	699	5,60
217	667	5,49	259	711	5,50
218	667	5,49	260	740	5,28
219	667	5,51	261	737	6,42
220	703	5,76	262	637	5,72
221	695	6,31	263	705	5,98
222	695	6,08	264	747	6,09
265	809	6,26	336	849	6,41
266	775	6,18	337	715	5,76
267	731	5,98	340	673	5,67
268	783	6,14	341	689	5,51
269	703	5,45	342	759	5,71
270	703	5,45	343	718	5,83
281	703	5,43	344	678	5,68
283	713	5,76	345	835	6,37
285	703	5,21	346	807	6,26

ES 2 361 161 T3

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
286	743	5,63	347	739	6,04
287	747	5,75	348	725	5,75
288	731	5,66	349	695	5,73
289	721	5,85	350	709	5,91
290	735	5,87	351	759	5,70
291	735	5,86	352	799	6,28
294	680	5,22	353	799	6,28
295	818	6,09	354	697	5,44
296	748	5,86	355	742	5,70
297	764	6,15	356	813	6,36
298	737	6,45	357	715	6,05
299	747	6,38	358	715	6,06
302	690	4,40	359	723	5,57
304	768	6,09	360	709	5,61
305	653	5,96	361	813	6,34
306	653	5,95	362	813	6,34
310	736	5,76	363	723	5,55
311	637	5,49	364	689	5,87
312	705	6,34	365	689	5,88
313	721	6,98	366	712	5,78
314	747	7,11	367	712	5,79
315	775	6,96	368	740	5,27
316	809	7,04	369	723	5,66
317	731	6,77	370	750	5,66
318	747	6,87	371	706	5,51
321	679	5,82	374	651	5,59
322	679	5,82	375	756	5,70
323	743	6,61	376	769	5,49
324	731	6,54	377	709	5,27

ES 2 361 161 T3

Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención	Comp. No.	LCMS MS(MH+) Mét. A	Tiempo de retención
325	747	6,78	378	769	5,89
326	731	6,68	379	677	5,59
329	679	5,75	380	695	5,68
330	735	5,85	381	695	5,68
331	735	5,86	382	693	5,72
332	689	5,57	385	710	5,71
386	681	5,39	396	623	6,38
387	681	5,38	397	665	6,87
388	683	5,85	398	659	6,57
389	669	5,48	399	694	6,41
390	685	5,47	400	681	6,39
391	697	5,98	401	829	6,14
392	725	5,67	404	709	5,57
393	709	5,61	407	693	6,70
394	833	6,43	408	65	6,55
395	653	6,84			

Método B

El gradiente HPLC fue suministrado por un sistema Waters Alliance HT 2790 (Waters, Milford, MA) con un calentador de columna ajustado a 40°C. El flujo de la columna se bifurcó a un detector de red de fotodiodos (PDA) Waters 996 y un espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización que operaba en modo de ionización positivo y negativo. La HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (5 mm, 3,9 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 85% acetato de amonio 6,5 mM + 15% acetonitrilo; fase móvil B: 20% acetato de amonio 6,5 mM + 80% acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente desde 100% A durante 3 min a 100% B en 5 min, 100%B durante 6 min hasta 100% A en 3 min, y reequilibrar con 100% A durante 3 min). Los espectros de masas se adquirieron como en el Método A.

Tabla 9: Pico parental LCMS y tiempo de retención para compuestos seleccionados

Compuesto No.	LCMS MS(MH+) Mét. B	Tiempo de retención
271	698	4,5
274	685	4,0
275	703	4,3
276	653	3,9
277	655	4,1
278	697	4,3
279	725	4,6
280	739	5,0
282	677	3,4
292	835	5,8
293	654	4,2
300	739	4,9
303	725	4,6
319	695	2,6
320	727	4,1
327	689	4,4
328	745	5,1
333	733	4,4
335	849	5,9

Rotaciones ópticas

Se registraron las rotaciones ópticas en un polarímetro (Perkin Elmer) a 20°C en metanol, utilizando un recorrido de celda = 1 dm y un volumen = 5 ml a una concentración = 0,5 mg/ml.

5

Tabla 10: Datos de rotación óptica para compuestos seleccionados

Compuesto No.	[α]	Longitud de onda (nm)
32	+15,14	589
33	-13,19	589
39	-18,3	589
40	+20,44	589
87	-17,97°	589
124	+29,34	365
125	+29,34°	365
126	+33,54°	365
127	+31,29°	365
128	+32,32	365
129	+31,33°	365
130	-35,9°	365
136	-18,71	589
137	-19,11	589
138	-19,02°	589
139	-19,03°	589
148	-45,59	365
149	-37,29	365

D. Ejemplo farmacológicoEjemplo D.1: Experimento de fijación para los receptores h-NK₁, h-NK₂ y h-NK₃

10

Los compuestos de acuerdo con la invención se investigaron en cuanto a interacción con diversos receptores de neurotransmisores, canales iónicos y sitios de fijación de transportadores utilizando la técnica de fijación de radioligandos. Las membranas de los homogeneizados de tejido o de células, que expresaban el receptor o transportador de interés, se incubaron con una sustancia marcada radiactivamente (ligando [3H] o [125I]) para marcar un receptor particular. La fijación específica del receptor de radioligandos se distinguió de la marcación inespecífica de la membrana por inhibición selectiva de la marcación del receptor con un fármaco sin marcar (el blanco), que se sabe compete con el radioligando para fijación a los

15

sitios receptores. Después de la incubación, las membranas marcadas se cosecharon y se lavaron con un exceso de tampón frío para eliminar la radiactividad no fijada por filtración rápida con succión. Se contó la radiactividad fijada a la membrana en un contador de centelleo y se expresaron los resultados en cuentas por minuto (cpm).

5

Los compuestos se disolvieron en DMSO y se testaron a 10 concentraciones comprendidas entre 10^{-10} y 10^{-5} M.

10

Se evaluó la capacidad de los compuestos de acuerdo con la invención para desplazar [3 H]-sustancia P de los receptores humanos clonados h-NK₁ expresados en células CHO, para desplazar [3 H]-SR-48968 de los receptores humanos clonados h-NK₂ expresados en células Sf9 y para desplazar [3 H]-SR-142801 de los receptores humanos h-NK₃ clonados expresados en células CHO.

15

Los valores de fijación de los receptores (pCl_{50}) para el h-NK₁ están comprendidos para todos los compuestos de acuerdo con la invención entre 10 y 6.

Ejemplo D.2: Transducción de señales (ST)

20

Este test evalúa la actividad antagonista funcional in vitro de NK₁. Para las medidas de las concentraciones de Ca⁺⁺ intracelular, las células se cultivaron en placas de 96 pocillos (pared negra/fondo transparente) Costar durante dos días hasta que las mismas alcanzaron la confluencia. Las células se cargaron con 2 μ M de Fluo3 en DMEM que contenía 0,1% de BSA y probenecid 2,5 mM durante 1 hora a 37°C. Se lavaron luego aquéllas tres veces con un tampón Krebs (NaCl 140 mM, MgCl₂ x 6H₂O 1 mM, KCl 5 mM, glucosa 10 mM, HEPES 5 mM; CaCl₂ 1,25 mM; pH 7,4) que contenía probenecid 2,5 mM y 0,1% de BSA (tampón de Ca⁺⁺). Se preincubaron las células con una gama de concentraciones de antagonistas durante 25 20 min a RT y las señales de Ca⁺⁺ después de la adición de los agonistas se midieron en un Lector de Placas de Imagen de Fluorescencia (FLIPR de Molecular Devices, Crawley, Inglaterra). El pico del Ca⁺⁺-transitorio se consideró como la señal relevante y los valores medios de los pocillos correspondientes se analizaron como se describe más adelante.

30

Las curvas sigmoidales de respuesta a la dosis se analizaron por ajuste computerizado de curvas, utilizando el programa GraphPad. El valor CE₅₀ de un compuesto es la dosis eficaz que exhibe 50% del efecto máximo. Para las curvas medias, la respuesta al agonista con la potencia máxima se normalizó a 100%. Para las respuestas a los antagonistas, se calculó el valor Cl₅₀ utilizando regresión no lineal.

35

Los datos pCl_{50} para el testado de la transducción de señales para una selección representativa de compuestos se presentan en la Tabla 11. La última columna indica - sin carácter limitante - para qué acción podrían ser más adecuados los compuestos. Por supuesto, dado que para ciertos receptores de neuroquinina no se determinó ningún dato, es evidente que estos compuestos podrían atribuirse a otro uso 40 adecuado.

Tabla 11: Datos farmacológicos para la transducción de señales para compuestos seleccionados (n.d. = no determinado)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
227	8,5	n.d.	5,8	NK ₁
270	8,5	5,7	5,9	NK ₁
305	8,5	5,8	5,8	NK ₁
236	8,4	n.d.	5,3	NK ₁
269	8,4	5,6	5,2	NK ₁
281	8,3	5,4	5,5	NK ₁
332	8,3	5,8	5,5	NK ₁
381	8,3	5,0	5,6	NK ₁
393	8,3	5,0	5,0	NK ₁
50	8,2	n.d.	5,5	NK ₁
166	8,2	n.d.	5,8	NK ₁
179	8,2	n.d.	5,8	NK ₁
231	8,2	n.d.	5,5	NK ₁
262	8,2	6,3	5,0	NK ₁
271	8,2	5,3	5,7	NK ₁
297	8,2	5,6	5,9	NK ₁
303	8,2	6,2	5,5	NK ₁
327	8,2	5,4	5,7	NK ₁
328	8,2	6,2	5,2	NK ₁
380	8,2	5,1	5,8	NK ₁
404	8,2	5,3	7,1	NK ₁
99	8,1	n.d.	5,5	NK ₁
219	8,1	5,4	5,5	NK ₁
288	8,1	5,8	6,1	NK ₁
299	8,1	5,6	6,1	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
302	8,1	5,6	6,0	NK ₁
310	8,1	5,7	5,4	NK ₁
364	8,1	5,7	6,2	NK ₁
403	8,1	5,6	5,6	NK ₁
73	8,0	n.d.	5,8	NK ₁
97	8,0	n.d.	5,6	NK ₁
199	8,0	n.d.	5,8	NK ₁
216	8,0	5,3	5,8	NK ₁
234	8,0	n.d.	5,5	NK ₁
237	8,0	n.d.	5,4	NK ₁
242	8,0	n.d.	5,6	NK ₁
274	8,0	5,0	5,4	NK ₁
275	8,0	5,6	5,3	NK ₁
276	8,0	5,5	5,3	NK ₁
277	8,0	5,0	5,6	NK ₁
300	8,0	6,1	5,7	NK ₁
311	8,0	5,6	5,0	NK ₁
341	8,0	5,7	5,5	NK ₁
348	8,0	6,5	5,7	NK ₁
367	8,0	5,9	5,8	NK ₁
368	8,0	5,5	5,5	NK ₁
65	7,9	n.d.	5,5	NK ₁
98	7,9	n.d.	5,3	NK ₁
109	7,9	n.d.	5,1	NK ₁
145	7,9	n.d.	5,7	NK ₁

ES 2 361 161 T3

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
161	7,9	n.d.	5,5	NK ₁
282	7,9	5,4	5,4	NK ₁
284	7,9	5,3	5,4	NK ₁
350	7,9	5,3	5,3	NK ₁
358	7,9	5,5	5,8	NK ₁
359	7,9	5,6	5,7	NK ₁
363	7,9	5,4	5,8	NK ₁
375	7,9	5,0	5,4	NK ₁
378	7,9	5,8	5,7	NK ₁
48	7,8	n.d.	5,6	NK ₁
187	7,8	n.d.	5,3	NK ₁
190	7,8	n.d.	5,7	NK ₁
191	7,8	n.d.	5,6	NK ₁
208	7,8	n.d.	5,6	NK ₁
225	7,8	n.d.	5,0	NK ₁
210	7,8	n.d.	5,1	NK ₁
260	7,8	6,4	5,4	NK ₁
278	7,8	5,4	5,7	NK ₁
279	7,8	5,4	5,7	NK ₁
280	7,8	5,9	5,4	NK ₁
293	7,8	5,2	5,3	NK ₁
307	7,8	5,9	5,9	NK ₁
355	7,8	5,3	5,2	NK ₁
371	7,8	5,1	5,3	NK ₁
377	7,8	5,0	5,2	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
388	7,8	5,0	6,1	NK ₁
389	7,8	5,0	5,2	NK ₁
402	7,8	5,6	6,3	NK ₁
25	7,7	5,3	5,3	NK ₁
110	7,7	n.d.	5,3	NK ₁
196	7,7	n.d.	5,0	NK ₁
203	7,7	n.d.	6,0	NK ₁
207	7,7	n.d.	5,4	NK ₁
209	7,7	n.d.	5,0	NK ₁
213	7,7	n.d.	5,8	NK ₁
214	7,7	n.d.	5,4	NK ₁
294	7,7	5,1	5,0	NK ₁
333	7,7	5,6	5,0	NK ₁
344	7,7	5,4	5,0	NK ₁
347	7,7	6,2	5,6	NK ₁
370	7,7	5,2	5,1	NK ₁
386	7,7	5,0	5,3	NK ₁
387	7,7	5,0	5,3	NK ₁
390	7,7	5,0	5,0	NK ₁
391	7,7	5,0	5,5	NK ₁
411	7,7	5,6	6,0	NK ₁
18	7,6	n.d.	5,6	NK ₁
188	7,6	n.d.	5,7	NK ₁
197	7,6	n.d.	5,0	NK ₁
204	7,6	n.d.	5,6	NK ₁
228	7,6	n.d.	5,2	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
283	7,6	5,4	5,6	NK ₁
376	7,6	5,0	5,4	NK ₁
60	7,5	n.d.	5,6	NK ₁
46	7,5	5,4	5,9	NK ₁
59	7,5	n.d.	5,5	NK ₁
85	7,5	n.d.	5,0	NK ₁
68	7,5	n.d.	5,8	NK ₁
16	7,5	5,3	5,6	NK ₁
61	7,5	n.d.	5,2	NK ₁
15	7,5	n.d.	5,7	NK ₁
106	7,5	n.d.	5,4	NK ₁
108	7,5	n.d.	5,6	NK ₁
198	7,5	n.d.	5,6	NK ₁
215	7,5	n.d.	5,3	NK ₁
229	7,5	n.d.	5,6	NK ₁
240	7,5	n.d.	5,0	NK ₁
241	7,5	n.d.	5,0	NK ₁
247	7,5	n.d.	5,0	NK ₁
319	7,5	5,3	5,5	NK ₁
334	7,5	5,3	5,1	NK ₁
343	7,5	5,5	5,1	NK ₁
349	7,5	5,6	5,2	NK ₁
354	7,5	5,0	5,0	NK ₁
385	7,5	5,0	5,4	NK ₁
413	7,5	5,0	5,7	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
53	7,4	n.d.	5,5	NK ₁
37	7,4	n.d.	5,7	NK ₁
47	7,4	n.d.	5,4	NK ₁
9	7,4	n.d.	5,9	NK ₁
130	7,4	n.d.	5,5	NK ₁
143	7,4	n.d.	5,5	NK ₁
149	7,4	n.d.	5,0	NK ₁
202	7,4	n.d.	5,2	NK ₁
220	7,4	n.d.	6,0	NK ₁
235	7,4	n.d.	5,0	NK ₁
298	7,4	5,5	5,5	NK ₁
337	7,4	5,5	5,9	NK ₁
414	7,4	5,0	6,2	NK ₁
28	7,3	5,6	n.d.	NK ₁
22	7,3	n.d.	5,6	NK ₁
185	7,3	n.d.	5,0	NK ₁
201	7,3	n.d.	5,0	NK ₁
222	7,3	n.d.	5,2	NK ₁
212	7,3	n.d.	5,0	NK ₁
245	7,3	n.d.	5,0	NK ₁
249	7,3	5,3	5,3	NK ₁
251	7,3	5,2	5,3	NK ₁
340	7,3	5,2	5,2	NK ₁
410	7,3	5,9	5,0	NK ₁
2	7,2	n.d.	n.d.	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
51	7,2	n.d.	5,4	NK ₁
62	7,2	n.d.	5,4	NK ₁
6	7,2	5,0	5,6	NK ₁
105	7,2	n.d.	5,0	NK ₁
148	7,2	n.d.	5,0	NK ₁
177	7,2	n.d.	5,6	NK ₁
346	7,2	5,8	5,9	NK ₁
352	7,2	5,2	5,5	NK ₁
29	7,1	5,7	n.d.	NK ₁
111	7,1	n.d.	5,2	NK ₁
244	7,1	n.d.	5,0	NK ₁
412	7,1	5,6	5,3	NK ₁
1	7,0	n.d.	n.d.	NK ₁
80	7,0	n.d.	n.d.	NK ₁
8	7,0	5,0	5,4	NK ₁
10	7,0	n.d.	5,2	NK ₁
186	7,0	n.d.	5,0	NK ₁
250	7,0	5,2	5,3	NK ₁
3	6,9	n.d.	5,8	NK ₁
20	6,9	n.d.	5,3	NK ₁
57	6,9	n.d.	5,5	NK ₁
63	6,9	n.d.	5,5	NK ₁
11	6,9	n.d.	5,5	NK ₁
118	6,9	n.d.	5,0	NK ₁
87	6,9	n.d.	5,9	NK ₁

(continuación)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
138	6,9	n.d.	5,2	NK ₁
141	6,9	n.d.	5,5	NK ₁
144	6,9	n.d.	5,0	NK ₁
246	6,9	n.d.	5,0	NK ₁
356	6,9	5,0	5,4	NK ₁
362	6,9	5,6	5,6	NK ₁
137	6,8	n.d.	5,2	NK ₁
139	6,8	n.d.	5,2	NK ₁
223	6,8	n.d.	5,8	NK ₁
336	6,8	6,0	5,0	NK ₁
38	6,7	n.d.	5,1	NK ₁
136	6,7	n.d.	5,0	NK ₁
243	6,7	n.d.	5,0	NK ₁
345	6,7	6,3	5,0	NK ₁
129	6,6	n.d.	5,0	NK ₁
320	6,6	5,4	5,6	NK ₁
392	6,6	5,0	5,1	NK ₁
401	6,6	5,5	5,9	NK ₁
55	6,5	n.d.	5,1	NK ₁
335	6,5	6,0	5,0	NK ₁
331	8,5	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
330	8,5	6,2	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
313	8,4	6,2	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
290	8,4	5,8	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃

ES 2 361 161 T3

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
291	8,4	5,9	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
342	8,3	6,9	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
253	8,3	6,4	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
315	8,3	6,3	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
232	8,2	5,5	6,9	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
238	8,2	5,9	6,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
211	8,2	6,0	6,7	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
171	8,2	6,1	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
263	8,2	6,1	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
286	8,2	6,0	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
324	8,2	6,7	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
226	8,2	5,9	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
267	8,1	6,2	6,7	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
308	8,1	6,7	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
266	8,1	6,0	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
172	8,1	6,1	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
312	8,1	5,8	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
206	8,0	6,1	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
239	8,0	6,0	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
323	8,0	5,9	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
162	8,0	6,0	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
252	8,0	6,0	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
254	8,0	6,6	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
257	8,0	6,5	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
317	8,0	6,4	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
351	8,0	6,6	6,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
264	7,9	5,8	6,7	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
287	7,9	5,9	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
258	7,9	6,3	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
69	7,9	6,2	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
259	7,9	5,7	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
306	7,9	5,5	6,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
27	7,8	6,2	6,5	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
164	7,8	7,1	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
255	7,8	5,9	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
318	7,8	6,5	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
79	7,8	6,0	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
314	7,8	5,9	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
326	7,8	6,3	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
325	7,8	6,4	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
265	7,7	5,8	6,8	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
76	7,7	5,9	6,7	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
173	7,7	6,1	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
316	7,7	6,1	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
268	7,7	6,6	6,0	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
75	7,6	6,0	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
175	7,6	6,0	6,4	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
78	7,5	6,4	6,6	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
261	7,5	5,9	6,3	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
72	7,3	7,2	6,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
361	7,1	6,0	6,2	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃

ES 2 361 161 T3

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
292	7,0	6,1	6,1	NK ₁ /NK ₂ /NK ₃
366	8,2	5,7	7,0	NK ₁ /NK ₃
285	8,2	5,5	6,2	NK ₁ /NK ₃
296	8,2	5,8	6,1	NK ₁ /NK ₃
40	8,1	5,6	6,9	NK ₁ /NK ₃
189	8,1	5,0	6,6	NK ₁ /NK ₃
14	8,1	5,3	6,5	NK ₁ /NK ₃
200	8,1	5,0	6,4	NK ₁ /NK ₃
168	8,1	5,0	6,3	NK ₁ /NK ₃
193	8,1	5,0	6,3	NK ₁ /NK ₃
365	8,1	5,6	6,3	NK ₁ /NK ₃
167	8,1	5,7	6,2	NK ₁ /NK ₃
322	8,1	5,4	6,2	NK ₁ /NK ₃
217	8,1	5,5	6,1	NK ₁ /NK ₃
289	8,1	5,7	6,1	NK ₁ /NK ₃
26	8,0	5,8	6,8	NK ₁ /NK ₃
304	8,0	5,8	6,8	NK ₁ /NK ₃
178	8,0	5,7	6,6	NK ₁ /NK ₃
205	8,0	5,5	6,6	NK ₁ /NK ₃
31	8,0	5,6	6,4	NK ₁ /NK ₃
160	8,0	5,0	6,4	NK ₁ /NK ₃
192	8,0	5,0	6,2	NK ₁ /NK ₃
218	8,0	5,4	6,1	NK ₁ /NK ₃
357	8,0	5,5	6,1	NK ₁ /NK ₃
360	8,0	5,4	6,0	NK ₁ /NK ₃

(continuación)

Co. No.	pCl₅₀ NK₁	pCl₅₀ NK₂	pCl₅₀ NK₃	Adecuado para
32	7,9	5,3	6,7	NK ₁ /NK ₃
70	7,9	5,0	6,3	NK ₁ /NK ₃
21	7,9	5,3	6,4	NK ₁ /NK ₃
169	7,9	5,6	6,6	NK ₁ /NK ₃
195	7,9	5,0	6,4	NK ₁ /NK ₃
321	7,9	5,5	6,6	NK ₁ /NK ₃
369	7,9	5,4	6,2	NK ₁ /NK ₃
33	7,8	5,4	6,3	NK ₁ /NK ₃
39	7,8	5,5	6,4	NK ₁ /NK ₃
41	7,8	5,8	6,7	NK ₁ /NK ₃
17	7,8	5,1	6,6	NK ₁ /NK ₃
103	7,8	5,3	6,4	NK ₁ /NK ₃
295	7,8	5,7	6,5	NK ₁ /NK ₃
71	7,7	5,3	6,1	NK ₁ /NK ₃
34	7,7	5,5	6,5	NK ₁ /NK ₃
77	7,7	5,6	6,3	NK ₁ /NK ₃
45	7,7	5,2	6,8	NK ₁ /NK ₃
74	7,7	5,0	6,3	NK ₁ /NK ₃
115	7,7	5,1	6,5	NK ₁ /NK ₃
159	7,7	5,2	6,2	NK ₁ /NK ₃
174	7,7	5,7	6,0	NK ₁ /NK ₃
176	7,7	5,6	6,0	NK ₁ /NK ₃
13	7,6	5,4	6,7	NK ₁ /NK ₃
35	7,6	5,4	6,7	NK ₁ /NK ₃
42	7,6	5,0	6,6	NK ₁ /NK ₃
67	7,6	5,4	6,0	NK ₁ /NK ₃

(continuación)

Co. No.	pCl ₅₀ NK ₁	pCl ₅₀ NK ₂	pCl ₅₀ NK ₃	Adecuado para
36	7,6	5,0	6,7	NK ₁ /NK ₃
43	7,6	5,1	6,2	NK ₁ /NK ₃
66	7,6	5,3	6,4	NK ₁ /NK ₃
24	7,6	5,2	6,6	NK ₁ /NK ₃
49	7,6	5,5	6,6	NK ₁ /NK ₃
4	7,6	5,2	6,8	NK ₁ /NK ₃
163	7,6	n.d.	6,8	NK ₁ /NK ₃
233	7,6	n.d.	6,1	NK ₁ /NK ₃
256	7,6	5,8	6,4	NK ₁ /NK ₃
353	7,6	5,5	6,1	NK ₁ /NK ₃
30	7,5	5,4	6,0	NK ₁ /NK ₃
52	7,5	5,0	6,2	NK ₁ /NK ₃
23	7,5	5,5	6,3	NK ₁ /NK ₃
5	7,5	5,2	6,2	NK ₁ /NK ₃
56	7,4	5,5	6,9	NK ₁ /NK ₃
19	7,4	5,1	6,4	NK ₁ /NK ₃
54	7,4	5,0	6,1	NK ₁ /NK ₃
44	7,3	5,2	6,2	NK ₁ /NK ₃
64	7,3	5,6	6,8	NK ₁ /NK ₃
165	7,3	5,0	6,1	NK ₁ /NK ₃
12	7,1	5,0	6,9	NK ₁ /NK ₃
107	7,0	5,5	6,2	NK ₁ /NK ₃
142	6,9	n.d.	6,1	NK ₁ /NK ₃
7	6,7	5,0	6,5	NK ₁ /NK ₃

5 E. Ejemplos de composición

"Ingrediente activo" (I.A.), como se utiliza a lo largo de estos ejemplos, se refiere a un compuesto de Fórmula (I), las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, las formas esterequímicamente isómeras del mismo, la forma de *N*-óxido del mismo y profármacos del mismo.

Ejemplo E.1: GOTAS ORALES

Se disolvieron 500 gramos del I.A. en 0,5 l de ácido 2-hidroxipropanoico y 1,5 l del polietilenglicol a 60 ~ 80°C. Después de enfriar a 30 ~ 40°C, se añadieron 35 l de polietilenglicol y la mixtura se agitó adecuadamente. Se añadió luego una solución de 1750 gramos de sacarina sódica en 2,5 l de agua purificada y, mientras se agitaba, se añadieron 2,5 l de esencia de cacao y polietilenglicol en cant. suf. hasta un volumen de 50 l, proporcionando una solución de gotas orales que contenía 10 mg/ml de I.A. La solución resultante se envasó en recipientes adecuados.

10 Ejemplo E.2: SOLUCIÓN ORAL

Se disolvieron 9 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 1 gramo de 4-hidroxibenzoato de propilo en 4 l de agua purificada hirviendo. Se disolvieron en 3 l de esta solución primeramente 10 gramos de ácido 2,3-dihidroxibutanodioico y después de ello 20 gramos del I.A. Se combinó la última solución con la parte restante de la primera solución y se añadieron a ella 12 l de 1,2,3-propanotriol y 3 l de solución de sorbitol al 70%. Se disolvieron 40 gramos de sacarina sódica en 0,5 l de agua y se añadieron 2 ml de esencia de frambuesa y 2 ml de esencia de grosella. Se combinó la última solución con la primera, y se añadió agua en cant. suf. hasta un volumen de 20 l proporcionando una solución oral que comprendía 5 mg del ingrediente activo por cucharadita de té (5 ml). La solución resultante se envasó en recipientes adecuados.

20

Ejemplo E.3: TABLETAS RECUBIERTAS DE PELÍCULAPreparación del núcleo de la tableta

Se mezcló bien una mixtura de 100 gramos del I.A., 570 gramos de lactosa y 200 gramos de almidón y se humidificó después de ello con una solución de 5 gramos de dodecilsulfato de sodio y 10 gramos de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mixtura de polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó nuevamente. Se añadieron luego 100 gramos de celulosa microcristalina y 15 gramos de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcló bien el todo y se comprimió en tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales contenía 10 mg del ingrediente activo.

30

Recubrimiento

A una solución de 10 gramos de metil-celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se añadió una solución de 5 gramos de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Se añadieron luego 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se fundieron 10 gramos de polietilenglicol y se disolvieron en 75 ml de diclorometano. Se añadió la última solución a la primera y se añadieron luego 2,5 gramos de octadecanoato de magnesio, 5 gramos de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión concentrada de colorante, y se homogeneizó el todo. Los núcleos de las tabletas se recubrieron con la mixtura así obtenida en un aparato de recubrimiento.

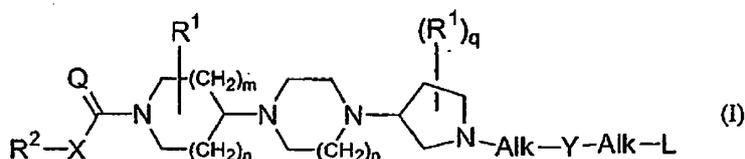
40

Ejemplo E.4: SOLUCIÓN INYECTABLE

5 Se disolvieron 1,8 gramos de 4-hidroxibenzoato de metilo y 0,2 gramos de 4-hidroxibenzoato de propilo en aproximadamente 0,5 l de agua hirviente para inyección. Después de enfriar a aproximadamente 50°C, se añadieron mientras se agitaba 4 gramos de ácido láctico, 0,05 gramos de propilenglicol y 4 gramos del I.A. La solución se enfrió a la temperatura ambiente y se complementó con agua para inyección en cant. suf. hasta 1 litro, obteniéndose una solución que comprendía 4 mg/ml de I.A. La solución se esterilizó por filtración y se introdujo en recipientes estériles.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I)



5

una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables del mismo, una forma estereoquímicamente isómera del mismo y la forma de *N*-óxido del mismo, en donde:

n es un número entero, igual a 0, 1 ó 2;

m es un número entero, igual a 1 ó 2, con la condición de que si *m* es 2 entonces *n* es 1;

10

p es un número entero igual a 1 ó 2;

q es un número entero igual a 0 ó 1;

Q es O o NR³;

X es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -O-, -S- o -NR³-;

cada R³, independientemente uno de otro, es hidrógeno o alquilo;

15

cada R¹, independientemente uno de otro, se selecciona del grupo de Ar¹, Ar¹-alquilo y di(Ar¹)-alquilo;

R² es Ar², Ar²-alquilo, di(Ar²)-alquilo, Het¹ o Het¹-alquilo;

Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R o >C=N-R, en donde R es H, CN o nitro;

20

cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado bivalente lineal o ramificado, saturado o insaturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente cada radical en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo, ciano, hidroxilo, formilo y amino;

25

L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquiloxi, alquiloalquiloxi, alquilcarboniloxi, alquiloalquilo, mono- y di(alquil)amino, mono- y di(alquiloalquilo)amino, mono- y di(alquiloalquilo)amino, mono- y di(Ar³)amino, mono- y di(Ar³alquilo)amino, mono- y di(Het²)amino, mono- y di(Het²alquilo)amino, alquilsulfanilo, adamantilo, Ar³, Ar³-oxi, Ar³carbonilo, Het², Het-oxi y Het²-carbonilo;

30

Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados independientemente cada uno de otro, del grupo de halo, alquilo, ciano, aminocarbonilo y alquiloxi;

Ar² es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente cada uno con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de halo, nitro, amino, mono- y di(alquil)amino, ciano, alquilo, hidroxilo, alquiloxi, carboxilo, alquiloalquilo, aminocarbonilo y mono- y di(alquil)aminocarbonilo;

35

Ar³ es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de alquiloxi, Ar¹ carboniloalquilo, Ar¹ alquiloalquilo, Ar¹ alquiloalquilo, alquilo, halo, hidroxilo, piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, morfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, amino y ciano;

Het¹ es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indanilo y cromanilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical heterocíclico en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de halo, oxo y alquilo;

Het² es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranilo, 2H-pirrolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tienilo, oxazolilo, dioxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo; o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, octahidro-benzo[1,4]dioxina, benzopiperidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, indolilo, isoindolilo, cromanilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzofuranilo o benzotienilo; o el radical tricíclico heterocíclico 8,9-dihidro-4H-1-oxa-3,5,7a-triazaciclopenta[f]azulenilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical con uno o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹ alquilo, Ar¹ alquiloxialquilo, halo, hidroxilo, alquilo, piperidinilo, pirrolilo, tienilo, oxo, alquilo, alquilcarbonilo, Ar¹ carbonilo, mono- y di(alquil)aminoalquilo, alquiloxialquilo y alquiloxicarbonilo; y

alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halo, ciano, oxo, hidroxilo, formilo y amino.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

n es un número entero, igual a 1;

m es un número entero, igual a 1;

p es un número entero igual a 1 ó 2;

q es un número entero igual a 0;

Q es O;

X es un enlace covalente;

R¹ es Ar¹-alquilo;

R² es Ar², Ar²-alquilo, di(Ar²)alquilo o Het¹;

Y es un enlace covalente o un radical bivalente de fórmula -C(=O)-, -SO₂-, >C=CH-R o >C=N-R, en donde R es CN o nitro;

cada Alk representa, independientemente uno de otro, un enlace covalente; un radical hidrocarbonado bivalente lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o un radical hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente cada radical en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales fenilo, halo e hidroxilo;

L se selecciona del grupo de hidrógeno, alquilo, alquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquilcarbonilo, mono- y di(alquil)amino, mono- y di(alquiloxicarbonil)amino, mono- y di(alquilcarbonil)amino, mono- y

di(Ar³)amino, mono- y di(Ar³alquil)amino, mono- y di(Het²alquil)amino, alquilsulfanilo, adamantilo, Ar³, Het² y Het²-carbonilo-;

Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos radicales halo;

5 Ar² es naftalenilo o fenilo, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro, del grupo de halo, alquilo y alquiloxi;

Ar³ es naftalenilo o fenilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionado independientemente cada uno de otro del grupo de alquiloxi, Ar¹ alquiloxicarbonilo, Ar¹ alquiloalquilo, alquilo, halo y ciano;

10 Het¹ es piridinilo o un radical bicíclico heterocíclico seleccionado del grupo de quinoxalinilo, indolilo, benzotienilo, indanilo y cromenilo; pudiendo estar cada radical heterocíclico sustituido opcionalmente en cualquier átomo con uno o más radicales seleccionados del grupo de oxo y alquilo;

15 Het² es un radical monocíclico heterocíclico seleccionado del grupo de pirrolidinilo, dioxolilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, dioxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo; o un radical heterocíclico bicíclico seleccionado del grupo de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina, octahidro-benzo[1,4]dioxina, quinoxalinilo, indolilo, cromanilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo y benzotienilo;

20 o el radical tricíclico heterocíclico 8,9-dihidro-4H-1-oxa-3,5,7a-triaza-ciclopenta[f]azulenilo; pudiendo estar sustituido opcionalmente cada radical con uno o más radicales seleccionados del grupo de Ar¹, Ar¹ alquiloalquilo, halo, alquilo, oxo, alquiloxi, alquilcarbonilo, Ar¹ carbonilo, mono- y di(alquil)aminoalquilo, alquiloalquilo y alquiloxicarbonilo; y

25 alquilo es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono; sustituido opcionalmente en uno o más átomos de carbono con uno o más radicales seleccionados del grupo de fenilo, halo e hidroxilo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, **caracterizado porque** R¹ es Ar¹metilo y está unido a la posición 2 o R¹ es Ar¹ y está unido a la posición 3.

30 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** el resto R²-X-C(=Q)- es 3,5-di-(trifluorometil)fenilcarbonilo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado porque** p es 1.

35

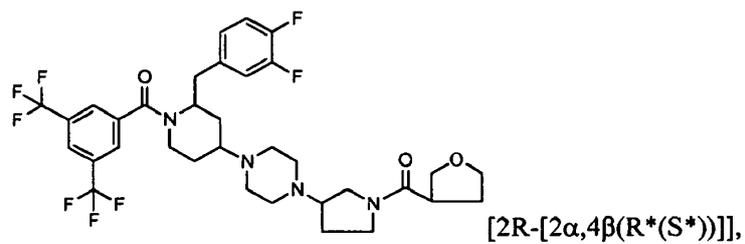
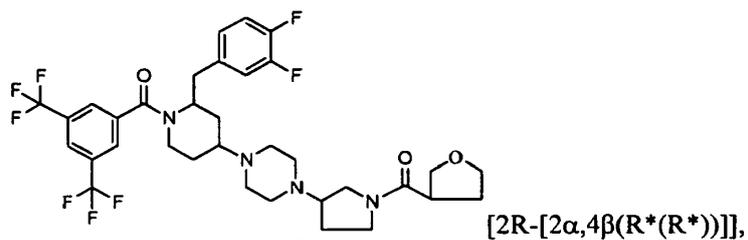
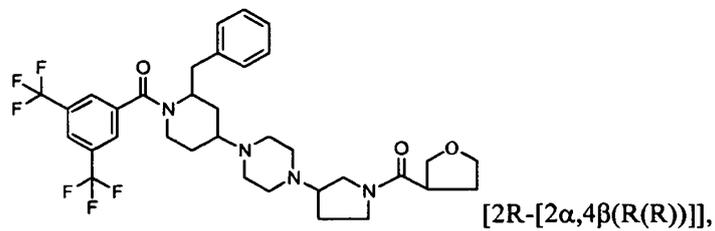
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado porque** Y es -C(=O)-.

40 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque** Alk es un enlace covalente.

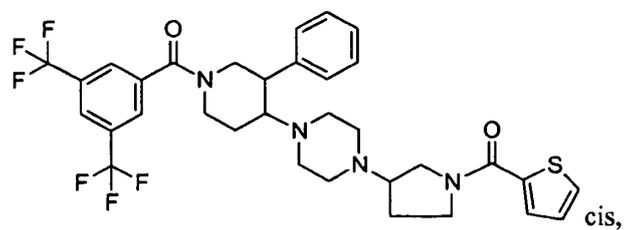
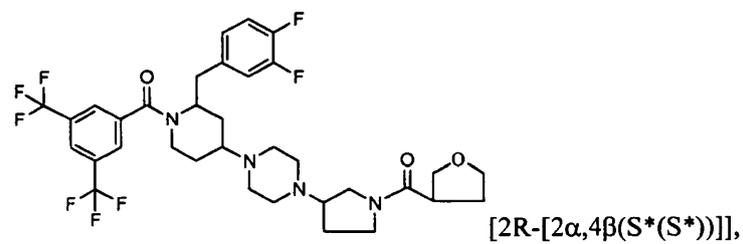
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado porque** L es Het².

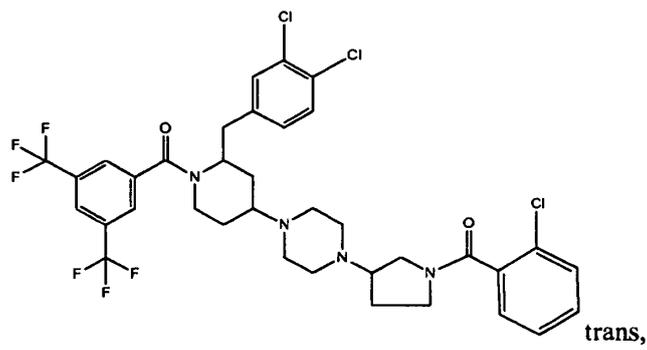
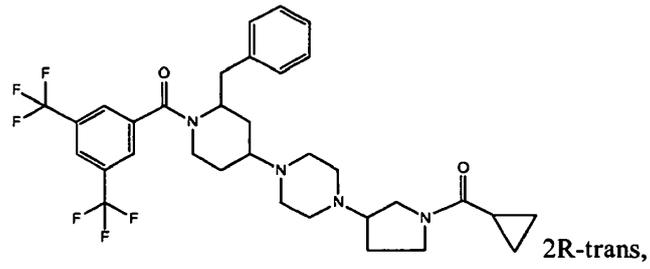
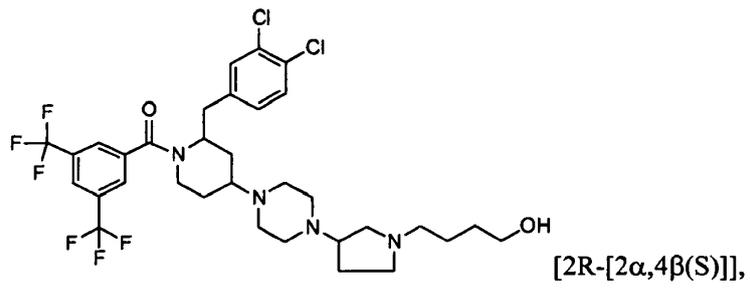
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por

5

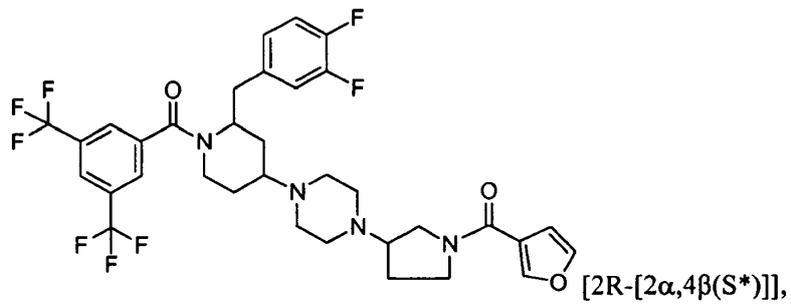
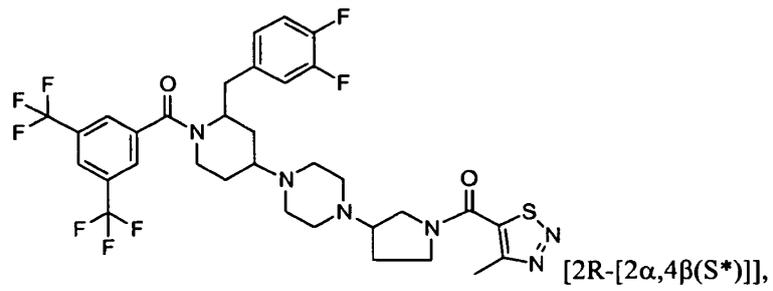


10

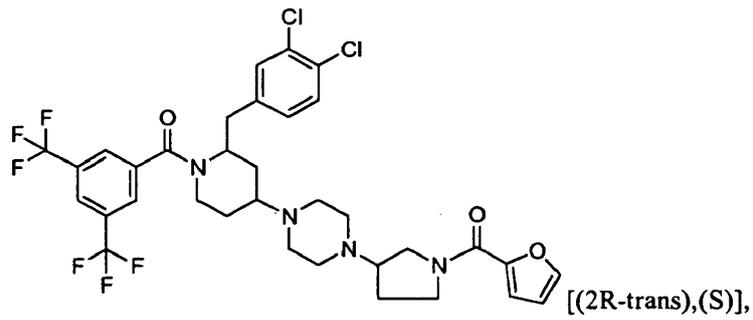
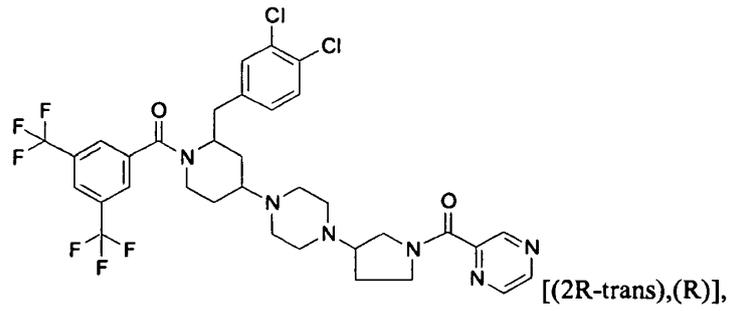
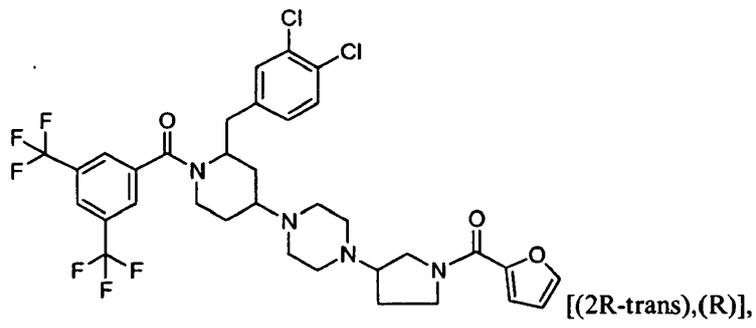




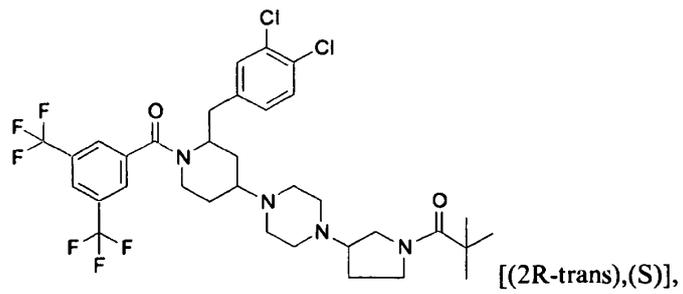
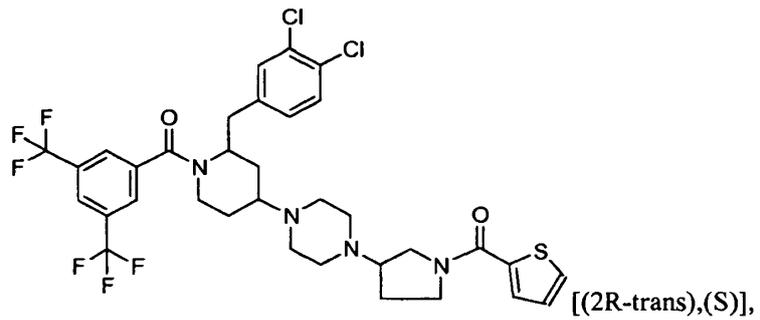
5

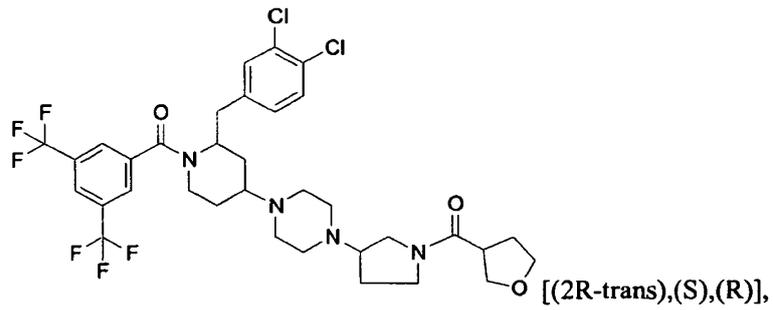
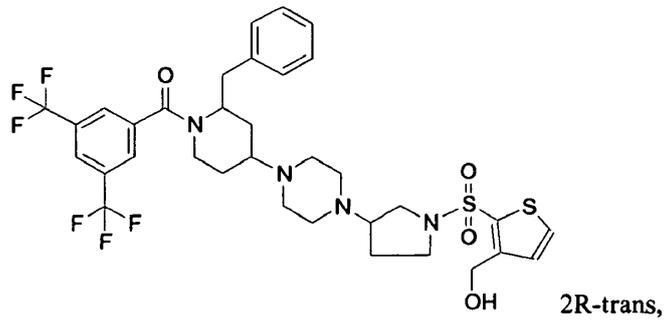


10

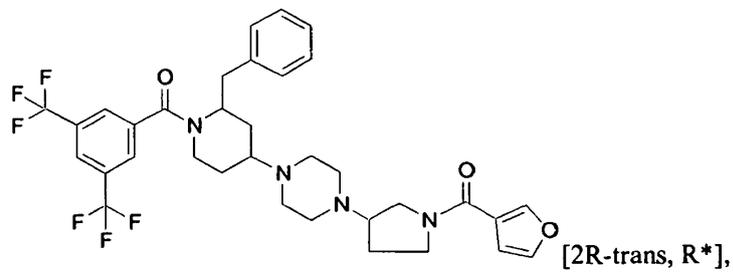
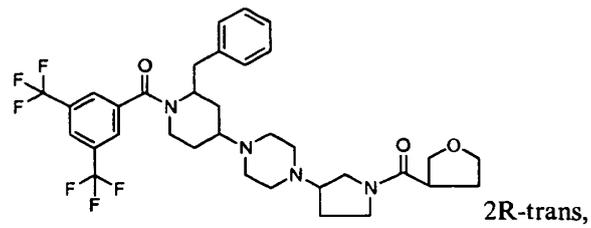
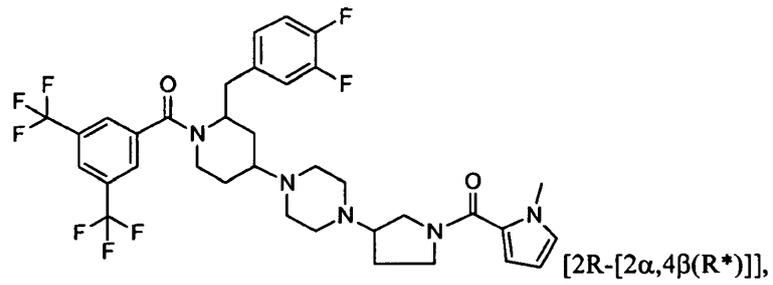


5

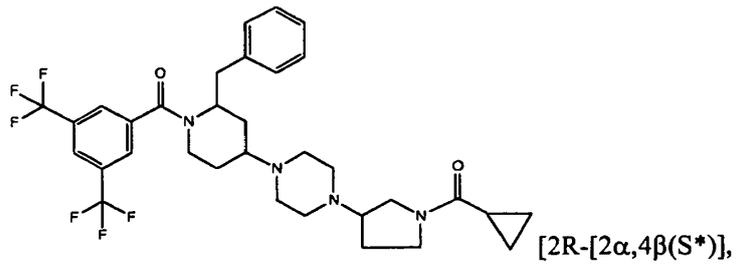
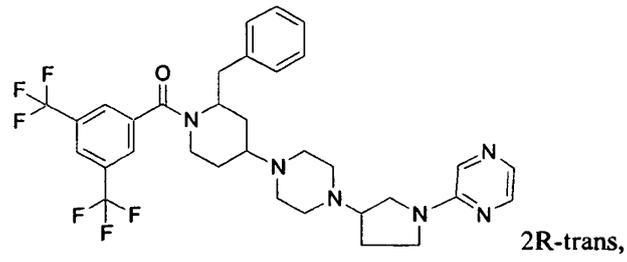




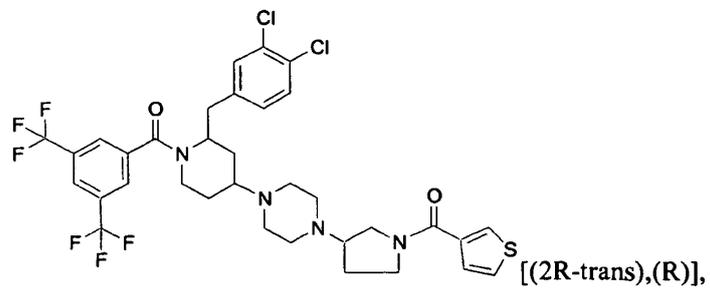
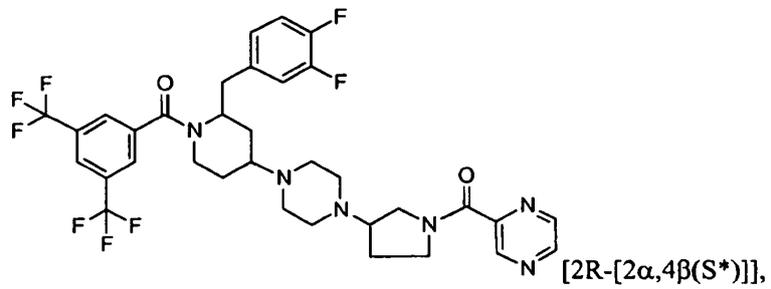
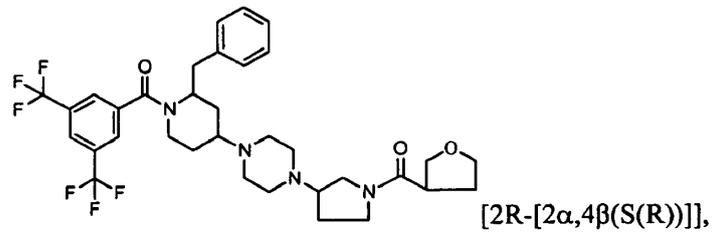
5



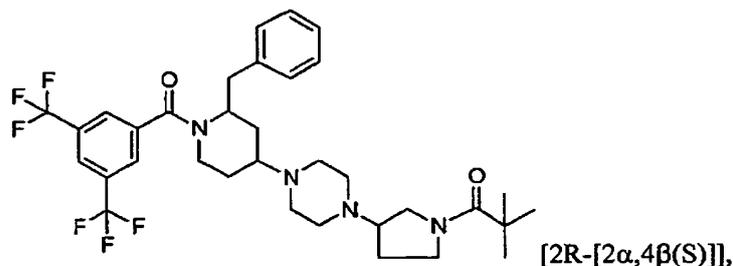
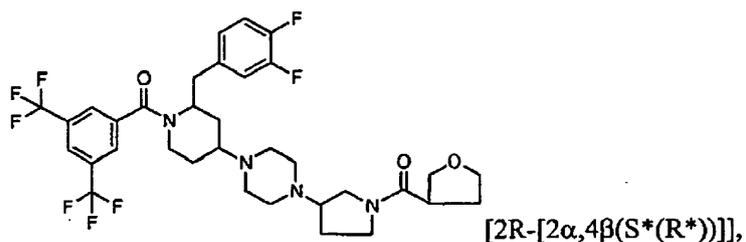
10



5

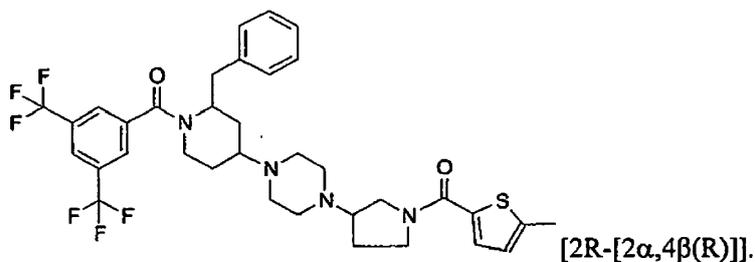


10



and

5



10 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso como medicamento.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 para uso como medicamento oralmente activo y con penetración central.

15

12. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para la fabricación de un medicamento para tratamiento de afecciones mediadas por taquiquininas.

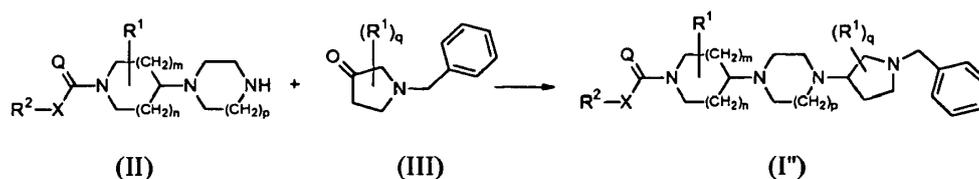
13. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 para la fabricación de un medicamento para tratamiento de esquizofrenia, emesis, ansiedad, depresión, síndrome de intestino irritable, alteraciones de los ritmos circadianos, dolor, inflamación neurógena, asma, trastornos de la micción tales como incontinencia urinaria, y nocicepción.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

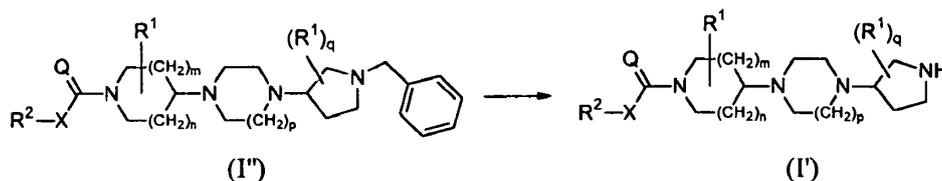
25

15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 14, **caracterizado porque** un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I') en el cual un compuesto intermedio de Fórmula (II) se hace reaccionar con un compuesto intermedio de Fórmula (III), en donde los radicales R^2 , X, Q, R^1 , m, n, p y q son como se define en la reivindicación 1:



17. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (I') en el cual un compuesto final de Fórmula (I'') se hidrogena en condiciones reductoras, en donde los radicales R^2 , X, Q, R^1 , m, n, p y q son como se define en la reivindicación 1:



18. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I') que comprende los pasos consecutivos de

- 1) obtener un compuesto de Fórmula (I'') de acuerdo con la reivindicación 16;
- 2) obtener un compuesto de Fórmula (I') de acuerdo con la reivindicación 17.