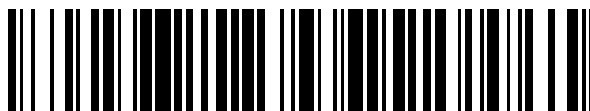


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 980**

51 Int. Cl.:
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05778137 .9**
96 Fecha de presentación: **11.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778238**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN DE DIHIDROPTERIDINONAS ESTABILIZADA PARA EL ALMACENAMIENTO.**

30 Prioridad:
14.08.2004 EP 04019363

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.03.2012

73 Titular/es:
**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:
**MOHR, Detlef;
VEIT, Claus y
TRAULSEN, Fridtjof**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

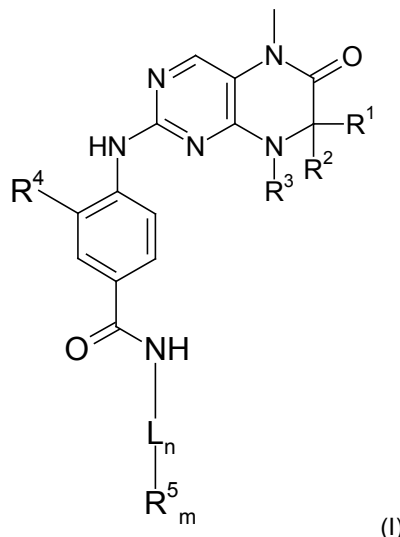
ES 2 375 980 T3

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

Solución para infusión de dihidropteridinonas estabilizada para el almacenamiento

5 La presente invención se refiere a soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección estabilizadas para el almacenamiento que contienen un principio activo de Fórmula (I)



10 en la cual los radicales L, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en las reivindicaciones y en la descripción y una cantidad suficiente de un ácido o una mezcla de ácidos fisiológicamente compatibles para la disolución del principio activo y para la estabilización, así como eventualmente otros adyuvantes de formulación adecuados para uso parental, así como un procedimiento para la preparación de las soluciones para infusión, o bien, inyección según la invención.

15 Antecedentes de la invención

Las dihidropteridinonas según la invención de Fórmula (I) y la reivindicación 1 constituyen un nuevo principio de acción citoestática innovador para el tratamiento oncológico de tipos de cáncer de crecimiento rápido. Usualmente se utiliza medicación citoestática como formas farmacéuticas parenterales, aunque su biodisponibilidad oral puede ser suficiente. La razón es que la terapia con citoestáticos por lo general presenta un perfil de acciones colaterales que está caracterizado con frecuencia por náuseas, vómitos y/o diarrea, por lo que el éxito terapéutico seguro estaría en riesgo en caso de administración por vía oral.

Estas circunstancias lógicamente también rigen para las dihidropteridinonas de Fórmula (I) y la reivindicación 1 hacen necesaria una disponibilidad de una solución para infusión, o bien inyección.

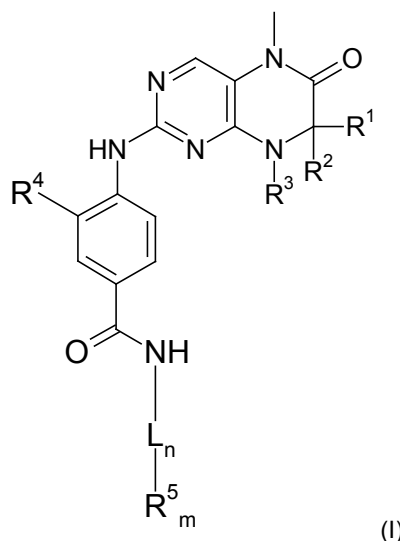
25 En el estado de la técnica en las patentes EP 0219784 y WO 01/78732 se describen procedimientos de preparación y medidas para estabilizar soluciones para infusión que contienen ciprofloxacina mediante el uso de uno o varios ácido(s) fisiológicamente compatibles de origen inorgánico u orgánico. En la EP A 0287926 se describe que mediante el uso de cualidades de ciprofloxacina de alta pureza, puede reprimirse el riesgo de formación de partículas. En la EP 0143478 A1 se describe la preparación de una solución salina ácida estabilizada de cisplatino, adecuada para ser inyectada que carece especialmente de otros aditivos. En la DE 197 03023 se revela que puede mejorarse decisivamente la estabilidad de las soluciones para infusión respecto de la formación de impurezas en partículas, mediante el uso de recipientes de vidrio con superficies siliconadas.

35 El documento WO 03/020722 da a conocer compuestos de la fórmula (I), así como su uso como medicamentos.

La presente invención tiene como objetivo poner a disposición una solución para infusión, o bien, inyección estabilizada de dihidropteridinonas de Fórmula (I) y la reivindicación 1 para el rango de dosis deseado optimizado para el tratamiento. Como objetivo adicional de la invención la solución para infusión, o bien, inyección estabilizada, debe ser adecuada tanto como solución lista para usar (ready-to-use), como también como concentrado para otras diluciones con soluciones usuales para uso parenteral, como por ejemplo solución isotónica de NaCl, solución isotónica de dextrosa o solución Ringer con lactato, a fin de posibilitar una adecuación flexible de dosis.

Descripción de la invención

- 5 Sorprendentemente, se encontró que las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección estabilizadas para el almacenamiento que contienen un principio activo de Fórmula general (I) y la reivindicación 1, que contienen una cantidad suficiente de un ácido o una mezcla de ácidos fisiológicamente compatibles para la disolución del principio activo y para la estabilización, así como eventualmente otros adyuvantes de formulación adecuados para uso parenteral, las que independientemente de la calidad de principio activo existente en cada caso, en especial independientemente del perfil de impurezas, pueden prepararse libres de partículas y estabilizadas a largo plazo.
- 10 La presente invención por lo tanto da a conocer soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección estabilizadas para el almacenamiento que contienen el principio activo de Fórmula general (I) según la reivindicación 1



- 15 Estabilizada por tiempo prolongado equivale a una estabilidad para almacenamiento de al menos 12 meses a 25°C/60% r.h. y 30°C/70% r.h., de preferencia como mínimo 36 meses a 25°C/60% r.h. y 30°C/70% r.h..
- Las soluciones para infusión, o bien, inyección según la invención además del aditivo de un ácido o una mezcla de ácidos fisiológicamente compatibles, pueden ser libres de aditivos adyuvantes de la disolución o de cosolventes orgánicos, especialmente de cosolventes orgánicos.
- 20 Son de preferencia las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, en las cuales el contenido de principio activo disuelto de Fórmula (I) asciende a 0,1 mg a 10,0 mg, especialmente 0,5 a 5 mg, en 1 ml de solución para infusión, o bien, inyección.
- 25 Son de preferencia además las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, en las cuales uno o más de los ácidos utilizados para lograr la estabilidad de almacenamiento y de dilución se seleccionaron del grupo que se compone del ácido clorhídrico, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido propiónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido málico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico y ácido láctico, de preferencia de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, de especial preferencia del ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido acético .
- 35 Por razones de compatibilidad del pH, se prefieren como puede verse en la Figura 1, las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, donde la relación molar del ácido o mezcla de ácidos fisiológicamente compatible respecto del principio activo es como máximo de 3:1, de preferencia 1,25:1 a 3:1, de preferencia especial 1,5 :1 a 3:1 para asegurar un valor de pH mayor a 2,4.
- 40 De preferencia la invención también se refiere a soluciones para infusión, o bien, inyección, que contienen 0,1 mg a 10,0 mg de principio activo por mililitro de solución acuosa y hasta 3,0 mol del ácido clorhídrico respecto de un mol de principio activo. Las cantidades del ácido clorhídrico allí de preferencia ascienden de 1,25 mol a 3,0 mol, especialmente de 1,5 a 2,4 mol.
- 45 Otro objeto de la invención son las soluciones para infusión, o bien, inyección de 4-[[((7R)-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino)-3-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida, que contienen 1,6 a 2,0 mol del ácido clorhídrico por mol de principio activo.

- 5 Las soluciones para infusión, o bien, inyección según la inyección también pueden estar modificadas de modo tal, que contengan hasta 10 mg/ml del principio activo, y hasta 1 mol del ácido clorhídrico por mol de principio activo, así como uno o varios ácidos fisiológicamente compatibles, con la salvedad que la cantidad de total del ácido ascienda como mínimo a 1,25 mol por mol de principio activo, pero no supere 3,0 mol por mol de principio activo.
- 10 La cantidad mínima necesaria del ácido por mol de principio activo depende de la concentración de principio activo, y del/de los ácido/s utilizados y por lo tanto no es constante. Pero puede ser determinada dentro de los límites de la invención, mediante ensayos simples como se describieron por ejemplo en la EP 0219784 y WO 01/78732.
- 15 Son de especial preferencia las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección que contienen uno o más coadyuvantes de formulación adicionales seleccionados del grupo que se compone de agentes complejizantes, retardadores de cristalización, agentes espesantes, agentes isotonzantes, conservantes, agentes de protección lumínica, y antioxidantes.
- 20 Los agentes complejizantes adecuados son por ejemplo ciclodextrinas genuinas y sustituidas, EDTA, albúminas, así como ácido cítrico, sus sales y derivados.
- Los retardadores de cristalización adecuados son por ejemplo PVP, derivados de celulosa, alginato, poloxámeros y polisorbatos.
- 25 Los agentes espesantes adecuados son por ejemplo dextrano, glicerol y derivados de dextrano, glicerol y derivados solubles de celulosa, especialmente carboximetilcelulosa y sus sales, así como hidroxialquilcelulosas.
- Los agentes isotonzantes adecuados son por ejemplo NaCl, manita, sorbita, xilita, sacarosa, lactosa, glucosa y glicerol, de preferencia NaCl, manita, glucosa, sacarosa y glicerol, de especial preferencia NaCl, manita y glucosa.
- Los conservantes adecuados son por ejemplo, los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, alcohol bencílico, ácido sórbico y ácido benzoico.
- 30 Los agentes de protección lumínica adecuados son por ejemplo derivados del ácido p-hidroxibenzoico, así como ácido cinámico y sus derivados.
- Un antioxidante adecuado es por ejemplo el ácido ascórbico y sus sales.
- 35 También son de especial preferencia las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, en las cuales la osmolalidad de las soluciones para infusión, o bien, inyección asciende a 200 – 600 mOsmol/kg, de preferencia 260 – 350 mOsmol/kg. Pueden ajustarse mediante agentes isotonzantes como NaCl, manita, sorbita, glucosa, sacarosa, xilita, fructuosa y glicerina o mezclas de las sustancias que se indicaron previamente. Son de preferencia las soluciones para infusión, o bien, inyección que además de principio activo contiene agua, ácidos(s) y otros coadyuvantes de formulación, una cantidad tal de NaCl o de otros agentes isotonzantes que se dispone de una solución isotónica o levemente hipo o hipertónica con el líquido tisular del organismo humano o animal.
- 40 De especial preferencia son las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, que presentan un valor de pH en el rango de 2,4 a 5,3, de preferencia de 3,5 a 5,0, de especial preferencia de 3,9 a 4,5.
- 45 Las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención además son adecuada para ser diluidas con soluciones vehículo para infusión, o bien inyección usuales en el mercado para el suministro electrolítico sin base de hidratos de carbono, como solución isotónica de NaCl, solución isotónica de glucosa, solución Ringer con lactato y similares (Lista Roja 2004, Verzeichnis der Fertigarzneimittel der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Editio Cantor, Aulendorf/Württ., grupos principales 52.1 y 52.2.1) a la concentración, o bien, dosis deseada, sin presentar incompatibilidades físicas o químicas.
- 50 También son de máxima preferencia las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección, que presentan 1,25 a 3,0 mol, de preferencia 1,5 a 2,4 mol, del ácido clorhídrico por mol de principio activo, referido a 100 ml de solución para infusión, o bien inyección 0,75 a 1,2 g de NaCl, de preferencia 0,85 a 0,95 g de NaCl y presentan una osmolalidad de 260 a 350 mOsmol/kg, así como un valor de pH de 3,5 a 5,0.
- 55 Otro objeto de la invención son liofilizados, concentrados y suspensiones que mediante el agregado de agua resultan en una de las soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección de la invención.
- 60 Otro objeto de la invención son las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención para ser usados como medicamento con efecto antiproliferativo.
- 65 Otro objeto de la invención es el uso de soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de patologías tumorales, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunes.

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento y /o la prevención de patologías tumorales, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunes, preferentemente de patologías tumorales, donde se le administra a un paciente una cantidad efectiva de una solución para infusión, o bien inyección según la invención.

5 Otro objeto de la invención es el uso de las soluciones para infusión, o bien, inyección según la invención, que equivale a un rango de dosis de 0,1 a 50 mg de principio activo/Kg. de peso corporal, de preferencia 0,5 a 25 mg principio activo /Kg. de peso corporal .

10 Las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención pueden presentarse en contenedores de vidrio adecuados para soluciones parenterales o en contenedores de plástico flexibles, de preferencia de material que no contenga PVC, p.ej. sobre la base de poliolefinas, con volumen extraíble de 20 a 1000 ml, de preferencia de 50 a 500 ml. Los recipientes pueden ser de modo tal que proporcionan una protección especial a las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención, p.ej. a la luz o al oxígeno. No se requiere, pero tampoco es nocivo un tratamiento especial de la superficie de los elementos primarios de embalaje (p.ej. siliconado (por gravado) de las superficies de los contenedores de vidrio) para mejorar la estabilidad de las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención. Los contenedores de plástico flexibles pueden incluir una protección adicional, por ejemplo, en forma de un embalaje de aluminio.

20 Las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención, son adecuadas para ser esterilizados en forma terminal, p.ej. con vapor de agua bajo presión, pudiendo así producirse en forma estéril y libre de pirógeno de un modo especialmente económico y con elevada seguridad para el producto (bajo riesgo de contaminación).

25 La preparación de la solución para infusión, o bien, inyección de la invención puede efectuarse según las instrucciones de preparación para formulaciones líquidas acuosas conocidas en la literatura.

30 De ese modo la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de las soluciones para infusión, o bien, inyección según la invención, que contiene de 0,1 a 10 mg por milímetro de principio activo de Fórmula (I). El procedimiento está caracterizado porque se mezcla una cantidad adecuada de principio activo, eventualmente en forma de una sal, con un contraión aniónico, un hidrato o el hidrato de una sal, o también mezclas de estas sales / hidratos con una cantidad de un ácido fisiológicamente compatible o una mezcla de ácidos, que representa un exceso para la disolución del principio activo, o bien de sus sales o hidratos, así como para evitar inestabilidades físicas, eventualmente se agrega otros coadyuvantes de formulación y se completa con agua (para inyectables) de modo tal que resulta un rango de concentración de 0,1 a 10 mg de principio activo por milímetro de solución para infusión, o bien, inyección.

35 Durante la preparación de soluciones para infusión, o bien, inyección, debe tenerse en cuenta además que la solución responda a las propiedades ya indicadas respecto del valor de pH, las cantidades del ácido y la osmolalidad. En el caso de usarse una sal, puede ventajosamente utilizarse un ácido, cuyo anión corresponda al anión de la sal del principio activo, o bien al de la sal del hidrato.

40 Eventualmente se suspende el principio activo o su sal o su hidrato en agua y se agregan hasta 3,0 mol del ácido fisiológicamente compatible o mezcla de ácidos, de preferencia ácido clorhídrico por mol de principio activo.

45 Finalmente se agregan los demás coadyuvantes de formulación, especialmente agentes isotonzantes, preferentemente NaCl, que eventualmente también puede formarse mediante una reacción de neutralización en la mezcla de formulación, antes de que sea ajustado con agua a la concentración de principio activo deseada.

El valor de pH de las soluciones para infusión, o bien, inyección según la invención puede ajustarse con ácidos (fisiológicamente) compatibles y/o bases, especialmente con NaOH, a los valores de pH que se indicaron previamente.

50 Para acelerar el proceso de preparación, especialmente para la disolución de los componentes sólidos, las soluciones completas o una parte de las mismas pueden calentarse levemente, de preferencia a temperaturas entre 20°C y 80°C.

55 Las soluciones de la invención pueden prepararse de modo especialmente económico a través de soluciones concentradas. Para ello se mezcla la cantidad de principio activo necesaria para la mezcla, con la cantidad principal (>90%) del ácido fisiológicamente compatible o la mezcla de ácido, y eventualmente se disuelven con leve calentamiento y/o el agregado de una pequeña cantidad de agua. Este concentrado luego se diluye con agua antes de agregar los demás coadyuvantes de formulación, así como finalmente las cantidades restantes de ácido(s), o bien, agua, con los cuales se completa al peso nominal.

60 Después de preparada la solución, ésta en general se filtra a través de un filtro de 0,2 µm de membrana o profundidad, aunque finalmente es esterilizado en forma terminal con vapor de agua bajo presión, para separar las partículas y/o pirógenos eventualmente existentes. Los detalles de los métodos de filtración adecuados se conocen del estado de la técnica (M.J.Groves, Parenteral Technology Manual, Interpharm Press Inc., 2. ed. 1988). La cantidad de partículas se limita allí a lo necesario para la regulación y lo económicamente razonable, por ejemplo 6000 partículas ≥ 10 µm y 600 partículas ≥ 25 µm por conjunto (conjunto ≤ 100 ml) o bien, 25 partículas ≥ 10 µm y 3 partículas ≥ 25 µm por mililitro (conjunto > 100 ml), USP 27 <788>.

Las soluciones de la invención muestran una elevada estabilidad durante el almacenamiento que no es limitada ni por la cantidad de partículas en el área visual o subvisual, ni tampoco por reacciones significativas de degradación del principio activo.

Las soluciones de la invención presentan una compatibilidad local suficiente respecto de las propiedades farmacodinámicas del principio activo y no son hemolíticas.

Las soluciones para infusión, o bien, inyección de la invención deben ser explicadas a través de los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo se indican a modo ejemplificativo y no deben considerarse limitantes.

Figura 1 muestra la dependencia del valor de pH de la solución lista para aplicar de la relación molar ácido / mezcla de ácidos respecto del principio activo. El principio activo aquí es 4-[[*(7R)*-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]-amino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida (Ejemplo 46 de Tabla 1).

Para mejorar la tolerancia local para una infusión / inyección i.v., se limita la relación molar máxima del/de los ácido/s respecto del principio activo en la solución para infusión, o bien, en la inyección de la invención a como máximo 3:1, a los efectos de asegurar un valor de pH mayor a 2,4.

Ejemplos de soluciones parenterales para infusión, o bien, inyección

La abreviatura API equivale a agua para inyectables.

En el siguiente Ejemplo general 1 se describe como previamente el principio activo de una de las dihidropteridinonas de Fórmula general (I).

Ejemplo general 1

principio activo	1-10 mg/ml
ácido orgánico o mineral o mezcla de ácidos	1,0 – 3,0 mol (calculado sobre la base del principio activo)
agente isotónico (p. ej. NaCl /manitol)	p. ej. 9 mg/ml o 50 mg/ml
API ad	volumen final, p. ej. 1,0 ml
pH	3,0 – 4,5

En los siguientes ejemplos, el principio activo es 4-[[*(7R)*-8-ciclopentil-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-*N*-(1-metil-4-piperidinil)-benzamida (Ejemplo 46 de Tabla 1).

Ejemplo 2

principio activo	2 mg/ml
ácido clorhídrico 1N	6,8 µl
NaCl	0,009 g/ml
API ad	1 ml
pH	4,5
mOsmol / kg	295

Ejemplo 3

principio activo	10,0000 g
ácido clorhídrico 1N	36,6735 g
NaCl	45,0000 g
API	4934,8265 g
PH	4,3
mOsmol / kg	300

ES 2 375 980 T3

Ejemplo 4

principio activo	500 mg
ácido clorhídrico 1N	1,6 ml
NaCl	450,0 mg
API ad	50 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	290

Ejemplo 5

principio activo	0,5 mg
ácido clorhídrico 1N	1,705 µl
NaCl	9 mg
API ad	1 ml
PH	4,8
mOsmol / kg	285

Ejemplo 6

principio activo	1 mg
ácido clorhídrico 1N	3,6125 µl
NaCl	0,009 g
API ad	1 ml
pH	4,8
mOsmol / kg	295

Ejemplo 7

principio activo	2 mg
ácido fosfórico (85%)	0,440 µl
NaCl	9 mg
API ad	1ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

Ejemplo 8

principio activo	100 mg
ácido acético	16,4 µl
dextrosa	2,5 g
API ad	50 ml
pH	4,4
mOsmol / kg	305

Ejemplo 9

principio activo	10 mg
ácido tartárico	4,32 mg
manita	0,25 g
API ad	5 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	298

ES 2 375 980 T3

Ejemplo 10

principio activo	2 mg
ácido cítrico	1,104 mg
NaCl	9 mg
API ad	1 ml
pH	4,5
mOsmol / kg	295

Ejemplo 11

principio activo	2 mg
ácido clorhídrico 1N	6,8 µl
ácido acético	0,501 mg
Acetato de sodio	0,2260 mg
NaCl	9 mg
API ad	1 ml
pH	4,0
mOsmol / kg	305

En los siguientes ejemplos, el principio activo es N-[trans-4-[4-(ciclopropilmetil)-1-piperazinil]ciclohexil]-4-[[[(7R)-7-etil-5,6,7,8-tetrahydro-5-metil-8-(1-methiletil)-6-oxo-2-pteridinil]amino]-3-metoxi-benzamida (Ejemplo 110 de Tabla 1).

Ejemplo 12

principio activo * 3 HBr	2 mg/ml* (calculado como base)
NaCl	9 mg/ml
API ad	1,0 ml
pH	3,5

Ejemplo 13

principio activo *3 HCl	2 mg/ml* (calculado como base)
NaCl	9 mg/ml
API ad	1,0 ml
pH	3,4

Ejemplo 14

principio activo	500 mg
ácido fosfórico 85%	157,5 mg
NaCl	2,250 g
API ad	250,0 ml
pH	3,2

Ejemplo 15

Principio activo	10 mg
ácido tartárico	4,85 mg
NaCl	45 mg
API ad	5 ml
pH	3,5

Ejemplo 16

principio activo	2 mg/ml
ácido acético	0,39 mg
NaCl	0,009 g
API ad	1 ml
pH	3,4

Ejemplo 17

Principio activo	2 mg
ácido cítrico	1,24 mg
manitol	50 mg
API ad	1ml
pH	3,5

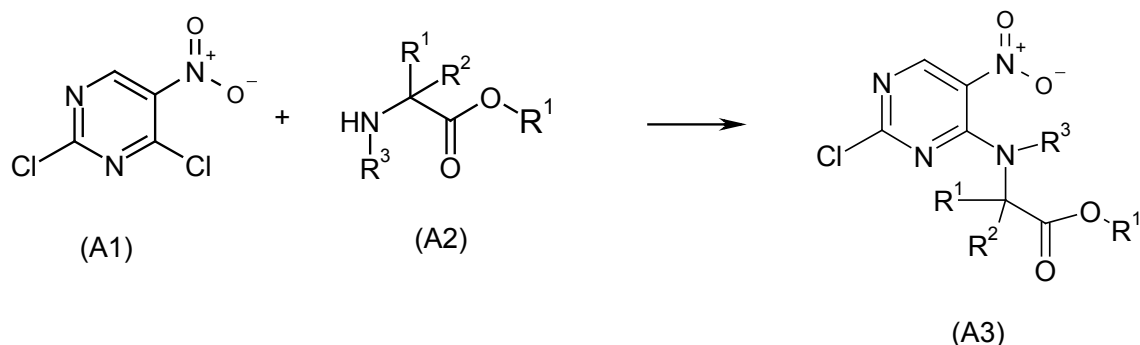
5 La preparación de los compuestos de la invención puede efectuarse según el proceso de síntesis A que se describe a continuación, donde los sustituyentes de las Fórmulas generales (A1) a (A9) tienen los significados que se indicaron anteriormente. Este procedimiento debe entenderse como explicativo de la invención, sin limitar éste en su objeto.

Procedimiento A

Etapa 1A

10 Un compuesto de Fórmula (A1) es transformado con un compuesto de Fórmula (A2) en un compuesto de Fórmula (A3) (Esquema 1A). Esta reacción puede efectuarse según las patentes WO 00/43369 o WO 00/43372. El compuesto (A1) puede obtenerse en el mercado, por ejemplo en City Chemical LLC, 139 Allings Crossing Road, West Haven, CT, 06516, EE.UU. El compuesto (A2) puede prepararse según las instrucciones conocidas en la literatura, p.ej. de (a) F. Effenberger, U. Burkhart, J. Willfahrt *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 314-333, (b) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374, (c) R. K. Olsen, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912-1915, (d) F.E. Dutton, B.H. Byung *Tetrahedron Lett.* **1998**, 30, 5313-5316 o (e) J. M. Ranajuhi, M. M. Joulie *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1379-1384.

Esquema 1A



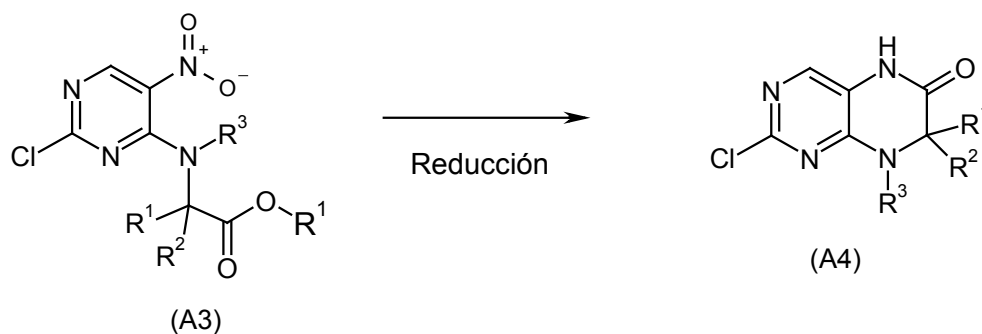
5 En la Etapa 1A se agitan 1 equivalente del compuesto (A1) y 1 a 1,5 equivalentes, preferentemente 1,1 equivalentes de una base, de preferencia carbonato de potasio, hidrocbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrocbonato de sodio, carbonato de calcio, de preferencia especial carbonato de potasio, en un diluyente, eventualmente mezclado con agua, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico, ciclohexano, éter de petróleo o dioxano, de preferencia ciclohexano o éter dietílico.

10 A una temperatura de 0 a 15°C, preferentemente 5 a 10°C, se agrega gota a gota 1 equivalente de un aminoácido de Fórmula (A2) en un solvente orgánico, por ejemplo acetona, tetrahidrofurano, éter dietílico, ciclohexano o dioxano. La mezcla de reacción se calienta bajo agitación a una temperatura de 18°C a 30°C, de preferencia aproximadamente 22°C, y a continuación se continúa agitando otras 10 a 24 horas, de preferencia aproximadamente 12 horas. Luego se elimina por filtrado el diluyente, el residuo se mezcla con agua y la mezcla se extrae dos a tres veces con un solvente orgánico por ejemplo, éter dietílico o acetato etílico, de preferencia acetato etílico. Los extractos orgánicos reunidos se secan y se separa el solvente por destilado. El residuo (compuesto A3) puede usarse sin purificación previa en la Etapa 2.

20 Etapa 2A

El compuesto (A3) obtenido en la Etapa 1A es reducido en el grupo nitro y se cicliza en el compuesto de Fórmula (A4) (Esquema 2A).

25 Esquema 2A

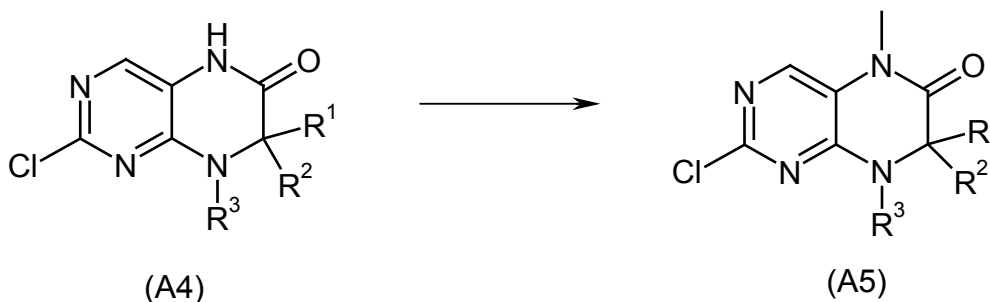


30 En la Etapa 2A se disuelve 1 equivalente del compuesto de nitrógeno (A3) en un ácido, de preferencia ácido acético glacial, ácido fórmico o ácido clorhídrico acuoso, preferentemente ácido acético glacial, y se calienta 50 a 70 °C, de preferencia aproximadamente a 60°C. A continuación se agrega un agente de reducción, por ejemplo cinc, estaño, o hierro, preferentemente hierro en polvo, y se agita hasta haberse terminado una reacción exotérmica y durante 0,2 a 2 horas, de preferencia 0,5 horas, a 100 a 125°C, de preferencia a aproximadamente 117°C. Después de enfriado a temperatura ambiente se separa por filtrado la sal ferrosa y se separa el solvente por destilado. El residuo se agrega a un solvente o mezcla de solventes, por ejemplo acetato etílico o diclorometano/metanol 9/1 y solución semisaturada de NaCl y se filtra por ejemplo a través de kieselgur. Se seca y se concentra la fase orgánica El residuo (compuesto (A4)) puede purificarse por cromatografía o mediante cristalización o puede usarse como producto en bruto en la Etapa 3A de la síntesis.

40 Etapa 3ª

El compuesto (A4) obtenido en la Etapa 2A puede transformarse por sustitución electrófila según Esquema 3A en el compuesto de Fórmula (A5).

Esquema 3A



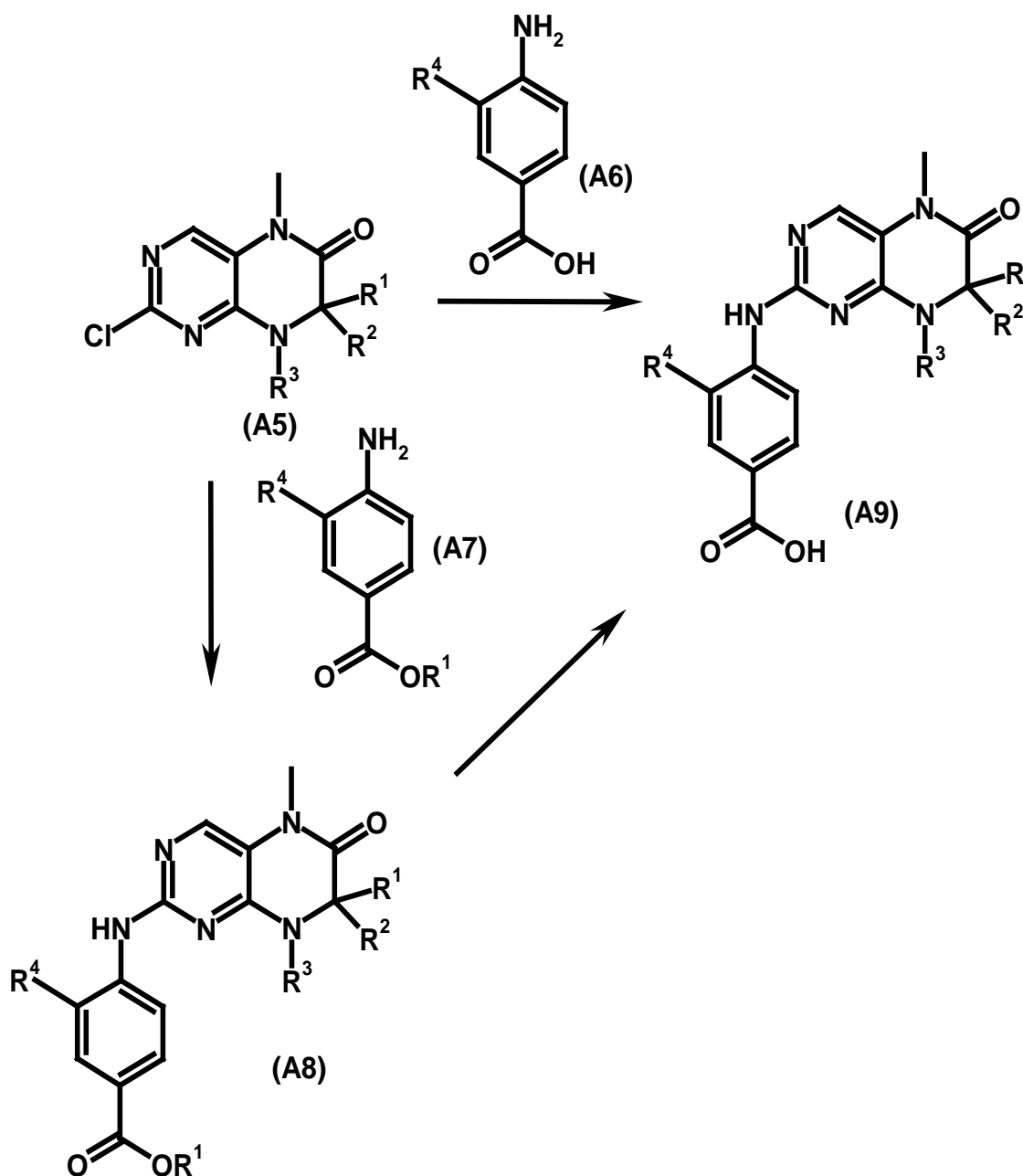
5 En la Etapa 3A se disuelve 1 equivalente de la amida de Fórmula (A4) en un solvente orgánico, por ejemplo dimetilformamida o dimetilacetamida, de preferencia dimetilacetamida, y se enfrían a aproximadamente -5 a 5°C, de preferencia 0°C.

10 A continuación se agregan 0,9 a 1,3 equivalentes de hidruro de sodio y 0,9 a 1,3 equivalentes un reactivo de metilación, por ejemplo yoduro de metilo. La mezcla de reacción se agita durante 0,1 – 3 horas, de preferencia aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0 a 10°C, de preferencia a aproximadamente 5°C y puede eventualmente dejarse en reposo otras 12 horas en este rango de temperatura. La mezcla de reacción se vierte sobre agua helada y se aísla el precipitado. El residuo (compuesto (A5)) puede purificarse por cromatografía, de preferencia a través de gel de sílice, o por cristalización o puede usarse como producto en bruto en la Etapa 4A de la síntesis.

15 Etapa 4A

20 La aminación del compuesto (A5) obtenido en la Etapa 3A en el compuesto de Fórmula (A9) (Esquema 4A) puede realizarse según métodos conocidos en la literatura de las variantes 4.1 A de p.ej. (a) M.P.V. Boarland, J.F.W. McOmie *J. Chem. Soc.* 1951, 1218-1221 o (b) F. H. S. Curd, F. C. Rose *J. Chem. Soc.* 1946, 343-348, 4.2 A de p.ej. (a) Banks *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1131, (b) Ghosh y Dolly *J. Indian Chem. Soc.* 1981, 58, 512-513 o (c) N. P. Reddy y M. Tanaka *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4807-4810.

Esquema 4A



5 Por ejemplo en la Variante 4.1 A se calientan 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes, de preferencia aproximadamente 2 equivalentes del compuesto (A6) sin solvente o un solvente orgánico como por ejemplo sulfolano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tolueno, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, o dioxano, de preferencia sulfolano durante 0,1 a 4 horas, de preferencia 1 hora, de 100 a 220°C, de preferencia a aproximadamente 160 °C. Después del enfriado se cristaliza o se purifica cromatográficamente el producto (A9) mediante el agregado de los solventes orgánicos o mezclas de solventes, por ejemplo éter dietílico /metanol, acetato etílico, cloruro de metileno, o éter dietílico, de preferencia éter dietílico / metanol 9/1.

10

Por ejemplo se agitan en la Variante 4.2 A 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes del compuesto (A6) con ácido, por ejemplo 1-10 equivalentes del ácido clorhídrico al 10/38% y /o un alcohol por ejemplo etanol, propanol, Butanol, preferentemente etanol bajo reflujo durante 1 a 48 horas, de preferencia aproximadamente 5 horas.

15

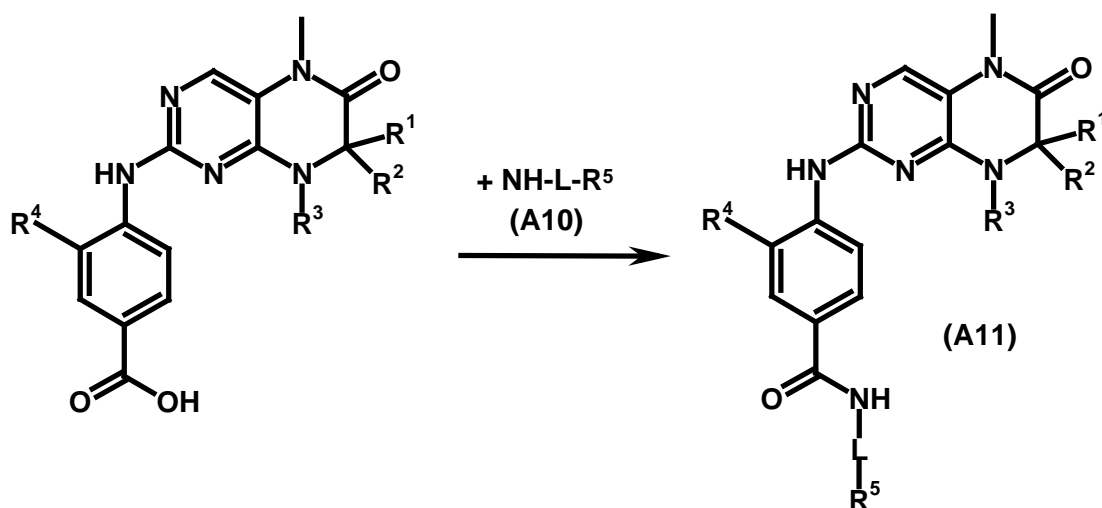
El producto precipitado (A9) se separa por filtración y eventualmente se lava con agua, se seca y se cristaliza a partir de un solvente orgánico adecuado.

5 Por ejemplo se disuelve en la Variante 4.3 A 1 equivalente del compuesto (A5) y 1 a 3 equivalentes del compuesto (A7), en un solvente, por ejemplo tolueno o dioxano y se mezcla con un ligando de fosfina, por ejemplo 2,2'-Bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y un catalizador de paladio, por ejemplo Tris(dibencilidenceton)-dipaladio(0) y de una base, por ejemplo carbonato de cesio y se hierve durante 1-24 horas, de preferencia 17 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se purifica por ejemplo a través de gel de sílice y el producto (A8) se aísla de la solución o se obtiene por la cristalización adecuada.

10 El producto (A8) se disuelve en un solvente adecuado, por ejemplo dioxano y se agrega con ácido, por ejemplo ácido clorhídrico semiconcentrado, por ejemplo en una proporción solvente respecto del ácido 3: 1. A continuación se calienta durante 1 - 48 horas bajo reflujo, por ejemplo durante 12 horas y se aísla la precipitación obtenida. Eventualmente el producto (A9) se purifica por cristalización.

Etapa 5A

Esquema 5A



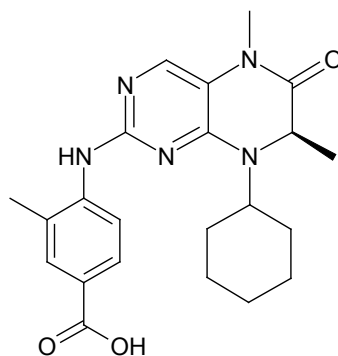
20 Por ejemplo se disuelven 1 equivalente del compuesto (A9) con 1 equivalente de un reactivo de activación, por ejemplo tetrafluoroborato de O-benzotriazolil-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y de una base, por ejemplo aproximadamente 1,5 equivalentes, diisopropiletilamina (DIPEA) en un solvente orgánico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, de preferencia diclorometano o dimetilformamida. Después del agregado de 1 equivalente de la amina (A10) se agita durante la mezcla de reacción durante 0,1 a 24 horas, de preferencia aproximadamente durante 2 horas a 20°C a 100°C. A través de, por ejemplo cristalización o purificación cromatográfica se obtiene el producto de Fórmula (A11).

25 Los compuestos de Fórmula general (I) pueden sintetizarse de modo análogo a los siguientes ejemplos de síntesis. Aunque estos ejemplos sólo son una forma de proceder presentada a modo de ejemplo a los fines de una ulterior explicación de la invención, sin limitar ésta a su objeto.

30

A continuación también se describe la preparación de algunos intermediarios utilizados para la síntesis de los ejemplos. Preparación de los ácidos

En primer lugar, para la síntesis de los compuestos de los ejemplos 94 y 95 se prepara un intermediario Z1



Z1

como se describe a continuación.

5

Se presentaron 50,0 g (0,48 mol) de metiléster de D-alanina x HCl y 49,1 g (0,50 mol) de ciclohexanona en 300 ml de diclorometano y a continuación se mezclan con 41,0 g (0,50 mol) de acetato de sodio y 159,0 g (0,75 mol) de acetoxiborohidruro de sodio. Se agita hasta el día siguiente y luego se agregan 300 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentra.

10

Rendimiento: 72,5 g de un compuesto Z1a (líquido translúcido)

15

Se presentan 72,5 g del compuesto Z1a en 500 ml de agua y se agregan 76,6 g (0,39 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter dietílico. A una temperatura de -5°C se agregan 100 ml de solución de hidrogenocarbonato de potasio al 10%. Se agita durante 3 horas a -5°C y otras 12 horas a temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Al concentrar se separa el producto por cristalización.

20

Rendimiento: 48,0 g de un compuesto Z1b (cristales amarillos)

Se disuelven 48,0 g del compuesto Z1b en 350 ml del ácido acético glacial y se calientan a 60°C. Se agrega en porciones 47,5 g de hierro en polvo, mientras la temperatura se eleva a 105°C. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 80°C, a continuación se filtra caliente a través de celulosa y se concentra. El residuo se agita durante agua y éster etílico del ácido acético, se aspira y el precipitado color gris claro se lava con éster etílico del ácido acético. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra sobre carbón activado y se concentra. Se obtiene otra cantidad de sustancia sólida de color gris claro.

25

Rendimiento: 29,5 g de un compuesto Z1c (cristales gris claro)

30

Se presentan 32,1 g del compuesto Z1c en 300 ml de dimetilacetamida y se mezclan con 13 ml de (0,2 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se agregan en porciones 6,4 g (0,16 mol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Al cabo de 2 horas se vierte la mezcla de reacción sobre 800 ml de agua helada. El precipitado producido se aspira y se lava con éter de petróleo.

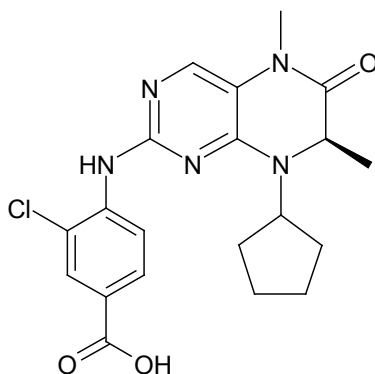
35

Rendimiento: 33,0 g de un compuesto Z1d (cristales color beige)

Se suspenden 4,0 g del compuesto Z1d y 2,3 g (15 mmol) del ácido 4-amino-3-metilbenzoico en 50 ml de etanol y 120 ml de agua, se mezclan con 2 ml del ácido clorhídrico conc. y se hierven durante 48 horas bajo reflujo. El precipitado producido durante el enfriado se aspira y se lava con agua, etanol y éter dietílico.

Rendimiento: 2,9 g de un compuesto Z1 (cristales incoloros)

Para la síntesis de los compuestos de ejemplo 188 y ejemplo 203 en primer lugar se prepara un intermediario Z2



Z2

como se describe a continuación.

5 Una solución de 128,2 g (0,83 mol) de etiléster de alanina x HCl y 71,5 g (0,85 mol) de ciclopentanona en 1500 ml de diclorometano se mezcla con 70,1 (0,85 mol) de acetato de sodio y 265,6 g (1,25 mol) de acetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas y luego se vierte en 1,5 l en una solución de hidrocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. Rendimiento: 143,4 g de un compuesto Z2a (aceite incoloro)

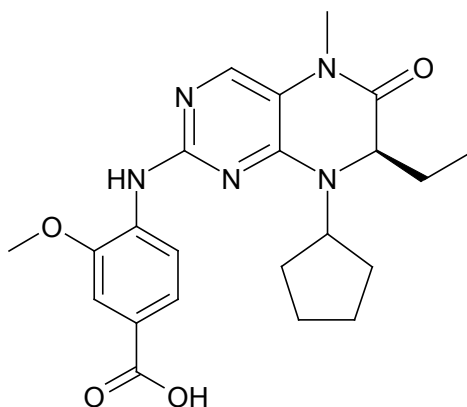
10 Se presentan 66,0 g del compuesto Z2a en 500 ml de agua y se mezclan con 85,0 g (0,44 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 500 ml de éter dietílico. A -5°C se agregan gota a gota 100 ml de solución de hidrocarbonato de potasio al 10% y se agita durante la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter dietílico, las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran. El sólido color rojo oscuro se agita durante con éter de petróleo y se aspira. Rendimiento: 88,0 g de un compuesto Z2b (cristales amarillos)

15 Se disuelven 88,0 g del compuesto Z2b en 1000 ml del ácido acético glacial y a 60°C se mezclan en porciones con 85 g de hierro en polvo, durante lo cual la temperatura aumenta a 110°C. Se agita durante 1 hora a 60°C, a continuación se aspira en caliente sobre celulosa y se concentra. El sólido marrón se agita durante con 700 ml de agua y se aspira. Rendimiento: 53,3 g de un compuesto Z2c (cristales amarronados)

20 Se disuelven 53,3 g del compuesto Z2c en 300 ml de dimetilacetamida y se mezclan con 13 ml de (0,21 mol) de yoduro de metilo. A -5°C se agregan en porciones 5,0 g (0,21 mol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Al cabo de 12 horas se vierte la mezcla de reacción sobre 1000 ml de agua helada y se aspira el precipitado producido. Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z2d (cristales incoloros)

25 Se suspenden 4,0 g del compuesto Z2d y 2,8 g (16 mmol) del ácido 4-amino-3-clorobenzoico en 25 ml de etanol y 60 ml de agua, se mezclan con 3 ml del ácido clorhídrico conc. y se hierven durante 43 horas bajo reflujo. El precipitado producido durante el enfriado se aspira y se lava con agua, etanol y éter dietílico. Rendimiento: 0,9 g de un compuesto Z2 (cristales incoloros)

30 Para la síntesis de los compuestos en los Ejemplos de referencia 19, 21, 22, 23, 45, 55, 58, 116, 128, 131, 133, 134, 136, 138, 177, 217, 231, 239, 46, 184, 166 y 187 en primer lugar se prepara un intermediario Z3



Z3

35 como se describe a continuación. Se suspenden 54,0 g (0,52 mol) del ácido D-2-aminobutírico en 540 ml de metanol y se mezclan lentamente mientras se enfría con hielo con 132 g (1,1 mol) de cloruro de tionilo. Se hierve durante 1,5 horas bajo reflujo y a continuación se concentra. El aceite restante se mezcla con 540 ml de éter de ter-butilmetilo y se aspira los cristales incoloros producidos. Rendimiento: 78,8 g de un compuesto Z3a (cristales incoloros)

40 Se disuelven 74,2 g del compuesto Z3a y 43,5 ml (0,49 mol) de ciclopentanona en 800 ml de diclorometano. Después del agregado de 40,0 g (0,49 mol) de acetato de sodio y 150,0 g (0,71 mol) de acetoxiborohidruro de sodio a 0°C se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se agregan 500 ml de solución de hidrocarbonato de sodio al

20%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se concentran.

Rendimiento: 85,8 g de un compuesto Z3b (aceite amarillento)

5 Se suspenden 40,0 g del compuesto Z3b y 30,0 g (0,22 mol) de carbonato de potasio en 600 ml de acetona y se mezclan mientras se enfría con hielo con 45,0 g (0,23 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 200 ml de acetona. Al cabo de 12 horas se agregan otros 5,0 g de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra, se agrega a 800 ml de éster etílico del ácido acético y 600 ml de agua y se extrae la fase acuosa con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre MgSO_4 y se concentran.

10 Rendimiento: 75,0 g de un compuesto Z3c (aceite marrón)

15 Se disuelven 100 g del compuesto Z3c en 650 ml del ácido acético glacial y se mezclan a 70°C con 20 g de hierro en polvo. Se agita durante 1 hora a 70°C, luego durante 1,5 horas a 100°C y a continuación se filtra en caliente a través de kieselgur. La mezcla de reacción se concentra, se agrega a metanol / diclorometano, se pasa por gel de sílice y se purifica mediante la extracción en soxhlet con éster etílico del ácido acético. Se elimina el solvente y el residuo se agita durante con metanol.

Rendimiento: 30,0 g de un compuesto Z3d (cristales marrón claro)

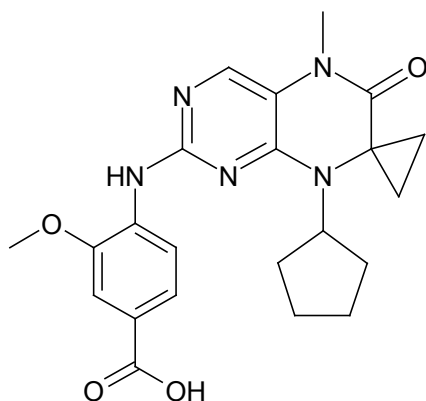
20 Se presentan 25,0 g del compuesto Z3d y 6,5 ml de (0,1 mol) de yoduro de metilo en 250 ml de dimetilacetamida y se mezclan a -10°C con 3,8 g (0,95 mol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Se agita durante 20 minutos a 0°C, luego durante 30 minutos a temperatura ambiente y finalmente se agrega hielo. La mezcla de reacción se concentra y se mezcla con 300 ml de agua. Se aspira el precipitado producido y se lava con éter de petróleo.

25 Rendimiento: 23,0 g de un compuesto Z3e (sólido incoloro)

Se suspenden 6,0 g del compuesto Z3e y 5,1 g (31 mmol) del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 90 ml de etanol y 350 ml de agua, se mezclan con 3,5 ml del ácido clorhídrico conc. y se hierven durante 48 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentra, el residuo se mezcla con metanol / éter dietílico y se aspira el precipitado producido.

30 Rendimiento: 6,3 g de un compuesto Z3 (cristales color beige claro)

Para la síntesis del compuesto en los Ejemplos de referencia 81, 82, 93, 137 en primer lugar se prepara un intermediario Z4



Z4

35 como se describe a continuación.

Se disuelven 25,0 g (0,19 mol) de éster etílico del ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico x HCl y 16,8 g (0,20 mol) de ciclopentanona en 300 ml de diclorometano y se mezclan con 16,4 g (0,20 mol) de acetato de sodio y 61,7 g (0,29 mol) de acetoxiborohidruro de sodio. Se agita hasta el día siguiente y la mezcla de reacción luego se vierte sobre 400 ml de solución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran.

40 Rendimiento: 34,5 g de un compuesto Z4a (aceite incoloro)

45 A una mezcla de 34,5 g del compuesto Z4a en 350 ml de agua se agregan 42,5 g (0,22 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina en 350 ml de éter dietílico. A -5°C se mezcla con 80 ml de solución de hidrogenocarbonato de potasio al 10% y se agita durante hasta el día siguiente a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrae con éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran.

Rendimiento: 53,8 g de un compuesto Z4b (aceite marrón)

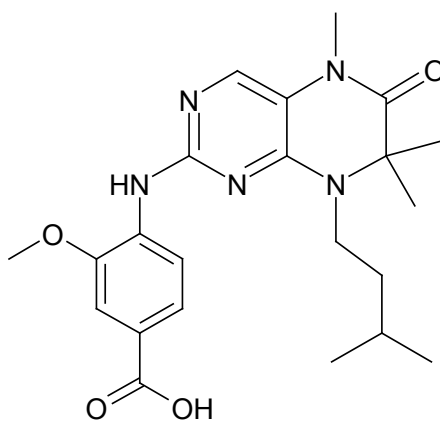
ES 2 375 980 T3

5 Se disuelven 20,1 g del compuesto Z4b en 200 ml del ácido acético glacial y a 60°C se mezclan en porciones con 19,1 g de hierro en polvo, mientras la temperatura se eleva a 100°C. Se agita durante 3 horas a 60°C, a continuación se aspira sobre celulosa y se concentra. El residuo se agita durante en agua y éster etílico del ácido acético y se aspira el precipitado color amarillo. El filtrado se lava con amoníaco diluido y agua, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. Después del agregado de éter dietílico cristaliza el producto.
Rendimiento: 4,0 g de un compuesto Z4c (cristales amarillos)

10 Se disuelven 7,8 g del compuesto Z4c y 2,6 ml de (0,04 mol) de yoduro de metilo en 100 ml de dimetilacetamida y a -5°C se mezclan en porciones con 1,5 g (0,04 mol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Al cabo de 2 horas se vierte la mezcla de reacción sobre agua helada y se aspira el precipitado producido.
Rendimiento: 7,5 g de un compuesto Z4d (cristales ligeramente pardos)

15 Se suspenden 3,0 g del compuesto Z4d y 1,9 g (11 mmol) del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 40 ml de etanol y 80 ml de agua, se mezclan con 2 ml del ácido clorhídrico conc. y se hierve durante 20 horas bajo reflujo. Se agregan otros 0,5 g del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y se hierven 48 horas bajo reflujo. Se aspira el precipitado producido durante el enfriado y se lava con agua, etanol y éter dietílico.
Rendimiento: 2,1 g de un compuesto Z4 (cristales incoloros)

20 Para la síntesis de los compuestos en los Ejemplos de referencia 162, 43, 53, 161, 202, 211, 215 y 212 en primer lugar se prepara un intermediario Z5



Z5

como se describe a continuación.

25 Una mezcla de 73,4 ml de (0,5 mol) de éster etílico del ácido 2-bromoisobutírico, 87,1 ml de (0,75 mol) de 3-metil-1-butilamina, 82,5 g (0,6 mol) de yoduro de sodio y 76,0 g (0,6 mol) de carbonato de potasio en 1000 ml de éster etílico del ácido acético se hierven durante 3 días bajo reflujo. Las sales existentes se separan por filtrado, y se concentrado el filtrado.
Rendimiento: 97,0 g de un compuesto Z5a (aceite rojo)

30 Se suspenden 49,0 g (0,25 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina y 38,3 g (0,28 mol) de carbonato de potasio en 500 ml de acetona y a 0°C se mezclan con 93,0 g del compuesto Z5a en 375 ml de acetona. La mezcla de reacción se agita durante hasta el día siguiente a temperatura ambiente, se filtra y se concentra. El residuo disuelto en éster etílico del ácido acético se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra.
Rendimiento: 102,7 g de un compuesto Z5b (aceite marrón)

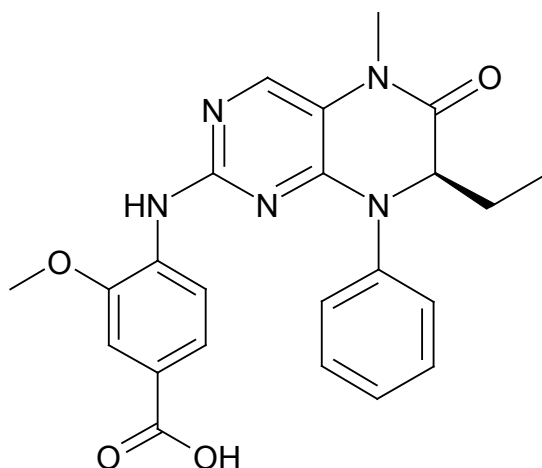
35 Se disuelven 22,7 g del compuesto Z5b en 350 ml del ácido acético glacial y a 60°C se mezcla en porciones con 17,4 g de hierro en polvo. Luego de finalizada la adición se hierve durante 0,5 horas bajo reflujo, se filtra en caliente y se concentra. El residuo se mezcla con 200 ml de diclorometano / metanol (9:1) y se lava con solución de cloruro de sodio. La fase orgánica se aspira sobre kieselgur, se seca sobre MgSO₄, se concentra y se purifica por cromatografía en columna (eluyente: éster etílico del ácido acético /ciclohexano 1:1).
Rendimiento: 1,9 g de un compuesto Z5c (cristales incoloros)

40 Se disuelven 1,9 g del compuesto Z5c en 32 ml de dimetilacetamida y se mezclan enfriando con hielo con 0,3 g (7 mmol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Al cabo de 10 minutos se agregan 0,5 ml de (7

mmol) de yoduro de metilo y se agitan durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y se mezcla con agua. Se aspira el precipitado producido y se lava con éter de petróleo.
Rendimiento: 1,6 g de un compuesto Z5d (cristales incoloros)

- 5 Se suspenden 14,0 g del compuesto Z5d y 10,0 g (0,06 mol) del ácido 4-amino3-metoxibenzoico en 200 ml de dioxano y 80 ml de agua, se mezclan con 10 ml del ácido clorhídrico conc. y se hierven durante 40 horas bajo reflujo. Se aspira el precipitado producido durante el enfriado y se lava con agua, dioxano y éter dietílico.
Rendimiento: 13,9 g de un compuesto Z5 (cristales incoloros)

- 10 Para la síntesis de los compuestos en los Ejemplos de referencia 88, 194, 229 y 89 en primer lugar se prepara un intermediario Z6



Z6

como se describe a continuación.

- 15 Se presentan 6,0 g (0,06 mol) del ácido L2-aminobutírico en 80 ml del ácido sulfúrico 0,5 M y a 0°C se mezcla con 5,5 g (0,08 mol) de nitrito de sodio en 15 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 22 horas a 0°C, se mezcla con sulfato de amonio y se filtra. El filtrado se extrae con éter dietílico y las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO₄ y se concentran.
20 Rendimiento: 6,0 g de un compuesto Z6a (aceite amarillo)
- Se mezclan sucesivamente 200 ml de metanol enfriando con hielo con 65,0 ml de (0,89 mol) de cloruro de tionilo y 76,0 g del compuesto Z6a en 50 ml de metanol. Se agita durante 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente y luego se elimina el metanol y el cloruro de tionilo restante a 0°C al vacío.
25 Rendimiento: 40,0 g de un compuesto Z6b (aceite amarillo)
- Se presentan 30,0 ml de (0,17 mol) de anhídrido del ácido trifluorometansulfónico en 150 ml de diclorometano y se mezcla enfriando con hielo en el transcurso de una hora con una solución de 20,0 g del compuesto Z6b y 14,0 ml de (0,17 mol) de piridina en 50 ml de diclorometano. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, la sal formada se aspira y luego se lava con 100 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra.
30 Rendimiento: 42,0 g de un compuesto Z6c (aceite amarillo claro)
- A una solución de 15,5 ml de (0,17 mol) de anilina y 24,0 ml de (0,17 mol) de trietilamina en 400 ml de diclorometano se agrega gota a gota enfriando con hielo en el transcurso de una hora 42,0 g del compuesto Z6c en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y otras 2 horas a 35°C. La mezcla de reacción se lava con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra. El residuo restante se purifica mediante destilación (95-100°C, 1*10⁻³ mbar).
35 Rendimiento: 14,0 un compuesto Z6d (aceite incoloro)
- Se suspenden 14,0 g del compuesto Z6d y 16,0 g (0,1 mol) de carbonato de potasio en 100 ml de acetona y a 10°C se mezcla con 16,0 g (0,08 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropirimidina. Se agita durante 4 horas a 40°C, se aspira las sales formadas y se concentra el filtrado. El residuo se agrega a 300 ml de éster etílico del ácido acético y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra.
40 Rendimiento: 31,0 g de un compuesto Z6e (aceite marrón)

Se disuelven 31,0 g del compuesto Z6e en 200 ml del ácido acético glacial y a 60°C se mezclan en porciones con 10 g de hierro en polvo, mientras la temperatura se eleva a 85°C. Se agita otra hora a 60°C, se filtra sobre Kieselgur y se concentra. El residuo se agita durante con metanol.

Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6f (cristales marrones)

5

A una mezcla de 4,5 g del compuesto Z6f y 1,0 ml de (16 mmol) de yoduro de metilo en 100 ml de dimetilacetamida se agregan en porciones a -20°C 0,6 g (16 mmol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. Al cabo de 1 hora se diluye la mezcla de reacción con 50 ml de agua y se concentra. El residuo se agita durante con 200 ml de agua, se aspira el precipitado y se lava con éter de petróleo.

10

Rendimiento: 4,5 g de un compuesto Z6g (cristales incoloros)

Una suspensión de 1,5 g del compuesto Z6g y 1,4 g (8 mmol) de éster de metilo del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico en 30 ml de tolueno se mezcla con 0,4 g (0,6 mmol) de 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, 0,23 g (0,3 mmol) de Tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) y 7,0 g (21 mmol) de carbonato de cesio y se hierve durante 17 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se pasa por gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano / metanol 9:1).

15

Rendimiento: 1,7 g de un compuesto Z6h (cristales amarillos)

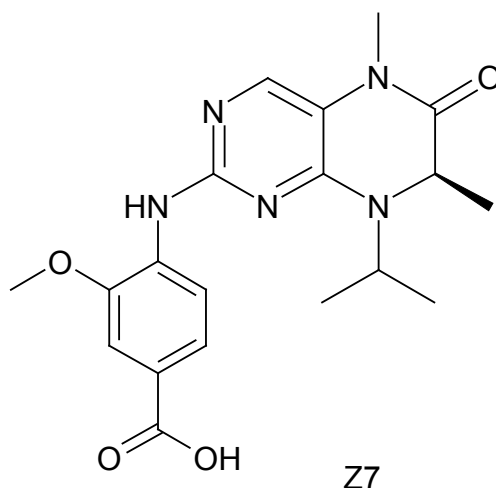
Se disuelven 1,7 g del compuesto Z6h en 50 ml de dioxano, se mezclan con 15 ml del ácido clorhídrico semiconc. y se hierven durante 12 horas bajo reflujo. Después del enfriado se aspira el precipitado producido.

20

Rendimiento: 1,1 g de un compuesto Z6 (sólido incoloro)

Para la síntesis del compuesto en los Ejemplos de referencia 26, 20,32, 56, 101, 112, 209 en primer lugar se prepara un intermediario Z7

25



como se describe a continuación.

30

Se suspenden 50,0 g (0,36 mol) de metiléster de D-alanina x HCl en 500 ml de diclorometano y 35 ml de acetona y se mezclan con 30,0 g (0,37 mol) de acetato de sodio y 80,0 g (0,38 mol) de acetoxiborohidruro de sodio. Se agita durante 12 horas y a continuación se vierte sobre 400 ml de solución de hidrocarbonato de sodio al 10%. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra.

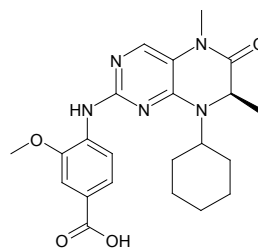
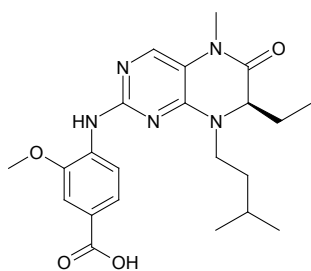
35

Rendimiento: 51,0 g de un compuesto Z7a (aceite amarillo)

Una suspensión de 51,0 g del compuesto Z7a en 450 ml de agua se mezcla con 80,0 g (0,41 mol) de 2,4-dicloro-5-nitropiridina en 450 ml de éter dietílico. A -5°C se agregan gota a gota 100 ml de solución de hidrocarbonato de potasio al 10%. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra.

40

Rendimiento: 74 g de un compuesto Z7b (aceite amarillo)

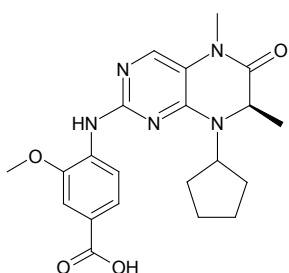


5 Se disuelven 18,6 g del compuesto Z7b en 200 ml del ácido acético glacial y se mezclan en porciones a 60°C con 20,0 g de hierro en polvo. Se agita durante 2 horas a 60°C y luego se aspira sobre celulosa. El residuo se disuelve en éster etílico del ácido acético y con agua y amoníaco conc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico.
Rendimiento: 9,8 g de un compuesto Z7c (cristales incoloros)

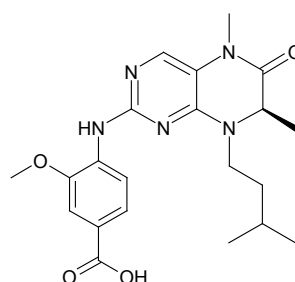
10 Se disuelven 17,0 g del compuesto Z7c y 7 ml de (0,1 mol) de yoduro de metilo en 200 ml de dimetilacetamida y a -5°C se mezcla con 4,0 g (0,1 mol) de hidruro de sodio como dispersión al 60% en aceite mineral. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y luego se vierte sobre 300 ml de agua helada. Se aspira el precipitado producido y se agita durante con éter de petróleo.
Rendimiento: 14,8 g de un compuesto Z7d (cristales color beige)

15 Se calienten 0,9 g del compuesto Z7d y 1,5 g (9 mmol) del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico durante 30 minutos a 210°C. Después del enfriado se agita durante el residuo con éster etílico del ácido acético y se aspira el precipitado producido.
Rendimiento: 1,2 g de un compuesto Z7 (cristales grises)

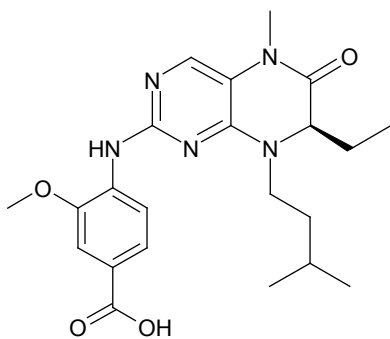
20 Análogamente a las síntesis descritas se preparan por ejemplo los siguientes ácidos.



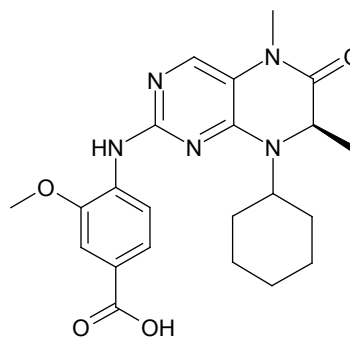
Z8



Z9



Z10

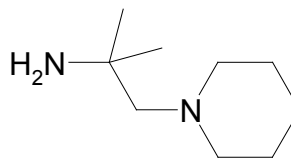
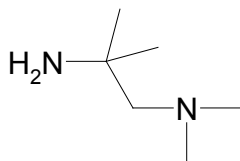


Z11

25 Síntesis de los componentes amino L-R5

Se obtienen de la siguiente forma las siguientes aminas.

1,1-dimetil-2-dimetilamino-1-il-etilamina y 1,1-dimetil-2-piperidin-1-il-etilamina

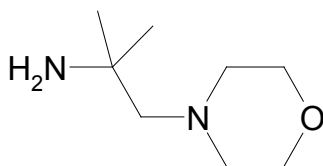


5

Los compuestos se prepararon según las siguientes citas bibliográficas: (a) S. Schuetz et al. *Arzneimittel-Forschung* 1971, 21, 739-763, (b) V. M. Belikov et al. *Tetrahedron* 1970, 26, 1199-1216 y (c) E.B. Butler y McMillan *J. Amer. Chem. Soc.* 1950, 72, 2978.

Del siguiente modo se prepararon otras aminas en una forma modificada a la bibliografía que se indicó previamente.

1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina



10

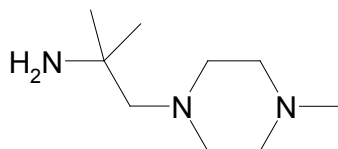
Se presentaron 8,7 ml de morfolina y 9,3 ml de 2-nitropropano enfriando con hielo, se agregan lentamente gota a gota 7,5 ml de formaldehído (37%) y 4 ml de una solución de NaOH 0,5 mol/l NaOH (<10°C). Posteriormente se agita durante 1h a 25°C y 1h a 50°C. La solución se trata con agua y éter y la fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica reunida se seca sobre NaSO₄ y se mezcla con HCl en dioxano (4 mol/l), se aspira la precipitación producida. Rendimiento: 21,7 polvo blanco

15

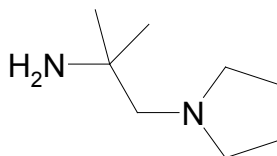
Se disuelven 5 g del polvo blanco en 80 ml de metanol y se trata con el agregado de 2 g de RaNi con hidrógeno a 35°C y 50 psi durante 40 minutos. De ello resultaron 3,6 g de 1,1-dimetil-2-morfolin-1-il-etilamina. Análogamente a estas instrucciones se prepararon las siguientes aminas.

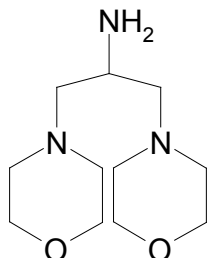
20

1,1- dimetil-N-metilpiperazin-1-il-etilamina



1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etilamina

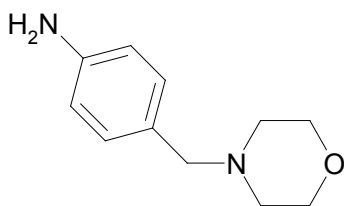


Síntesis de 1,3 dimorfolin-2-amino-propano

5

Se disuelven 5 g de 1,3-dimorfolin-2-nitropropano de la empresa Aldrich en 80 ml de metanol y se tratan mediante el agregado de 2 g de RaNi con hidrógeno a 30°C y 50 psi durante 5,5 horas. De ello resultaron 4,2 g de 1,3-dimorfolin-2-amino-propano.

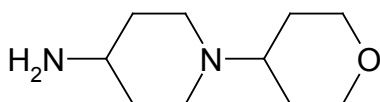
10

4-aminobencilmorfolino

La preparación de esta amina se describe en la siguiente cita bibliográfica:

S. Mitsuru et al. *J. Med. Chem.* 2000, 43, 2049-2063

15

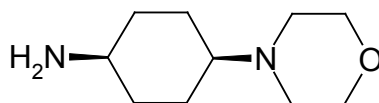
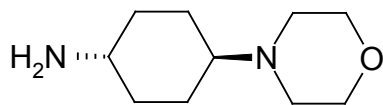
4-amino-1-tetrahidro-4H-piran-4-il-piperidina

20

Se disuelven 20 g (100 mmol) de 4-ter-butiloxicarbonil-aminopiperidina en 250 ml de CH₂Cl₂ y se agitan con 10 g (100 mmol) de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 42 g (200 mmol) de NaBH(OAc)₃ 12 horas a TA. A continuación se mezcla con agua y carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de CH₂Cl₂ y se agita durante con 100 ml del ácido trifluoroacético durante 12 horas a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con CHCl₃ y nuevamente se evapora, a continuación se agrega a acetona y el cloruro de hidrógeno se precipita con HCl etérico. Rendimiento: 14,3 g (56%).

25

cis- y trans-4-morfolino-ciclohexilamina



Dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina

5 Se disuelven 3,9 g (30 mmol) 4-dibencilciclohexanona en 100 ml de CH_2Cl_2 y se agita durante con 3,9 g (45 mmol) de morfolino y 9,5 g (45 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ durante 12 horas a TA. A continuación se mezcla con agua y carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica sobre una columna de gel de sílice (aprox. 20 ml de gel de sílice; aprox. 500 ml de éster acético 90/ metanol 10 + amoníaco conc. al 1%). Las fracciones adecuadas se concentran al vacío. Rendimiento 6,6 g (60%) de isómero cis y 2 g (18%) de isómero trans.

10 Alternativamente puede prepararse la trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina por la siguiente vía:

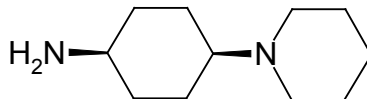
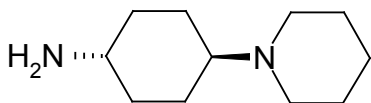
15 Se disuelven 33 g (112 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 300 ml de MeOH, se mezclan con 17,4 g (250 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y se agita durante 4 horas a 60°C . El solvente se concentra al vacío, se mezcla con 500 ml de agua y 50 g de carbonato de potasio y se extrae dos veces, cada vez con 300 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica, se concentra al vacío, se cristaliza el residuo a partir de éter de petróleo, se disuelven en 1,5 l de EtOH y se calientan a 70°C . Se agregan 166 g de sodio en porciones y para disolver el sodio se hierve bajo reflujo. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 100 ml de agua y se extrae dos veces, cada vez con 400 ml de éter. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se concentra al vacío y se asila a través de una columna de isómeros trans (aprox. 20 1,5 l de gel de sílice; aprox. 2 l de éster acético 80/ metanol 20 + 2 % amoníaco conc.). Rendimiento: 12,6 g (41,2%).
 25 Se disuelven 6,8 g (23 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexano en 90 ml de DMF y se agitan con 5 ml de (42 mmol) de 2,2'-dicloroetiléter y 5 g de carbonato de potasio durante 8 horas a 100°C . Después del enfriado se mezcla con 30 ml de agua, se aspiran los cristales precipitados y se purifica a través de una columna corta (aprox. 20 ml de gel de sílice, aprox. 100 ml de éster acético). El residuo se cristaliza a partir de metanol y HCl conc. como dihidrocloreuro. Rendimiento: 7,3 g (72,4%).

trans-4-morfolino-ciclohexilamina

30 Se disuelven 7,2 g (16,4 mmol) de trans-dibencil-4-morfolino-ciclohexilamina en 100 ml de MeOH y se hidratan en 1,4 g de Pd/C (10%) a 30-50 $^\circ\text{C}$. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se cristaliza a partir de etanol y HCl conc. Rendimiento: 3,9 g (93%).

El isómero cis puede representarse de modo análogo.

35 cis- y trans-4-piperidino-ciclohexilamina



trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamin

40 Se disuelven 2,0 g (6,8 mmol) de trans-1-amino-4-dibencilaminociclohexano (véase ejemplo 2) en 50 ml de DMF y se agitan con 1,6 g (7 mmol) de 1,5-dibromopentano y 2 g de carbonato de potasio durante 48 horas a TA. Se enfría, se mezcla con agua, se extrae dos veces, cada vez con 100 ml de diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica mediante una columna (aprox. 100 ml de gel de sílice, aprox. 500 ml de éster acético 80/metanol 20 +amoníaco conc. al 1%). Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío y se cristalizaron a partir de éter de petróleo. Rendimiento: 1,2 g (49%).

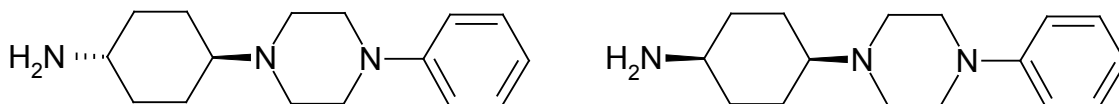
trans-4-piperidino-ciclohexilamina

5 Se disuelven 1,7 g (4,8 mmol) de trans-dibencil-4-piperidino-ciclohexilamina en 35 ml de MeOH y se hidrata en 350 mg de Pd/C (10%) a 20 °C. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se cristaliza a partir de etanol y HCl conc. Rendimiento: 1,1 g (78%).

El isómero cis puede representarse de modo análogo.

cis- y trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilaminas

10



15

Se disuelven 4,1 g (25,3 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 50 ml de diclorometano y se agitan con 7,4 g (25,3 mmol) de N-fenilpiperazina y 7,4 g (35 mmol) de NaBH(OAc)₃ durante 12 horas a TA. A continuación se mezcla con agua y carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice (éster acético 80/ metanol 20 + 0,5% amoníaco conc.). Rendimiento: 1,7 g (15,8%) isómero cis y 0,27 (2,5%) isómero trans.

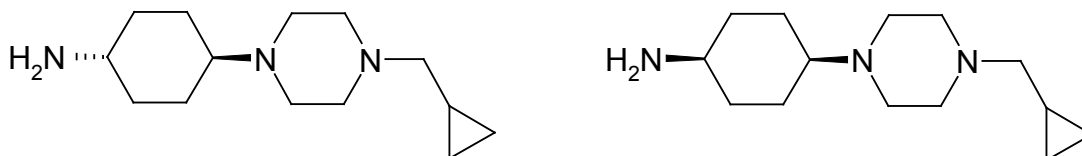
trans-4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexilaminas

20

Se disuelven 270 mg de (0,61 mmol) de trans-dibencil-[4-(4-fenil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina en 5 ml de MeOH y se hidrata en 40 mg de Pd/C (10%) a 20-30°C. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se cristaliza a partir de etanol y HCl conc. Rendimiento: 110 mg de (69%).

El isómero cis puede representarse de modo análogo.

25

cis- y trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilaminas

30

Se disuelven 9,8 g (33,4 mmol) de 4-dibencilciclohexanona en 100 ml de diclorometano y se agitan con 5,6 g (40 mmol) de N-ciclopropilmetilpiperazina y 8,5 g (40 mmol) de NaBH(OAc)₃ durante 12 horas a TA. A continuación se mezcla con agua y carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica a través de gel de sílice (aprox. 50 ml de gel de sílice, aprox. 3 l de éster acético 95/ metanol 5 + 0,25% amoníaco conc. Las fracciones adecuadas se concentran al vacío. El compuesto cis de rápida elusión se cristaliza a partir de éster acético. El compuesto trans se cristaliza a partir de etanol + HCl conc. Rendimiento: 8,5 g (61%) isómero cis y 2,2 (13%) isómero trans.

35

cis-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina

40

Se disuelven 8,5 g (20 mmol) de cis-dibencil-[4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexil]-amina en 170 ml de MeOH y se hidrata en 1,7 g de Pd/C (10%) a 30-50 °C. Se elimina el solvente al vacío y el residuo se cristaliza a partir de etanol y HCl conc. Rendimiento: 4,4 g (91%).

El isómero trans puede representarse de modo análogo.

Síntesis de los compuestos conforme a la reivindicación 1 y los Ejemplos de referencia

Ejemplo 152

5 Se disuelven 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de DIPEA en diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 90 µl de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina y se agitan otra 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con diclorometano y se extrae con agua. Mediante el agregado de éter de petróleo, éter y acetato etílico a la fase orgánica se precipita el producto. Rendimiento: 0,16 g de sólido color beige

10 Ejemplo 164

Se disuelven 0,10 g del compuesto Z10, 0,1 g de TBTU, 0,08 ml de DIPEA en 4 ml de diclorometano y se agitan durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 44 µl de dimetilaminopropilamina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con diclorometano y se extrae con agua. Mediante el agregado de éter de petróleo, éter y acetona a la fase orgánica se precipita el producto. Rendimiento: 0,08 g de sólido color amarillo.

15 Ejemplo 242

20 Se disuelven 0,15 g del compuesto Z10, 0,14 g de TBTU, 0,13 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agita durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 75 µl de 1-(2-aminoetil)-piperidina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con diclorometano y se extrae con agua. Mediante el agregado de éter de petróleo, éter y acetato etílico a la fase orgánica se precipita el producto. Rendimiento: 0,14 g de sólido color amarillo.

25 Ejemplo 188

Se disuelven 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,05 ml de DIPEA en 15 ml de diclorometano y se agita durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 33 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 3 horas a 25°C. La solución se extrae con 20 ml de agua, luego se concentra al vacío. Con ayuda de éter se cristaliza el producto. Rendimiento: 0,047 g de cristales blancos.

30 Ejemplo 203

35 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z2, 0,09 g de TBTU, 0,5 ml de DIPEA en 15 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 50 mg de 4-amino-1-bencilpiperidina y se agitan otras 3 horas a 25°C. La solución se extrae con 20 ml de agua, luego se concentra al vacío. A continuación se cromatografía a través de gel de sílice y el producto aislado se cristaliza mediante éter. Rendimiento: 0,015 g de cristales blancos.

Ejemplo 94

40 Se disuelven 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de DIPEA en 50 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 63 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 17 horas a 25°C. A la solución se agregan 50 ml de agua y 1 g de carbonato de potasio y la fase orgánica se separa mediante un cartucho separador de fases, luego se concentra al vacío. A continuación se purifica el producto mediante cromatografía de gel de sílice y el producto purificado se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

45 Ejemplo 95

50 Se disuelven 0,17 g del compuesto Z1, 0,19 g de TBTU, 0,11 ml de DIPEA en 50 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 77 mg de exo-3-β-amino-tropano y se agitan otras 17 horas a 25°C. A la solución se agregan 50 ml de agua y 1 g de carbonato de potasio y la fase orgánica se separa mediante un cartucho separador de fases, luego se concentra al vacío. A continuación se purifica el producto mediante cromatografía de gel de sílice y el producto purificado se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,03 g de cristales blancos.

55 Ejemplo 46

Se disuelven 0,15 g del compuesto Z3, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 50 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 2,5 horas a 25°C. La solución luego se extrae con agua y a continuación se concentra. El residuo se disuelve en acetato etílico tibio y se cristaliza mediante éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,025 g de cristales blancos.

60 Ejemplo 80

65 Se disuelven 0,2 g del compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,1 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 100 mg de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 17 horas a 25°C. La solución luego se extrae con una solución diluida de carbonato de potasio y se concentra. El residuo se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,12 g de cristales blancos.

Ejemplo 190

5 Se disuelven 0,2 g de compuesto Z8, 0,2 g de TBTU, 0,3 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agita durante 1h a 25°C. Luego se agregan 0,13 g de 4-amino-1-bencilpiperidina y se agita durante otra hora a 25°C. La solución luego se diluye con 10 ml de cloruro de metileno y se extrae con 20 ml de agua. A continuación se purifica el producto a través de gel de sílice y se cristaliza mediante acetato etílico y éter. Rendimiento: 0,23 g del compuesto Z8

10 Se disuelven 0,23 g de la bencilamina Z8 en 10 ml de metanol, se mezclan con 50 mg de Pd/C y se hidratan durante 3h a 3 bar a 25°C. Mediante el agregado de éter de petróleo y acetato etílico se obtienen cristales blancos. Éstos se purifican a través de gel de sílice y se cristaliza mediante acetato etílico y éter. Rendimiento: 0,075 g de cristales blancos.

Ejemplo 196

15 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z10, 0,09 g de TBTU, 0,3 ml de DIPEA en 4 ml de diclorometano y se agita durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 67 mg de 1,1-dimetil-N-metilpiperazin-1-il-etilamina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con diclorometano y se extrae con agua. A continuación se realiza la cromatografía a través de gel de sílice y el residuo se disuelve en acetona, se mezcla con HCl etérico y se aísla el precipitado producido. Rendimiento: 0,09 g de sólido color amarillo claro

20

Ejemplo 166

25 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z10, 0,11 g de TBTU, 0,14 ml de DIPEA en 2 ml de dimetilformamida y se agita durante 3h a 50°C. Luego se agregan 55 mg de 4-morfolinometilfenilamina. A continuación se enfría la reacción en el lapso de 17 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se elimina al vacío la dimetilformamida, el residuo se agrega a diclorometano y se extrae con agua. A continuación se cromatografía a través de gel de sílice y el producto se cristaliza a partir de acetato etílico y éter. Rendimiento: 0,06 g de cristales amarillentos

Ejemplo 81

30 Se disuelven 0,2 g del compuesto Z4, 0,2 g de TBTU, 0,1 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 0,1 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 17 horas a 25°C. La solución luego se extrae con solución acuosa de carbonato de potasio y a continuación se concentra. El producto se cristaliza utilizando éter. Rendimiento: 0,16 g de cristales blancos.

35

Ejemplo 162

40 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z5, 0,07 g de TBTU, 0,15 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agita durante 20 minutos a 25°C. Luego se agregan 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con 15 ml de diclorometano y se extrae con 20 ml de agua. El residuo se disuelve en MeOH y acetona, se mezcla con 1 ml de HCl etérico y se concentra. Utilizando éter, acetato etílico y una pequeña cantidad de MeOH se obtiene un producto cristalino. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

Ejemplo 88

45 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z6, 0,12 g de TBTU, 0,12 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 0,04 g de 1-metil-4-aminopiperidina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con 10 ml de diclorometano y se extrae con 10 ml de agua. Utilizando acetato etílico, éter y éter de petróleo se obtiene un producto cristalino. Rendimiento: 0,6 g de cristales blancos.

50

Ejemplo 89

55 Se disuelven 0,1 g del compuesto Z6, 0,08 g de TBTU, 0,08 ml de DIPEA en 10 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 37 µl g de N,N-dimetilneopentandiamina y se agitan otras 2 horas a 25°C. La solución luego se diluye con 10 ml de diclorometano y se extrae con 10 ml de agua. El producto luego se cromatografía a través de gel de sílice y se cristaliza utilizando acetato etílico, éter y éter de petróleo. Rendimiento: 0,005 g de cristales blancos.

Ejemplo 26

60 Se disuelven 0,15 g del compuesto Z7, 0,16 g de TBTU, 1 ml de DIPEA en 5 ml de diclorometano y se agita durante 30 minutos a 25°C. Luego se agregan 0,1 g de 4-morfolinociclohexilamina y se agitan otras 17 horas a 25°C. El residuo luego se mezcla con 10 ml de solución acuosa de carbonato de potasio al 10%, se aísla el precipitado y se lava con agua. Posteriormente se disuelve en diclorometano y se concentra nuevamente. Utilizando acetato etílico se cristaliza el producto. Rendimiento: 0,1 g de cristales blancos.

65

Ejemplo 9

5 Se disuelven 150 mg del compuesto Z9 y 93 mg de amina en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 1 ml de DIPEA durante 12 horas a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Se aspira el precipitado, se lava con agua, se agrega a diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éster acético. Rendimiento: 82,0 mg.

Ejemplo 16

10 Se disuelven 150 mg del compuesto Z8 y 73 mg de trans-4-piperidino-ciclohexilamina en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg de (0,50 mmol) de TBTU y 1 ml de DIPEA durante 12 horas a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Se aspira el precipitado, se lava con agua, se agrega a diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éster acético. Rendimiento: 87,0 mg.

15

Ejemplo 37

20 Se disuelven 100 mg del compuesto Z9 y 42 mg de 3-amino-1-etil-pirrolidina en 10 ml de diclorometano y se agita con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA 12 horas a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Se aspira el precipitado, se lava con agua, se agrega a diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éster acético / éter de petróleo. Rendimiento: 24,0 mg.

25

Ejemplo 120

30 Se disuelven 100 mg del compuesto Z11 y 73 mg de 4-amino-1-tetrahydro-4H-piran-4-il-piperidina en 10 ml de diclorometano y se agita con 90 mg de TBTU y 0,5 ml de DIPEA durante 1 hora a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Se aspira el precipitado, se lava con agua, se agrega a diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éster acético / éter de petróleo. Rendimiento: 89 mg.

Ejemplo 212

35 Se disuelven 150 mg del compuesto Z5 y 150 mg de trans-4-(4-ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina (como hidrocloreto) en 5 ml de diclorometano y se agitan con 160 mg de TBTU y 2 ml de DIPEA durante 2 horas a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con 10 ml de solución de carbonato de potasio al 10%. Se aspira el precipitado, se lava con agua, se agrega a diclorometano, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica mediante una columna (20 ml de gel de sílice, 300 ml de éster acético 90/ metanol 10 + 2% amoníaco conc.). Las fracciones adecuadas se concentran al vacío y se cristalizan a partir de éster acético. Rendimiento: 140 mg.

40

Ejemplo 232

45 Se disuelven 390 mg del compuesto Z11 y 240 mg de trans-4-(4-tbutiloxicarbonil-piperazin-1-il)-ciclohexilamina en 2,5 ml de NMP y se agitan con 482 mg de TBTU y 1 ml de trietilamina durante 2 horas a TA. A continuación se mezcla con 100 ml de agua y 200 mg de carbonato de potasio, se aspira el precipitado, se lava con agua y se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran al vacío, se disuelven en 2 ml de diclorometano, se mezclan con 2 ml del ácido trifluoroacético y se agitan durante 2 horas a TA, se mezclan nuevamente con 100 ml de agua y 200 mg de carbonato de potasio y se aspira el precipitado y se lava con agua. A continuación se purifica el precipitado a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentraron al vacío y el residuo se cristaliza a partir de etanol y ácido clorhídrico conc. Rendimiento: 95 mg.

50

Ejemplo 213

55 Se disuelven 60 mg del compuesto Ejemplo 232 en 10 ml de éster acético y se agitan con 1 ml de anhídrido del ácido acético y 1 ml de trietilamina durante 30 minutos a TA. Se elimina el solvente al vacío, el residuo se mezcla con agua y amoníaco, se aspiran los cristales precipitados y se lavan con agua y una pequeña cantidad de acetona fría. Rendimiento: 40 mg.

Ejemplo 218

60 Se disuelven 1,2 g del compuesto Z9 y 0,5 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamina en 20 ml de diclorometano y se agitan con 1,28 g de TBTU y 4 ml de trietilamina durante 12 horas a TA. A continuación se mezcla con 50 ml de agua y 0,5 g de carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se concentra al vacío. El residuo se cristaliza a partir de éster acético, con 25 ml del ácido clorhídrico 1 N y 20 ml de metanol y 30 minutos a 50°C. El metanol se elimina al vacío, se aspira el precipitado, se lava con agua y se seca.

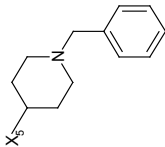
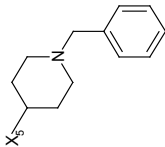
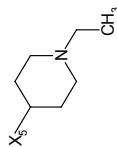
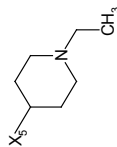
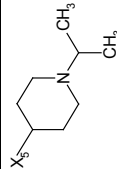
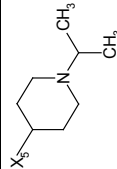
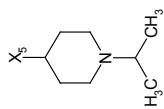
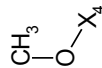
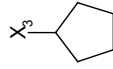
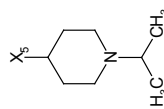
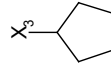
65

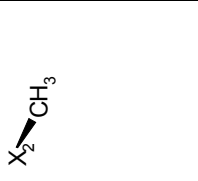







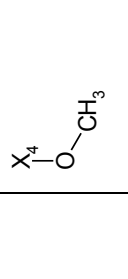
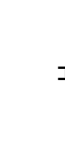



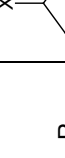

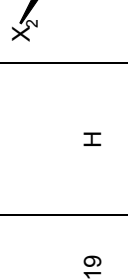
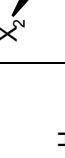
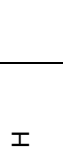

- 5 El residuo se agrega a 20 ml de diclorometano, se agita con 0,5 g de tiomorfolina y 0,5 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ durante 12 horas a TA. A continuación se mezcla con agua y carbonato de potasio, se separa la fase orgánica, se seca y se elimina el solvente al vacío. El residuo se purifica a través de una columna de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran al vacío y el hidrocioruro se precipita con HCl etérico. Rendimiento: 86 mg de isómero trans; polvo amorfo.
- Ejemplo 187
- 10 Se mezclan 200 mg del compuesto Z3 en 5 ml de diclorometano con 0,1 ml de diisopropiletilamina y 180 mg de TBTU y se agitan durante 30 minutos. A continuación, se agregan 191 mg de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamina y se agita hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: diclorometano / metanol 100:7). Rendimiento: 128 mg de (cristales levemente amarillos)
- 15 Análogamente a la forma de proceder que se describió anteriormente, se obtienen entre otros los compuestos de Fórmula (I) indicados en la Tabla 1.
Las abreviaturas X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 utilizadas en la Tabla 1 corresponden en cada caso a un enlace con una posición de la Fórmula general indicada en la Tabla 1, en lugar de los correspondientes radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $L-R^5$.

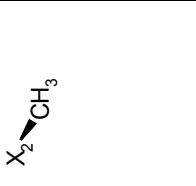
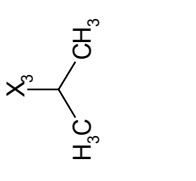
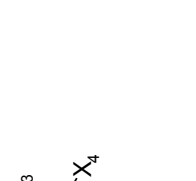
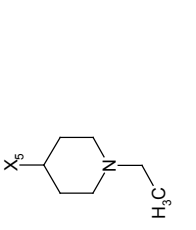
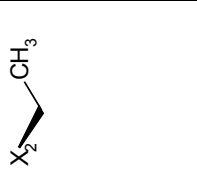
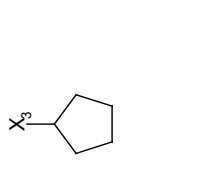
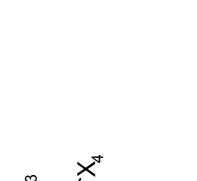
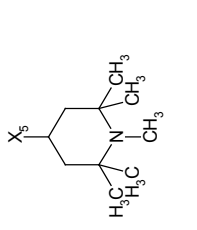
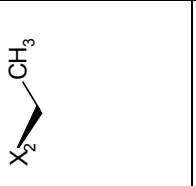
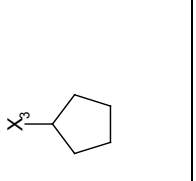
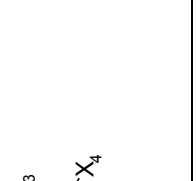
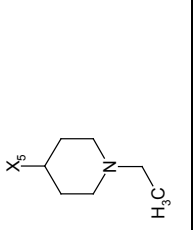
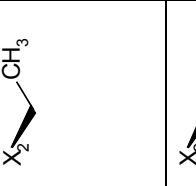
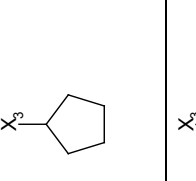
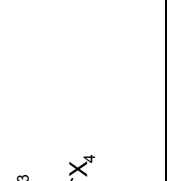
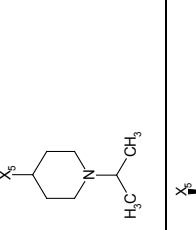

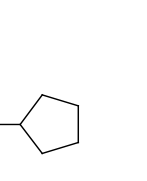
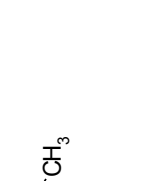
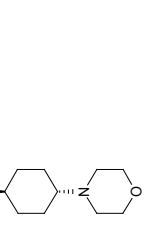
Tabla 1

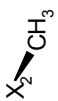
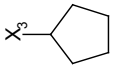
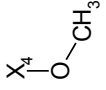
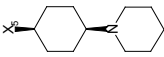
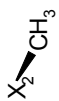
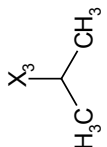
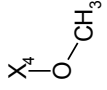
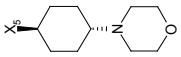

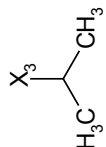
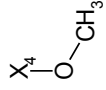
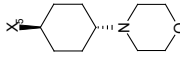

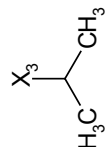
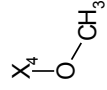
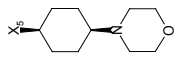

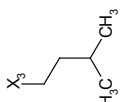
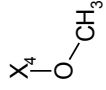
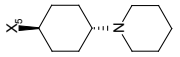
Ejemplo						R ⁴	L _n -R ⁵ _m
	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³			
1	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		
2	H	X ₂ -CH ₃	R		X ₄ -O-CH ₃		
3	H	X ₂ -CH ₃	R		H		
4	H	X ₂ -CH ₃	R		H		


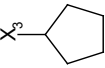

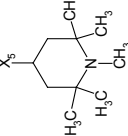

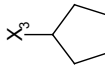
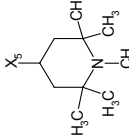

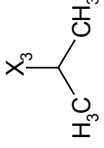

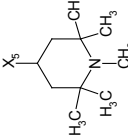

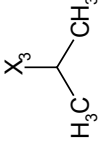
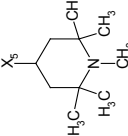

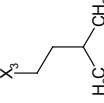

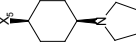
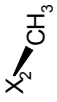
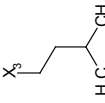

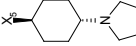
5	H		R			
6	H		R			
7	H		R			
8	H		R		H	
9	H		R			

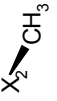
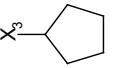

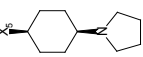

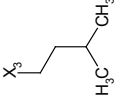
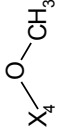
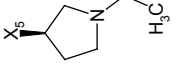

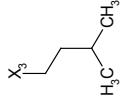

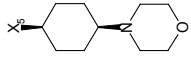

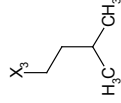
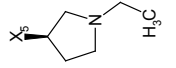
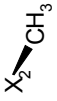
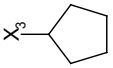

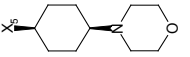
10	H		H		
11	H		H		
12	H		H		
13	H				
14	H		H		

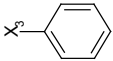
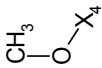
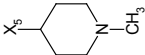

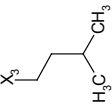
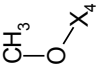


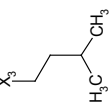
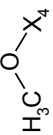


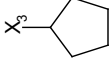


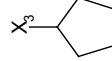
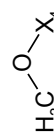

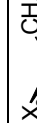
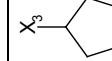
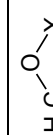
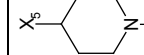
15	H		R			
16	H		R			
17	H		R			
18	H		R		H	
19	H		R			

20	H		R			
21	H		R			
22	H		R			
23	H		R			
24	H		R			


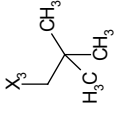
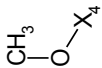
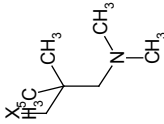

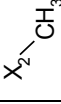
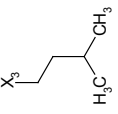
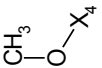
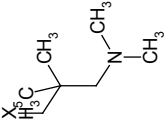

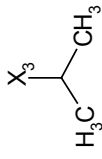
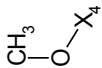
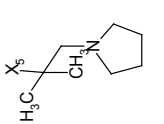

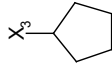
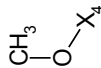
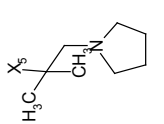

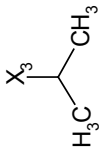
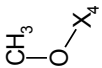
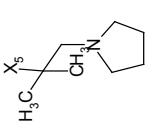
25	H		R			
26	H		R			
27	H		R			
28	H		R			
29	H		R			

30	H	X_2 	R			
31	H	X_2 	R		H	
32	H	X_2 	R			
33	H	X_2 	R		H	
34	H	X_2 	R			
35	H	X_2 	R			


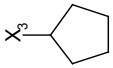
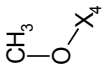
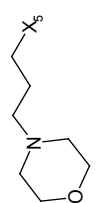

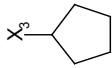
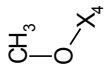
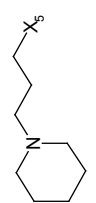

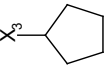
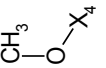
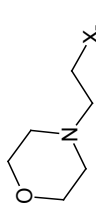

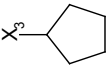
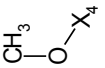
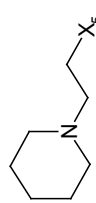

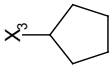
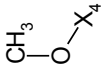
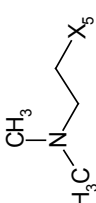

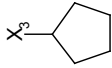
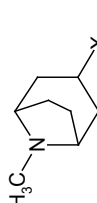
36	H	X_2 	R			
37	H	X_2 	R			
38	H	X_2 	R			
39	H	X_2 	R		H	
40	H	X_2 	R			

41	H	X_2-CH_3	R			
42	H		R			
43	X_1-CH_3					
44	H		R		H	
45	H		R			
46	H		R			

47	H		R		H	
48	H		R		H	
49	H		R			
50	H		R			
51	H		R			


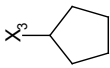
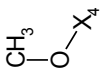
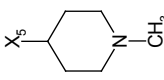

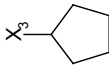
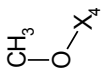
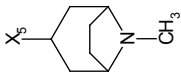

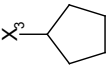
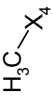
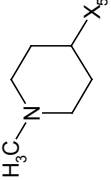
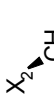
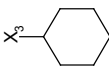
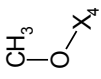
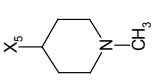
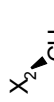
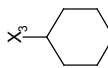
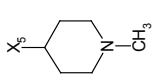

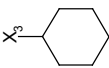
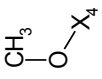
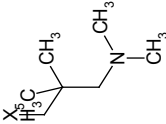
52	H		R			
53						
54	H		R			
55	H		R			
56	H		R			

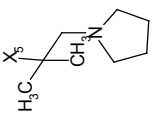
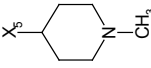
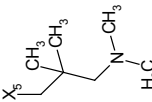
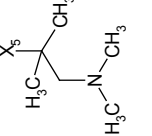
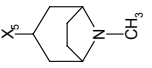

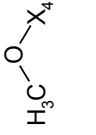
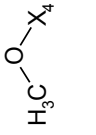


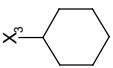
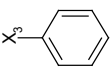
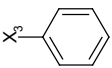
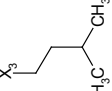
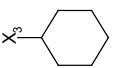





57	H		R				
58	H		R				
59	H		R				
60	H		R				
61							
62	H		R				

63	H		R			
64	H		R			
65	H		R			
66	H		R			
67	H		R			
68	H		R		H	

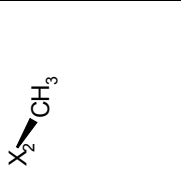
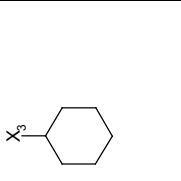
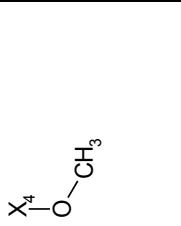
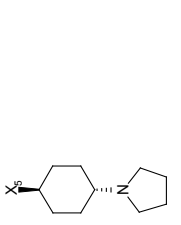
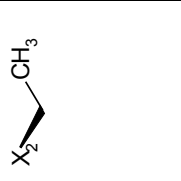
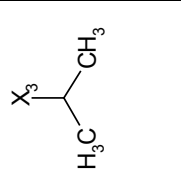
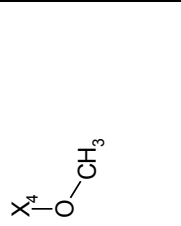
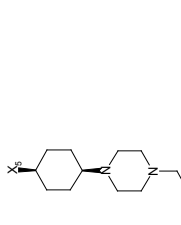
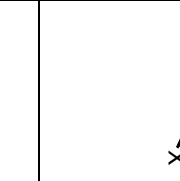

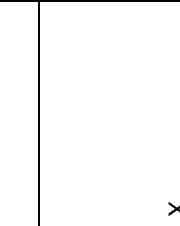
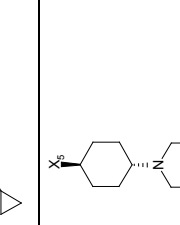
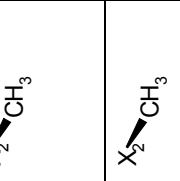
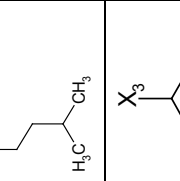
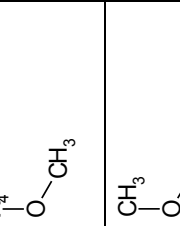
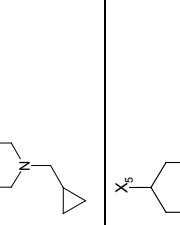
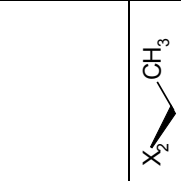
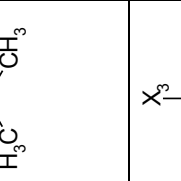
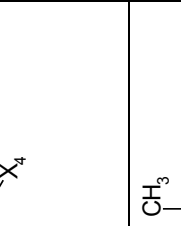
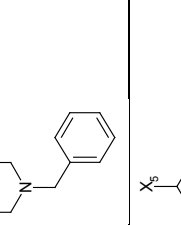
69	H		R		H	
70	H		R		H	
71	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$	
72	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$	
73	H		R		H	
74	H		R		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$	

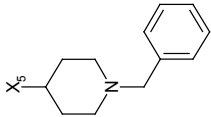
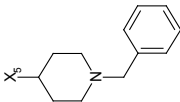
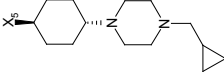
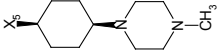
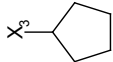
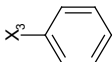
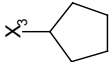
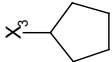




75	H		R			
76	H		R			
77	H		R		H	
78	H		R		H	
79	H		R		H	
80	H		R			

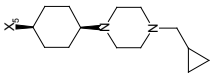
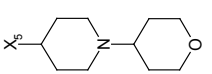
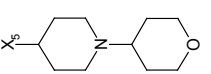
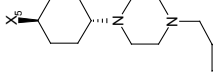
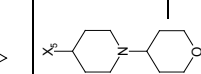
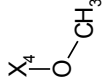
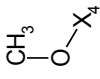
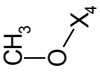
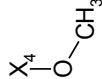
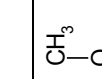
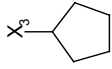
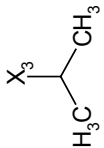
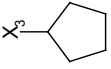
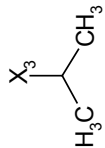
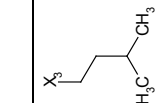




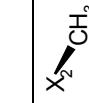
81	H		R			
82	H		R			
83	H		R			
84	H		R			
85	H		R		H	
86	H		R			

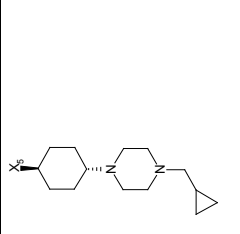
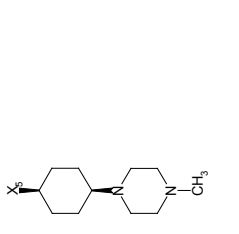
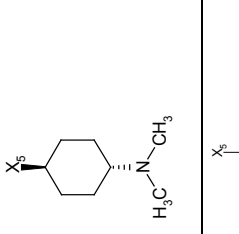
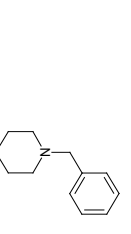
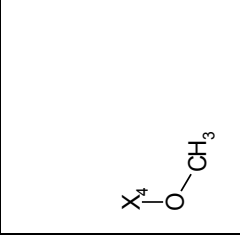
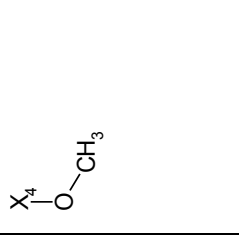
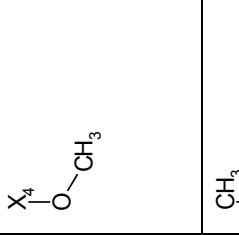
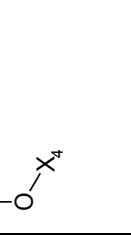
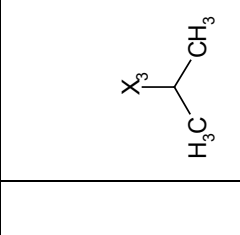
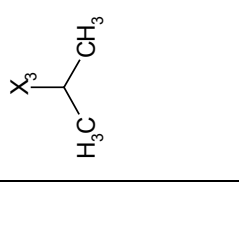
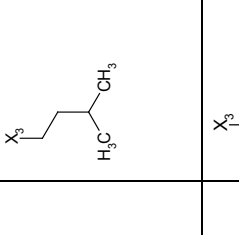
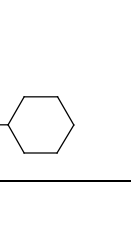
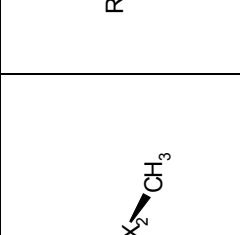
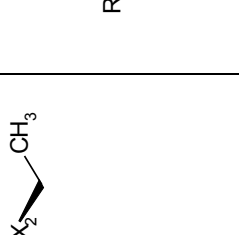
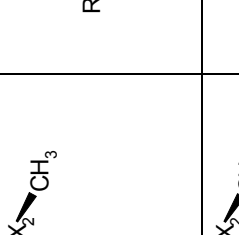
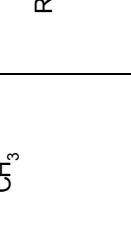
					
					
					
	R	R	R	R	R
					
	H	H	H	H	H
87					
88					
89					
90					
91					

92	H		R		H	
93	H		R		H	
94	H		R		H	
95	H		R		H	
96	H		R		H	
97	H		R		H	

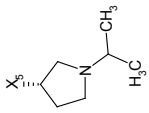
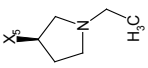
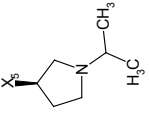
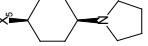
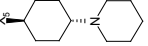
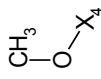
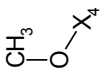
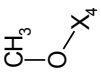
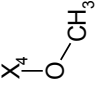
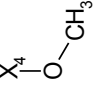
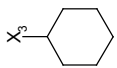
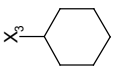
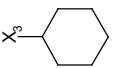
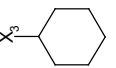
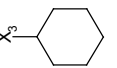




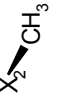
98	H		R			
99	H		R			
100	H		R			
101	H		R			
102	H		R			


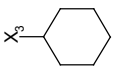
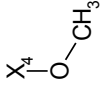
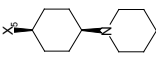

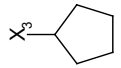
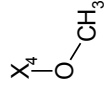
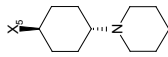

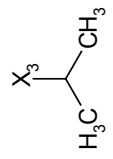
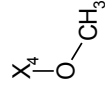
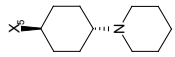

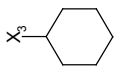
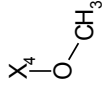
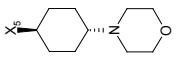

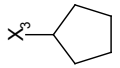
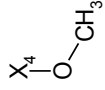
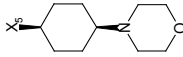
			
$\text{CH}_3\text{-O-X}_4$	$\text{CH}_3\text{-O-X}_4$	$\text{X}_4\text{-O-CH}_3$	$\text{X}_4\text{-O-CH}_3$
			
R	R	R	R
			
H	H	H	H
103	104	105	106


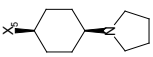

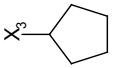
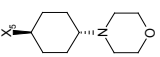

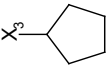
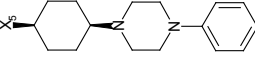

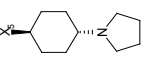

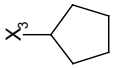
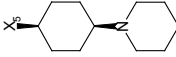
				
				
				
<p>R</p>	<p>R</p>	<p>R</p>	<p>R</p>	<p>R</p>
				
<p>H</p>	<p>H</p>	<p>H</p>	<p>H</p>	<p>H</p>
<p>107</p>	<p>108</p>	<p>109</p>	<p>110</p>	<p>111</p>

				
				
				
	R	R	R	R
				
	H	H	H	H
112				
113				
114				
115				


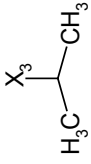
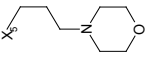

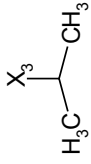
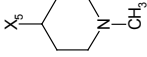

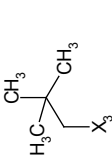
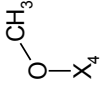
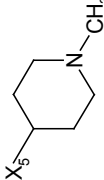

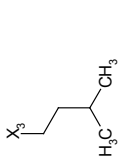
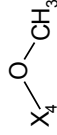
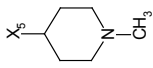

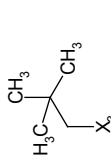
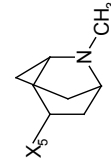
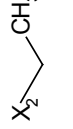
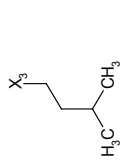
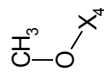
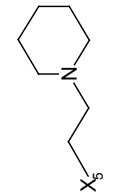
116	H		R			
117	H		R			
118	H		R			
119	H		R			
120	H		R			
121	H		R			

					
					
					
	R	R	R	R	R
					
	H	H	H	H	H
	122	123	124	125	126

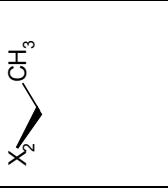
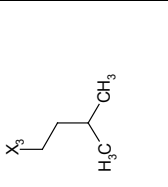

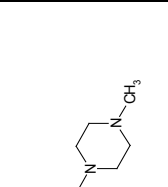
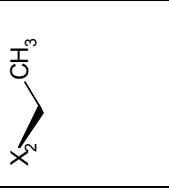
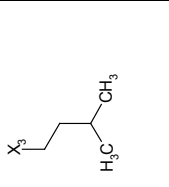

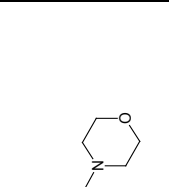
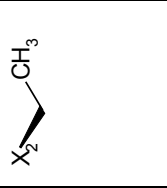
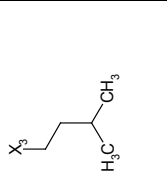
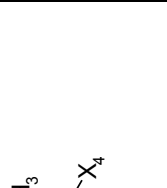
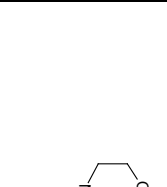
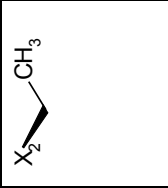
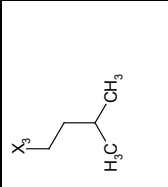
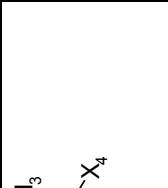
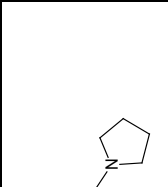
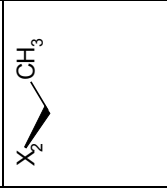
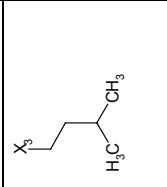
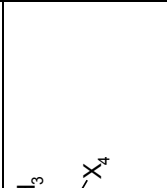
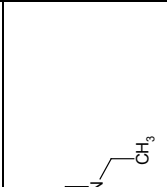
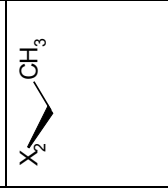
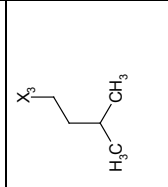
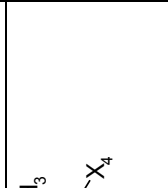
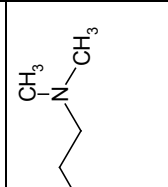
127	H		R			
128	H		R			
129	H		R			
130	H		R			
131	H		R			

132	H		R	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{X}_3)-\text{CH}_3$	$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
133	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
134	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
135	H		R	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{X}_3)-\text{CH}_3$	$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	
136	H		R		$\text{X}_4-\text{O}-\text{CH}_3$	


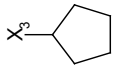

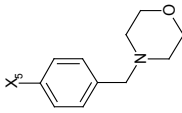

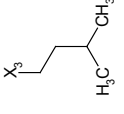

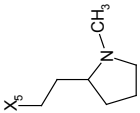

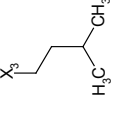

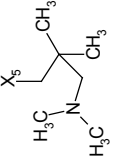

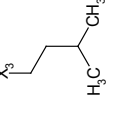

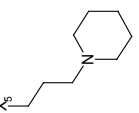

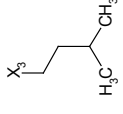

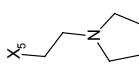

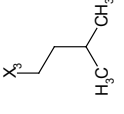

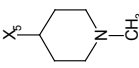
137	H		R			
138	H		R			
139	H		R			
140	H		R			
141	H		R			
142	H		R			

143	H		R		H	
144	H		R		H	
145	H		R			
146	H		R			
147	H		R		H	
148	H		R			

149	H		R				
150	H		R		H		
151	H		R				
152	H		R				
153	H		R				

154	H		R		H		
155	H		R		H		
156	H		R				
157	H		R				
158	H		R				
159	H		R				

160	H		R								
161	X_1-CH_3										
162	X_1-CH_3										
163	H		R								
164	H		R								
165	H		R								

166	H		R			
167	H		R			
168	H		R			
169	H		R			
170	H		R			
171	H		R			

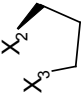
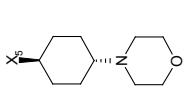
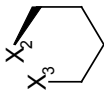
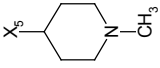
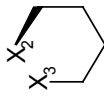
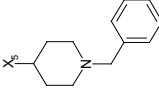

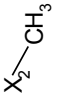
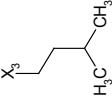
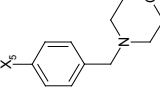

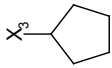
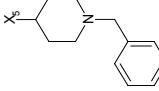

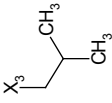
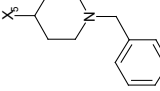
172	H		R			
173	H		R			
174	H		R			
175	H		R			
176	H		R			
177	H		R			

178	H		R			
179	H		R			
180	H		R			
181	H		R			
182	H		R			
183	H		R			

184	H		R			
185	H		R			
186	H		R			
187	H		R			
188	H		R			

189	H		R				
190	H		R				
191	H		R				
192	H		R				
193	H		R				


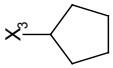
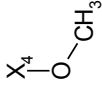
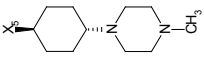
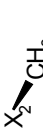
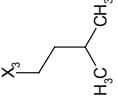
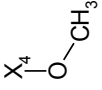
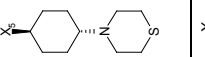

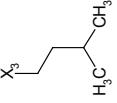
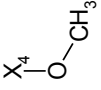
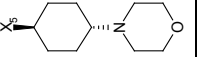
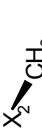
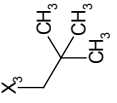
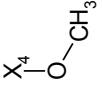
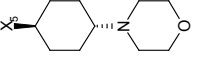

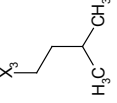
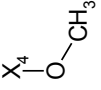
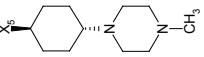
194	H		R			
195	H		R			
196	H		R			
197	H		R			
198	H		R			

199	H		R			
200	H		R			$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{X}_4$
201	H		R			$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$
202						$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$
203	H		R			$\text{Cl}-\text{X}_4$
204	H		R			$\text{CH}_3-\text{O}-\text{X}_4$

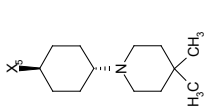
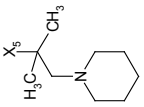
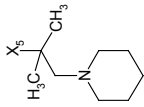
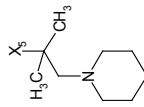
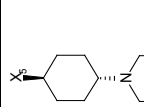
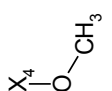
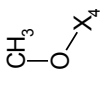
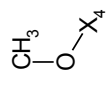
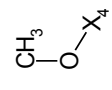
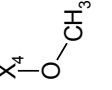
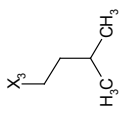
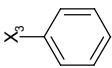
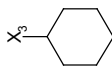
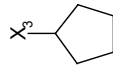
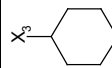




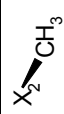
	X_4-O-CH_3	X_4-O-CH_3	X_4-O-CH_3	X_4-O-CH_3
	R	R	R	R
	H	H	H	H
	205	206	207	208


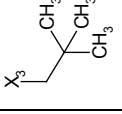
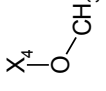
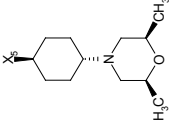

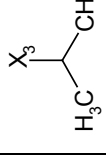
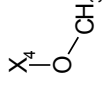
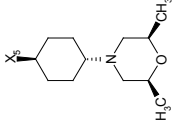

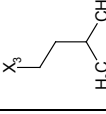
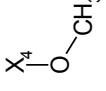
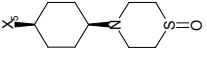

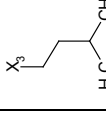
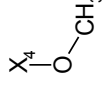
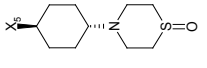
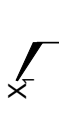
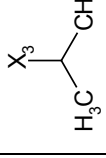
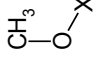
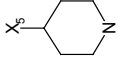
209	H	X_2 -CH ₃	R	H_3C -CH(X ₃)-CH ₃	X_4 -O-CH ₃	
210	H	X_2 -CH ₃	R		X_4 -O-CH ₃	
211	X_1 -CH ₃	X_2 -CH ₃		H_3C -CH(X ₃)-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	X_4 -O-CH ₃	
212	X_1 -CH ₃	X_2 -CH ₃		H_3C -CH(X ₃)-CH ₂ -CH ₂ -X ₃	X_4 -O-CH ₃	

213	H	X_2 -CH ₃	R		X_4 -O-CH ₃	
214	H	X_2 -CH ₃	R		X_4 -O-CH ₃	
215	X_1 -CH ₃	X_2 -CH ₃			X_4 -O-CH ₃	
216	H	X_2 -CH ₃	R		X_4 -O-CH ₃	


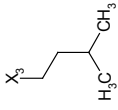
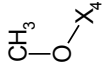
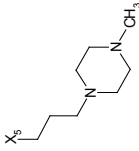
217	H		R			
218	H		R			
219	H		R			
220	H		R			
221	H		R			

222	H		R				
223	H		R				
224	H		R				
225	H		R				
226	H		R				
227	H		R				

					
					
					
	R	R	R	R	R
					
	H	H	H	H	H
228					
229					
230					
231					
232					

233	H		R			
234	H		R			
235	H		R			
236	H		R			
237	H		R			

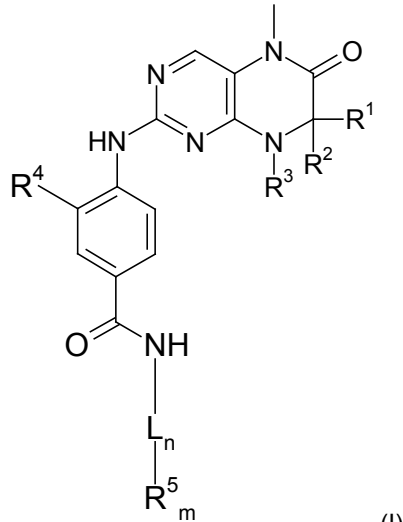
238	H		R			
239	H		R			
240	H		R			
241	H		R			
242	H		R			
243	H		R			

244	H		R			
-----	---	---	---	---	---	---

REIVINDICACIONES

1- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección estabilizadas para el almacenamiento que contienen un principio activo de Fórmula general (I)

5



en la cual

Ejem-plo	R ¹	R ²	Config. R ¹ o R ²	R ³	R ⁴	L _n -R ⁵ _m
110	H		R			
46	H		R			

10

en donde las abreviaturas X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ utilizadas en la Tabla en cada caso equivalen a un enlace con una posición en la Fórmula general indicada debajo de la Tabla, en lugar de los radicales R¹, R², R³, R⁴ y L-R⁵ correspondientes,

- o sus tautómeros, racematos, enantiómeros, diaesterómeros, así como eventualmente sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas y una cantidad suficiente de un ácido o una mezcla de ácidos fisiológicamente compatibles para la disolución del principio activo y para la estabilización, así como eventualmente otros adyuvantes de formulación adecuados para uso parental.
- 5
- 2.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según la reivindicación 1, caracterizadas porque contienen adiconalmente EDTA.
- 10
- 3.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según la reivindicación 1 o 2, caracterizadas porque el contenido de principio activo disuelto es de 0,1 mg a 10,0 mg en 1 ml de solución para infusión, o bien, inyección.
- 15
- 4.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque uno o más de los ácidos utilizados para lograr la estabilidad de almacenamiento y de dilución se seleccionan del grupo que se compone del ácido clorhídrico, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido propiónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido málico, ácido glutámico, ácido glucónico, ácido glucorónico, ácido galacturónico y ácido láctico.
- 20
- 5.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque la relación molar del ácido o mezcla de ácidos fisiológicamente compatible respecto del principio activo es como máximo de 3:1.
- 25
- 6.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizadas porque contienen uno o más coadyuvantes de formulación adicionales seleccionados del grupo que se compone de agentes complejizantes, agentes de protección lumínica, retardadores de cristalización, agentes espesantes, agentes isotonzantes, antioxidantes y agentes hidratantes.
- 30
- 7.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizadas porque la osmolalidad de las soluciones para infusión es de 200-600 mOsmol/kg.
- 35
- 8.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque presentan un valor de pH de 2,4 a 5,3.
- 40
- 9.- Soluciones acuosas para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque contienen 1,25 a 3,0 mol de ácido clorhídrico por mol de principio activo, referido a 100 ml de solución para infusión o bien inyección, 0,75 a 1,2 g NaCl, y una osmolalidad de 260 a 350 mOsmol/kg, así como un valor de pH de pH 3,5 a 5,0.
- 45
- 10.- Liofilizados, concentrados y suspensiones, caracterizados porque mediante el agregado de agua se obtiene una solución acuosa para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 9.
- 50
- 11.- Soluciones para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como medicamento con efecto antiproliferativo.
- 55
- 12.- Uso de una solución para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un medicamento para el tratamiento de patologías tumorales, infecciones y enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
- 13.- Uso de una solución para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 9, que equivale a un rango de dosis de 0,1 mg a 50 mg de principio activo/kg de peso corporal.
- 14.- Contenedores de vidrio o contenedores de plástico adecuados para sustancias parenterales que soluciones para infusión, o bien, inyección según una de las reivindicaciones 1 a 9.

Fig 1

