

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 220**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09758110 .2**

96 Fecha de presentación: **02.06.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2295414**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **Compuesto de uracilo que tiene actividad inhibidora sobre la desoxiuridina trifosfatasa humana o una sal del mismo**

30 Prioridad:

03.06.2008 JP 2008146334

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandnishiki-cho
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**FUKUOKA, MASAYOSHI;
YOKOGAWA, TATSUSHI;
MIYAHARA, SEIJI;
MIYAKOSHI, HITOSHI;
YANO, WAKAKO;
TAGUCHI, JUNKO y
TAKAO, YAYOI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 392 220 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

Compuesto de uracilo que tiene actividad inhibidora sobre la desoxiuridina trifosfatasa humana o una sal del mismo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de uracilo o una sal del mismo, que tiene una potente actividad sobre la desoxiuridina trifosfatasa humana y es útil como agente terapéutico para la enfermedad asociada con la desoxiuridina trifosfatasa, por ejemplo un fármaco antitumoral.

10

Antecedentes de la invención

YONG J. LEE Y COL., JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 99, nº 23, 1977, páginas 7679-7685 y SHVETSOV YU. S. Y COL. BULLETIN OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF THE USSR, DIVISION OF CHEMICAL SCIENCE (TRADUCCIÓN EN INGLÉS), vol. 27, nº 1, 1978, páginas 149-153 divulgan compuestos de la presente fórmula (I). Jiang Y. L. y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 14, Nº 16, 2006, páginas 5666-5672 divulgan la síntesis y una evaluación de alto rendimiento de bibliotecas de triskelion uracilo para la inhibición de la dUATPasa humana.

15

20

La desoxiuridina trifosfatasa (en lo sucesivo también denominada dUATPasa (EC3.6.1.23)) es una enzima de reparación preventiva del ADN. Esta enzima reconoce específicamente solo el desoxiuridin trifosfato (en lo sucesivo denominado dUTP) entre los nucleósidos trifosfato canónicos e hidroliza el dUTP en desoxiuridin monofosfato (en lo sucesivo denominado dUMP) y pirofosfato (Documento no patente 1). Se piensa que la enzima es responsable de dos reacciones, (1) disminuir la cantidad de los grupos de dUTP intracelulares para prevenir el error de incorporación de uracilo en lugar de timina en el ADN y (2) suministrar un sustrato dUMP para la timidilato sintasa responsable de una importante vía de novo para el suministro de timina en el ADN (Documento no patente 2).

25

Se sabe que la dUTPasa es una enzima esencial para la viabilidad celular tanto en procariontas como en eucariotas. Por tanto, se ha sugerido que esta enzima puede ser una diana para fármacos antitumorales (documentos no patente 3 y 4), fármacos antipalúdicos (documento patente 1 y documento no patente 5), fármacos antituberculosis (documento no patente 6), fármacos anti-Helicobacter pylori (documento patente 2), fármacos antiparasitarios para tripanosoma, leishmania, o similares (documento no patente 7) y fármacos antivirales para herpesvirus (p. ej., virus del herpes simple humano, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr) (documento no patente 8), virus vaccinia (documento no patente 9) o similares.

35

Por tanto, se ha prestado atención a la dUTPasa como diana para agentes terapéuticos contra varias enfermedades y los inhibidores de la dUTPasa también se han estudiado extensamente. Por ejemplo, se conocen como inhibidores de la dUTPasa un compuesto de bajo peso molecular que imita al dUTP (p. ej., documento patente 3 y documento no patente 10) y un compuesto fenil-desoxiuridina 5'-O-sustituido (documento no patente 11). No obstante, ninguno de estos compuestos tienen suficiente actividad inhibidora contra la dUTPasa humana y está disponible como medicamento.

40

Por tanto, es necesario urgentemente el desarrollo de los potentes inhibidores de la dUTPasa humana que son útiles como agentes terapéuticos para la enfermedad asociada con la dUTPasa, por ejemplo un fármaco antitumoral.

45

Documentos relacionados

Documentos de patente

50

Documento de patente 1: Panfleto W02005/065689
Documento de patente 2: Panfleto W02003/089461
Documento de patente 3: Panfleto W01995/15332

Documentos no patente

55

Documento no patente 1: Structure, 4, 1077-1092 (1996)
Documento no patente 2: Acta Biochim. Pol., 44, 159-171 (1997)
Documento no patente 3: Cancer Research, 60, 3493-3503, July 1 (2000)
Documento no patente 4: Curro Protein Pept. ScL, 2, 361-370 (2001)
Documento no patente 5: Structure, 13, 329-338 (2005)
Documento no patente 6: J. Mol. Biol., 341, 503-517 (2004)
Documento no patente 7: Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3809-3812 (2006).
Documento no patente 8: Curro Protein Pept. Sci., 2, 371-379 (2001)
Documento no patente 9: Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr, 63, 571-580 (2007)
Documento no patente 10: Mol. Pharmacol., 29, 288-292 (1986)
Documento no patente 11: Nucleosides Nucleotides & Nucleic acids, 20, 1691-1704 (2001)

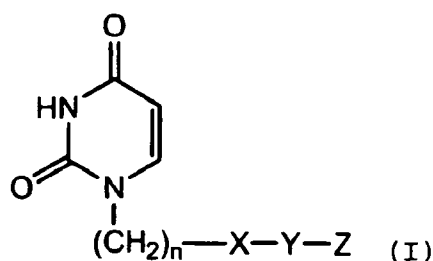
65

Sumario de la invención**Problemas que ha de resolver la invención**

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de uracilo o una sal del mismo, que tiene una potente actividad inhibidora de la dUTPasa humana y que es útil como, por ejemplo, fármaco antitumoral.

Medios para resolver los problemas

- 10 Los presentes inventores han realizado diligentes estudios para conseguir el objeto y, como resultado, han encontrado que un compuesto de uracilo que tiene una estructura de sulfonamida en la posición N-1 del anillo de uracilo o una sal del mismo, que tiene una potente actividad inhibidora de la dUTPasa humana y que es útil como, por ejemplo, fármaco antitumoral. La presente invención se ha conseguido sobre la base de este hallazgo.
- 15 La presente invención proporciona un compuesto de uracilo representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



- 20 en la que n representa un número entero de 1 a 3;

X representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo alquilenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático divalente que está opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido;

- 25 Y representa un enlace o un grupo alquilenilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno en un átomo de carbono; y Z representa $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{---R}^4$, en el que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo aralquilo que está opcionalmente sustituido, en el que cuando un grupo hidrocarburo aromático que constituye el grupo aralquilo es un grupo fenilo, el grupo fenilo puede formar un grupo hidrocarburo bicíclico condensado, junto con el sustituyente, o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado que está opcionalmente sustituido;
- 30 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R^4 representa un grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido.

- 35 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto uracilo representado por la fórmula (I) o la sal del mismo. La presente invención también proporciona un inhibidor de la dUTPasa humana que contiene el compuesto uracilo representado por la fórmula (I) o la sal del mismo.

- 40 La presente invención también proporciona el uso del compuesto uracilo representado por la fórmula (I) o la sal del mismo, para la producción de un inhibidor de la dUTPasa humana. La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad atribuida a la dUTPasa humana, incluyendo administrar el compuesto uracilo representado por la fórmula (I) o la sal del mismo a un paciente que lo necesite.

Efectos de la invención

El nuevo compuesto de uracilo de la presente invención o la sal del mismo tiene una potente actividad inhibidora de la dUTPasa humana y es útil como agente terapéutico para la enfermedad asociada con la dUTPasa, por ejemplo un fármaco antitumoral.

50

Descripción detallada de la invención

- Un nuevo compuesto de uracilo de la presente invención está representado por la fórmula general (I) y se caracteriza por tener una estructura de sulfonamida en la posición N-1 del anillo de uracilo. El documento W02005/065689 (documento patente 1) divulga un compuesto de uracilo que tiene un sustituyente tal como un grupo tritilo o trifenílsililo (representado por un grupo $\text{E}(\text{R}^6)(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ en el mismo) al final de un sustituyente en la posición N-1 del anillo uracilo. El compuesto de uracilo descrito en el mismo exhibe una actividad inhibidora de la dUTPasa y es útil como fármaco

antipalúdico. No obstante, este documento no divulga un compuesto que tiene un enlace sulfonamida portado por el computes de la presente invención.

5 El documento JP-A-2002-284686 desvela un compuesto de uracilo que tiene un enlace de sulfonamida *via* un residuo de ácido hidroxámico como sustituyente en la posición N-1 position del anillo uracilo. Específicamente, el compuesto de uracilo descrito en el mismo se diferencia del compuesto de la presente invención en que tiene un sustituyente, tal como un grupo de ácido hidrozámico en una cadena de alquileo enlazado a la posición N-1 del anillo de uracilo. Este documento describe el efecto inhibitorio de MMP del compuesto de uracilo pero no hace mención a la actividad inhibidora de dUTPasa.

10 Como se muestra en el Ejemplo de Ensayo que se describe más adelante, los compuestos descritos en los Ejemplos del documento WO2005/065689 (Documento de Patente 1) y del documento JP-A-2002-284686 difícilmente exhiben actividad inhibidora de dUTPasa humana.

15 En la presente especificación, un "grupo hidrocarburo aromático" es preferiblemente un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos fenilo y naftilo. Se prefiere más el grupo fenilo.

20 En la presente especificación, un "grupo hidrocarburo aromático divalente" es preferiblemente un grupo hidrocarburo aromático divalente que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos fenileno naftileno. Se prefiere más el grupo fenileno.

25 Un "grupo heterocíclico saturado o insaturado" es preferiblemente un grupo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene 1 ó 2 átomos seleccionados entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos del mismo incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazol, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalilo. De estos, se prefieren grupos heterocíclicos saturados o insaturados de 5 a 7 miembros que tienen 1 átomo de nitrógeno o azufre. Los grupos piperidinilo, tienilo y piridilo se prefieren más en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

35 Un "grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado" es preferiblemente un grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado monocíclico o bicíclico que tiene 1 ó 2 átomos seleccionados entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos del mismo incluyen grupos divalentes obtenidos a partir de grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolinilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazol, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalilo. De estos, se prefieren grupos heterocíclico divalentes saturado o insaturados de 5 a 7 miembros que tienen 1 átomo de nitrógeno o azufre. Los grupos divalentes obtenidos a partir de grupos piperidinilo, tienilo y piridilo se prefieren más en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

45 Un "grupo heterocíclico saturado" es preferiblemente un grupo heterocíclico monocíclico saturado que tiene 1 ó 2 átomos seleccionados entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos del mismo incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino y homopiperidinilo. De estos, se prefieren grupos heterocíclicos saturados de 5 a 7 miembros que tengan 1 átomo de nitrógeno. Los grupos piperidinilo y pirrolidinilo se prefieren más en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

50 Los ejemplos de un "grupo aralquilo " incluyen grupos alquilo sustituidos con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono e incluyen específicamente grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que están sustituidos con un grupo fenilo y grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono que están sustituidos con un grupo naftilo.

55 Los ejemplos de un grupo (sustituyente) mediante el que un grupo hidrocarburo aromático, el grupo heterocíclico saturado o insaturado, y el grupo aralquilo pueden estar sustituidos incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquil-alquilo, un grupo aralquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo alcoxi, un grupo halogenoalcoxi, un grupo cicloalcoxi, un grupo cicloalquil-alcoxi, un grupo aralquilo, un grupo alquilo, un grupo cicloalquil-alquilo, un grupo amina, un grupo mono o dialquilamino, un grupo cicloalquil-alquilamino, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo acilo, un grupo aciloxi, un grupo oxo, un grupo heterocíclico saturado o insaturado, un grupo hidrocarburo aromático y un grupo heterocíclico saturado. Cuando el sustituyente está presente, el número del mismo es típicamente de 1 a 3.

65 Los ejemplos del átomo de halógeno usado como sustituyente incluyen átomos de cloro, bromo, flúor y yodo. EL grupo alquilo o halogenoalquilo usado como sustituyente se refiere preferiblemente a grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o al grupo alquilo que está sustituido con el átomo de halógeno ilustrado

anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y trifluorometilo.

El grupo cicloalquilo usado como sustituyente es preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquil-alquilo usado como sustituyente es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

El grupo aralquilo usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y naftiletilo.

El grupo alqueno usado como sustituyente contiene un doble enlace carbono-carbono y se refiere preferiblemente a un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos vinilo, alilo, metilvinilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. El grupo alquino usado como sustituyente contiene un triple enlace carbono-carbono y se refiere preferiblemente a un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos etinilo y propargilo.

El grupo alcoxi o halogenoalcoxi usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o el grupo alcoxi que está sustituido con el átomo de halógeno ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1 -metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, 2-metil-butoxi, neopentiloxi, pentan-2-iloxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1 -difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, perfluoroetoxi, 3-fluoro-2-(fluorometil)-propoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi y 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propoxi.

El grupo cicloalcoxi usado como sustituyente es preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

El grupo cicloalquilalcoxi usado como sustituyente es preferiblemente un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi. El grupo aralquilo usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos benciloxi, feniletoxi, fenilpropoxi, naftilmetoxi y naftiletoxi. El grupo alquiltio usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo tio que tiene el grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metiltio, etiltio y n-propiltio. El grupo cicloalquil-alquiltio usado como sustituyente es preferiblemente un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilmetiltio, ciclopropiletiltio, ciclobutilmetiltio y ciclopentilmetiltio.

El grupo mono o dialquilamino usado como sustituyente se refiere a un grupo amino mono o disustituido con el grupo alquilo ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino y metiletilamino. El grupo cicloalquil-alquilamino usado como sustituyente se refiere a un grupo alquilo sustituido con el grupo cicloalquilo ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino y ciclopentilmetilamino. El grupo alquilcarbonilo usado como sustituyente es preferiblemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilcarbonilo y etilcarbonilo. El grupo alcóxicarbonilo usado como sustituyente es preferiblemente un grupo alcóxicarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *tert*-butoxycarbonilo. Los ejemplos del grupo acilo usado como sustituyente incluyen grupos acilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, formilo, acetilo, propionilo, n-butililo, isobutililo, valerilo, isovalerilo y pivaloilo, y un grupo benzoilo. Los ejemplos del grupo aciloxi usado como sustituyente incluyen grupos aciloxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, grupos acetoxi, propioniloxi, n-butililoxi, isobutililoxi, valeriloxi, isovaleriloxi y pivaloiloxi, y un grupo benzoiloxi.

El grupo heterocíclico saturado o insaturado usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo heterocíclico, monocíclico o bicíclico, saturado o insaturado que tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos seleccionados entre átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos del mismo incluyen grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametilenoimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilenodioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazol, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalilo.

El grupo hidrocarburo aromático usado como sustituyente se refiere preferiblemente a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos fenilo y naftilo. El grupo oxi heterocíclico saturado usado como sustituyente se refiere a un grupo oxi que tiene el grupo heterocíclico saturado ilustrado anteriormente. Los ejemplos del mismo incluyen grupos tetrahidrofuriloxi y tetrahidropiriloxi.

En la fórmula general (I), n representa un número entero de 1 a 3 y es preferiblemente 1 ó 3, más preferiblemente 1, en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

5 En la fórmula general (I), X representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático divalente que está opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido.

10 El enlace representado por X es preferiblemente un enlace simple. Los ejemplos del "grupo alqueniilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono" representado por X incluyen grupos vinileno, alileno, metilvinoleno, propeniilo, buteniilo, penteniilo y hexeniilo. Se prefieren los grupos alqueniilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere más el grupo vinileno.

15 Los ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático divalente" o el "grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado" en el "grupo hidrocarburo aromático divalente que está opcionalmente sustituido o el grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido" representados por X incluyen el grupo hidrocarburo aromático divalente ilustrado anteriormente y el grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado ilustrado anteriormente. Se prefieren particularmente los grupos fenileno, naftileno, tienileno, piperidinileno y piridileno.

20 Los ejemplos preferidos del resto X en términos de actividad inhibidora de dUTPasa incluyen un enlace simple, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo vinileno, un grupo fenileno, un grupo tienileno, un grupo piperidinileno y un grupo piridileno. En particular se prefieren, el enlace sencillo, el átomo de oxígeno y el grupo vinileno.

25 En la fórmula general (I), Y representa un enlace o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno en un átomo de carbono.

30 En este contexto, los ejemplos del "grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono" en el "grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno en un átomo de carbono" incluyen grupos metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, butileno, dimetiltrimetileno, dimiltetrametileno, etiltrimetileno y dietiltetrametileno. Se prefieren grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefieren más grupos alquilo lineales de que tienen de 1 a 4 átomos de carbono.

35 El "cicloalquilideno" en el "grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno en un átomo de carbono" es preferiblemente cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno y ciclohexilideno.

40 En la fórmula general (I), cuando X representa un enlace simple, el resto $(\text{CH}_2)_n\text{-X-Y}$ es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. El grupo es más preferiblemente un grupo trimetileno o pentametileno.

45 Los ejemplos preferibles del resto Y en términos de actividad inhibidora de dUTPasa incluyen un enlace simple, o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en un átomo de carbono (cuando X representa un enlace simple, el resto $(\text{CH}_2)_n\text{-X-Y}$ representa un grupo trimetileno o pentametileno). Se prefieren más los grupos etileno y trimetileno.

En la fórmula general (I), Z es $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^4$ y es preferiblemente $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$.

50 En el resto representado por Z, R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo o grupos aralquilo que están opcionalmente sustituidos, en los que cuando un grupo hidrocarburo aromático que constituye el grupo aralquilo es un grupo fenilo, el grupo fenilo puede formar un grupo hidrocarburo bicíclico condensado, junto con el sustituyente, o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado que está opcionalmente sustituido.

55 El "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" representado por R^1 y R^2 se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Se prefieren los grupos alquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono. Se prefiere más el grupo metilo.

60 El "grupo aralquilo" en el "grupo aralquilo que está opcionalmente sustituido" representado por R^1 y R^2 es preferiblemente un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono (cada uno del grupo alquilo y el grupo hidrocarburo aromático está opcionalmente sustituido). Los ejemplos del "grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono" incluyen grupos bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y naftiletilo. Se prefieren los grupos bencilo y feniletilo. Se prefiere más el grupo bencilo. Cuando un grupo hidrocarburo aromático que constituye el "grupo aralquilo"

65

es un grupo fenilo, el "grupo hidrocarburo bicíclico condensado" que puede formar el grupo fenilo, junto con el sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo bicíclico que contiene un anillo fenilo que tiene de 9 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 1,4-dihidronaftaleno, 1,2-dihidronaftaleno, indeno e indano. Se prefiere el grupo indano.

5 Cuando el grupo alquilo en el "grupo aralquilo" que constituye un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono (cada uno del grupo alquilo y el grupo hidrocarburo aromático está opcionalmente sustituido) tiene un sustituyente o sustituyentes, los ejemplos del sustituyente incluyen: un grupo hidroxilo; los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, n-butilo, isobutilo y n-pentilo; grupos cicloalquilo que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; grupos alquiltio que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metiltio, etiltio, n-propiltio e isopropiltio; e hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, fenilo) o grupos heterocíclicos insaturados (por ejemplo, tienilo) que están opcionalmente sustituidos, tales como un átomo de halógeno (por ejemplo, átomos de flúor, cloro y bromo), un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclopropilmetoxi. El grupo alquilo puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre estos sustituyentes.

20 Cuando dos o más de estos sustituyentes son respectivamente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno.

25 Cuando el grupo hidrocarburo aromático en el "grupo aralquilo" que constituye un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono (cada uno del grupo alquilo y el grupo hidrocarburo aromático está opcionalmente sustituido) tiene un sustituyente o sustituyentes, los ejemplos del sustituyente incluyen: átomos de halógeno, tales como átomos de flúor, cloro, bromo y yodo; grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo) que están opcionalmente sustituidos, tales como un átomo de halógeno; grupos alquinilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido; grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, grupos isobutoxi, 2-metilbutoxi, aliloxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi) que están opcionalmente sustituidos, tales como un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, átomos de flúor, cloro y bromo), un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo vinilo) y un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo etinilo) o una estructura de cicloalquilideno; grupos cicloalcoxi que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como grupos ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi; grupos cicloalquil-alcoxi que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como grupos ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi y ciclopentilmetoxi; grupos heterocíclicos saturados, tales como grupos tetrahidrofurano-3-iloxi y tetrahydro-2H-piran-4-iloxi; y grupos cicloalquil-alquiltio que tienen de 3 a 7 átomos de carbono, tales como grupos ciclopropilmetiltio y ciclobutilmetiltio. El grupo hidrocarburo aromático puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre estos sustituyentes.

40 En la fórmula general (I), los ejemplos del "grupos heterocíclico saturado" en el "grupo heterocíclico saturado que está opcionalmente sustituido" que R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen el grupo heterocíclico saturado ilustrado anteriormente. Se prefiere el grupo pirrolidinilo en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

45 En la fórmula general (I), los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico saturado que está opcional e independientemente sustituido" que R^1 y R^2 pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, incluyen el sustituyente ilustrado anteriormente. Se prefiere un grupo o grupos aralquilo que están sustituidos. Se prefiere más un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido.

50 El sustituyente o sustituyentes que puede tener el grupo aralquilo son preferiblemente un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido. El grupo aralquilo puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre estos sustituyentes.

55 Un grupo metileno en el grupo bencilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo y/o un grupo fenilo que puede tener una sustitución de flúor. De estos grupos bencilo, se prefiere un grupo bencilo que puede tener una sustitución de flúor en el anillo fenilo del mismo. El número de sustituyentes que puede tener el grupo heterocíclico saturado es preferiblemente 1.

60 Específicamente, los ejemplos preferidos del resto R^1 incluyen un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono en términos de actividad inhibidora de dUTPasa y se prefiere más el átomo de hidrógeno. Los ejemplos preferidos del resto R^2 incluyen un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido y un grupo feniletilo que está opcionalmente sustituido en términos de actividad inhibidora de dUTPasa y se prefiere más el grupo bencilo que está opcionalmente sustituido. Cuando un grupo metileno del grupo bencilo o un grupo etileno del grupo feniletilo tiene un sustituyente o sustituyentes, éste puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo

aromático que está opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido, en el que cuando dos o más de los sustituyentes son respectivamente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno. Cuando un grupo fenilo del grupo bencilo o feniletilo tiene un sustituyente o sustituyentes, éste puede tener de 1 a 2

5 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo etinilo, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alquilitio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y un grupo heterociclioxi saturado.

10 Como alternativa, R¹ y R² se toman preferiblemente junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido.

En el resto representado por Z, R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" incluyen el mismo grupo alquilo que se ha ilustrado para R¹ y R². De estos, se prefiere el átomo de hidrógeno en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

15 En el resto representado por Z, R⁴ representa un grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido.

20 Los ejemplos del "grupo hidrocarburo aromático" en el "grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido" representado por R⁴ incluyen el grupo hidrocarburo aromático representado anteriormente. Se prefieren los grupos fenilo y naftilo en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido" representado por R⁴ incluyen el "sustituyente" ilustrado anteriormente. Preferiblemente, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede estar sustituido con halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aciloxi o un grupo mono o dialquilamino. Preferiblemente, el grupo aciloxi es un grupo aciloxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono. De estos, los ejemplos preferidos del sustituyente incluyen específicamente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, un grupo nitro, un grupo metilo, un grupo propenilo, un grupo metoxi, un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo difluoroetoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo benzoíloxi, un grupo metoxicarbonilo y un grupo dimetilamino. El número de sustituyentes es de 0 a 2.

25 Los ejemplos del "grupo heterocíclico insaturado" en el "grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido" representado por R⁴ incluyen el grupo heterocíclico insaturado ilustrado anteriormente, y se prefiere el grupo tienilo en términos de actividad inhibidora de dUTPasa.

40 Los ejemplos del "sustituyente" en el "grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido" representado por R⁴ incluyen el sustituyente ilustrado anteriormente, se prefiere el átomo de halógeno y se prefiere más el átomo de cloro. Preferiblemente, el número de sustituyentes es de 0 a 2.

En la presente invención, preferiblemente, el compuesto de uracilo es un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (I), en el que n representa 1; X representa un enlace simple, un átomo de oxígeno o un grupo vinileno; Y representa un grupo etileno o trimetileno, con la condición de que cuando X representa un enlace simple, el resto (CH₂)_n-X-Y representa un grupo trimetileno o pentametileno; y Z representa -SO₂NR¹R², en el que R¹ representa un átomo de hidrógeno y R² representa un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido [cuando un grupo metileno del grupo bencilo tiene un sustituyente, éste puede tener 1 sustituyente seleccionado entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo fenilo, un grupo 3-ciclopropilmetoxifenilo y un grupo 4-fluorofenilo; cuando un grupo fenilo del grupo bencilo tiene un sustituyente o sustituyentes, éste puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etinilo, un grupo isobutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo aliloxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo tetrahydrofurano-3-iloxi y un grupo tetrahidropiran-4-iloxi].

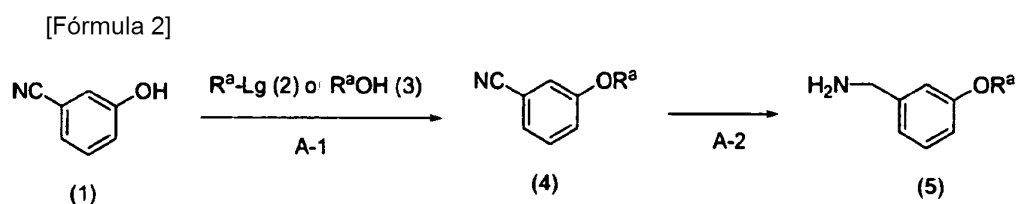
55 En la presente invención, los compuestos particularmente preferidos del compuesto de uracilo incluyen los siguientes compuestos:

- N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-tetrahydrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,

- N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- N-(3-(ciclopentiloxi)encil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 5 • (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 10 • (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 15 • (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-isobutoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 20 • (R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 25 • (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-fenilet)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-fenilet)propano-1-sulfonamida,
- 30 • (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(2-etilfenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(2-bromofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida y
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(o-tolilet)etil)propano-1-sulfonamida.

35 El compuesto de uracilo de la presente invención puede producirse de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción:

[Etapa A]



40 en la que R^a representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo etinilo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y un grupo heterocíclico saturado; y Lg representa un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo o un grupo trifluorometanosulfonilo.

[A-1]

50 (a) En esta etapa, pueden hacerse reaccionar 3-cianofenol (1) fácilmente disponible y haluro de alquilo, mesilato de alquilo, tosilato de alquilo o trifluorometanosulfonato de alquilo representados por la fórmula general (2), en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula general (4).

55 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano (en lo sucesivo, denominado THF), dioxano, acetona, dimetoxietano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo, denominado DMF), N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo, denominada DMA) y dimetilsulfóxido (en lo sucesivo, denominado DMSO). Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF. Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico; y

aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina. Preferiblemente, la base es carbonato potásico. El número de equivalentes de la misma es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes.

El número de equivalentes del compuesto de la fórmula general (2) es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, preferiblemente de 50 a 130 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1,0 a 12 horas.

(b) En esta etapa, pueden condensarse 3-cianofenol (1) fácilmente disponible y un alcohol representado por la fórmula general (3) mediante reacción de Mitsunobu para producir los compuestos representados por la fórmula general (4).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano (en lo sucesivo, denominado DCE), benceno, xileno, tolueno, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, éter dietílico, THF, dioxano, acetona, dimetoxietano, acetonitrilo y DMF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

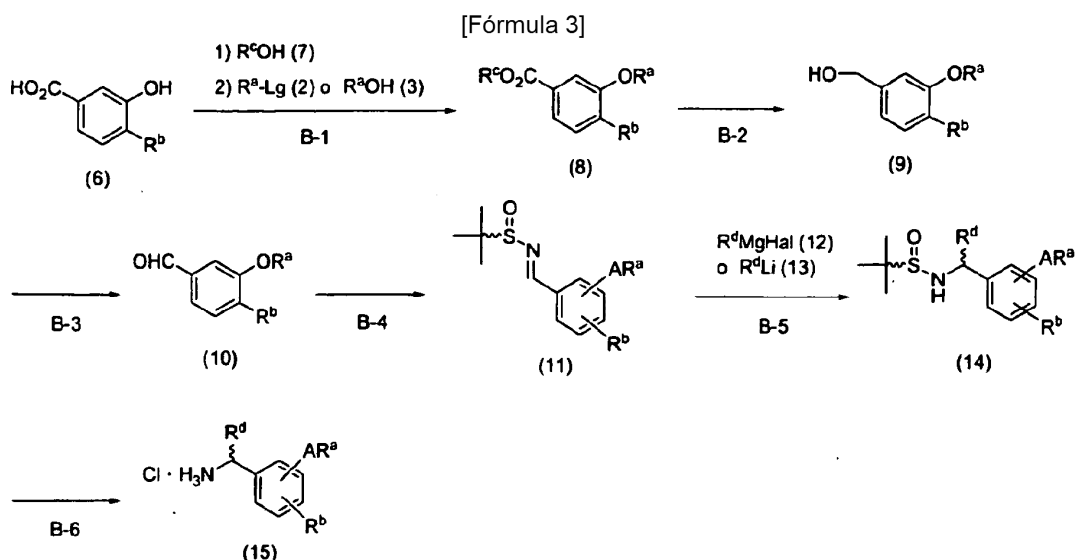
Cualquier reactivo que pueda usarse en la reacción de Mitsunobu puede usarse en esta reacción sin limitaciones. Los ejemplos del mismo incluyen combinaciones de azodicarboxilato di-alquilo inferior (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo, denominado DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (en lo sucesivo, denominado DIAD) o un compuesto azo (por ejemplo, azodicarbonilo, tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) con triarilfosfina (por ejemplo, trifenilfosfina) o tri-alquilfosfina inferior (por ejemplo, tri-n-butilfosfina). Preferiblemente, el reactivo es una combinación de DEAD con trifenilfosfina. Los números de equivalentes del alcohol de fórmula general (3), el azodicarboxilato de di-alquilo inferior o compuesto azo, y la triarilfosfina o tri-alquilfosfina inferior son respectivamente, de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 120 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas.

[A-2]

En esta etapa, el compuesto ciano representado por la fórmula general (4) puede hacerse reaccionar con un agente de reducción conocido generalmente para producir un compuesto representado por la fórmula general (5). Un disolvente de reacción es diferente dependiendo del tipo de reacción de reducción. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *tert*-butil alcohol, dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

Los ejemplos del agente de reducción incluyen hidruro de litio y aluminio (en lo sucesivo, denominado LAH), hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y trietoxialuminio, hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de aluminio con cloruro de magnesio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio, hidruro de sodio y bis(2-imetoxietoxi)aluminio y catalizadores usados para hidrogenación, tales como, paladio/carbono, hidróxido de paladio y platino. Preferiblemente, el agente de reducción es LAH. El número de equivalentes del mismo es de 0,5 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas.

[Etapa B]



en la que R^a y Lg son como se han definido anteriormente; A representa un átomo de hidrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un enlace; R^b representa a hidrógeno o un átomo de halógeno; R^c representa a grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes; R^d representa a

grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes; y Hal representa un átomo de halógeno.

5 [B-1]

En esta etapa, el grupo carboxi de un compuesto (6) fácilmente disponible se esterifica con un compuesto alcohol (7) por un método conocido habitualmente y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [A-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (8).

10

[B-2]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (8) puede hacerse reaccionar con un agente de reducción conocido habitualmente para producir un compuesto representado por la fórmula general (9).

15 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, THF y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

Los ejemplos del agente de reducción usado incluyen LAH, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y trietoxialuminio, hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de aluminio con cloruro de magnesio, hidruro de sodio y aluminio, hidruro de sodio y trietoxialuminio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, hidruro de di-isobutilaluminio (en lo sucesivo, denominado DIBAL) y borohidruro de litio. Preferiblemente, el agente de reducción es borohidruro de litio. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 al punto de ebullición del disolvente, preferiblemente el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

25

[B-3]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (9) puede hacerse reaccionar con un agente de oxidación conocido habitualmente para producir un compuesto de aldehído representado por la fórmula general (10).

30 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, clorobenceno, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente de reacción es diclorometano.

Los ejemplos del agente de oxidación incluyen: un reactivo complejo de anhídrido crómico, piridina e anhídrido acético; agentes de oxidación basados en cromo, tales como clorocromato de piridinio y dicromato de piridinio; agentes de oxidación de yodo hipervalente, tales como un reactivo de Dess-Martin; agentes de oxidación basados en DMSO, tales como DMSO usados junto con anhídrido acético, cloruro de oxalilo, dicitclohexilcarbodiimida (en lo sucesivo, denominada DCC) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo, denominado EDC-HC1); óxido de manganeso (IV); y radicales de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo. Preferiblemente, el agente de oxidación es óxido de manganeso (IV). El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 30 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 20 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 150 °C, preferiblemente de 0 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

40

Cuando R^b es un átomo de hidrógeno, puede hacerse reaccionar 3-hidroxibenzaldehído fácilmente disponible como material de partida de la misma manera que en la etapa [A-1] para producir el compuesto representado por la fórmula general (10). Adicionalmente, además, el compuesto de nitrilo representado por la fórmula general (4) puede reducirse por una reacción de reducción conocida habitualmente, por ejemplo, un método de reducción de DIBAL, para producir el compuesto representado por la fórmula general (10).

45

[B-4]

50 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (10) o un aldehído fácilmente disponible, puede hacerse reaccionar con 2-metil-2-propanosulfonamida fácilmente disponible, en condiciones ácidas, para producir un compuesto representado por la fórmula general (11).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, THF, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente de reacción es tolueno.

55

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico y ácido de Lewis (por ejemplo, tetraisopropóxido de titanio y tetraetóxido de titanio). Preferiblemente, el ácido es tetraisopropóxido de titanio. Los números de equivalentes de la 2-metil-2-propanosulfonamida y el tetraisopropóxido de titanio son respectivamente de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, preferiblemente de 50 a 120 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 6,0 horas.

60

[B-5]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (11) puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard (12) representado por R^dMgHal o un reactivo de litio orgánico (13) representado por R^dLi para producir un compuesto representado por la fórmula general (14) diastereoselectivamente.

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen éter dietílico, éter diisopropílico, *tert*-butil metil éter, ciclopentil metil éter, THF, dimetoxietano, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. El equivalente del reactivo de Grignard o reactivo de litio orgánico de 0,8 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 10 equivalentes. La temperatura de reacción es de -100 a 100 °C, preferiblemente de -78 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

[B-6]

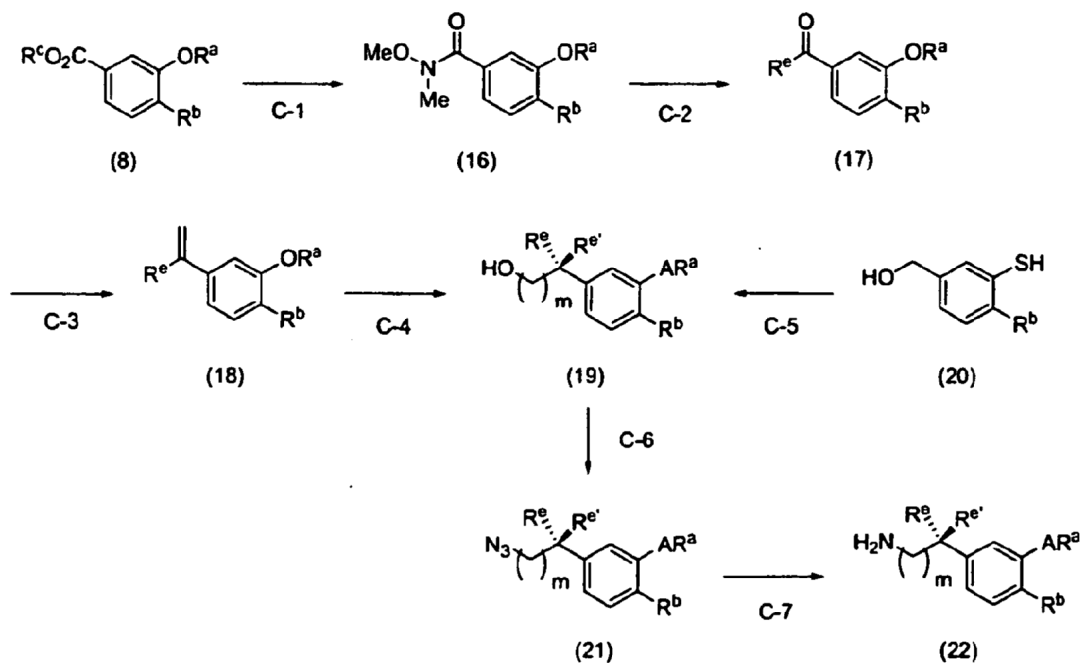
En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (14) puede tratarse con un ácido para producir un compuesto representado por la fórmula general (15).

Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen: alcoholes, tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol y 2-butanol; dioxano; y acetato de etilo. Preferiblemente, el disolvente es metanol.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico. El número de equivalentes del mismo es de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,01 a 24 horas, preferiblemente de 0,1 a 1,0 horas.

25 [Etapa C]

[Fórmula 4]



en la que R^a , R^b y R^c son como se han definido anteriormente; R^e y $R^{e'}$ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes; A representa un átomo de oxígeno o azufre; y m representa un número entero de de 0 a 1.

35 [C-1]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (8) puede hidrolizarse por un método general y después condensarse con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula general (16).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo y THF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF.

Los ejemplos de un agente de condensación incluyen DCC, EDC-HCl y 1-hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo, denominado HOBt). Preferiblemente, el agente de condensación es una combinación de EDC-HCl con HOBt. Los números de equivalentes de los mismos son respectivamente de 0,8 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes. El número de equivalentes del clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina de de 0,8 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes.

Los ejemplos de la base incluyen aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina. Preferiblemente, la base es trietilamina. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 10 a 40 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 4,0 horas.

[C-2]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (16) puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard representado por R^eMgHal para producir un compuesto representado por la fórmula general (17).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen tolueno, THF, diclorometano y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

El número de equivalentes del reactivo de Grignard es de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 3,0 a 4,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -80 a 50 °C, preferiblemente de -78 a 30 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 12 horas, preferiblemente de 1,0 a 6,0 horas.

[C-3]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (17) puede hacerse reaccionar con bromuro de metiltrifenilfosfonio en condiciones básicas para producir un compuesto representado por la fórmula general (18).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo y THF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF. Los ejemplos de una base incluyen sal sódica de bis(trimetilsilil)amida (en lo sucesivo, denominada NaHMDS), n-butillitio, sec-butillitio y una sal de hidruro metálico (por ejemplo, hidruro sódico e hidruro potásico). Preferiblemente, la base es NaHMDS. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 2,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes. El número de equivalentes del bromuro de metiltrifenilfosfonio de de 0,9 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes. La temperatura de reacción es de -100 a 100 °C, preferiblemente de -78 a 40 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1,0 a 5,0 horas.

[C-4]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (18) puede hacerse reaccionar con AD-mix o tetróxido de osmio para producir un compuesto representado por la fórmula general (19).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo, THF, agua y alquil alcohol. Preferiblemente, el disolvente de reacción es una solución de *tert*-butanol/agua (1/1). La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 10 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1,0 a 5,0 horas.

El compuesto representado por la fórmula general (19) también puede producirse a partir del compuesto representado por la fórmula general (10) de la misma manera que en la etapa [B-5].

[C-5]

En esta etapa, el 3-(mercaptofenil)metanol (20) obtenido de acuerdo con un método que se describe, por ejemplo, en el documento (Chemistry Express, 7, 865-868 (1992)), da como resultado el compuesto representado por la fórmula general (19) de la misma manera que en la etapa [A-1].

[C-6]

(a) m = O y cualquiera de R^e o R^{e1} = átomo de hidrógeno

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (19) puede hacerse reaccionar con un reactivo de azidación general para producir un compuesto representado por la fórmula general (21).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

Los ejemplos de una base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (en lo sucesivo, denominado DBU), N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina.

Preferiblemente, la base es DBU. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes.

Los ejemplos del reactivo de azidación incluyen difenilfosforilazida, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina y azida sódica, bis(2,4-diclorofenil)clorofosfato y azida sódica. Preferiblemente, el reactivo de azidación es difenilfosforilazida.

5 El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes. La temperatura reacción es de 0 a 120 °C, preferiblemente de 20 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

(b) $m = 1$ y R^{er} = grupo hidroxilo

10 En esta etapa, el grupo hidroxilo primario del compuesto representado por la fórmula general (19) se someta a metanosulfonilación por un método general, y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con un reactivo de azidación para producir un compuesto representado por la fórmula general (21).

En la reacción de azidación, puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción.

15 Los ejemplos del mismo incluyen dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF, dioxano y DMF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF.

Los ejemplos del reactivo de azidación usado incluyen azida sódica y azida de litio. Preferiblemente, el reactivo de azidación es azida sódica. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura reacción es de 0 a 150 °C, preferiblemente de 20 a 120 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto representado por la fórmula general (21) en la que $m = 1$ y R^{er} = un grupo hidroxilo, su grupo hidroxilo terciario puede protegerse adicionalmente con un grupo trimetilsililo, en presencia de una base por un método general.

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente de

25 reacción es diclorometano. Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, DBU, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina. Preferiblemente, la base es lutidina. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. Los ejemplos de un reactivo de trimetilsililación

30 incluyen trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida y trimetilsililimidazol. Preferiblemente, el reactivo de trimetilsililación es trifluorometanosulfonato de trimetilsililo. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 120 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

35 [C-7]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (21) puede reducirse con un hidruro metálico para producir un compuesto representado por la fórmula general (22).

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.

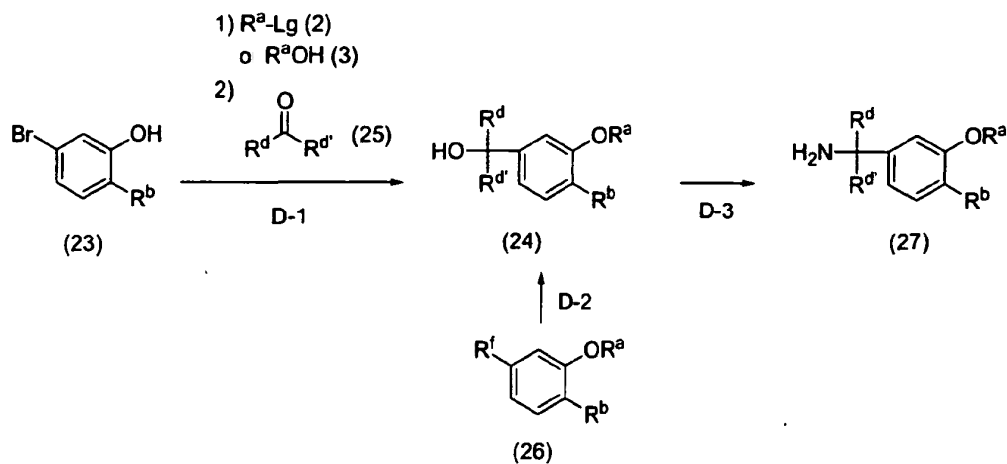
40 Los ejemplos del hidruro metálico incluyen LAH, hidruro de litio y dietoxialuminio, hidruro de litio y trietoxialuminio, hidruro de litio y tri-terc-butoxialuminio, hidruro de magnesio y aluminio, hidruro de aluminio con cloruro de magnesio, hidruro de sodio y aluminio e hidruro de sodio y trietoxialuminio. Preferiblemente, el hidruro metálico es LAH. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 6,0 horas.

45 El compuesto representado por la fórmula general (21) también puede reducirse por un método general para hidrogenación o reacción de Staudinger (Helv. Chim. Acta, 2, 635 (1919)) para producir el compuesto representado por la fórmula general (22).

50

[Etapa D]

[Fórmula 5]



- 5 en la que R^a , R^b , R^d y Lg son como se han definido anteriormente; $R^{d'}$ es igual que, o diferente a R^d y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilalquilitio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes; y R^f representa un grupo de retirada de electrones, tal como un grupo formilo, acilo o éster.

10

[D-1]

En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula general (23) se alquila de la misma manera que en la etapa [A-1] y después se hace reaccionar por un método general, por ejemplo, con limaduras de magnesio, para preparar un reactivo de Grignard, que después puede hacerse reaccionar con una cetona o un aldehído conocidos (representados por la fórmula general (25)) para producir un compuesto representado por la fórmula general (24).

15

Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF y dioxano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF. El número de equivalentes del compuesto representado por la fórmula general (25) es de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -78 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 6,0 horas.

20

[D-2]

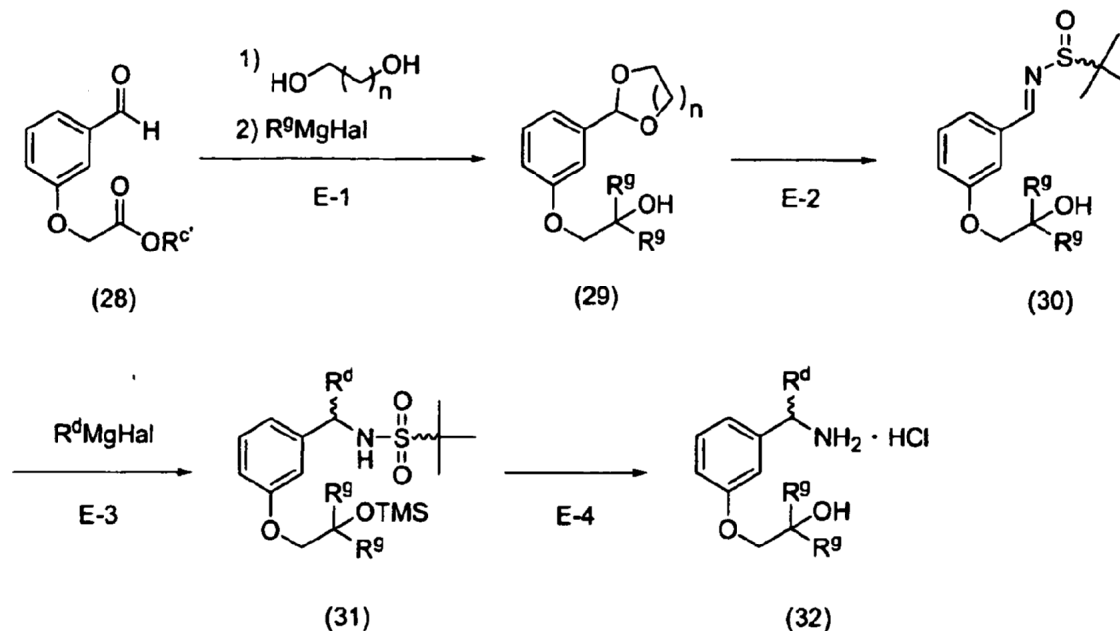
- 25 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (26) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [B-5] para producir el compuesto representado por la fórmula general (24).

[D-3]

- 30 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (24) puede azidarse de la misma manera que en las etapas [C-6] y [C-7] para producir un compuesto de amina representado por la fórmula general (27).

[Etapa E]

[Fórmula 6]



- 5 en la que R^c y R^9 representan un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes; R^d y Hal son como se han definido anteriormente; y n representa 1 ó 2.

[E-1]

- 10 En esta etapa, un compuesto de aldehído fácilmente disponible representado por la fórmula general (28) puede protegerse de acetal con, por ejemplo, diol, por un método general y después se hace reaccionar con un reactivo de Grignard de la misma manera que en la etapa [B-5] para producir un compuesto representado por la fórmula general (29).

15 [E-2]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (29) se desprotege por un método general para obtener un compuesto de aldehído, que después puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [B-4] para producir un compuesto representado por la fórmula general (30).

20

[E-3]

En esta etapa, el grupo hidroxilo terciario del compuesto representado por la fórmula general (30) se protege con, por ejemplo, un agente de sililación, y después el resto R^d puede introducirse en el compuesto resultante de la misma manera que en la etapa [B-5] para producir un compuesto representado por la fórmula general (31).

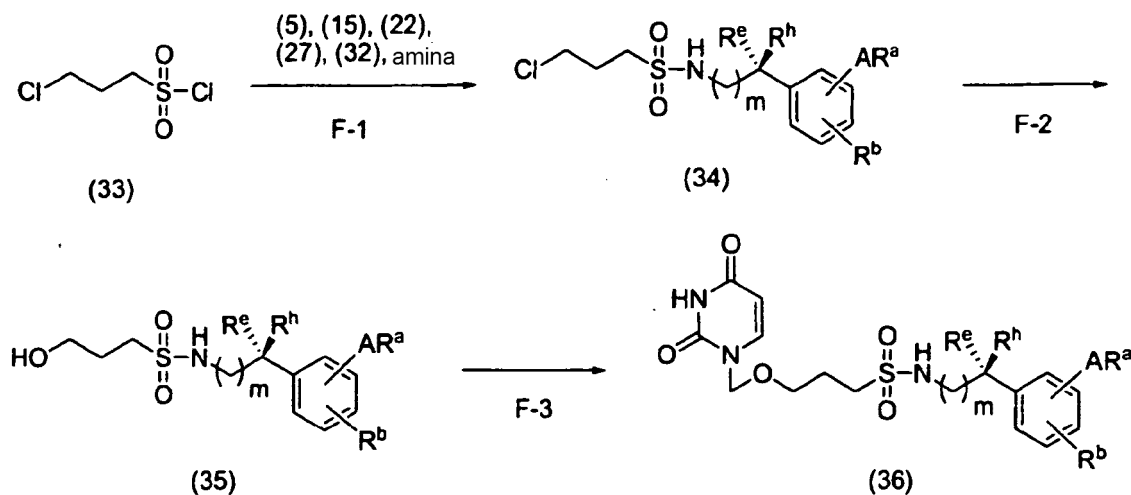
25

[E-4]

- 30 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (31) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [B-6] para producir un compuesto representado por la fórmula general (32).

[Etapa F]

[Fórmula 7]



- 5 en la que R^a , R^b , R^e , A y m son como se han definido anteriormente; y R^h representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo trialquilsililoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático que puede tener uno o más sustituyentes, o un grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes, con la condición de que cuando R^e y R^h sean ambos un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo puedan formar juntos una estructura de cicloalquilideno.

[F-1]

- 15 En esta etapa, un compuesto (33) fácilmente disponible puede hacerse reaccionar con cualquier amina representada por las fórmulas generales (5), (15), (22), (27) y (32) o una amina fácilmente disponible, en presencia de una base para producir un compuesto representado por la fórmula general (34). Cuando R^h es un grupo hidroxilo, éste puede protegerse con, por ejemplo, un agente de sililación de la misma manera que en la etapa [E-3].
 20 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen acetona, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DMF, DMA y acetonitrilo. Preferiblemente, el disolvente de reacción es diclorometano.
 Los ejemplos de la base incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico y carbonato potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina y colidina. Preferiblemente, la base es trietilamina. El número de equivalentes de la base y la amina son preferiblemente de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,7 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas.

[F-2]

- 30 En esta etapa, el compuesto de cloro representado por la fórmula general (34) puede acetoxilarse a través de reacción con un reactivo de acetoxilación por un método general y después desacetilarse por un método general para producir un compuesto de alcohol representado por la fórmula general (35).

[F-3]

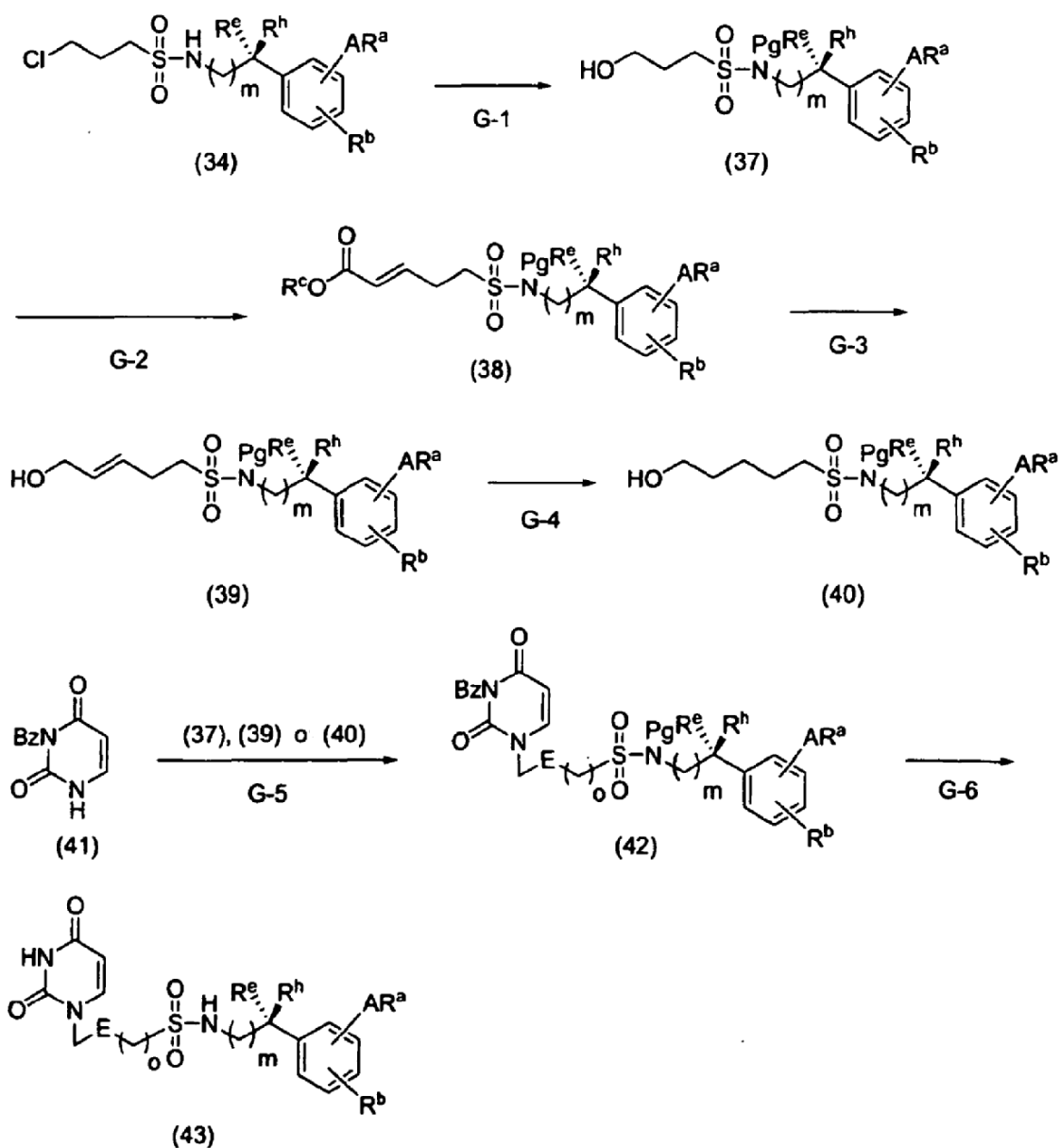
- 35 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (35) puede metoxilarse (inducido por MOM) por un método general, tratarse posteriormente con un ácido de Lewis y después hacerse reaccionar con 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) en presencia de yodo, para producir un compuesto representado por la fórmula general (36).
 40 Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente que no afecte a la reacción en el tratamiento con ácido de Lewis. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente es diclorometano. Los ejemplos del ácido de Lewis incluyen tricloruro de boro (en lo sucesivo, denominado BCl_3), trifluoruro de boro y tribromuro de boro. Preferiblemente, el ácido de Lewis es BCl_3 . El número de equivalentes del mismo es de 0,01 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,2 a 0,5 equivalentes. La

temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 5,0 horas.

Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente que no afecte a la reacción en la reacción con 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, DCE, tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente es DCE o tolueno. El número de equivalentes de la 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina es de 0,8 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,9 a 5,0 equivalentes. El número de equivalentes del yodo es de 0,001 a 1,0 equivalentes, preferiblemente de 0,05 a 0,5 equivalentes. La temperatura de reacción es de 20 a 150 °C, preferiblemente de 50 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 120 horas, preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

[Etapa G]

[Fórmula 8]



15 en la que R^a , R^b , R^c , R^e , R^h , A y m son como se han definido anteriormente; Pg representa a grupo protector para el átomo de nitrógeno en el grupo sulfonamida; E representa un enlace o un grupo vinileno, con la condición de que cuando E representa un enlace, el resto $CH_2-E-(CH_2)_n$ represente un grupo n-propileno o n-pentileno; o represente un número entero de 1 a 3; y Bz representa un grupo benzilo.

[G-1]

5 En esta etapa, el átomo de nitrógeno en el grupo sulfonamida del compuesto representado por la fórmula general (34) se protege con un grupo protector, por ejemplo, un grupo metoximetilo o *terc*-butoxicarbonilo, por un método general, y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [F-2] para producir un compuesto representado por la fórmula general (37).

[G-2]

10 En esta etapa, el compuesto de alcohol representado por la fórmula general (37) puede convertirse en un compuesto de aldehído de la misma manera que en la etapa [B-3] y después hacerse reaccionar con un reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons para producir un compuesto representado por la fórmula general (38).
 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen benceno, tolueno, éter dietílico, éter diisopropílico, THF, dimetil éter de dietilenglicol, dimetoxietano y DMSO.
 15 Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF.
 El reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons se prepara tratando fosfonoacetato de trietilo con una base, por ejemplo, hidruro sódico, amida sódica, diisopropilamida de litio o metóxido sódico. El número de equivalentes de la base es de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 70 °C. El tiempo de reacción es de 0,05 a 12 horas, preferiblemente de 0,1 a 2,0 horas.
 20 El número de equivalentes del reactivo de Horner-Wadsworth-Emmons es de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,3 a 5,0 equivalentes. La temperatura reacción es de 0 a 150 °C, preferiblemente de 10 a 100 °C. El tiempo de reacción es de 0,05 a 12 horas, preferiblemente de 0,1 a 4,0 horas.

[G-3]

25 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (38) puede hacerse reaccionar por un método general de reducción, preferiblemente un método de reducción de DIBAL, para producir un compuesto representado por la fórmula general (39).

30 [G-4]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (39) puede hacerse reaccionar por un método general para hidrogenación para producir un compuesto representado por la fórmula general (40).
 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen metanol, etanol, 1 -propanol, 2-propanol, *terc*-butil alcohol, dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF, dioxano, acetato de etilo y acetato de butilo. Preferiblemente, el disolvente de reacción es metanol o acetato de etilo. Los ejemplos de un catalizador incluyen paladio del 5 al 10%/carbono, hidróxido de paladio, platino, níquel Raney, óxido de platino y rodio-óxido de aluminio. Preferiblemente, el catalizador es paladio del 5 al 10%/carbono. El número de equivalentes del mismo es de 0,001 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,01 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas.

[G-5]

45 En esta etapa, la 3-benzoilpirimidin-2,4(1 H,3H)-diona (41) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y cualquier compuesto de alcohol representado por las fórmulas generales (37), (39) y (40) puede tratarse con una reacción de Mitsunobu de la misma manera que en la etapa [A-1] (b) para producir un compuesto representado por la fórmula general (42).

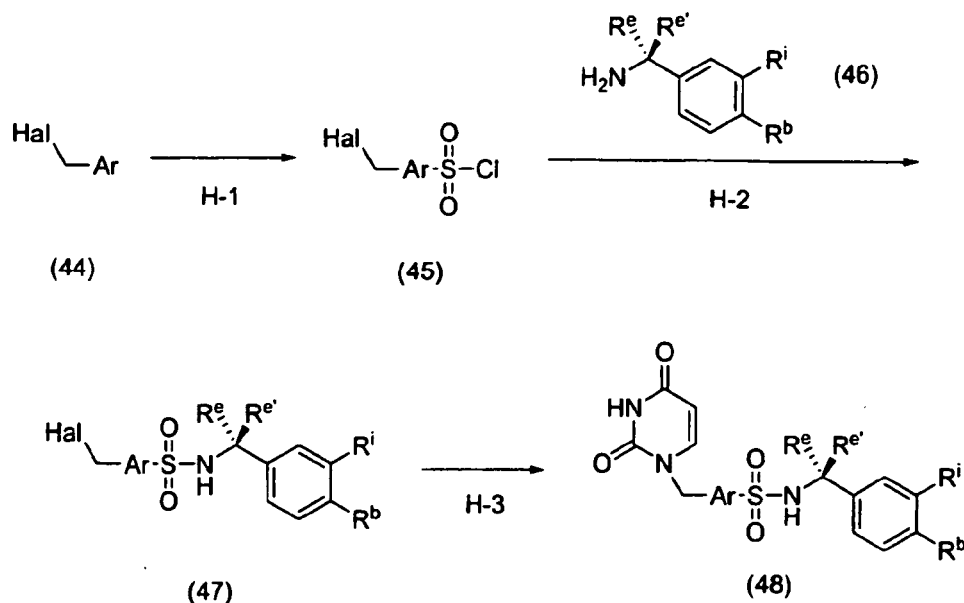
50 [G-6]

En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula general (42) puede desbenzoilarse y desprotegerse de Pg por un método de desprotección general para producir un compuesto representado por la fórmula general (43).

55

[Etapa H]

[Fórmula 9]



- 5 en la que Hal, R^b, R^e y R^{e'} son como se han definido anteriormente; Rⁱ representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterocicliloxi saturado y un grupo cicloalquilalquilitio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; y Ar representa un grupo hidrocarburo aromático o un grupo heterocíclico insaturado.

10

[H-1]

En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula general (44) puede hacerse reaccionar con un reactivo de clorosulfonilación general para producir un compuesto representado por la fórmula general (45).

- 15 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono. Preferiblemente, el disolvente de reacción es diclorometano. Los ejemplos del reactivo de clorosulfonilación incluyen ácido clorosulfónico, cloruro de sulfurilo, una combinación de ácido clorosulfónico con pentacloruro de fósforo u oxiclorigenato de fósforo, y una combinación de cloruro de sulfurilo con DMF. Preferiblemente, el reactivo de clorosulfonilación es una combinación de ácido clorosulfónico con pentacloruro de fósforo. Los números de equivalentes de los mismos son respectivamente de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -20 a 100 °C, preferiblemente de 0 a 80 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 5,0 horas.

20

[H-2]

25

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (45) y un compuesto de amina representado por la fórmula general (46) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (47).

30

[H-3]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (47) y 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) pueden hacerse reaccionar en presencia de yodo y, si fuera necesario, en presencia de yoduro de tetra-n-butilamonio para producir un compuesto representado por la fórmula general (48).

35

Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen DCE, THF, dioxano, acetonitrilo y tolueno. Preferiblemente, el disolvente es DCE o tolueno.

El número de equivalentes de la 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina es de 0,5 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes. El número de equivalentes del yodo y el yoduro de tetra-n-butilamonio son respectivamente de 0,01 a 1,0 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 0,5 equivalentes.

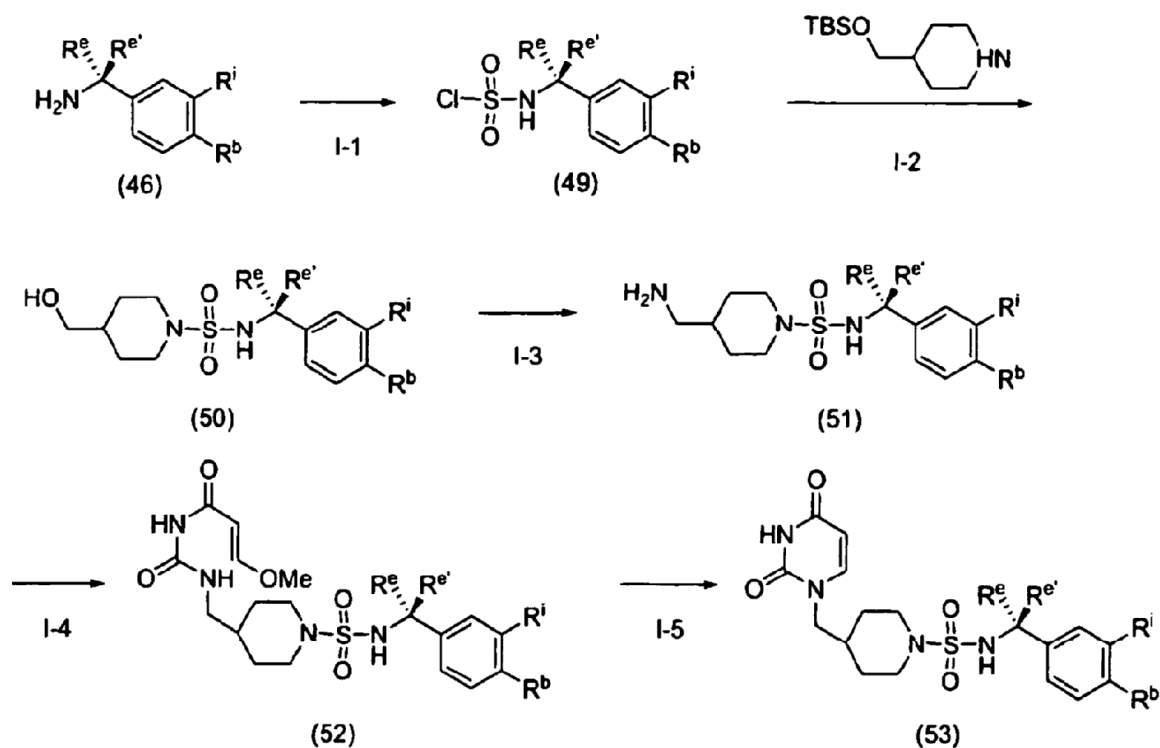
40

La temperatura de reacción es de 10 a 100 °C, preferiblemente de 70 a 95 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 120 horas, preferiblemente de 0,5 a 100 horas.

[Etapa I]

5

[Fórmula 10]



10 en la que R^b , R^e , y $R^{e'}$ son como se han definido anteriormente; R^i representa cualquiera de un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo heterociciloxi saturado y un grupo cicloalquilalquitio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; y TBS representa un grupo *tert*-butildimetilsililo.

[I-1]

15

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (46) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [H-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (49).

[I-2]

20

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (49) y 4-((*tert*-butildimetilsililo)metil) piperidina obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Org. Chem., 71, 9045-9050 (2006)) pueden hacerse reaccionar y después, el grupo TBS se desprotege por un método general para producir un compuesto representado por la fórmula general (50).

25

[I-3]

30

En esta etapa, el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (50) se metanosulfonila, y después se azida y se reduce para producir un compuesto representado por la fórmula general (51) de la misma manera que en la etapas [C-6] y [C-7].

[I-4]

35

En esta etapa, el compuesto de amina representado por la fórmula general (51) puede hacerse reaccionar con isocianato de 3-metoxi-2-propenoilo obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic

Chem., 36,293 (1999)) en presencia de un tamiz molecular 4A (en lo sucesivo, denominado MS 4A) para producir un compuesto representado por la fórmula general (52).

Los ejemplos de un disolvente de reacción usado incluyen dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol, éter diisopropílico, éter dietílico, THF, dioxano y DMF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF y tolueno. El número de equivalentes del isocianato de 3-metoxi-2-propenoilo es de 0,5 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de -80 a 100 °C, preferiblemente de -50 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,2 a 16 horas.

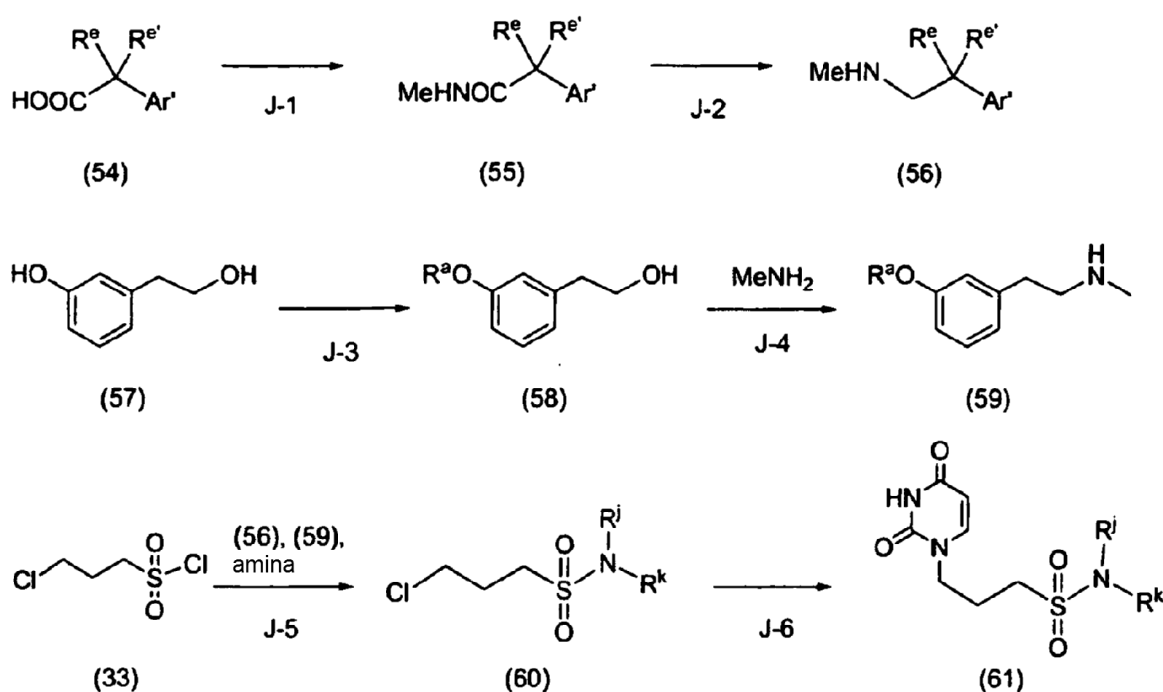
[I-5]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (52) puede hacerse reaccionar con un ácido general para producir un compuesto representado por la fórmula general (53).

Los ejemplos de un disolvente de reacción usado incluyen agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, *tert*-butil alcohol, dioxano, THF, acetato de etilo y acetato de butilo. Preferiblemente, el disolvente de reacción es etanol o dioxano. Los ejemplos del ácido incluyen: ácido de Broensted, tal como ácidos inorgánicos, incluyendo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico; ácido de Lewis, tal como BCl₃, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; y resinas ácidas de intercambio iónico. Preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. El número de equivalentes del mismo es de 0,5 a 100 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 50 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 120 °C, preferiblemente de 10 a 80 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 5,0 horas, preferiblemente de 0,2 a 2,5 horas.

[Etapa J]

[Fórmula 11]



en la que R^a, R^e, y R^{e'} son como se han definido anteriormente, con la condición de que cuando R^e y R^{e'} sean ambos un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo puedan formar juntos una estructura de cicloalquilideno; R^j representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y R^k representa a grupo feniletilo que puede tener uno o más sustituyentes (cuando un grupo etileno del grupo feniletilo tiene un sustituyente o sustituyentes, éste puede tener 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, en el que cuando dos o más de los sustituyentes son respectivamente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno; cuando un grupo fenilo del grupo feniletilo tiene un sustituyente o sustituyentes, éste

5 puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono) o R^l y R^k se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más sustituyentes; y Ar' representa un grupo hidrocarburo aromático que puede tener uno o más sustituyentes o un grupo heterocíclico insaturado que puede tener uno o más sustituyentes.

[J-1]

10 En esta etapa, un compuesto (54) fácilmente disponible y una amina, por ejemplo, metilamina, pueden condensarse para producir un compuesto representado por la fórmula general (55).
Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen DMF, tolueno, diclorometano, acetonitrilo y THF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF.
15 Los ejemplos de un agente de condensación incluyen DCC, EDC-HCl y HOBt. Preferiblemente, el agente de condensación es una combinación de EDC-HCl con HOBt. Los números de equivalentes del EDC-HCl y el son ambos de 0,5 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,8 equivalentes. La temperatura reacción es 0 a 100 °C, preferiblemente de 10 a 40 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1,0 a 5,0 horas.

[J-2]

20 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (55) puede reducirse con LAH para producir un compuesto representado por la fórmula general (56).
Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen THF, dioxano, dialquil éter, tolueno y diclorometano. Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF. El
25 número de equivalentes del LAH es de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 5,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 0 a 100 °C, preferiblemente de 20 a 90 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1,0 a 24 horas.

[J-3]

30 En esta etapa, el 3-hidroxifenetil alcohol (57) fácilmente disponible puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [A-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (58).

[J-4]

35 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (58) puede metanosulfonilarse de la misma manera que en la etapa [C-6] (b) y después hacerse reaccionar con metilamina en un tubo cerrado herméticamente para sintetizar un compuesto representado por la fórmula general (59).
Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente que no afecte a la reacción en la reacción con metilamina. Los
40 ejemplos del mismo incluyen THF, dioxano, dialquil éter, tolueno y diclorometano. Preferiblemente, el disolvente es THF. El número de equivalentes del metilamina es de 0,1 a 10000 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1000 equivalentes. La temperatura de reacción es de -90 a 200 °C, preferiblemente de 30 a 90 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 2,0 a 10 horas.

[J-5]

45 En esta etapa, la amina representada por la fórmula general (56) o (59), o una amina fácilmente disponible (por ejemplo, cuando la amina es (R)-bis(4-fluorofenil)(pirrolidin-2-il)metanol, ésta puede sintetizarse de acuerdo con un método descrito en Tetrahedron Asymmetry, 14, 95-100 (2003)) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (33) fácilmente
50 disponible pueden hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (60).

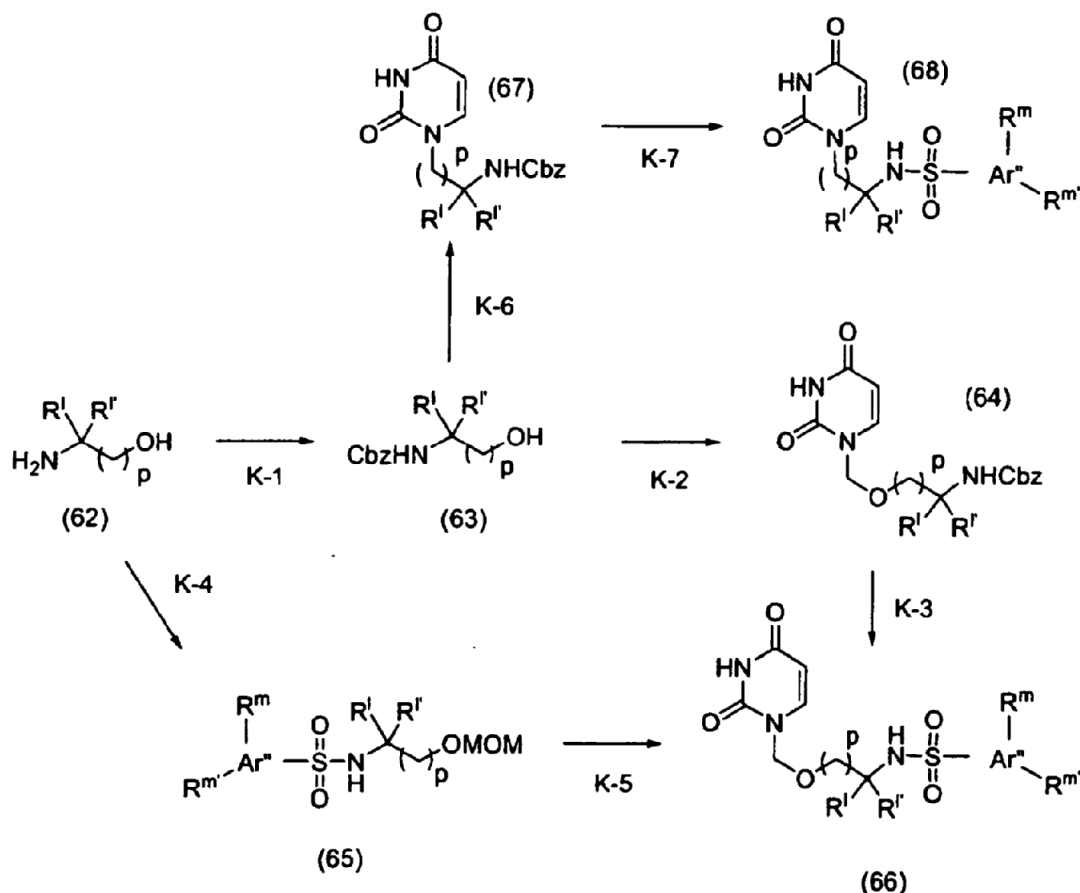
[J-6]

55 En esta etapa, el compuesto de cloro representado por la fórmula general (60) puede sustituirse con bromo a través de reacción con una sal bromuro, preferiblemente bromuro de litio, por un método general y después, hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [H-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (61).

60 Cuando un grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (61) se desprotege, éste puede desprotegerse por un método general.

[Etapa K]

[Fórmula 12]



5 en la que R^1 y $\text{R}^{1'}$ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o los átomos de carbono de estos grupos alquilo de R^1 y $\text{R}^{1'}$ pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno; R^m y $\text{R}^{m'}$ son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo alcoxi lineal o ramificado que
 10 tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener uno o más sustituyentes, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo benzoíloxi, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo dimetilamino, un grupo 1-alquenilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo carboxilo; Ar^m es igual que Ar^m ; p representa un número entero de 2 a 3; Cbz representa un grupo benciloxicarbonilo; y MOM representa un grupo metoximetilo.

15 [K-1]

En esta etapa, el grupo amino de un compuesto amino alcohol fácilmente disponible representado por la fórmula general (62) puede desprotegerse con un grupo Cbz por un método general para producir un compuesto representado por la fórmula general (63).

20 El compuesto de amino alcohol representado por la fórmula general (62) en la que, por ejemplo, $P = 2$, puede producirse reduciendo 3-amino-3-metilbutanoato de etilo obtenido de acuerdo con un método descrito en J. Med. Chem., 34, 633-642 (1991) con LAH; el compuesto de amino alcohol representado por la fórmula general (62) en el que R^1 y $\text{R}^{1'}$ son ambos grupos metilo puede producirse de acuerdo con método descrito en J. Am. Chem. Soc., 77, 1079-1083 (1955); y el compuesto de amino alcohol representado por la fórmula general (62) en el que R^1 y $\text{R}^{1'}$ forman un anillo ciclopropano junto con el átomo de carbono interyacente, puede producirse de acuerdo con un
 25 método descrito en J. Heterocyclic Chem., 25, 1769-1772 (1988).

30 [K-2]

En esta etapa, el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (63) se induce con MOM por un método general y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa

[F-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (64).

[K-3]

5 En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (64) puede desprotegerse por un método de desprotección de Cbz general, por ejemplo, se desprotege con paladio-carbono, en una atmósfera de hidrógeno y después se trata con cloruro de arilsulfonilo fácilmente disponible, que puede tener uno o más sustituyentes (que puede producirse de acuerdo con un método descrito en, por ejemplo, J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)) en condiciones básicas para producir un compuesto de sulfonamida representado por la fórmula general (66).

10 Puede usarse sin limitación cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, DMF, acetato de etilo, THF, dioxano, éter dietílico y acetonitrilo. Preferiblemente, el disolvente de reacción es diclorometano.

El número de equivalentes del cloruro de arilsulfonilo que puede sustituirse es de 0,9 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes.

15 Los ejemplos de una base incluyen aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina, colidina y DBU. Preferiblemente, la base es trietilamina. El número de equivalentes de la misma es de 0,9 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 3,0 equivalentes.

La temperatura de reacción es de 0 a 60 °C, preferiblemente de 0 a 30 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1,0 a 72 horas.

20

[K-4]

En esta etapa, el compuesto de amino alcohol representado por la fórmula general (62) puede hacerse reaccionar con un cloruro de arilsulfonilo fácilmente disponible que puede estar sustituido (que puede producirse de acuerdo con un método descrito en, por ejemplo, J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)) de la misma manera que en la etapa [F-1] y después inducirse con MOM para producir un compuesto representado por la fórmula general (65).

25 En esta etapa, el grupo amino del compuesto de amino alcohol representado por la fórmula general (62) puede desprotegerse, si fuera necesario, con un grupo protector por un método general. Por ejemplo, puede usarse un grupo *terc*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

30

[K-5]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (65) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [F-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (66).

35

[K-6]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (63) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en las etapas [G-5] y [G-6] para producir un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (67).

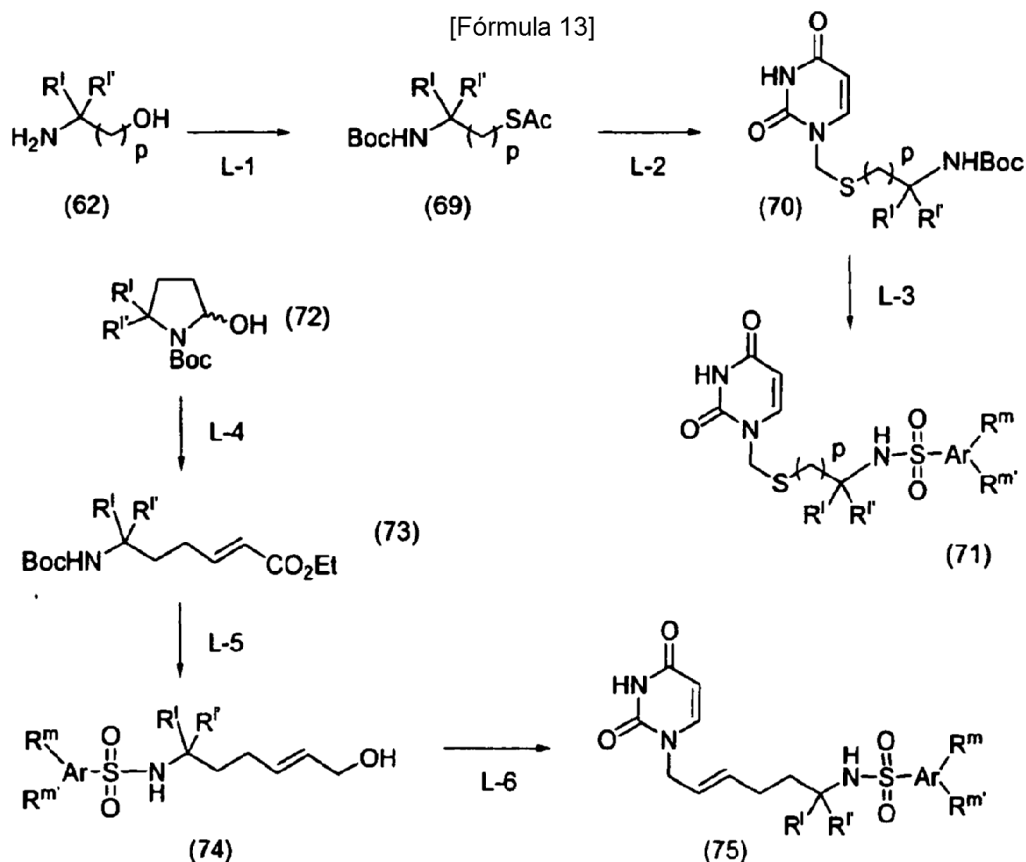
40

[K-7]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (67) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [K-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (68).

45

[Etapa L]



- 5 en la que Ar, R¹, R², R^m, R^{m'} y p son como se han definido anteriormente; y Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

[L-1]

- 10 En esta etapa, el grupo amino del compuesto representado por la fórmula general (62) se protege con un grupo protector, preferiblemente un grupo Boc, por un método general, y el grupo hidroxilo después, el grupo hidroxilo del compuesto resultante se metanosulfonila por un método general. Adicionalmente, además, el compuesto resultante puede tratarse con ácido tioacético en condiciones básicas para producir un compuesto de tioacetilo representado por la fórmula general (69).
- 15 Puede usarse sin limitaciones cualquier disolvente de reacción que no afecte a la reacción en la tioacetilación. Los ejemplos del mismo incluyen diclorometano, THF y DMF. Preferiblemente, el disolvente de reacción es DMF. Los ejemplos de una base en la tioacetilación incluyen: bases inorgánicas, tales como bicarbonato sódico, carbonato sódico y carbonato potásico; y aminas orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, lutidina, colidina y DBU. Preferiblemente, la base es carbonato potásico. El número de equivalentes del mismo es de 0,8 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 4,0 equivalentes. La temperatura de reacción de la tioacetilación es de 0 a 40 °C, preferiblemente de 15 a 30 °C. El tiempo de reacción es de 0,1 a 12 horas, preferiblemente de 0,2 a 6,0 horas.

[L-2]

- 25 En esta etapa, el compuesto de tioacetilo representado por la fórmula general (69) se desacetila por un método general para formar un grupo tiol, que después puede inducirse con MOM por un método general y hacerse reaccionar adicionalmente de la misma manera que en la etapa [F-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (70).

30

[L-3]

- 35 En esta etapa, el grupo Boc del compuesto representado por la fórmula general (70) se retira por un método general y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con cloruro de arilsulfonilo fácilmente disponible que puede sustituirse de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto representado por la fórmula

general (71).

[L-4]

5 En esta etapa, un compuesto representado por la fórmula general (72) (véase Ejemplo de Referencia 240 que se describe más adelante) obtenido en los procesos de producción del compuesto representado por la fórmula general (62) puede hacerse reaccionar con (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo fácilmente disponible para producir un compuesto representado por la fórmula general (73). Los ejemplos de un disolvente de reacción incluyen tolueno y xileno. Preferiblemente, el disolvente de reacción es tolueno. El número de equivalentes del (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo es de 0,8 a 3,0 equivalentes, preferiblemente de 1,0 a 2,0 equivalentes. La temperatura de reacción es de 80 a 150 °C, preferiblemente de 100 a 130 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1,0 a 18 horas.

[L-5]

15 En esta etapa, el grupo éster del compuesto representado por la fórmula general (73) se reduce por un método general para formar una forma de alcohol, seguido de retirada de este grupo protector de amina, preferiblemente el grupo Boc. Adicionalmente, además, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con cloruro de arilsulfonilo fácilmente disponible que puede sustituirse de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (74).

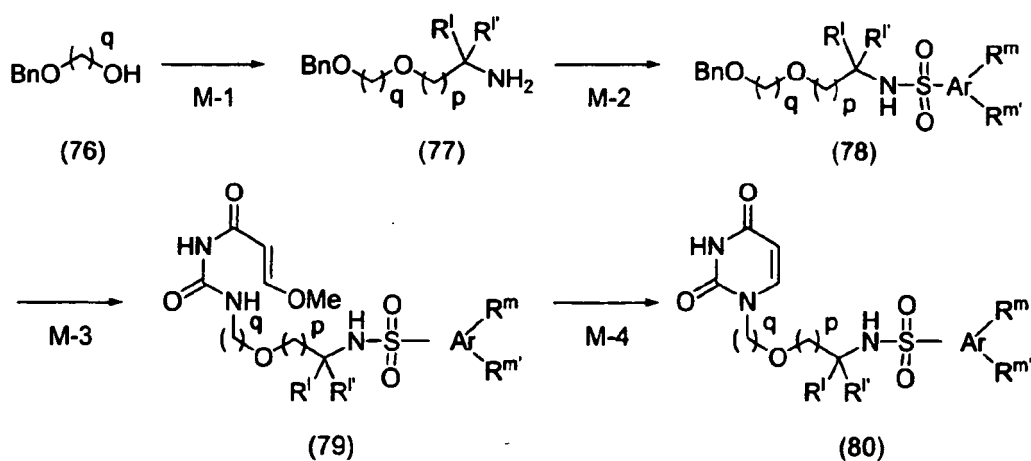
[L-6]

25 En esta etapa, el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (74) se broma con, por ejemplo, trifetilfosfina y tetrabromuro de carbono, por un método general, conocido habitualmente en la técnica y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [H-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (75).

[Etapa M]

30

[Fórmula 14]



en la que Ar, R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^m , $\text{R}^{m'}$ y p son como se han definido anteriormente; q representa un número entero de 2 a 3; y Bn representa un grupo bencilo.

35

[M-1]

40 En esta etapa, el grupo hidroxilo de un compuesto de dialcohol fácilmente disponible representado por la fórmula general (76) cuyo único grupo hidroxilo está protegido con un grupo protector, por ejemplo, un grupo bencilo, se metanosulfonila por un método general y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar con el compuesto fácilmente disponible representado por la fórmula general (62) en condiciones básicas para producir un compuesto representado por la fórmula general (77). Los ejemplos de un disolvente incluyen THF y DMF. Preferiblemente, el disolvente es DMF. El número de equivalentes del compuesto representado por la fórmula general (62) es de 0,5 a 1,5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,2 equivalentes. Los ejemplos de una base incluyen hidruro sódico y *n*-butillitio. Preferiblemente, la base es hidruro sódico. El número de equivalentes del mismo es de 0,5 a 1,5 equivalentes, preferiblemente de 0,8 a 1,2 equivalentes.

La temperatura de reacción es de -20 a 60 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 10

horas, preferiblemente de 1,0 a 6,5 horas.

[M-2]

- 5 En esta etapa, el grupo amino del compuesto representado por la fórmula general (77) puede tratarse de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto de arilsulfonamida representada por la fórmula general (78).

[M-3]

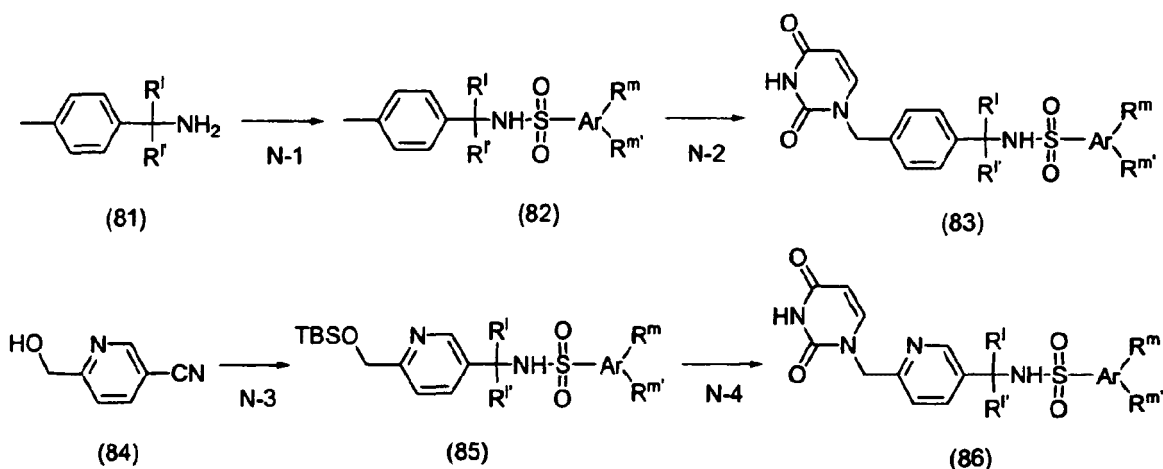
- 10 En esta etapa, el grupo protector para el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (78) se retira, y después una forma de amina del mismo puede producirse de la misma manera que en las etapas [C-6] y [C-7] y después hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [I-4] para producir un compuesto representado por la fórmula general (79).

15 [M-4]

En esta etapa, el compuesto representado por la fórmula general (79) puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [I-5] para producir un compuesto representado por la fórmula general (80).

20 [Etapa N]

[Fórmula 15]



en la que Ar, R^1 , R^f , R^m , y $\text{R}^{m'}$ son como se han definido anteriormente.

25

[N-1]

- En esta etapa, un compuesto fácilmente disponible representado por la fórmula general (81) (que puede producirse de acuerdo con un método descrito en, por ejemplo, Tetrahedron Lett., 38, 1241-1244 (1997)) puede tratarse de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto de arilsulfonamida representado por la fórmula general (82).

30

[N-2]

- En esta etapa, el grupo metilo del compuesto representado por la fórmula general (82) puede bromarse con un agente de bromación general, por ejemplo, bromato sódico y bisulfito sódico, o N-bromosuccinimida y azo-bisisobutironitrilo (AIBN) y después, el compuesto resultante puede hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [H-3] para producir un compuesto representado por la fórmula general (83).

35

[N-3]

40

En esta etapa, un grupo protector, preferiblemente un grupo TBS, se introduce por un método general en el grupo hidroxilo de 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (84) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento JP-A-2006-508054, y el compuesto obtenido puede hacerse reaccionar con un agente de metilación que puede prepararse a partir de metillitio y cloruro de cerio, y después hacerse reaccionar con cloruro de arilsulfonilo fácilmente disponible, que puede sustituirse de la misma manera que en la etapa [F-1] para producir un compuesto representado por la fórmula general (85).

45

Los ejemplos de un disolvente de reacción usado en la metilación incluyen THF, dioxano y éter dietílico.

Preferiblemente, el disolvente de reacción es THF o éter dietílico. El número de equivalentes del cloruro de cerio es de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 4,0 equivalentes. El número de equivalentes del metilitio es de 1,0 a 5,0 equivalentes, preferiblemente de 2,0 a 4,0 equivalentes. La temperatura de reacción de la metilación es de -100 a 40 °C, preferiblemente de -78 a 30 °C. El tiempo de reacción es de 0,5 a 5,0 horas, preferiblemente de 2,0 a 3,0 horas.

5 [N-4]

En esta etapa, el grupo protector para el grupo hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (85) se retira y después, el grupo hidroxilo del compuesto resultante puede bromarse y después hacerse reaccionar de la misma manera que en la etapa [L-6] para producir un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (86).

El compuesto producido de esta manera de la presente invención y los intermedios sintéticos pueden aislarse y purificarse habitualmente por los procedimientos de separación/purificación generales, por ejemplo, recristalización, cristalización, destilación y cromatografía en columna. El compuesto de la presente invención y los intermedios sintéticos pueden formar normalmente sales farmacológicamente aceptables de los mismos por un método general y pueden interconvertirse con sus sales respectivas.

Como se muestra en los ejemplos descritos más adelante, el compuesto de uracilo de la presente invención o la sal del mismo, tiene una potente actividad inhibidora de la dUTPasa y es, por tanto, útil como medicamento tal como fármacos antitumorales. El compuesto de uracilo de la presente invención o la sal del mismo, cuando está contenido en una composición farmacéutica, se formula, en caso necesario, con un vehículo farmacéutico y se puede preparar en varias formas de administración adoptadas de acuerdo con un fin preventivo o terapéutico. Ejemplos de la forma incluyen agentes orales, inyecciones, supositorios, pomadas y parches. Son preferibles los agentes orales. Estas formas de administración pueden producirse, respectivamente, mediante un procedimiento de formación general usado por los expertos.

Como vehículo farmacéutico se usan varias sustancias orgánicas e inorgánicas de uso habitual como materiales farmacéuticos. Ejemplos del vehículo farmacéutico formulado incluyen: Excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y agentes colorantes para preparaciones sólidas; y disolventes, agentes de solubilización, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, tampones y agentes calmantes para preparaciones líquidas. En caso necesario también se pueden usar aditivos farmacéuticos, tales como conservantes, antioxidantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes y estabilizantes.

Para preparar las preparaciones sólidas, se pueden añadir un excipiente y, en caso necesario, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente colorante, un agente aromatizante/desodorizante, y similares, al compuesto de la presente invención y se pueden formar en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas y similares, mediante un procedimiento estándar.

Ejemplos del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa microcristalina y anhídrido silícico.

Ejemplos del aglutinante incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de α -almidón, soluciones de gelatina, D-manitol, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilamidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato cálcico y polivinilpirrolidona.

Ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, laurilsulfato sódico, estearato de monoglicérido y lactosa. Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, estearato sódico, estearato de magnesio, bórax y polietilenglicol. Ejemplos del agente colorante incluyen óxido de titanio y óxido de hierro. Ejemplos del agente aromatizante/desodorizante incluyen sacarosa, pieles de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

Para preparar las preparaciones líquidas, se pueden añadir un agente aromatizante, un tampón, un estabilizante, un agente desodorizante al compuesto de la presente invención y se pueden preparar en soluciones para administración oral, jarabes, elixires y similares, mediante un procedimiento estándar. En este caso se puede usar cualquiera de los agentes aromatizantes/desodorizantes de ejemplo anteriores. Ejemplos de los tampones incluyen citrato sódico. Ejemplos del estabilizante incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina. Las preparaciones orales también se pueden recubrir, en caso necesario, con recubrimientos entéricos, o mediante un procedimiento conocido en la técnica para los fines de efectos sostenidos. Ejemplos de dicho agente de recubrimiento incluyen hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polioxietilenglicol y Tween 80 (marca registrada).

5 Para preparar inyecciones, se pueden añadir un agente de ajuste de pH, un estabilizante, un agente de tonicidad, un anestésico local y similares al compuesto de la presente invención y se pueden preparar en inyecciones subcutáneas, intramusculares e intravenosas mediante un procedimiento estándar. En este caso, ejemplos de agentes de ajuste de pH y el tampón incluyen citrato sódico, acetato sódico y fosfato sódico. Ejemplos del estabilizante incluyen piro-sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico y ácido tioláctico. Ejemplos del anestésico local incluyen procaína clorhidrato y lidocaína clorhidrato. Ejemplos de los agentes de tonicidad incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol y glicerina.

10 Para preparar supositorios, un vehículo farmacéutico conocido en la técnica, por ejemplo polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao o triglicéridos de ácidos grasos y, en caso necesario, un tensioactivo tal como Tween 80 (marca registrada) se pueden añadir al compuesto de la presente invención y después prepararse en los supositorios mediante un procedimiento estándar.

15 Para preparar las pomadas, una base, un estabilizante, un agente humectante, un conservante y similares normalmente usados se pueden formular, en caso necesario, con el compuesto de la presente invención y se mezclan y preparan en las pomadas mediante un procedimiento estándar. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abeja blanca, alcohol octildodecílico y parafina. Ejemplos del conservante incluyen metil-p-hidroxibenzoato, etil-p-hidroxibenzoato y propil-p-hidroxibenzoato.

20 Para preparar los parches, las pomadas, cremas, geles, pastas o similares se pueden aplicar a un soporte habitual mediante un procedimiento estándar. Ejemplos de un soporte adecuado incluyen telas tejidas o no tejidas fabricadas con algodón, fibra discontinua o fibra química, y partículas o láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno o poliuretano.

25 La cantidad del compuesto de la presente invención que se va a formular en cualquiera de las formas de unidad de dosificación mencionadas anteriormente difiere en función de, por ejemplo, la afección de un paciente al que se va a aplicar la forma de dosificación. En general, la cantidad es de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg para el agente oral, de aproximadamente 0,01 a 500 mg para la inyección y de de aproximadamente 1 a 1.000 mg para el supositorio, por forma de unidad de dosificación.

30 La dosis diaria del fármaco que tiene cualquiera de las formas de dosificación mencionadas anteriormente difiere en función de, por ejemplo, la afección, el peso corporal, la edad y el sexo del paciente, y se pueden seleccionar adecuadamente. La dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) es, en general, de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, preferentemente de 0,1 a 1.000 mg. Preferentemente, el fármaco se administra a una dosis diaria única o de un modo dividido (p. ej., de 2 o 3).

35 Ejemplos de la enfermedad que se pueden tratar mediante la administración del compuesto que contiene el fármaco de la presente invención incluyen tumores malignos, malaria y tuberculosis. Ejemplos del tumor maligno incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer hepático, cáncer de vesícula biliar/conductos biliares, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de próstata, tumor testicular, sarcoma osteogénico/de tejidos blandos, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel y tumor cerebral. El compuesto de la presente invención también se puede usar como fármaco anti-*Helicobacter pylori*, antiparasitario o antiviral.

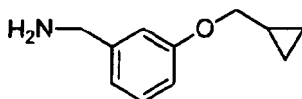
Ejemplos

45 De aquí en adelante, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

50 Síntesis de (3-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanamina

[Fórmula 16]



55 Se disolvió 3-cianofenol (12,4 g) en N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo, denominado DMF; 100 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (30,5 g), yoduro potásico (1,74 g) y (clorometil)ciclopropano (10,2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (130 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (130 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (en lo sucesivo, denominado THF;

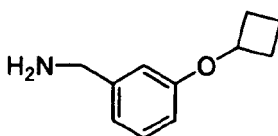
60 ml). A la solución, una solución de hidruro de litio y aluminio (en lo sucesivo, denominado LAH) en THF (2,4 M, 68 ml) se le añadió gradualmente gota a gota a 0 °C, y después la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente agua (10 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 ml) y agua (5,0 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10%/THF (400 ml).

5 Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (50 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (18,1 g) en forma de un producto en bruto.

10 Ejemplo de Referencia 2

Síntesis de (3-ciclobutoxifenil)metanamina

[Fórmula 17]

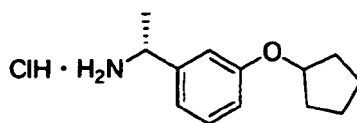


15 Se disolvieron 3-cianofenol (1,25 g), trifetilfosfina (2,9 g) y ciclobutanol (1,2 ml) en THF (15 ml). A la solución, una solución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo, denominado DEAD) (2,2 M, 5,0 ml) se le añadió gradualmente gota a gota a 0 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (5,0 ml). A la solución, una solución de LAH en THF (2,4 M, 5,3 ml) se le añadió gradualmente gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente agua (1,0 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 1,0 ml) y agua (0,5 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10%/THF (40 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,25 g) en forma de un producto en bruto.

30 Ejemplo de Referencia 3

Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etanamina

[Fórmula 18]



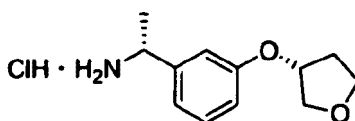
35 Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (12,2 g) en DMF (120 ml). A la solución se le añadieron bromociclopentano (32,8 ml), carbonato potásico (27,6 g) y yoduro potásico (1,66 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (120 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (120 ml). La capa orgánica se lavó con agua (120 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 120 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (250 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (13,3 g) y tetraisopropóxido de titanio (44,4 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (130 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (200 ml x 4). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (200 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Una alícuota (1,47 g) del residuo (29,3 g) se disolvió en THF (7,5 ml). A la solución, una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 3,33 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6,0 ml) se le añadió a 0 °C durante 5 minutos y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó

con salmuera (6,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido (1,09 g) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (845 mg).

Ejemplo de Referencia 4

Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etanamina

[Fórmula 19]

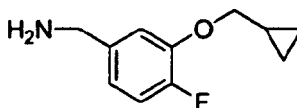


Se disolvieron 3-hidroxibenzaldehído (1,3 g), trifetilfosfina (3,6 g) y (S)-(+)-tetrahidro-3-furanol (1,2 ml) en THF (20 ml). A la solución, se le añadió gradualmente gota a gota una solución en tolueno de DEAD (2,2 M, 6,2 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se le añadió acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en tolueno (6,5 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (330 mg) y tetraisopropóxido de titanio (1,1 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 4). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (7,5 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 1,7 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C durante 10 minutos y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (5,0 ml). A la solución, una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 470 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (4,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (244 mg).

Ejemplo de Referencia 5

Síntesis de (3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)metanamina

[Fórmula 20]



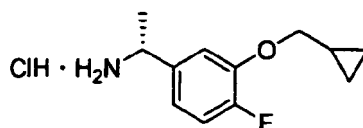
Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (15,0 g) en DMF (200 ml). A la solución, se le añadieron (clorometil)ciclopropano (18,0 ml), carbonato potásico (29,2 g) y yoduro potásico (1,6 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (120 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (120 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (65 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (en lo sucesivo, denominado DIBAL) (1,0 M, 130 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente agua (10 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (100 ml x 5). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (100 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo

al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (75 ml). A la solución, se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (12,9 ml) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (en lo sucesivo, denominado DBU) (9,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (80 ml). A la solución, se le añadió gradualmente gota a gota una solución de LAH en THF (2,4 M, 40 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron gradualmente gota a gota agua (5,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 5,0 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10%/THF (200 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (100 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (10,5 g) en forma de un producto en bruto.

15 Ejemplo de Referencia 6

Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etanamina

[Fórmula 21]

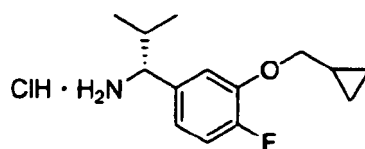


20 Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (12,0 g) en etanol (200 ml). A la solución, se le añadió ácido sulfúrico (3,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadieron agua (100 ml) y carbonato sódico (18,0 g) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (15 ml x 2) y después el residuo se disolvió en DMF (100 ml). A la mezcla se le añadieron (clorometil)ciclopropano (6,9 ml), carbonato potásico (19,8 g) y yoduro potásico (1,2 g), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (200 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (75 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio en THF (2,0 M, 54 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió gota a gota agua (200 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (250 ml). A la mezcla se le añadió dióxido de manganeso (86 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (100 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (150 ml). A la solución se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfinamida (8,5 g) y tetraisopropóxido de titanio (28,4 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (200 ml x 6). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (150 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (85 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 42 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C durante 10 minutos y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (70 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (40 ml x 3) para obtener el compuesto del título (9,09 g).

Ejemplo de Referencia 7

Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina

[Fórmula 22]



5

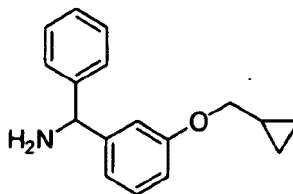
Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (1,2 g) en etanol (20 ml). A la solución se le añadió ácido sulfúrico (350 μ l) y la mezcla se calentó a reflujo a 105 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron agua (10 ml) y carbonato sódico (1,8 g) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (4,0 ml x 2) y después el residuo se disolvió en DMF (50 ml). A la solución se le añadieron (clorometil)ciclopropano (762 μ l), carbonato potásico (2,1 g) y yoduro potásico (133 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (8,0 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio en THF (2,0 M, 7,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 75 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se le añadió gota a gota agua (20 ml) a la misma temperatura. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (25 ml). A la mezcla, se le añadió dióxido de manganeso (8,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (20 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (17,5 ml). A la mezcla, se le añadieron (R)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (985 mg) y tetraisopropóxido de titanio (3,3 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 6). El filtrado combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (85 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de isopropillitio en THF (0,7 M, 12 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a -78 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (7,0 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 470 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3) para obtener el compuesto del título (425 mg).

Ejemplo de Referencia 8

40

Síntesis de (3-(ciclopropilmetoxi)fenil)(fenil)metanamina

[Fórmula 23]



Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (2,5 g) en DMF (25 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (6,2 g), yoduro potásico (350 mg) y (clorometil)ciclopropano (2,1 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3,0 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio en

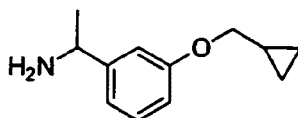
45

THF (1,0 M, 22,6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (30 ml). A la solución se le añadió azida sódica (3,5 g). A la mezcla de reacción, se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (6,6 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (30 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10%-carbón (600 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,79 g) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 9

Síntesis de 1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etanamina

[Fórmula 24]

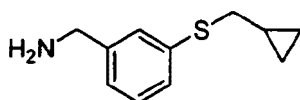


Se disolvió 3-hidroxibenzaldehído (692 mg) en DMF (25 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (1,56 g), yoduro potásico (95 mg) y (clorometil)ciclopropano (578 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 6,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (5,0 ml). A la solución se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (875 µl) y DBU (592 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (7,5 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (180 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (740 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 10

Síntesis de (3-(ciclopropilmetiltio)fenil)metanamina

[Fórmula 25]



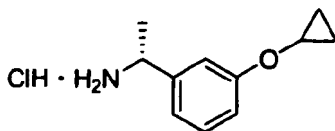
Se disolvió 3-(mercaptofenil)metanol (1,77 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Chemistry Express, 7, 865-868 (1992)) en DMF (7,5 ml). A la solución, se le añadieron carbonato potásico (2,0 g) y (bromometil)ciclopropano (1,29 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (25 ml). A la mezcla, se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (3,5 ml) y DBU (2,7 ml) a temperatura ambiente y la

mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (12,5 ml). A la solución, se le añadió gradualmente gota a gota una solución de LAH en THF (2,4 M, 7,3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron gradualmente gota a gota agua (1,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 500 μ l) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol al 10%/THF (100 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (20 ml) se le añadió y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,55 g) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 11

15 Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-ciclopropoxifenil)etanamina

[Fórmula 26]

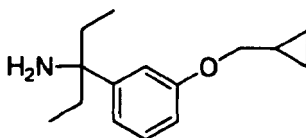


Se disolvió 3-ciclopropoxibenzonitrilo (443 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 40, 2633-2636 (1999)) en éter dietílico (4,0 ml) y tolueno (10 ml). A la solución se le añadió gota a gota una solución de DIBAL en hexano (1,0 M, 6,8 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió metanol (2,0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó adicionalmente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se le añadió agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en tolueno (7,5 ml). A la solución, se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (267 mg) y tetraisopropóxido de titanio (860 μ l) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 6). El filtrado combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3,0 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 1,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (7,0 ml). A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 550 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (374 mg).

Ejemplo de Referencia 12

45 Síntesis de 3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)pentan-3-amina

[Fórmula 27]



A una solución de magnesio (280 mg) en THF (2,5 ml), se le añadió yodo (10 mg) a temperatura ambiente. Después, se le añadió una pequeña cantidad de una solución de 1-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)benzono (2,27 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Izvestiya akademi Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, 12, 2752-2755 (1989)) en THF (3,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que el color

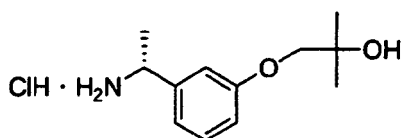
de yodo desapareció. La cantidad restante de la solución de 1-bromo-3-(ciclopropilmetoxi)benceno en THF se le añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora hasta que desapareció el magnesio. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución de 3-pentanona (1,02 g) en THF (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (20 ml). A la solución, se le añadió azida sódica (1,7 g). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3,2 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10%-carbono (260 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,70 g) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 13

20

Síntesis de clorhidrato de (R)-1-(3-(1-aminoetil)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol

[Fórmula 28]



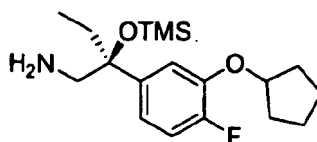
25 Se disolvió (3-formilfenoxi)acetato de metilo (1,05 g) en tolueno (12 ml). A la solución, se le añadieron 1,3-propanodiol (477 μ l) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (10 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 125 °C durante 18 horas usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se lavó con una solución acuosa al 5% de carbonato sódico (10 ml), se secó sobre carbonato potásico y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (4,0 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 4,2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (15 ml). A la solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de extraer con acetato de etilo (50 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (7,0 ml). A la mezcla se le añadieron (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (412 mg) y tetraisopropóxido de titanio (1,3 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml x 6). El filtrado combinado se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (6,0 ml). A la mezcla, se le añadieron 2,6-lutidina (900 μ l) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (en lo sucesivo, denominado TMSOTf; 840 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (4,0 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 1,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (5,0 ml). A la solución, se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 1,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (348 mg).

55

Ejemplo de Referencia 14

Síntesis de (S)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butan-1 -amina

[Fórmula 29]



5

Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (9,88 g) en etanol (165 ml). A la solución, se le añadió ácido sulfúrico (2,10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se neutralizó mediante la adición de agua (100 ml) y bicarbonato sódico (7,0 g) y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El compuesto de éster etílico obtenido (11,2 g) se disolvió en DMF (73 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (16,8 g) y bromociclopentano (22,8 ml) y la mezcla se agitó a 125 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (150 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El 3-ciclopentiloxi-4-fluorobenzoato de etilo obtenido (16,0 g) se disolvió en etanol (20 ml) y agua (20 ml). A la mezcla, se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (4,0 M, 45,6 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (6,0 M, 41 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El ácido 3-ciclopentiloxi-4-fluorobenzoico obtenido (13,6 g) se disolvió en DMF (150 ml). A la solución, se le añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (en lo sucesivo, denominado EDC-HCl; 17,4 g) y 1-hidroxibenzotriazol (en lo sucesivo, denominado HOBt; 9,79 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (7,07 g) y trietilamina (11,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (200 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano). El compuesto obtenido (16,1 g) se disolvió en THF (150 ml). A la solución, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (1,0 M, 150 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas. Se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexano). El compuesto obtenido (12,9 g) se co-evaporó con tolueno (30 ml x 2). Se suspendió bromuro de (metil)trifenilfosfonio (25,4 g) en THF (200 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de sal sódica de bis(trimetilsilil)amida (en lo sucesivo, denominada NaHMDS) en THF (1,0 M, 71,0 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió una solución en THF (30 ml) del compuesto anterior que se co-evaporó con tolueno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido acético (3,0 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo al 10%/hexano (50 ml). El precipitado se retiró por filtración y después se lacó con acetato de etilo al 10%/hexano (50 ml x 3). El filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexano). El compuesto obtenido (12,8 g) se disolvió en *tert*-butanol (230 ml) y agua (230 ml). A la solución, se le añadió AD-mix α (76,0 g) a 0 °C y la mezcla se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (150 ml) a 0 °C para disolver el precipitado y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). Una alícuota (1,25 g) del compuesto obtenido (14,7 g) se disolvió en diclorometano (8,0 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (975 μ l) y cloruro de metanosulfonilo (400 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (7,0 ml). A la solución, se le añadió azida sódica (1,33 g) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en a diclorometano (8,0 ml). A la solución, se le añadieron 2,6-lutidina (700 μ l) y TMSOTf (740 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (8,0 ml). A

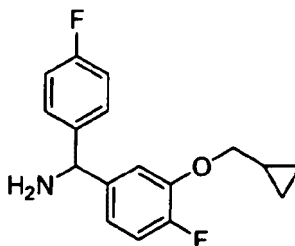
la solución, se le añadió adicionalmente paladio al 10%-carbono (180 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (983 mg) en forma de un producto en bruto.

5

Ejemplo de Referencia 15

(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metanamina

[Fórmula 30]



10

Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (2,0 g) en DMF (15 ml). A la solución, se le añadieron (clorometil)ciclopropano (2,4 ml), carbonato potásico (3,9 g) y yoduro potásico (212 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (10 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de DIBAL en hexano (1,0 M, 20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gradualmente agua (1,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 1,0 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml x 5). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución, se le añadió dióxido de manganeso (8,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (20 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2,0 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en THF (1,0 M, 12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (10 ml). A la solución se le añadió azida sódica (1,9 g). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3,6 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (30 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10%-carbono (420 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (80 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,08 g) en forma de un producto en bruto.

15

20

25

30

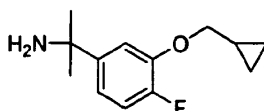
35

40

Ejemplo de Referencia 16

45 2-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propan-2-amina

[Fórmula 31]

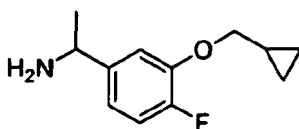


Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (660 mg) en DMF (5,0 ml). A la solución se le añadieron (clorometil)ciclopropano (800 µl) carbonato potásico (1,3 g) y yoduro potásico (71 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (1,0 ml). A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 12 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo a 85 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (6,0 ml). A la solución, se le añadió azida sódica (830 mg). A la mezcla, se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,3 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (250 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (80 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (610 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 17

1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etanamina

[Fórmula 32]



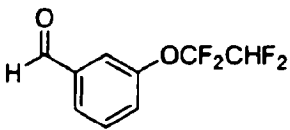
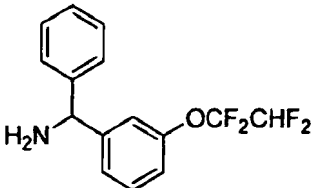
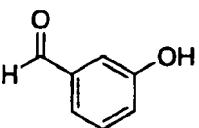
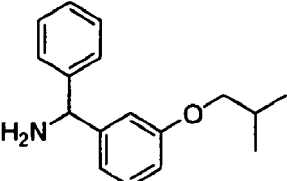
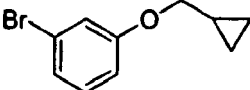
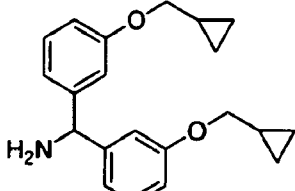
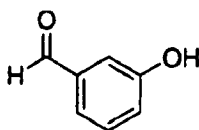
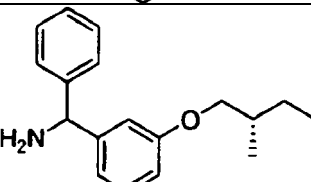
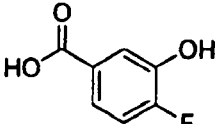
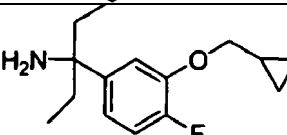
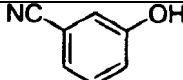
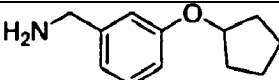
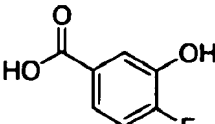
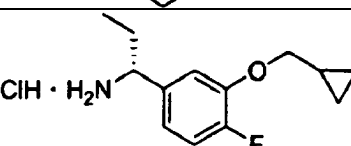
Se disolvió ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (558 mg) en DMF (5,0 ml). A la solución, se le añadieron (clorometil)ciclopropano (666 µl), carbonato potásico (990 mg) y yoduro potásico (60 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con tolueno (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (4,0 ml). Después, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de DIBAL en hexano (1,0 M, 7,6 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gradualmente agua (1,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 1,0 ml). El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (10 ml x 5). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución, se le añadió dióxido de manganeso (5,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo a 45 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (15 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3,0 ml). A la mezcla, se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en THF (1,0 M, 1,4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3,0 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se disolvió en THF (5,0 ml). A la mezcla, se le añadieron gota a gota difenilfosforil azida (650 µl) y DBU (494 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (5,5 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10%-carbono (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (50 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (412 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplos de Referencia 18 a 87

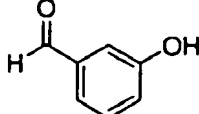
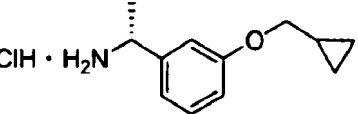
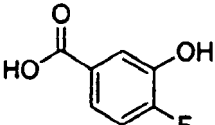
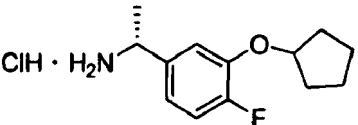
Las aminas que se muestran a continuación en las tablas se sintetizaron de acuerdo con cualquiera de los métodos de los Ejemplos de Referencia 1 a 9, 11, 12 y 15 a 17.

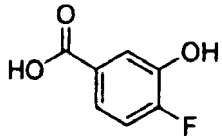
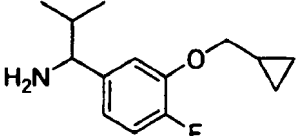
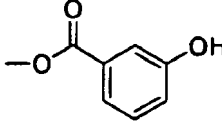
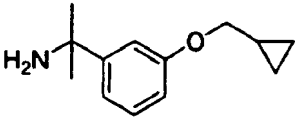
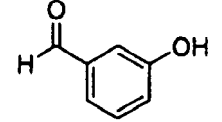
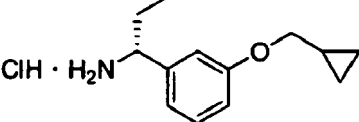
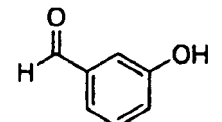
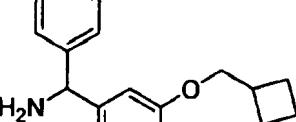
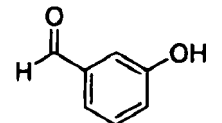
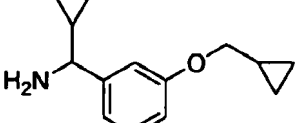
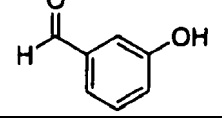
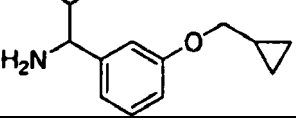
5

[Tabla 1]

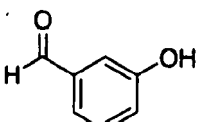
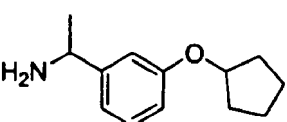
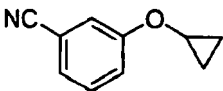
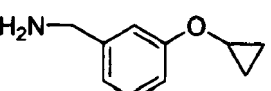
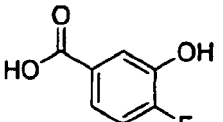
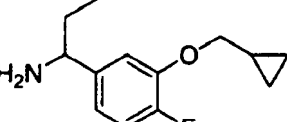
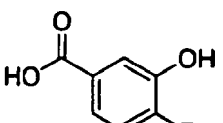
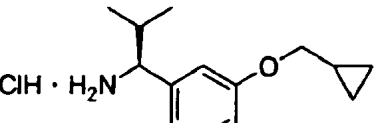
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de Producción
18			8
19			8
20			12
21			8
22			16
23			1
24			6

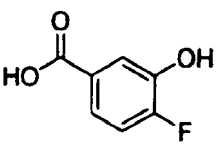
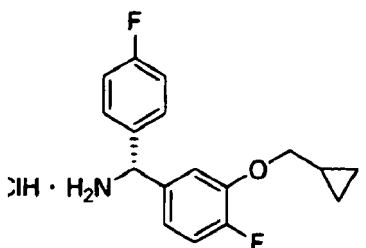
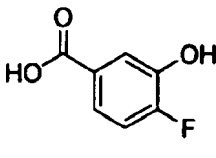
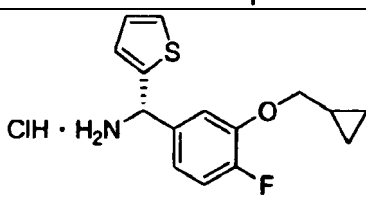
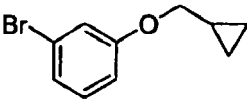
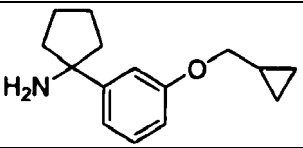
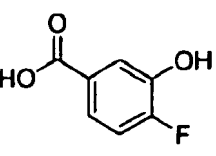
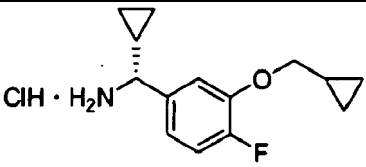
[Tabla 2]

Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
25			3
26			6

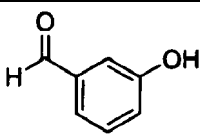
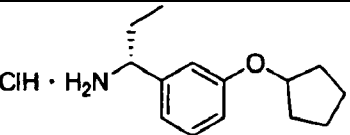
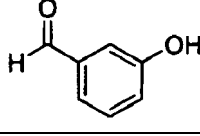
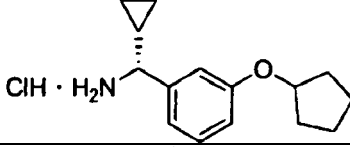
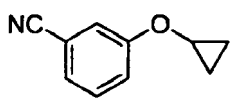
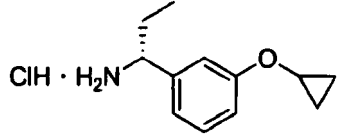
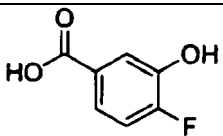
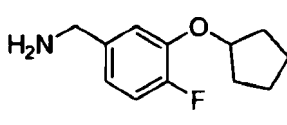
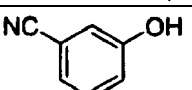
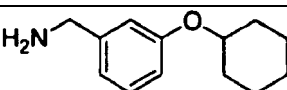
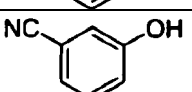
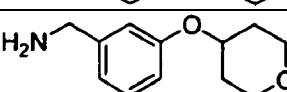
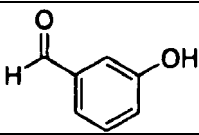
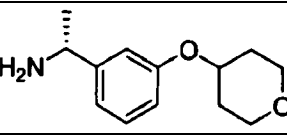
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
27			15
28			8
29			3
30			8
31			8
32			8

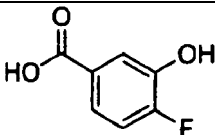
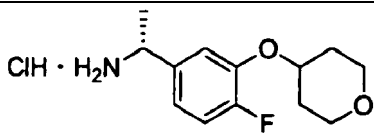
[Tabla 3]

Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
33			9
34			1
35			17
36			7

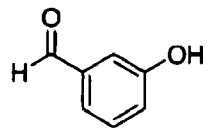
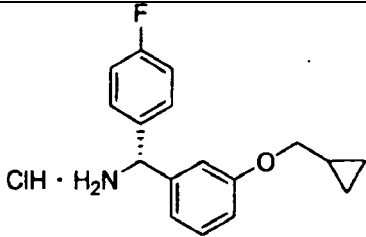
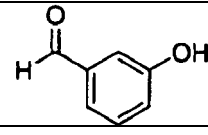
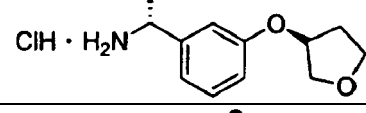
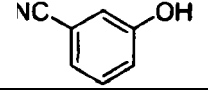
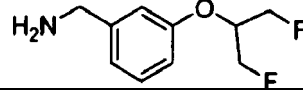
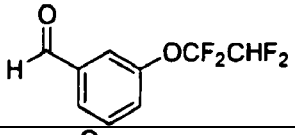
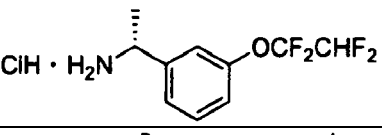
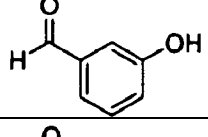
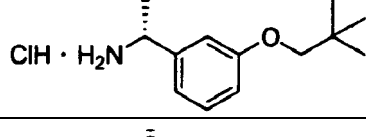
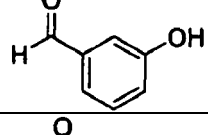
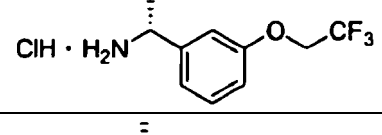
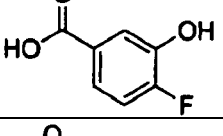
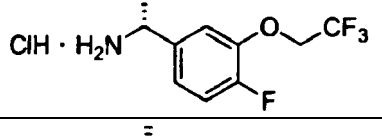
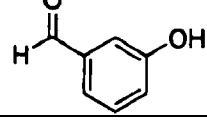
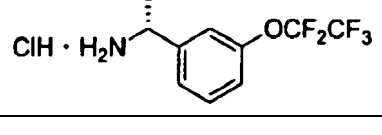
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
37			6
38			6
39			12
40			6

[Tabla 4]

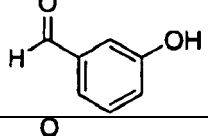
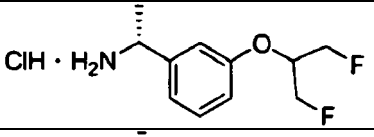
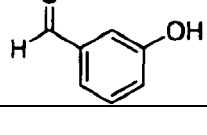
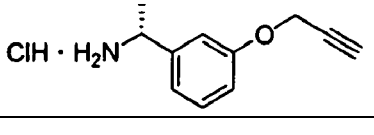
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
41			3
42			3
43			11
44			5
45			2
46			2
47			4

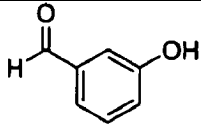
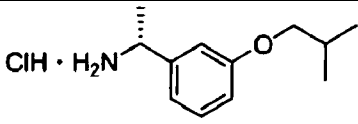
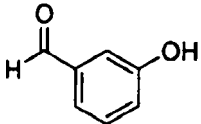
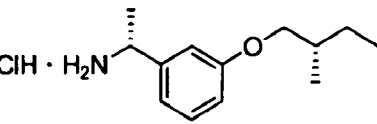
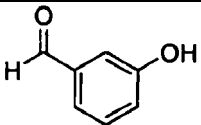
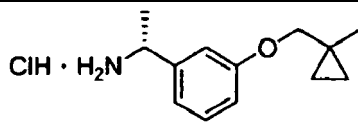
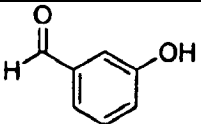
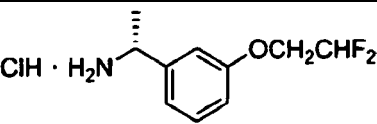
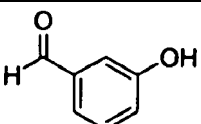
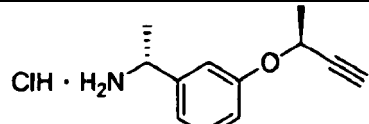
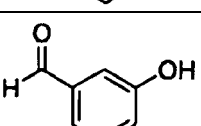
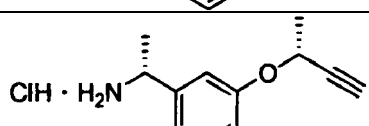
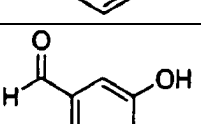
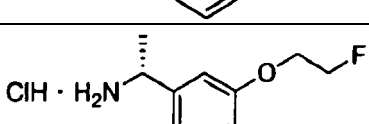
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
48			6

[Tabla 5]

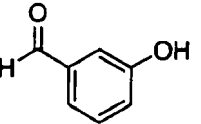
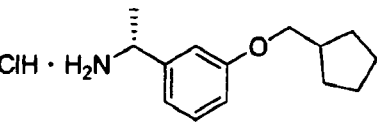
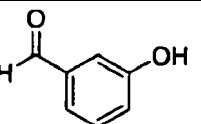
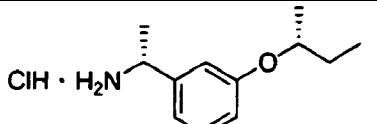
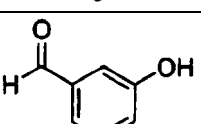
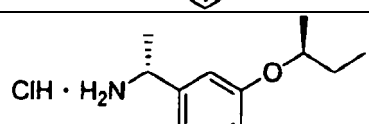
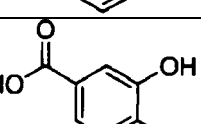
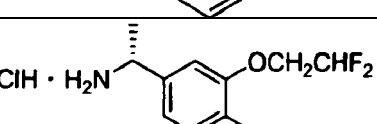
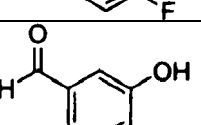
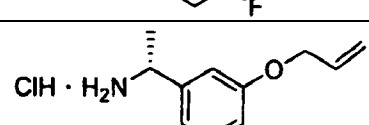
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
49			3
50			4
51			2
52			3
53			4
54			3
55			6
56			3

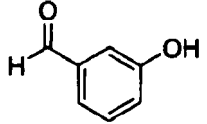
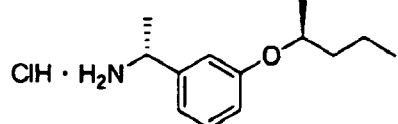
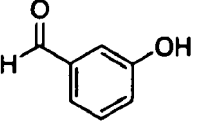
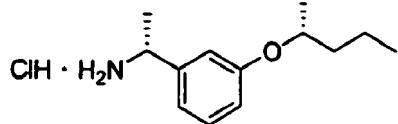
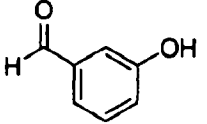
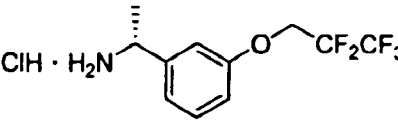
[Tabla 6]

Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
57			3
58			3

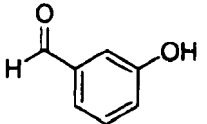
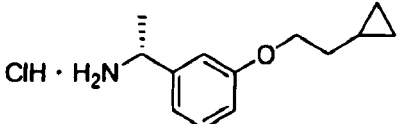
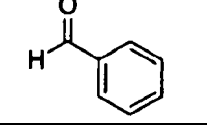
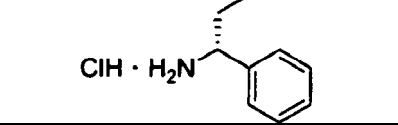
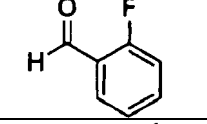
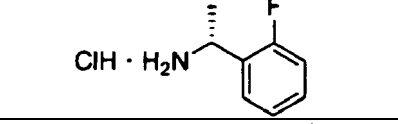
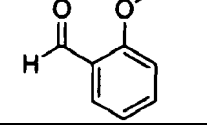
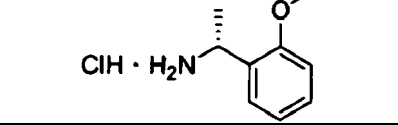
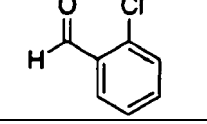
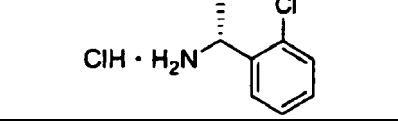
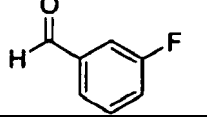
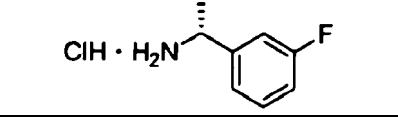
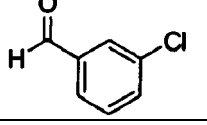
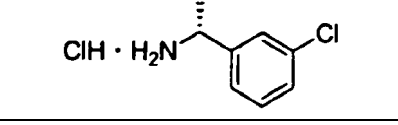
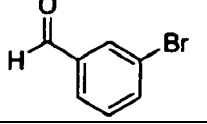
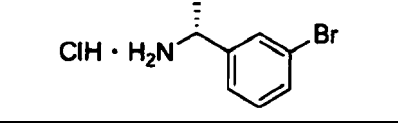
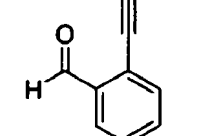
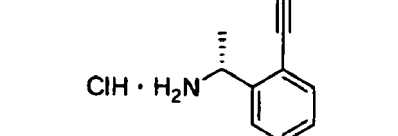
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
59		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
60		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
61		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
62		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
63		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
64		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
65		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4

[Tabla 7]

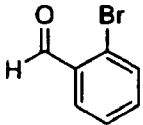
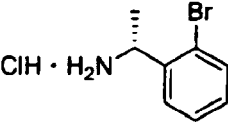
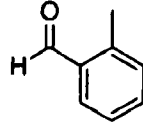
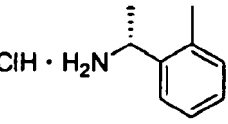
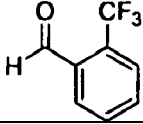
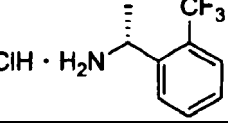
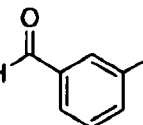
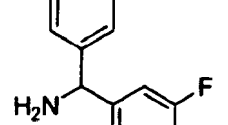
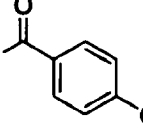
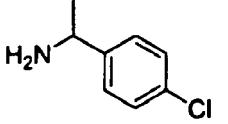
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
66		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
67		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
68		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
69		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	6
70		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3

Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
71		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
72		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
73		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3

[Tabla 8]

Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
74		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	4
75		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
76		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
77		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
78		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
79		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
80		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
81		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
82		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3

[Tabla 9]

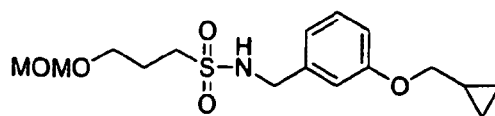
Ejemplo de Referencia	Material de partida	Amina	Método de producción
83		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
84		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
85		$\text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{N}$ 	3
86			8
87			8

Ejemplo de Referencia 88

5

Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-(metoximetoxi)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 33]



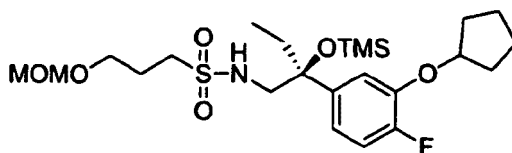
- 10 La (3-(ciclopropilmetoxi)fenil)metanamina (10,0 g) obtenida en Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en diclorometano (50 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (11,9 g) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (10,6 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida.
- 15 El residuo se disolvió en DMF (100 ml). A la mezcla, se le añadieron acetato sódico (10,2 g) y yoduro sódico (18,6 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (100 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/ hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución del 5 al 10% de ácido clorhídrico/metanol (100 ml) y la solución se calentó a reflujo a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 66%/ hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (80 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletamina (14,1 ml) y clorometil metil éter (4,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano) para obtener el compuesto del título (11,5 g).

30

Ejemplo de Referencia 89

Síntesis de (S)-N-(2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butil)-3-(metoximetoxi)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 34]



5

La (S)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butan-1-amina (983 mg) obtenida el Ejemplo de Referencia 14 se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (560 μ l) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (380 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (7,0 ml). A la mezcla se le añadieron acetato sódico (385 mg) y yoduro sódico (703 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 4,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (430 μ l) y clorometil metil éter (110 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para obtener el compuesto del título (238 mg).

15

20

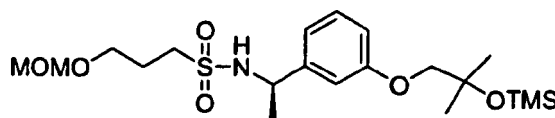
25

Ejemplo de Referencia 90

Síntesis de (R)-3-(metoximetoxi)-N-(1-(3-(2-metil-2-(trimetilsililoxi)propoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

30

[Fórmula 35]



35

40

45

50

El (R)-1-(3-(1-aminoetoxi)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (348 mg) obtenido en Ejemplo de Referencia 13 se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (665 μ l) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (231 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, agua (10 ml) se le añadió y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución de diclorometano (3,0 ml). A la mezcla, se le añadieron 2,6-lutidina (280 μ l) y TMSOTf (275 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en DMF (5,0 ml). A la solución, se le añadieron acetato sódico (195 mg) y yoduro sódico (354 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (2,5 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (270 μ l) y clorometil metil éter (82 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con

cloroformo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para obtener el compuesto del título (146 mg).

- 5 Los compuestos que se muestran en las siguientes tablas se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 88 usando cualquier amina obtenida en los Ejemplos de Referencia 2 a 12, 15 a 48 y 50 a 87 o una amina conocida habitualmente.

[Tabla 10]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
91	2	
92	3	
93	4	
94	5	
95	6	
96	7	

10

[Tabla 11]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
97	8	
98	9	
99	10	
100	11	

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
101	12	
102	18	
103	19	

[Tabla 12]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
104	20	
105	21	
106	15	
107	22	
108	23	
109	24	

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
110	25	

[Tabla 13]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
111	26	
112	27	
113	28	
114	29	
115	16	
116	30	
117	31	
118	32	

[Tabla 14]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
119	33	
120	34	

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
121	35	
122	36	
123	17	
124	37	
125	38	
126	39	

[Tabla 15]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
127	40	
128	41	
129	42	
130	43	

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
131	44	
132	45	
133	46	
134	47	
135	48	

[Tabla 16]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
136	50	
137	51	
138	52	
139	53	
140	54	
141	55	
142	56	
143	57	

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
144	58	

[Tabla 17]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
145	59	
146	60	
147	61	
148	62	
149	63	
150	64	
151	65	
152	66	
153	67	

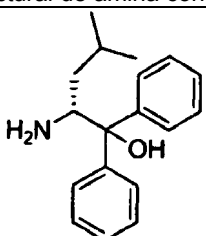
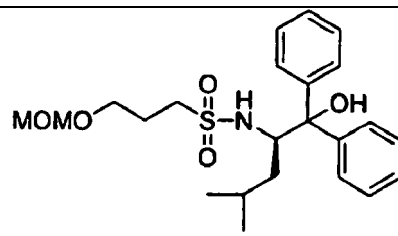
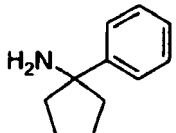
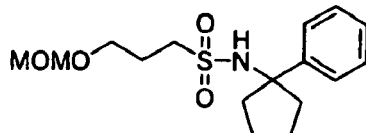
[Tabla 18]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
154	68	
155	69	

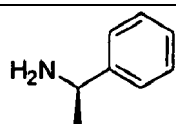
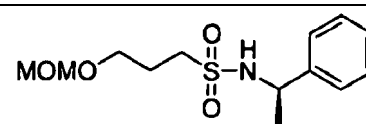
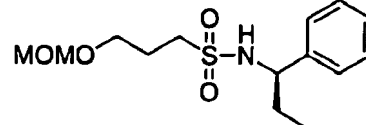
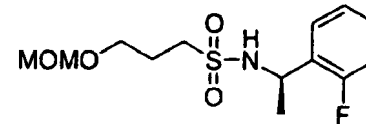
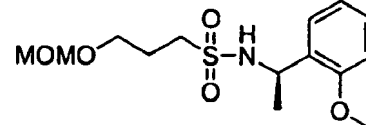
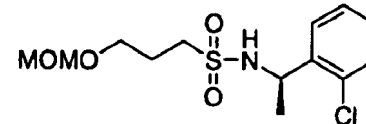
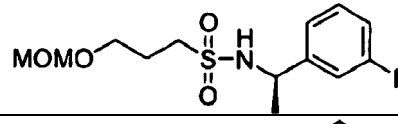
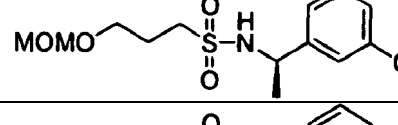
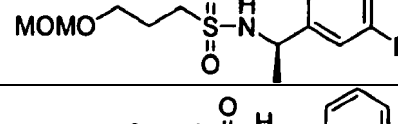
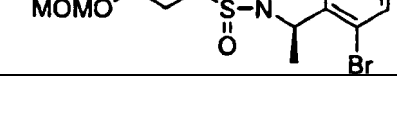
Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
156	70	
157	71	
158	72	
159	73	
160	74	
161		
162		

[Tabla 19]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
163		
164		
165		
166		

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
167		
168		

[Tabla 20]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
169		
170	75	
171	76	
172	77	
173	78	
174	79	
175	80	
176	81	
177	83	

[Tabla 21]

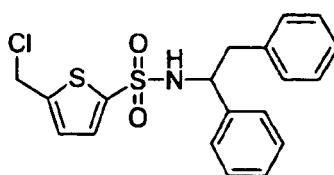
Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina conocida)	Producto
178	82	
179		
180	86	
181	87	

En las tablas mostradas anteriormente, la amina usada en el Ejemplo de Referencia 165 se sintetizó de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 44, 3937-3945 (2001)). De forma análoga, la amina usada en el Ejemplo de Referencia 168 se sintetizó de acuerdo con un método descrito en el documento (Synthesis, 24-26 (1978)).

Ejemplo de Referencia 182

Síntesis de 5-(clorometil)-N-(1,2-difeniletíl)tiofeno-2-sulfonamida

[Fórmula 36]

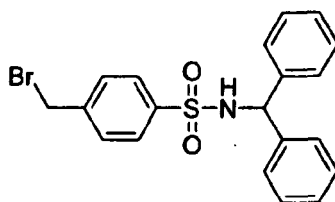


Una solución en cloroformo (30 ml) de 2-(clorometil)tiofeno (724 mg) a una mezcla de ácido clorosulfónico (907 μ l) y pentacloruro de fósforo (1,14 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió hielo (20,0 g) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (12 ml). A la mezcla se le añadieron trietilamina (880 μ l) y 1,2-difeniletanamina (812 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) para obtener el compuesto del título (204 mg).

Ejemplo de Referencia 183

Síntesis de N-benzhidril-4-(bromometil)bencenosulfonamida

[Fórmula 37]

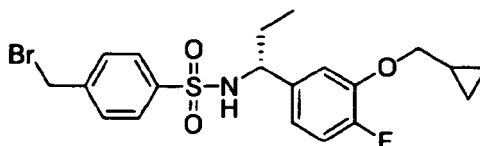


Se disolvió benzhidrilamina (640 μ l) en diclorometano (5,0 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (645 μ l) y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (1,0 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/ hexano) para obtener el compuesto del título (753 mg).

10 Ejemplo de Referencia 184

Síntesis de (R)-4-(bromometil)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)bencenosulfonamida

[Fórmula 38]

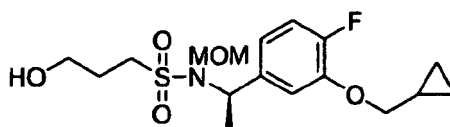


15 El compuesto del título (216 mg) se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 183 a partir del clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propan-1-amina (171 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 y cloruro de 4-(bromometil)bencenosulfonilo (204 mg).

20 Ejemplo de Referencia 185

Síntesis de (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-hidroxi-N-(metoximetil)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 39]



25 El clorhidrato de (R)-1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etanamina (1,20 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 se disolvió en diclorometano (7,5 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,6 ml) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (550 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (7,0 ml). A la solución se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (5,0 ml) y clorometil metil éter (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en DMF (8,0 ml). A la solución se le añadieron acetato sódico (887 mg) y yoduro sódico (1,62 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 7,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y

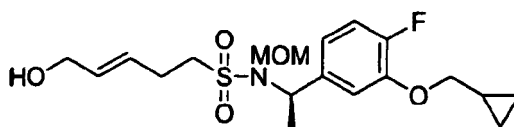
después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 66%/hexano) para obtener el compuesto del título (932 mg).

Ejemplo de Referencia 186

5

Síntesis de (R,E)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-5-hidroxi-N-(metoximetil)pent-3-eno-1-sulfonamida

[Fórmula 40]

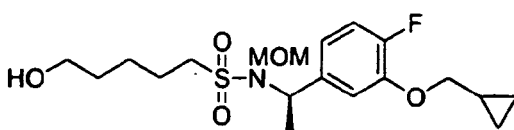


- 10 La (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-hidroxi-N-(metoximetil)propano-1-sulfonamida (844 mg) obtenida en Ejemplo de Referencia 185 se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadió un reactivo de Dess-Martin (1,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (15 ml x 2) y después el residuo se disolvió en THF (2,5 ml). Se añadió fosfonoacetato de trietilo (695 µl) a una suspensión de hidruro sódico (55%, 150 mg) en THF (5,0 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución en THF del compuesto anterior que se co-evaporó con tolueno a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en THF (8,0 ml). A la solución, se le añadió una solución de DIBAL en THF (1,0 M, 4,0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) para obtener el compuesto del título (330 mg).

30 Ejemplo de Referencia 187

Síntesis de (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-5-hidroxi-N-(metoximetil)pentano-1-sulfonamida

[Fórmula 41]

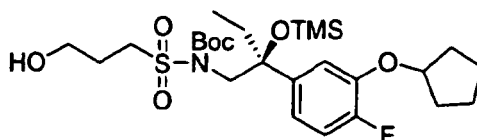


- 35 La (R,E)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-5-hidroxi-N-(metoximetil)pent-3-eno-1-sulfonamida (296 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 186 se disolvió en acetato de etilo (5,0 ml). A la solución, se le añadió paladio al 10%-carbono (170 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (208 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 188

- 45 Síntesis de 2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butil(3-hidroxi)propilsulfonil)carbamato de (S)-terc-butilo

[Fórmula 42]



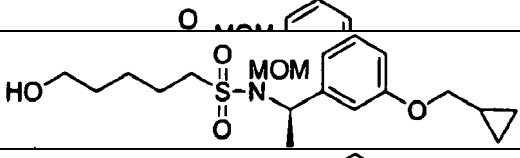
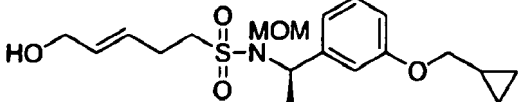
La (S)-2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butan-1-amina (983 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 14 se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (560 μ l) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (380 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (20 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (7,0 ml). A la mezcla, se le añadieron acetato sódico (385 mg) y yoduro sódico (703 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la solución se le añadieron N,N-dimetilamino-4-piridina (en lo sucesivo, denominada DMAP; 21 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (en lo sucesivo, denominado Boc₂O; 367 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) para obtener el compuesto del título (309 mg).

Ejemplos de Referencia 189 a 214

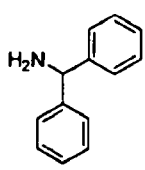
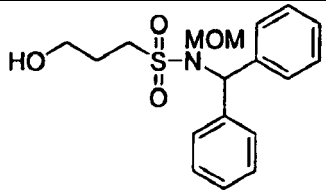
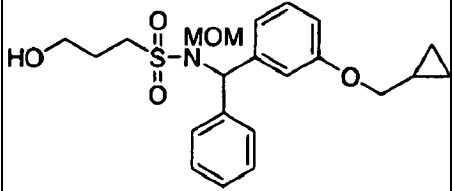
Los compuestos que se muestran en las siguientes tablas se sintetizaron de acuerdo con cualquier método de los Ejemplos de Referencia 185 a 188 usando cualquier amina de los Ejemplos de Referencia 1, 3, 8, 24, 25, 29, 37, 49, 62, 75, 76, 78, 79 y 82 a 85 o una amina disponible en el mercado.

[Tabla 22]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
189	29		185
190	1		187
191	3		185
192	3		186
193	3		187
194	62		185

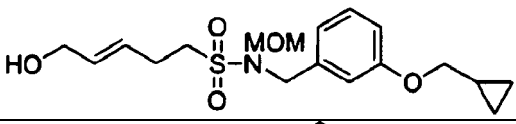
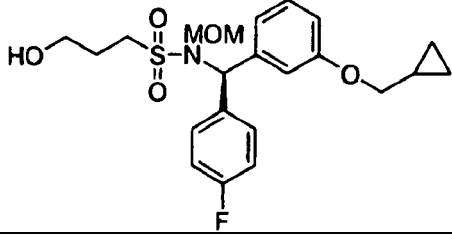
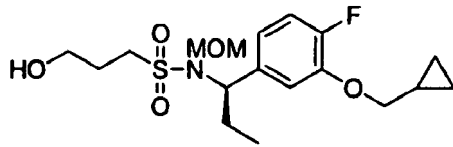
Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
195	25	INCLUDEPICTURE "../../../../AppData/Local/Temp/FineReader10/media/image292.png" * MERGEFORMAT	185
196	25		187
197	25		186

[Tabla 23]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
198			185
199	8		185

5

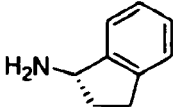
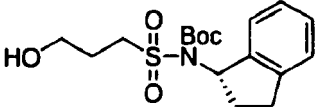
[Tabla 24]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
200	1		186
201	49		185
202	24		185

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
203	37		185
204			188
205	75		188
206	76		188
207	78		188

[Tabla 25]

Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
208	79		188
209	82		188
210	83		188
211	84		188
212	85		188
213			188

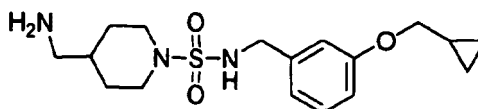
Ejemplo de Referencia	Nº de Ejemplo de Referencia de amina (o fórmula estructural de amina disponible en el mercado)	Producto	Método de producción
214			188

Ejemplo de Referencia 215

Síntesis de 4-(aminometil)-N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)piperidin-1-sulfonamida

5

[Fórmula 43]



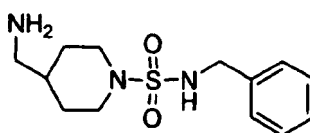
La (3-(ciclopropilmetoxi)encil)metanamina (817 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en diclorometano (4,0 ml). A la solución, se le añadió gradualmente ácido clorosulfónico (100 µl) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3). El residuo se disolvió en tolueno (4,0 ml). A la mezcla se le añadió pentacloruro de fósforo (312 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con tolueno (5,0 ml x 3). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (2,0 ml). La mezcla se añadió a una solución en THF (8,0 ml) de 4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)piperidina (344 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Org. Chem., 71, 9045-9050 (2006)) y trietilamina (280 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexano). El sólido de color amarillo obtenido (212 mg) se disolvió en THF (2,0 ml). A la solución se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (en lo sucesivo, denominado TBAF) en THF (1,0 M, 700 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60%/hexano). El aceite de color amarillo pálido obtenido (122 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (58 µl) y cloruro de metanosulfonilo (29 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (5,0 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2,0 ml). A la solución se le añadió azida sódica (67 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5,0 ml) y salmuera (3,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El aceite incoloro obtenido (106 mg) se disolvió en THF (2,5 ml). A la solución se le añadieron agua (500 µl) y trifetilfosfina respaldada por polímero (2,3 mmol/g, 365 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50 °C durante 1 hora. La resina se retiró por filtración y se lavó con THF (5,0 ml x 4). Después, el filtrado combinado se concentró. El residuo se co-evaporó con etanol (3,0 ml x 3) y tolueno (3,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (101 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 216

40

Síntesis de 4-(aminometil)-N-bencilpiperidin-1-sulfonamida

[Fórmula 44]

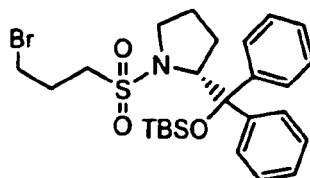


El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 215 a partir de bencilamina disponible en el mercado.

Ejemplo de Referencia 217

Síntesis de (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililoxi)difenilmetil)pirrolidina

[Fórmula 45]



5

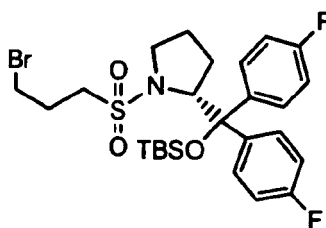
Se disolvieron (R)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol (945 mg) y trietilamina (543 μ l) en éter dietílico (40 ml). A la solución se le añadió cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (454 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). A la mezcla se le añadieron 2,6-lutidina (1,05 ml) y trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (1,72 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 55 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y después la mezcla resultante se dividió. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 17%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en 3-pentanona (50 ml). A la solución se le añadió bromuro de litio (1,89 g) y la mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se hizo reaccionar de nuevo con bromuro de litio en las mismas condiciones de antes y el residuo obtenido se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3) para obtener el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

25

Ejemplo de Referencia 218

Síntesis de (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililoxi)bis(4-fluorofenil)metil)pirrolidina

[Fórmula 46]



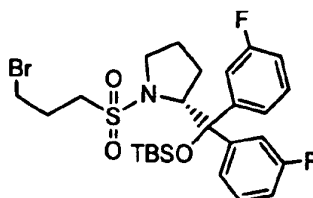
30 El compuesto del título (930 mg) se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 217 a partir de (R)-bis(4-fluorofenil)(pirrolidin-2-il)metanol (1,0 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Asymmetry, 14 (1), 95-100 (2003)).

35

Ejemplo de Referencia 219

Síntesis de (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililoxi)bis(3-fluorofenil)metil)pirrolidina

[Fórmula 47]

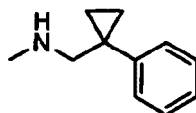


El compuesto del título (910 mg) se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 217 a partir de (R)-bis(3-fluorofenil)(pirrolidin-2-il)metanol (1,0 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Asymmetry, 14 (1), 95-100 (2003)).

Ejemplo de Referencia 220

Síntesis de N-metil-1-(1-fenilciclopropil)metanamina

[Fórmula 48]

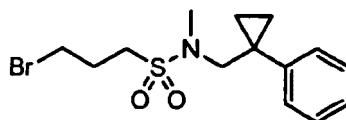


Se disolvió ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (2,95 g) en DMF (120 ml). A la solución se le añadieron EDC-HCl (5,2 g), HOBT (3,2 g) y una solución de metilamina en metanol (40%, 1,94 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). Una alícuota (1,1 g) del compuesto de amida obtenido (2,9 g) se disolvió en THF (60 ml). A la solución se le añadió gota a gota una solución de LAH en THF (2,4 M, 7,9 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota agua (4,0 ml) a 0 °C. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con THF (60 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,0 g) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 221

Síntesis de 3-bromo-N-metil-N-((1-fenilciclopropil)metil)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 49]

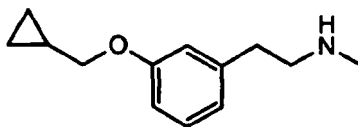


La N-metil-1-(1-fenilciclopropil)metanamina (1,0 g) obtenida en Ejemplo de Referencia 220 se disolvió en éter dietílico (40 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (887 μ l) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (703 μ l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se dividió. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en 3-pentanona (100 ml). A la solución se le añadió bromuro de litio (4,27 g) y la mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (50 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se hizo reaccionar de nuevo con bromuro litio en las mismas condiciones de antes y el residuo obtenido se co-evaporó con tolueno (20 ml x 3) para obtener el compuesto del título (1,69 g) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 222

Síntesis de 2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-N-metiletanamina

[Fórmula 50]



5

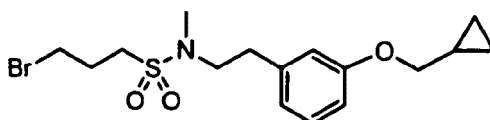
Se disolvió 3-(2-hidroxietil)fenol (2,5 g) en DMF (18 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (5,0 g), yoduro sódico (271 mg) y (clorometil)ciclopropano (1,75 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (40 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 17%/hexano). Una alícuota (500 mg) del compuesto monoalcohol obtenido (2,6 g) se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (540 µl) y cloruro de metanosulfonilo (242 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla resultante se repartió. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (6,0 ml). A la solución se le añadió una solución acuosa de metilamina (40%, 6,0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 horas en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (20 ml). La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 20 ml) y la capa acuosa se volvió básica mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (4,0 M, 20 ml) y después se extrajo con éter dietílico (20 ml). La capa orgánica se secó sobre carbonato potásico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (310 mg) en forma de un aceite incoloro.

25

Ejemplo de Referencia 223

Síntesis de 3-bromo-N-(3-(ciclopropilmetoxi)fenetil)-N-metilpropano-1-sulfonamida

[Fórmula 51]



30

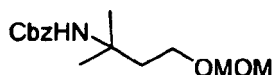
La 2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-N-metiletanamina (140 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 222 se disolvió en éter dietílico (3,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (170 µl) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (108 µl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se repartió. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 33%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en 3-pentanona (13 ml). A la solución se le añadió bromuro de litio (560 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se hizo reaccionar de nuevo con bromuro de litio en las mismas condiciones de antes y el residuo obtenido se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3) para obtener el compuesto del título (249 mg) en forma de un aceite incoloro.

40

Ejemplo de Referencia 224

Síntesis de 4-(metoximetoxi)-2-metilbutan-2-ilcarbamato de bencilo

[Fórmula 52]



5

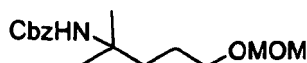
Se disolvió 3-amino-3-metilbutanoato de etilo (480 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 34, 633-642 (1991)) en THF (3,0 ml). La solución se añadió gradualmente a una solución de LAH en THF (2,4 M, 2,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se le añadió gota a gota agua (1,5 ml) a 0 °C. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con metanol (20 ml) y THF (20 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (10 ml). A la mezcla, se le añadió pirocarbonato de dibencilo (1,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El aceite incoloro obtenido (486 mg) se disolvió en diclorometano (4,0 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,5 ml) y clorometil metil éter (789 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml x 3) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 20%/hexano) para obtener el compuesto del título (529 mg) en forma de un aceite incoloro. En este contexto, el grupo benciloxicarbonilo se indica como Cbz.

Ejemplo de Referencia 225

25

Síntesis de 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo

[Fórmula 53]



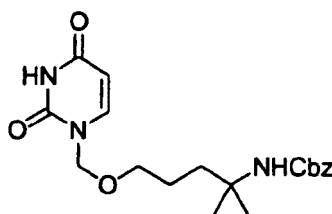
30 El compuesto del título (1,24 g) se obtuvo en forma de un aceite amarillo pálido de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 224 a partir de 4-hidroxi-1,1-dimetilbutilamina (527 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 77, 1079-1083 (1955)).

Ejemplo de Referencia 226

35

Síntesis de 5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo

[Fórmula 54]



40 El 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (369 mg) obtenido en Ejemplo de Referencia 225 se disolvió en diclorometano (1,0 ml). A la solución, se le añadió gradualmente una solución de tricloruro de boro (en lo sucesivo, denominado BCl₃) en diclorometano (1,0 M, 330 µl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (en lo sucesivo, denominado DCE). A la mezcla, se le añadieron 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina (256 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo

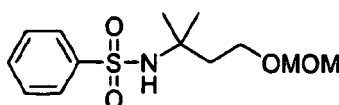
45

- (10 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5%/cloroformo) y cromatografía en columna de fase inversa C₁₈ (metanol al 50%/agua) para obtener el compuesto del título (206 mg) en forma de una goma incolora.

Ejemplo de Referencia 227

- 10 Síntesis de N-(4-(metoximetoxi)-2-metilbutan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 55]

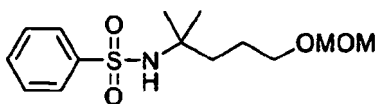


- 15 El 4-(metoximetoxi)-2-metilbutan-2-ilcarbamato de bencilo (525 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 224 se disolvió en metanol (10 ml). A la solución, se le añadió paladio al 5%-carbono (400 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (30 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la mezcla, se le añadieron trietilamina (520 µl) y cloruro de benzenosulfonilo (360 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) para obtener el compuesto del título (285 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 25 Ejemplo de Referencia 228

Síntesis de N-(5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 56]

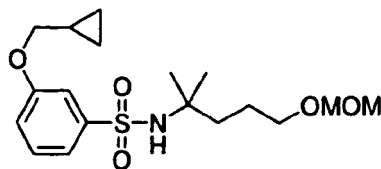


- 30 El compuesto del título (197 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 227 a partir del 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (369 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 225.

- 35 Ejemplo de Referencia 229

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 57]



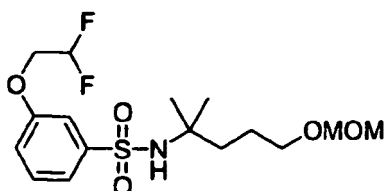
- 40 [0331] El 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (242 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 225 se disolvió en metanol (5,0 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (250 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (20 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (3,0 ml). A la solución, se le añadieron trietilamina (170 µl) cloruro de 3-benzoiloxibenzenosulfonilo (297 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide Chem., 13, 107-115 (1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se

le añadió agua (7,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano). El aceite incoloro obtenido (165 mg) se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 3,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en DMF (3,0 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (102 mg), yoduro potásico (6,0 mg) y (clorometil)ciclopropano (34 μ l) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) para obtener el compuesto del título (124 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 230

15 Síntesis de 3-(2,2-difluoroetoxi)-N-(5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 58]

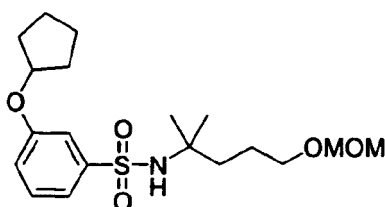


El compuesto del título (367 mg) se obtuvo en forma de una goma de color amarillo pálido de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 229 a partir del 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (628 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 225.

Ejemplo de Referencia 231

Síntesis de 3-(ciclopentiloxi)-N-(5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 59]

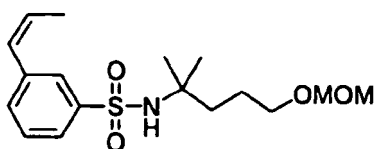


El compuesto del título (379 mg) se obtuvo en forma de una goma de color amarillo pálido de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 229 a partir del 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (628 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 225.

Ejemplo de Referencia 232

Síntesis de (Z)-N-(5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-(prop-1-enil)benzenosulfonamida

[Fórmula 60]



El 5-(metoximetoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (3,24 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 225 se disolvió en metanol (25 ml). A la solución se le añadió paladio al 5%-carbono (600 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través

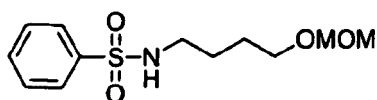
de una capa de Celite y se lavó con metanol (150 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). A la mezcla se le añadieron trietilamina (2,45 ml) y cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo (2,06 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (100 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano). Una alícuota (951 mg) del aceite incoloro obtenido (2,85 g) se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3) y después el residuo se disolvió en THF (20 ml). A la solución se le añadió gradualmente gota a gota una solución de n-butillitio en hexano (2,59 M, 2,0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió DMF (0,48 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido acético (740 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano).

Se suspendió bromuro de etiltrifenilfosfonio (501 mg) en THF (4,5 ml). A la suspensión, se le añadió una solución de NaHMDS en THF (1,0 M, 1,35 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió gradualmente una solución en THF (1,0 ml) del aceite incoloro anterior (148 mg) que se obtuvo por purificación de cromatografía en columna a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para obtener el compuesto del título (138 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 233

Síntesis de N-(4-(metoximetoxi)butil)benzenosulfonamida

[Fórmula 61]

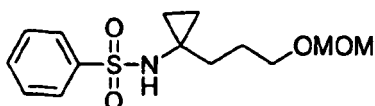


Se disolvió 4-aminobutanol (700 mg) en THF (12,5 ml). A la solución se le añadieron óxido de magnesio (1,58 g), agua (3,2 ml) y cloruro de benzenosulfonilo (1,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (50 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%). El aceite incoloro obtenido (1,48 g) se disolvió en diclorometano (7,5 ml). A la solución, se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (3,43 ml) y clorometil metil éter (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano) para obtener el compuesto del título (1,36 g) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de Referencia 234

Síntesis de N-(1-(3-(metoximetoxi)propil)ciclopropil)benzenosulfonamida

[Fórmula 62]

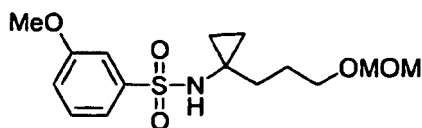


El compuesto del título (178 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 233 a partir de clorhidrato de 1-aminociclopropanopropanol (138 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 25, 1769-1772 (1988)).

Ejemplo de Referencia 235

Síntesis de 3-metoxi-N-(1-(3-(metoximetoxi)propil)ciclopropil)bencenosulfonamida

[Fórmula 63]



5

El compuesto del título (192 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 233 a partir de clorhidrato de 1-aminociclopropanopropanol (138 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 25, 1769-1772 (1988)) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (140 µl).

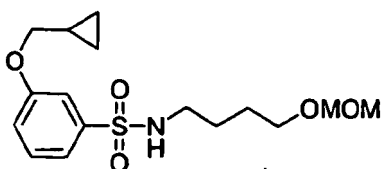
10

Ejemplo de Referencia 236

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-(metoximetoxi)butil)bencenosulfonamida

15

[Fórmula 64]



20

Se obtuvo un aceite incoloro (285 mg) de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 233 a partir de 4-aminobutanol (89 mg) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (300 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide Chem., 13, 107-115 (1988)). Este aceite se disolvió en metanol (5,0 ml). A la solución, DBU (441 mg) se le añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (210 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%). El aceite incoloro obtenido (147 mg) se disolvió en DMF (4,0 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (141 mg), yoduro potásico (8,5 mg) y (clorometil)ciclopropano (47 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano) para obtener el compuesto del título (91 mg) en forma de un aceite incoloro.

25

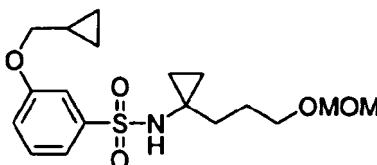
30

Ejemplo de Referencia 237

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-(metoximetoxi)propil)ciclopropil)bencenosulfonamida

35

[Fórmula 65]



40

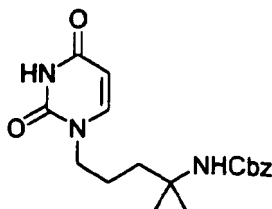
El compuesto del título (312 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 236 a partir de clorhidrato de 1-aminociclopropanopropanol (258 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 25, 1769-1772 (1988)) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo

(504 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)).

Ejemplo de Referencia 238

5 Síntesis de 5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo

[Fórmula 66]



10 Se disolvió 4-hidroxi-1,1-dimetilbutilamina (7,34 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Am. Chem. Soc., 77,1079-1083 (1955)) en diclorometano (100 ml). A la solución, se le añadió N-(benciloxicarbonilo)succinimida (18,0 g) fácilmente disponible y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió agua (200 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El aceite incoloro obtenido (3,32 g) se disolvió en THF (130 ml). A la solución se le añadieron trifetilfosfina (4,50 g) y 3-benzoilpirimidin-2,4(1 H,3H)-diona (3,14 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución en tolueno de DEAD (2,2 M, 7,81 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60%/ hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (3% metanol/cloroforno) para obtener el compuesto del título (3,59 g) en forma de una espuma.

15

20

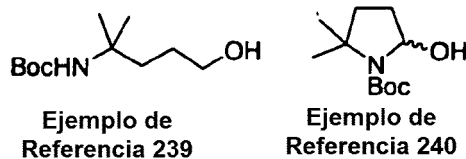
25

Ejemplos de Referencia 239 y 240

Síntesis de 5-hidroxi-2-metilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo y 5-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30

[Fórmula 67]



Ejemplo de Referencia 239

Ejemplo de Referencia 240

35 Se disolvió 2-amino-2-metil-1-propanol (9,54 ml) en metanol (200 ml). A la solución, se le añadió Boc₂O (26,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano). Una alícuota (15,5 g) del sólido incoloro obtenido (19,2 g) se disolvió en tolueno (65 ml) y dimetilsulfóxido (en lo sucesivo, denominado DMSO; 65 ml). A la solución, se le añadieron piridina (9,71 ml), ácido trifluoroacético (4,46 ml) y EDC-HCl (46,0 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (250 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (250 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (20 ml x 3).

40

45

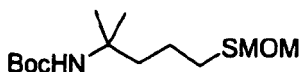
Se suspendió hidruro sódico (55%, 4,36 g) en THF (80 ml). A la suspensión se le añadió gradualmente fosfonoacetato de trietilo (20,6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución en THF (80 ml) del residuo que se obtuvo por co-evaporación con tolueno a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo a 70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y después la mezcla resultante se

extrajo con acetato de etilo al 50%/hexano (200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano). El aceite de color amarillo pálido obtenido (17,2 g) se disolvió en acetato de etilo (100 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (6,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con acetato de etilo (600 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El aceite incoloro obtenido (17,2 g) se co-evaporó con tolueno (20 ml x 1) y después el residuo se disolvió en THF (200 ml). A la mezcla se le añadió una solución de borohidruro de litio en THF (2,0 M, 55,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Ejemplo de Referencia 240: acetato de etilo al 20%/hexano, Ejemplo de Referencia 239: acetato de etilo al 70%/hexano) para obtener los compuestos del título de los Ejemplos de Referencia 239 (5,9 g) y 240 (7,5 g) en forma de una goma incolora y un sólido incoloro, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 241

20 Síntesis de 5-(metoximetiltilio)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo

[Fórmula 68]

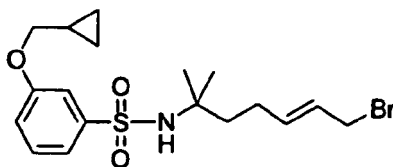


El 5-hidroxi-2-metilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (743 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 239 se disolvió en piridina (10 ml). A la solución se le añadió cloruro de metanosulfonilo (320 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3) y después el residuo se disolvió en DMF (13 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (1,42 g) y ácido tioacético (490 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (25 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml). A la mezcla, se le añadió metóxido sódico (369 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (5,0 ml). A la mezcla se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,08 ml) y clorometil metil éter (650 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano) para obtener el compuesto del título (788 mg) en forma de un aceite incoloro.

45 Ejemplo de Referencia 242

Síntesis de (E)-N-(7-bromo-2-metilhept-5-en-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)bencenosulfonamida

[Fórmula 69]



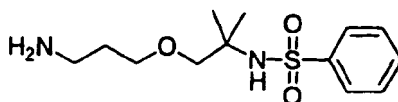
50 El 5-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (940 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 240 se disolvió en tolueno (20 ml). A la solución se le añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (1,74 g) y la mezcla se

calentó a reflujo a 125 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano). La goma de color amarillo pálido obtenida (530 mg) se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2) y después el residuo se disolvió en THF (10 ml). A la solución se le añadió gradualmente una solución de DIBAL en THF (1,0 M, 9,3 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron gradualmente una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (20 ml) y salmuera (10 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de extraer con acetato de etilo (20 ml x 3), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El aceite incoloro obtenido (450 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3). El residuo se disolvió en THF (4,0 ml) y agua (1,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (340 µl), óxido de magnesio (373 mg) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (604 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El aceite incoloro obtenido (310 mg) se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 3,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en DMF (4,0 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (213 mg), yoduro potásico (17 mg) y (clorometil)ciclopropano (78 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%/hexano). El aceite de color amarillo pálido obtenido se disolvió en THF (4,5 ml). A la solución, se le añadieron trifetilfosfina (275 mg) y tetrabromuro de carbono (348 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para obtener el compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de Referencia 243

Síntesis de N-(1-(3-aminopropoxi)-2-metilpropan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 70]



Se disolvió 3-benciloxipropanol (1,25 g) en diclorometano (15 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,57 ml) y cloruro de metanosulfonilo (700 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2).

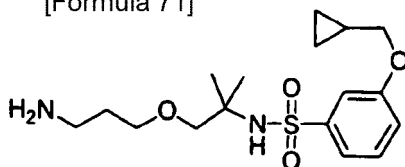
Se disolvió 2-amino-2-metil-1-propanol (669 mg) en DMF (20 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico (55%, 328 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió gradualmente gota a gota una solución en DMF (10 ml) del residuo anterior que se co-evaporó con tolueno a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (10 ml) se añadió y después la mezcla resultante se extrajo con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 20 ml). La capa acuosa se volvió básica (aproximadamente pH 14) mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 25 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2) y después el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). A la mezcla se le añadieron trietilamina (840 µl) y cloruro de benzenosulfonilo (570 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15%/hexano). El aceite incoloro obtenido (885 mg) se disolvió en metanol (15 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (1,6 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (150 ml). Después, el filtrado combinado se concentró. El residuo (666 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (490 µl) y cloruro de metanosulfonilo (200 µl) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo (847 mg) se disolvió en DMF (15 ml). A la solución se le añadió azida sódica (453 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El aceite incoloro obtenido (643 mg) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió paladio al 5%-carbono (640 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (150 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (600 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 244

Síntesis de N-(1-(3-aminopropoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)benzenosulfonamida

[Fórmula 71]



Se disolvió 3-benciloxipropanol (1,33 g) en diclorometano (15 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,45 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,68 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2).

Se disolvió 2-amino-2-metil-1-propanol (669 mg) en DMF (20 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico (55%, 328 mg) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, una solución en DMF (10 ml) del residuo anterior que se co-evaporó con tolueno se le añadió gradualmente gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 6,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con ácido clorhídrico diluido (1,0 M, 20 ml). La capa acuosa se volvió básica (aproximadamente pH 14) mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 25 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml x 2) y después el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). A la mezcla se le añadieron trietilamina (0,60 ml) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (976 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano).

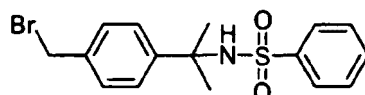
El aceite incoloro obtenido (1,26 g) se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en metanol (30 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (2,4 g) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas y a 45 °C durante 2 horas. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (60 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con tolueno (10 ml) y después el residuo se disolvió en DMF (12,5 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (688 mg), yoduro potásico (50 mg) y (clorometil)ciclopropano (250 µl), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (35 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano). El producto en bruto obtenido (1,10 g) se disolvió en diclorometano (6,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (400 µl) y cloruro de metanosulfonilo (190 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (15 ml). A la mezcla se le añadió azida sódica (435 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/ hexano). El aceite incoloro obtenido (790 mg) se disolvió en metanol (10 ml). A la solución se le añadió paladio al 5%-carbono (300 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (60 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (730 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 245

Síntesis de N-(2-(4-(bromometil)fenil)propan-2-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 72]

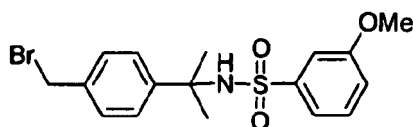


Se disolvió 2-p-tolilpropan-2-amina (550 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 38, 1241-1244 (1997)) en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,04 ml) y cloruro de bencenosulfonilo (670 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). Una alícuota (145 mg) del sólido de color amarillo obtenido (511 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,5 ml) y la solución se añadió a una solución acuosa (1,0 ml) de bromato sódico (302 mg). Adicionalmente, a la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución acuosa (1,0 ml) de bisulfito sódico (208 mg) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (180 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 246

Síntesis de N-(2-(4-(bromometil)fenil)propan-2-il)-3-metoxibencenosulfonamida

[Fórmula 73]



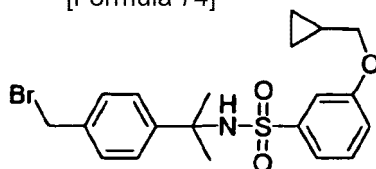
Se disolvió 2-p-tolilpropan-2-amina (745 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 38, 1241-1244 (1997)) en diclorometano (5,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (1,39 ml) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (1,06 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). Una alícuota (160 mg) del aceite de color amarillo pálido obtenido (904 mg) se disolvió en tetracloruro de carbono (5,0 ml). A la solución se le añadieron N-bromosuccinimida (89 mg) y azobisisobutironitrilo (en lo sucesivo, denominado AIBN; 2,0 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 2 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (30 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo al 50%/hexano (5,0 ml). El precipitado se retiró de nuevo por filtración y se lavó con cloroformo al 50%/hexano (20 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (185 mg) en forma de un producto en bruto.

Ejemplo de Referencia 247

Síntesis de N-(2-(4-(bromometil)fenil)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)bencenosulfonamida

5

[Fórmula 74]

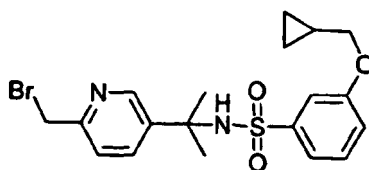


Se disolvió 2-p-tolilpropan-2-amina (298 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Tetrahedron Lett., 38, 1241-1244 (1997)) en diclorometano (5,0 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (420 μ l) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (445 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide. Chem., 13, 107-115 (1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (15 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). La goma incolora obtenida (316 mg) se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 4,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml). Después, el residuo se disolvió en DMF (5,0 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (213 mg), yoduro potásico (13 mg) y (clorometil)ciclopropano (78 μ l) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (15 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (15 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano). El sólido incoloro obtenido (233 mg) se disolvió en tetracloruro de carbono (6,0 ml). A la solución se le añadieron N-bromosuccinimida (125 mg) y AIBN (3,0 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 2 horas. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (30 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió salmuera (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo al 50%/hexano (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (255 mg) en forma de un producto en bruto.

30 Ejemplo de Referencia 248

Síntesis de N-(2-(6-(bromometil)piridin-3-il)propan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)bencenosulfonamida

[Fórmula 75]



35

Se disolvió 6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (1,59 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento JP-A-2006-508054 en DMF (30 ml). A la solución se le añadieron imidazol (2,1 g) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,33 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (60 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo al 50%/hexano (60 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexano). El sólido incoloro obtenido (1,99 g) se co-evaporó con tolueno (10 ml x 3).

Se suspendió cloruro de cerio en THF y la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y después se enfrió a -78 °C. Una solución de metillitio en éter dietílico (1,09 M, 5,5 ml) se añadió gradualmente gota a gota a la misma y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Una alícuota (497 mg) del sólido incoloro anterior que se co-evaporó con tolueno, se disolvió en THF (2,0 ml) y esta solución se añadió gradualmente a la mezcla de reacción a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de amoniaco (5,0 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con THF (100 ml). Después, el filtrado combinado se

50

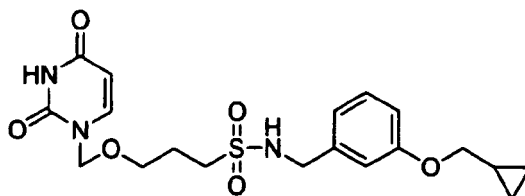
concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (6,0 ml). A la mezcla se le añadieron trietilamina (420 μ l) y cloruro de 3-benzoiloxibencenosulfonilo (593 mg) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Pesticide. Chem., 13, 107-115(1988)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El aceite de color naranja pálido obtenido (700 mg) se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60%/hexano). El aceite de color amarillo pálido obtenido (522 mg) se disolvió en DMF (12 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (332 mg), yoduro potásico (20 mg) y (clorometil)ciclopropano (122 μ l) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua (20 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (25 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 5%/cloroformo) para obtener un compuesto desililado (254 mg). El compuesto desililado (249 mg) se disolvió en THF (3,0 ml). A la solución se le añadieron trifenilfosfina (182 mg) y tetrabromuro de carbono (230 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60%/hexano) para obtener el compuesto del título (226 mg) en forma de una goma de color púrpura.

Ejemplo 1

25

Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 76]



30 La N-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-3-(metoximetoxi)propano-1-sulfonamida (6,8 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 88 se disolvió en diclorometano (20 ml). A la solución se le añadió una solución de BCl_3 en diclorometano (1,0 M, 6,7 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en DCE (25 ml).

35 Se disolvió 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina (7,1 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) en DCE (150 ml). A la solución se le añadieron la solución de DCE (30 ml) del residuo anterior y yodo (180 mg), y la mezcla se calentó a reflujo a 95 °C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron agua (350 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con 10% metanol/cloroformo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el compuesto del título (3,5 g, rendimiento: 42%) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 0,30-0,39 (2H, m), 0,57-0,68 (2H, m), 1,20-1,31 (1H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 3,0 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,57-3,64 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,25 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,89 (1 H, s a), 5,09 (2H, s), 5,75 (1 H, dd, J = 7, 9, 1,8 Hz), 6,76-6,90 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,9 (1 H, s a)

Ejemplos 2 a 94

50 Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1 a partir de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 89 a 181, respectivamente. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

Ejemplo 2

55

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 3

(S)-N-(2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-hidroxibutil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

5

Ejemplo 4

N-(3-ciclobutoxibencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

10 Ejemplo 5

(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 6

15

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 7

20

N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 8

25

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 9

30

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 10

35

N-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)(fenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 11

40

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 12

45

N-(3-(ciclopropilmetiltio)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 13

50

(R)-N-(1-(3-ciclopropoxifenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 14

55

N-(3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)pentan-3-il)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 15

60

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(fenilo(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 16

65

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((3-isobutoxifenil)(fenil)metil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 17

65

N-(bis(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 18

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)(fenil)metil)propano-1-sulfonamida

5 Ejemplo 19

N-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

10 Ejemplo 20

N-(3-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)pentan-3-il)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

15 Ejemplo 21

N-(3-(ciclopentiloxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 22

20

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 23

25

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 24

30 (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 25

35

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 26

40

N-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-2-il)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 27

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

45 Ejemplo 28

N-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propan-2-il)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

50 Ejemplo 29

N-((3-(ciclobutilmetoxi)fenil)(fenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 30

55

N-(ciclopropil(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 31

60

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)-2-metilpropil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 32

65

N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 33

N-(3-ciclopropoxibencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

5 Ejemplo 34

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

10 Ejemplo 35

(S)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-2-metilpropil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

15 Ejemplo 36

N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 37

20 (R)-N-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 38

25 (S)-N-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)(tiofen-2-il)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 39

30 N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)ciclopentil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 40

35 (R)-N-(ciclopropil(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 41

40 (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 42

45 (R)-N-((3-(ciclopentiloxi)fenil)(ciclopropil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 43

50 (R)-N-(1-(3-ciclopropoxifenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 44

N-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

55 Ejemplo 45

N-(3-(ciclohexiloxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 46

60 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)bencil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 47

65 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 48

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

5

Ejemplo 49

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

10

Ejemplo 50

N-(3-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

15

Ejemplo 51

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

20

Ejemplo 52

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(neopentiloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 53

25 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 54

30 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 55

35 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(perfluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 56

40 (R)-N-O-(3-(1,3-difluoropropan-2-iloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 57

45 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(prop-2-iniloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 58

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(isobutoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 59

50 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 60

55 (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-((1-metilciclopropil)metoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 61

60 (R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 62

65 N-((R)-1-(3-((S)-but-3-yn-2-iloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 63

N-((R)-1-(3-((R)-but-3-yn-2-iloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

5 Ejemplo 64

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(fluorometoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 65

10

(R)-N-(1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 66

15

N-((R)-1-(3-((R)-1-metilpropoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 67

20

N-((R)-1-(3-((S)-1-metilpropoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 68

25

(R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 69

30

(R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 70

35

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-pentan-2-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 71

40

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-pentan-2-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 72

45

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 73

50

(R)-N-(1-(3-(2-ciclopropiletoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 74

N-bencil-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

55

Ejemplo 75

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(2-fenilpropan-2-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 76

N-benzhidril-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 77

60

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(fenil(o-tolil)metil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 78

65

N-(bis(4-fluorofenil)metil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 79

(R)-1-((3-(2-benzhidrilpirrolidin-1-ilsulfonil)propoxi)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

5 Ejemplo 80

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-hidroxi-4-metil-1,1-difenilpentan-2-il)propano-1-sulfonamida

10 Ejemplo 81

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-fenilciclopentil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 82

15

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-feniletíl)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 83

20

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-fenilpropil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 84

25

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 85

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(2-metoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida

30 Ejemplo 86

(R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 87

35

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 88

40

(R)-N-(1-(3-clorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 89

45

(R)-N-(1-(3-bromofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 90

(R)-N-(1-(2-bromofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

50 Ejemplo 91

(R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(2-etinilfenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 92

55

N,N-dibencil-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 93

60

3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((3-fluorofenil)(fenil)metil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 94

65

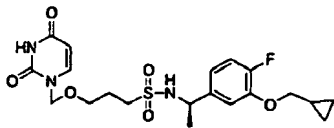
N-(1-(4-clorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida

[Tabla 26]

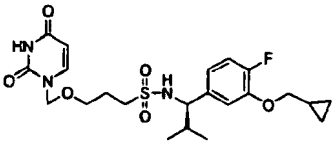
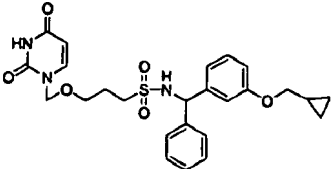
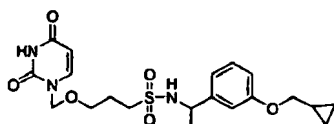
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
2	90		52	(CDCl ₃) 1,36 (6H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 2,61 (1 H, s a), 2,68-2,89 (2H, m), 3,42-3,57 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,55-4,62 (1 H, m), 4,82 (1H, s a), 5,03 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,82-6,92 (3H, m), 7,19-7,30 (2H, m), 8,93 (1H, s a) Espuma
3	89		49	(CDCl ₃) 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,61-2,10 (12H, m), 2,90-2,99 (3H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 3,61 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,82-4,89 (2H, m), 5,10 (2H, s), 5,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81-7,07 (3H, m), 7,28(1 H, d, J = 8,1 Hz), 9,20 (1 H, s a) Espuma
4	91		34	(CDCl ₃) 1,50-2,21 (8H, m), 2,40-2,52 (1H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 4,20-4,29 (2H, m), 4,60-4,68 (1 H, m), 5,10 (2H, s), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,74-6,90 (3H, m), 7,19-7,32 (2H, m), 8,72 (1 H, s a) Espuma
5	92		44	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,98(1 OH, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,91 (1 H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,51-4,63 (2H, m), 4,74-4,89 (1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 8,31 (1H, s a) Espuma

[Tabla 27]

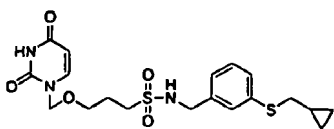
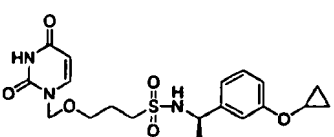
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
6	93		41	(CDCl ₃) 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 2,10-2,29 (2H, m), 2,68-2,88 (2H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,89-4,04 (4H, m), 4,53-4,61 (1 H, m), 4,92-4,96 (1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,12 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 5,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,92 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 9,11 (1 H, s a) Espuma
7	94		27	(CDCl ₃) 0,31-0,40 (2H, m), 0,55-0,69 (2H, m), 1,19-1,36 (1 H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,87 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,09 (2H, s), 5,28-5,39(1 H, m), 5,77(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-7,09 (3H, m), 7,29 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 9,51 (1H, s a) Espuma

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
8	95		46	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,69 (2H, m), 1,20-1,38 (1 H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,80-1,98 (2H, m), 2,51-2,88 (2H, m), 3,53 (2H,t, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51-4,62 (1 H, m), 5,06 (2H, s), 5,14 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 5,77 (1 H, dd, J = 8,1 Hz, 1,6 Hz), 6,85-7,11 (3H, m), 7,29 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 9,12 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 28]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
9	96		39	(CDCl ₃) 0,32-0,40 (2H, m), 0,60-0,69 (2H, m), 0,78-0,82 (3H, m), 1,03-1,07 (3H, m), 1,21-1,29 (1 H, m), 1,70-2,02 (3H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,02-4,13 (1 H, m), 5,03 (2H, s), 5,48 (1H, s a), 5,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,30 (1H, s a) Espuma
10	97		55	(CDCl ₃) 0,31-0,37 (2H, m), 0,61-0,67 (2H, m), 1,22-1,29 (1 H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,48 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,77 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,02 (2H, s), 5,33 (1H, s a), 5,68(1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,74 (1 H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,79-6,92 (3H, m), 7,20-7,39 (7H, m), 8,83 (1 H, s a) Espuma
11	98		52	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,67 (2H, m), 1,19-1,30 (1 H, m), 1,52 (2H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-2,00 (2H, m), 2,63-2,94 (2H, m), 3,44-3,59 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,51-4,62 (1 H, m), 4,84-4,91 (1 H, m), 5,06 (2H, s), 5,14(1 H, d, J = 6,8 Hz), 5,77 (1 H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 8,69 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 29]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
12	99		32	(CDCl ₃) 0,24-0,28 (2H, m), 0,56-0,62 (2H, m), 1,00-1,08 (1 H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,87 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,05 (1 H, s a), 5,09 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 7,8, J = 1,6 Hz), 7,10-7,29 (5H, m), 9,03 (1 H, s a) Espuma
13	100		47	(CDCl ₃) 0,71-0,85 (4H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,78-1,96 (2H, m), 2,62-2,90 (2H, m), 3,49-3,61 (2H, m), 3,75-3,88 (1 H, m), 4,51-4,62 (1 H, m), 5,01 (2H, s), 5,13 (1H,d, J = 6,9 Hz), 5,74(1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,90-7,10 (3H, m), 7,19-7,32 (2H, m), 9,11 (1H, s a) Espuma

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
20	107		25	(CDCl ₃) 0,27-0,31 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 0,69 (6H, t, J = 6,2 Hz), 1,21-1,29 (1 H, m), 1,81-1,98 (4H, m), 2,08-2,22 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,78 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51 (1H, s a), 5,08 (2H, s), 5,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,91-7,12 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, s a) Espuma

[Tabla 32]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
21	108		38	(CDCl ₃) 1,68-1,97 (8H, m), 1,98-2,16 (2H, m), 2,92-3,08 (2H, m), 3,60-3,69 (2H, m), 4,25 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,74-4,79 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,9,2,1 Hz), 6,78-6,90 (3H, m), 7,19-7,29 (2H, m), 8,66 (1 H, s a) Espuma
22	109		44	(CDCl ₃) 0,32-0,39 (2H, m), 0,63-0,71 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,38 (1 H, m), 1,71-1,99 (4H, m), 2,53-2,89 (2H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,21-4,38 (1 H, m), 5,04 (2H, s), 5,12(1 H, d, J = 7,1 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 7,9,2,0 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,20 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,97(1 H, s a) Espuma
23	110		40	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,67 (2H, m), 1,19-1,30(1 H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-2,00 (2H, m), 2,51-2,88 (2H, m), 3,44-3,59 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51-4,62(1 H, m), 5,06 (2H, s), 5,14(1 H, d, J = 7,0 Hz), 5,77(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,85-6,99 (3H, m), 7,20-7,30 (2H, m), 9,12 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 33]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
24	111		40	(CDCl ₃) 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,61-1,70 (2H, m), 1,76-2,00 (8H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,52-4,61 (1 H, m), 4,77-4,85 (1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,06-5,11 (1H, m), 5,77(1 H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,92-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,04 (1 H, s a) Espuma
25	112		46	(CDCl ₃) 0,32-0,40 (2H, m), 0,60-0,69 (2H, m), 0,78-0,82 (3H, m), 1,03-1,07 (3H, m), 1,21-1,29 (1 H, m), 1,70-2,02 (3H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,02-4,13 (1 H, m), 5,03 (2H, s), 5,23 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,23(1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,8 (1 H, s a) Espuma

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
26	113		31	(CDCl ₃) 0,30-0,35 (2H, m), 0,62-0,73 (2H, m), 1,22-1,31 (1 H, m), 1,74 (6H, s), 1,96-2,08 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,59 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,81 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,63 (1 H, s a), 5,10 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 7,8, 1,1 Hz), 6,76-6,88 (1H, m), 7,05-7,10 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 8,35 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 34]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ² H δ (ppm)
				Forma
27	114		42	(CDCl ₃) 0,32-0,37 (2H, m), 0,60-0,70 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,18-1,32 (1 H, m), 1,70-2,01 (4H, m), 2,53-2,90 (2H, m), 3,40-3,55 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,21-4,38 (1 H, m), 4,85 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 5,02 (2H, s), 5,67(1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,80-6,91 (3H, m), 7,20-7,35 (2H, m), 8,58 (1 H, s a) Espuma
28	115		25	(DMSO _{d6}) 0,30-0,35 (2H, m), 0,54-0,62 (2H, m), 1,18-1,26 (1H, m), 1,56 (6H, S), 1,74-1,88 (2H, m), 2,62-2,78 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,87 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,02 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,86 Hz), 6,90-7,48 (4H, m), 7,65(1 H, d, J = 7,8 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma
29	116		36	(CDCl ₃) 1,68-1,78 (2H, m), 1,81-2,02 (4H, m), 2,06-2,21 (2H, m), 2,68-2,83 (1 H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,01 (2H, s), 5,42(1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,67(1 H, d, J = 7,3 Hz), 5,74(1 H, d, J = 7,3 Hz), 6,76-6,90 (3H, m), 7,19-7,40 (7H, m), 9,00 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 35]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
30	117		23	(CDCl ₃) 0,31-0,40 (2H, m), 0,46-0,71 (6H, m), 1,16-1,29 (2H, m), 1,82-2,00 (2H, m), 2,60-2,89 (2H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 3,67-3,88 (3H, m), 5,04 (2H, s), 5,12(1 H, s a), 5,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-7,00 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 9,16 (1 H, s a) Espuma
31	118		46	(CDCl ₃) 0,32-0,38 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 0,75-0,81 (3H, m), 1,01-1,05 (3H, m), 1,20-1,28 (1 H, m), 1,68-2,00 (3H, m), 2,50-2,82 (2H, m), 3,38-3,49 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,99-4,10 (1 H, m), 5,01 (2H, s), 5,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 5,77(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,78-6,87 (3H, m), 7,19-7,31 (2H, m), 9,01 (1 H, s a) Espuma

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
32	119		44	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,98 (10H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,91 (1 H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,51-4,63 (1 H, m), 4,74-4,89 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 7,8 Hz, 2,2 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 8,76 (1H, s a) Espuma
33	120		50	(CDCl ₃) 0,74-0,81 (4H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,94 Hz), 3,71-3,77 (1 H, m), 4,26 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,05 (1 H, s a), 5,09 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,91-7,02 (3H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 9,11 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 36]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
34	121		46	(CDCl ₃) 0,32-0,39 (2H, m), 0,63-0,71 (2H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,38 (1 H, m), 1,71-1,99 (4H, m), 2,53-2,89 (2H, m), 3,41-3,50 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,21-4,38 (1 H, m), 5,04 (2H, s), 5,22 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,78(1 H, dd, J = 7,9, 2,0 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,20(1 H, d, J = 8,1 Hz), 9,11 (1 H, s a) Espuma
35	122		40	(CDCl ₃) 0,32-0,40 (2H, m), 0,60-0,69 (2H, m), 0,78-0,82 (3H, m), 1,03-1,07 (3H, m), 1,21-1,29 (1 H, m), 1,70-2,02 (3H, m), 2,50-2,85 (2H, m), 3,47 (2H,t, J = 5,9 Hz), 3,89 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,02-4,13 (1 H, m), 5,03 (2H, s), 5,42 (1 H, d, 8,4 Hz), 5,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-7,09 (3H, m), 7,23(1 H, d, J = 7,3 Hz), 9,20 (1 H, s a) Espuma
36	123		48	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,59-0,69 (2H, m), 1,20-1,38 (1 H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,80-1,98 (2H, m), 2,51-2,88 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,88 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,51-4,62 (1 H, m), 5,06 (2H, s), 5,06-5,19(1 H, m), 5,77 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,85-7,11 (3H, m), 7,29(1 H, d, J = 7,0 Hz), 9,05 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 37]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
37	124		57	(CDC13) (0,31-0,37 (2H, m), 0,61-0,67 (2H, m), 1,23-1,30 (1 H, m), 1,86-2,05 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,52 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,83 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,03 (2H, s), 5,45 (1 H, s a), 5,62-5,69 (1 H, m), 5,74 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-7,31 (8H, m), 8,99 (1 H, s a) Espuma

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
38	125		33	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 1,23-1,33 (1 H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,51-3,57 (1 H, m), 3,86 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,05 (2H, s), 5,32 (1 H, s a), 5,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 5,84-5,89 (1 H, m), 6,89-7,14 (6H, m), 7,19-7,32 (2H, m) Espuma
39	126		21	(CDCl ₃) 0,31-0,38 (2H, m), 0,60-0,69 (2H, m), 1,23-1,31 (1 H, m), 1,74-2,38 (10H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 3,38-3,45 (2H, m), 3,81 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,95 (1 H, s a), 5,06 (2H, s), 5,77 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,75-6,83 (1 H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 8,90 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 38]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
40	127		39	(CDCl ₃) 0,33-0,88 (8H, m), 1,22-1,40 (2H, m), 1,89-2,08 (2H, m), 2,63-2,94 (2H, m), 3,53-3,58 (2H, m), 3,73-3,78 (1 H, m), 3,91 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,08 (2H, s), 5,20 (1H, s a), 5,79 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,90-7,09 (3H, m), 7,27 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 9,08 (1H, s a) Espuma
41	128		33	(CDCl ₃) 0,90 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,54-1,98 (12H, m), 2,52-2,90 (2H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 4,21-4,28 (1 H, m), 4,74-4,79 (1 H, m), 5,02 (2H, s), 5,2 (1 H, s a), 5,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,78-6,85 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 9,12 (1 H, s a) Espuma
42	129		50	(CDCl ₃) 0,30-0,77 (4H, m), 1,14-1,29 (1H, m), 1,63-2,00 (1 OH, m), 2,61-2,89 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,67-3,81 (1 H, m), 4,74-4,79 (1 H, m), 4,90-4,98 (1 H, m), 5,04 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,8, 1,9 Hz), 6,78-6,94 (3H, m), 7,18-7,30 (2H, m), 8,80 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 39]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
43	130		47	(CDCl ₃) 0,74-0,81 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,81-1,96 (4H, m), 2,60-2,87 (2H, m), 3,34-3,51 (2H, m), 3,70-3,75 (1 H, m), 4,11-4,22 (1 H, m), 4,89-5,02 (1 H, m), 5,03 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 8,1, 2,2 Hz), 6,85-7,04 (3H, m), 7,19-7,29 (2H, m), 8,89 (1 H, s a) Espuma
44	131		31	(CDCl ₃) 1,73-1,96 (8H, m), 1,99-2,15 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,61-3,66 (2H, m), 4,23 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,76-4,88 (2H, m), 5,1 (2H, s), 5,76 (1 H, dd, J = 7,9, 2,1 Hz), 6,74-7,12 (3H, m), 7,26 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,66 (1 H, s a) Espuma
45	132		52	(CDCl ₃) 1,23-1,65 (8H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 1,95-2,08 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,62 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,23-4,35 (3H, m), 4,82-4,95 (1 H, m), 5,09 (2H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 8,86 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 40]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
46	133		30	(CDCl ₃) 1,72-1,86 (2H, m), 1,98-2,12 (4H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,54-3,68 (4H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 4,26 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,45-4,52 (1 H, m), 4,79 (1 H, s a), 5,11 (2H, s), 5,77 (1 H, dd, J = 8,1,2,1 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 8,66 (1 H, s a) Espuma
47	134		20	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,71-2,10 (6H, m), 2,64-2,91 (2H, m), 3,51-3,66 (4H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,48-4,59 (2H, m), 5,06 (2H, s), 5,16 (1 H, d, J = 6,8 Hz), 5,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,27 (2H, m), 9,22 (1 H, s a) Espuma
48	135		49	(CDCl ₃) 1,51 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,74-2,08 (6H, m), 2,62-2,91 (2H, m), 3,51-3,62 (4H, m), 3,96-4,04 (2H, m), 4,45-4,59 (2H, m), 5,06 (2H, s), 5,35 (1H, s a), 5,77 (1 H, d, J = 7,83 Hz), 6,90-7,10 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,38 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 41]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
49	136		39	(CDCl ₃) 1,52 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 2,10-2,29 (2H, m), 2,68-2,88 (2H, m), 3,43-3,56 (2H, m), 3,89-4,04 (4H, m), 4,53-4,61 (2H, m), 4,92-4,96 (1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75-6,92 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,30 (1 H, s a) Espuma
50	137		44	(CDCl ₃) 2,00-2,12 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,27 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,55-4,61 (2H, m), 4,69-4,81 (4H, m), 5,10 (2H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87-7,03 (3H, m), 7,20-7,31 (2H, m), 8,49 (1 H, s a) Espuma
51	138		70	(CDCl ₃) 1,56 (3H,t, J = 7,0 Hz), 1,88-1,96 (2H, m), 2,69-2,88 (2H, m), 3,53 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,62-4,70 (1 H, m), 4,85 (1 H, s a) 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, t, J = 7,8 Hz, 2,2 Hz), 5,92-6,13 (1H, m), 7,13-7,29 (4H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,25 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 42]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
52	139		62	(CDCl ₃) 1,04 (9H, d, J = 6,8 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,96 (2H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 3,60 (2H, s), 4,52-4,59(1 H, m), 4,61-4,69 (1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,75 (1H, dd, J = 8,1, 2,3 Hz), 6,79-6,88 (3H, m), 7,17-7,28 (2H, m), 8,47(1 H, s a) Espuma
53	140		46	(DMSO-d ₆) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,72-2,88 (1 H, m), 3,31-3,46 (2H, m), 4,39-4,45 (1 H, m), 4,69-4,79 (2H, m), 4,99 (2H, s), 5,60 (1H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 6,91-7,08 (3H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,63(1 H, dd, J = 8,1, 0,8 Hz), 7,73(1 H, d, J = 8,6 Hz), 11,3(1 H, s a) Espuma
54	141		48	(DMSO-Cl ₆) 1,37 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 2,56-2,90 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 4,37-4,48 (1 H, m), 4,74-4,89 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,63(1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma
55	142		40	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,98 (2H, m), 2,67-2,85 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 4,58-4,63 (1 H, m), 4,88 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-7,29 (5H, m), 8,55 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 43]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
56	143		70	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 7,0 Hz), 1,85-1,92 (2H, m), 2,67-2,90 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 4,55-4,63 (3H, m), 4,69-4,77 (3H, m), 5,00 (1H, s a), 5,05 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,8,2,2 Hz), 6,88-7,01 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,97 (1H, s a) Espuma
57	144		35	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,97 (2H, m), 2,55 (1H, s), 2,61-2,89 (2H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 4,71 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,10(1H, s a), 5,76(1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,97 (3H, m), 7,21-7,32 (2H, m), 9,08 (1H, s a) Espuma
58	145		54	(CDCl ₃) 1,01 (6H,d, J = 6,8 Hz), 1,52 (3H,d, J = 7,0 Hz), 1,82-1,96 (2H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,65-2,90 (2H, m), 3,48-3,59 (2H, m), 3,71 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,50-4,57(1H, m), 5,04 (2H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,75(1H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,17-7,29 (2H, m), 8,90 (1H, s a) Espuma

[Tabla 44]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
59	146		48	(CDCl ₃) 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,62 (2H, m), 1,80-1,93 (3H, m), 2,67-2,88 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,71-3,88 (2H, m), 4,53-4,62 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,06 (1H, s a), 5,78(1H, d, J = 7,9 Hz), 6,79-6,92 (3H, m), 7,22-7,31 (2H, m). 9,09 (1H, s a) Espuma
60	147		48	(CDCl ₃) 0,41-0,46 (2H, m), 0,47-0,54 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,52 (3H,d, J = 7,0 Hz), 1,80-1,98 (2H, m), 2,66-2,90 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,51-4,60 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,32(1H, s a), 5,76(1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84-6,94 (3H, m), 7,20-7,31 (2H, m), 9,45 (1H, s a) Espuma
61	148		40	(DMSO-d ₆) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,84 (2H, m), 2,53-2,67(1H, m), 2,71-2,90 (1H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 4,23-4,46 (3H, m), 4,99 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39(1H, tt, J = 54,6, 3,5 Hz), 6,86-7,03 (3H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,62(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma

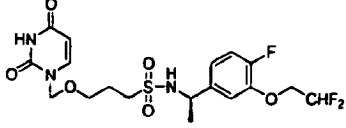
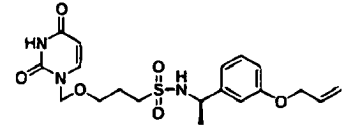
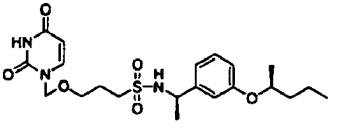
[Tabla 45]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
62	149		14	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 6,5 Hz), 1,67 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,84-2,00 (2H, m), 2,50-2,78 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 4,56-4,66 (3H, m), 5,04 (1H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, dd, J = 8,1 Hz, 2,4 Hz), 6,79-6,97 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,35 (1 H, s a) Espuma
63	150		13	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 6,5 Hz), 1,67 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,84-2,00 (2H, m), 2,50-2,78 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 4,56-4,66 (3H, m), 5,04 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, dd, J = 8,1,2,4 Hz), 6,79-6,97 (3H, m), 7,20-7,29 (2H, m), 8,52 (1 H, s a) Espuma
64	151		69	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,98 (2H, m), 2,67-2,85 (2H, m), 3,46-3,54 (2H, m), 4,16-4,20 (1 H, m), 4,27-4,30 (1 H, m), 4,56-4,67 (1 H, m), 4,67-4,70 (1 H, m), 4,80-4,85 (1 H, m), 5,01-5,04(1 H, m), 5,04 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,95 (3H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 8,95 (1 H, s a) Aceite de color amarillo pálido

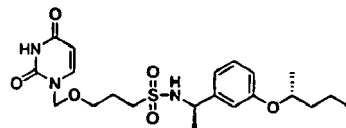
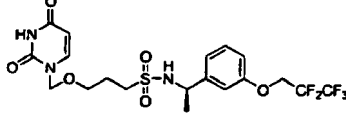
[Tabla 46]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
65	152		47	(CDCl ₃) 1,25-1,33 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,54-1,78 (6H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 2,32-2,38 (1 H, m), 2,66-2,91 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,53-4,60(1 H, m), 4,95 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 9,12 (1 H, s a) Espuma
66	153		51	(CDCl ₃) 0,98 (3H,t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,74-2,94 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 4,33-4,42 (1 H, m), 4,51-4,62 (1 H, m), 4,66-4,72(1 H, m), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 8,43 (1 H, s a) Espuma
67	154		39	(CDCl ₃) 0,98 (3H,t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H,d, J = 6,2 Hz), 1,53 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,74-2,94 (2H, m), 3,48-3,53 (2H, m), 4,33-4,42 (1 H, m), 4,51-4,67 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,75(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 8,19 (1 H, s a) Espuma

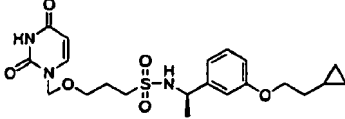
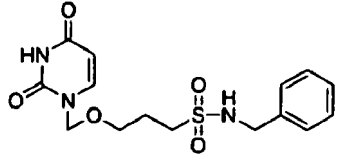
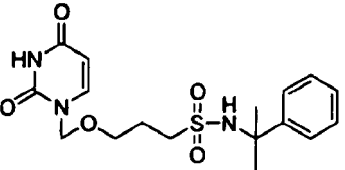
[Tabla 47]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
68	155		45	(DMSO-d ₆) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,84 (2H, m), 2,67-2,90 (2H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,31-4,48 (3H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,42(1 H, tt, J = 54, 3,5 Hz), 6,98-7,04 (1 H, m), 7,16-7,31 (2H, m), 7,64 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma
69	156		35	(DMSO-Cl ₆) 1,35 (3H,d, J = 7,0 Hz), 1,67-1,77 (2H, m), 2,49-2,60 (1H. m), 2,75-2,95 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,36-4,45 (1 H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,24(1 H, d, J = 10,5 Hz), 5,38 (1 H, d, J =16,7 Hz), 5,59(1 H, d, J = 7,8 Hz), 5,95-6,08(1 H, m), 6,78-6,96 (3H, m), 7,17-7,24 (1 H, m), 7,61 (1 H, d, J =7,8 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma
70	157		23	(CDCl ₃) 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H,d, J = 6,2 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,62-1,74 (2H, m), 1,84-1,99 (2H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 4,33-4,42 (1 H, m), 4,51-4,62 (1 H, m), 4,98 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,19-7,30 (2H, m), 8,94 (1 H, s a) Espuma

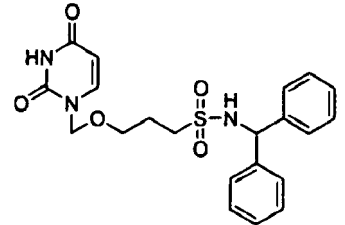
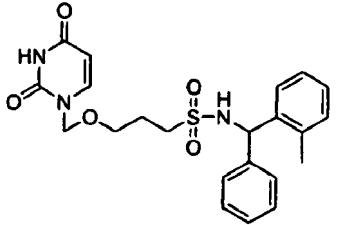
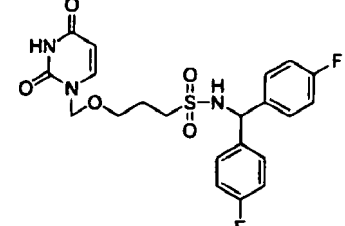
[Tabla 48]

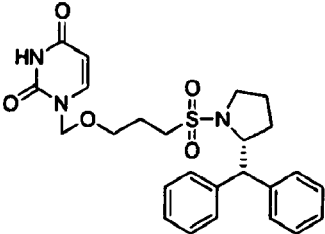
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
71	158		24	(CDCl ₃) 0,94 (3H,t, J = 7,0 Hz), 1,26 (3H,d, J = 6,2 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,55 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,62-1,74 (2H, m), 1,84-1,99 (2H. m), 2,75-2,90 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 4,33-4,42 (1 H, m), 4,51-4,62 (1 H, m), 4,94 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,19-7,30 (2H, m), 8,90 (1 H, s a) Espuma
72	159		60	(CDCl ₃)1,54 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,88-2,05 (2H, m), 2,70-2,88 (2H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 4,40 (2H,t, 11,3 Hz), 4,59-4,65 (1H, m), 4,76 (1 H, s a), 5,05 (2H, s), 5,75 (1 H, dd, J = 7,8,2,2 Hz), 6,82-7,04 (3H, m), 7,21-7,35 (2H, m), 8,42 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 49]

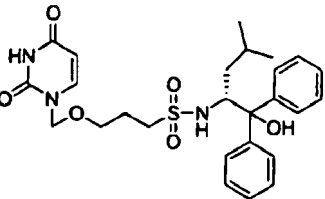
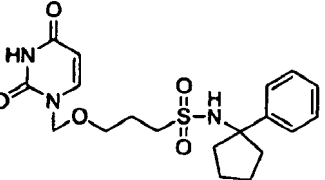
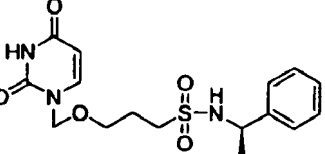
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
73	160		41	(CDCl ₃) 0,11-0,16 (2H, m), 0,43-0,53 (2H, m), 0,80-0,89 (1 H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,67 (2H, c, J = 6,8 Hz), 1,85-2,01 (2H, m), 2,65-2,89 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,51-4,62 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,14 (1H, s a), 5,76 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,91 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 9,19 (1 H, s a) Espuma
74	161		50	(DMSO-Cl ₆) 1,85-1,93 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,10 (2H, s), 5,68 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 1,4 (1 H, s a) Espuma
75	162		29	(DMSO-Cl ₆) 1,54 (6H, s), 1,70-1,76 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,30-3,39 (2H, m), 4,90 (2H, s), 5,57(1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,16-7,45 (6H, m), 7,60(1 H, d, J = 7,8 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 50]

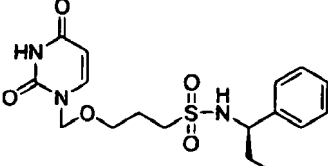
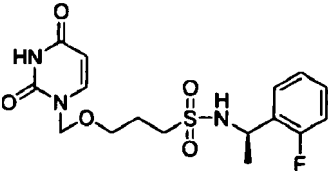
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
76	163		32	(CDCl ₃) 1,82-1,93 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,45 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,00 (2H, s), 5,56(1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,70-5,75 (1H, m), 7,18(1H,d,J = 7,8 Hz), 7,24-7,37 (11 H, m), 9,15 (1H, s a) Espuma
77	164		51	(CDCl ₃) 1,95-2,05 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,80 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,52 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,84 (1 H, s a), 5,04 (2H, s), 5,74 (1 H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 5,96 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,17-7,36 (10H, m), 7,98 (1H, s a) Espuma
78	165		25	(CDCl ₃) 1,89-2,04(2H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,53 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,04 (2H, s), 5,71 (1 H, s a), 5,75 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,08 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,30 (6H, m), 9,15 (1 H, s a) Espuma

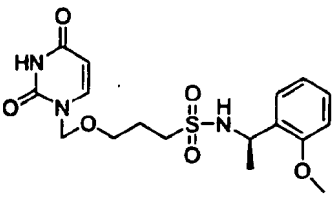
Ejemplo	Nº de	Producto	Rendimiento	RMN ¹ H δ (ppm)
79	166		20	(CDCl ₃) 1,65-2,01 (6H, m), 2,04-2,32 (2H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,96 (1H, t, J = 9,5 Hz), 5,07 (2H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,34 (11 H, m), 8,86 (1H, s a) Espuma

[Tabla 51]

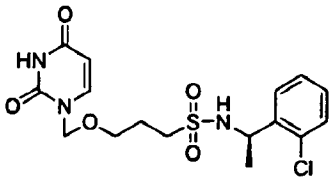
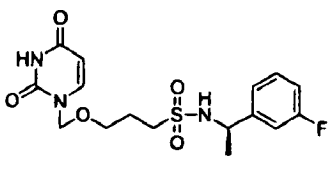
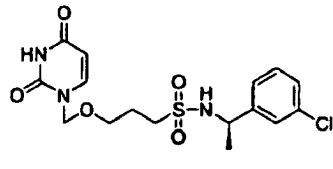
Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
80	167		22	(CDCl ₃) 1,07 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,50-1,55 (2H, m), 1,82-2,50 (4H, m), 2,66-2,73 (1H, m), 3,60 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,35-4,42 (2H, m), 4,80-4,85 (1H, m), 5,24 (2H, s), 5,94 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 2,2 Hz), 7,35-7,82 (11 H, m), 8,35 (1H, s a) Espuma
81	168		26	(CDCl ₃) 1,69-2,28 (10H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 3,38 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,96 (1H, s a), 5,03 (2H, s), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,36 (5H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,96 (1H, s a) Espuma
82	169		42	(DMSO-Cl ₆) 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,61-1,81 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,72-2,83 (1H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,35-4,46 (1H, m), 4,97 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19-7,37 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,64 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma

[Tabla 52]

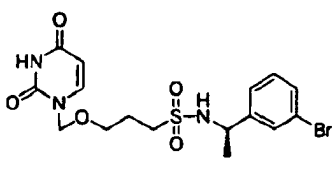
Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
83	170		41	(DMSO-d ₆) 0,82 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,82 (4H, m), 2,36-2,47 (1H, m), 2,66-2,77 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 4,96 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,35 (5H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma
84	171		37	(DMSO-d ₆) 1,39 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,71-1,83 (2H, m), 2,66-2,76 (1H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,68-4,76 (1H, m), 5,01 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,35 (3H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,3 (1H, s a) Espuma

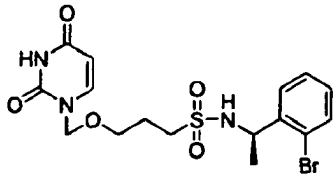
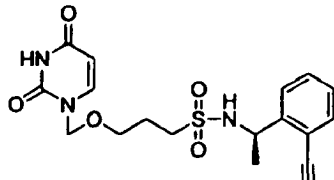
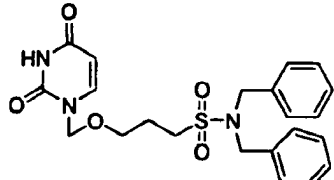
Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
85	172		38	(DMSO-Cl ₆) 1,30 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,64-1,81 (2H, m), 2,57-2,67 (1H, m), 2,78-2,87 (1 H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,72-4,80 (1 H, m), 4,98 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-6,97 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, m), 7,36-7,39 (1 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 11,3 (1H, s a)
				Espuma

[Tabla 53]

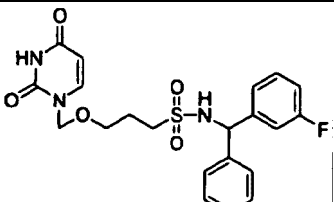
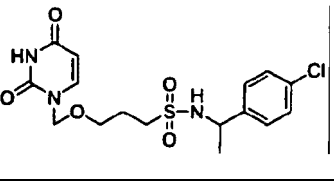
Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
86	173		37	(DMSO-d ₆) 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,68-1,85 (2H, m), 2,65-2,76 (1H, m), 2,79-2,95 (1 H, m), 3,37-3,47 (2H, m), 4,80-4,89 (1 H, m), 5,00 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,45 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J = 1,1, 8,4 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 11,3 (1 H, s a)
				Espuma
87	174		35	(DMSO-d ₆) 1,37 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,69-1,82 (2H, m), 2,63-2,74 (1 H, m), 2,81-2,92 (1 H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 4,44-4,51 (1 H, m), 5,01 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02-7,10 (1 H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,33-7,41 (1 H, m), 7,64 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1 H, s a)
				Espuma
88	175		39	(DMSO-Cl ₆) 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,68-1,86 (2H, m), 2,64-2,75 (1H, m), 2,83-2,95 (1 H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 4,41-4,52 (1 H, m), 5,02 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,39 (3H, m), 7,45 (1 H, s), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1 H, s a)
				Espuma

[Tabla 54]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
89	176		40	(DMSO-d ₆) 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,71-1,83 (2H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,84-2,95 (1 H, m), 3,40-3,47 (2H, m), 4,43-4,48 (1 H, m), 5,02 (2H, s), 5,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,46 (3H, m), 7,58 (1 H, s a), 7,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 11,3 (1H, s a)
				Espuma

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
90	177		35	(DMSO-d ₆) 1,34 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,67-1,85 (2H, m), 2,63-2,74 (1H, m), 2,82-2,93 (1 H, m), 3,32-3,43 (2H, m), 4,81-4,84 (1 H, m), 5,00 (2H, s), 5,61 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,22 (1H, m), 7,38-7,44 (1 H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma
91	178		15	(CDCl ₃) 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,83-2,00 (2H, m), 2,70-2,93 (2H, m), 3,36-3,56 (2H, m), 4,97 (1H, s), 5,03 (2H, s), 5,25 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,41 (5H, m), 7,52 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 8,58 (1H, s a) Espuma
92	179		35	(DMSOd ₆) 1,88 (2H,t, J = 6,9 Hz), 3,11 (2H,t, J = 7,3 Hz), 3,52 (2H,t,J = 6,3 Hz), 4,30 (4H, s), 5,05 (2H, s), 5,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,21-7,33 (10H, m), 7,68 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 11,3 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 55]

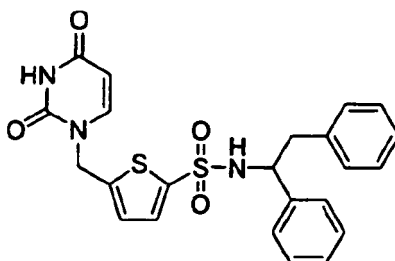
Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
93	180		27	(CDCl ₃) 1,84-1,94 (2H, m), 2,80-2,86 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,01 (2H, s), 5,72 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 5,86 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,96-7,38 (11 H, m), 9,39 (1H, s a) Espuma
94	181		32	(CDCl ₃) 1,52 (3H,d, J = 6,8 Hz), 1,89-1,94 (2H, m), 2,71-2,83 (2H, m), 3,55 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,60-4,65 (1 H, m), 4,85 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,77 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 5,06 (2H, s), 7,21-7,36 (5H, m), 8,60 (1 H, s a) Espuma

Ejemplo 95

5

Síntesis de 5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-N-(1,2-difeniletíl)tiofeno-2-sulfonamida

[Fórmula 77]



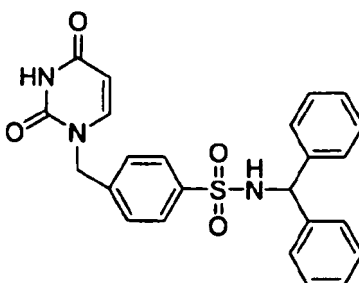
La 5-(clorometil)-N-(1,2-difeniletíl)tiofeno-2-sulfonamida (193 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 182 se disolvió en DCE (4,0 ml). A la solución se le añadieron una solución de 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (190 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) en diclorometano (2,0 ml), yodo (30 mg) y yoduro de tetra-n-butilamonio (36 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 95 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con metanol al 10%/cloroformo (30 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el compuesto del título (58 mg, rendimiento: 25%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 3,03 (2H, d, J = 6,7 Hz), 5,00 (2H, s), 5,61 (1H, s a), 5,70-5,77 (2H, m), 5,95-7,25 (13H, m), 8,92 (1H, s a)

Ejemplo 96

Síntesis de N-benzhidril-4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)bencenosulfonamida

[Fórmula 78]



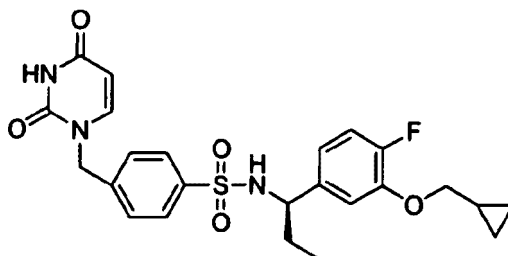
El compuesto del título (118 mg, rendimiento: 44%) se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 95 a partir de la N-benzhidril-4-(bromometil)bencenosulfonamida (250 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 183 y 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (230 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 4,89 (2H, s), 5,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,06-7,26 (13H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 8,41 (1H, s a)

Ejemplo 97

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)bencenosulfonamida

[Fórmula 79]



El compuesto del título (140 mg, rendimiento: 60%) se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo 95 a partir de la (R)-4-(bromometil)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)bencenosulfonamida (216 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 184 y 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (190 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)).

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,27-0,31 (2H, m), 0,59-0,62 (2H, m), 0,81 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,18-1,29 (1H, m), 1,65-1,88

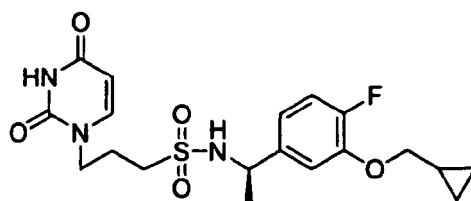
(2H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 4,10-4,19 (1 H, m), 4,88 (2H, s), 5,72 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,55-6,82 (3H, m), 7,14-7,56 (5H, m), 9,39 (1H, s a)

Ejemplo 98

5

Síntesis de (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 80]



10

La (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-hidroxi-N-(metoximetil)propano-1-sulfonamida (87 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 185 se disolvió en THF (4,0 ml). A la solución se le añadieron trifenilfosfina (131 mg) y 3-benzoilpirimidin-2,4(1H,3H)-diona (100 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución de DEAD en tolueno (2,2 M, 210 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%). El compuesto obtenido se disolvió en dioxano (600 μ l). A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 200 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4,0 ml) a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el compuesto del título (32 mg, rendimiento: 33%).

15

20

25

30

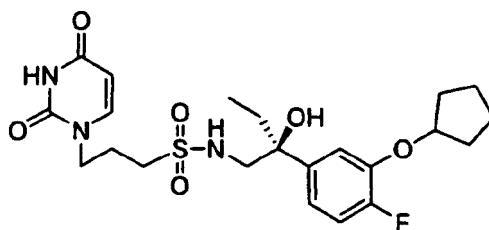
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,34-0,40 (2H, m), 0,63-0,71 (2H, m), 1,24-1,32 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,92-2,18 (2H, m), 2,64-2,73 (2H, m), 3,66-3,75 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,54-4,64 (1 H, m), 4,93-5,08 (1 H, m), 5,68 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 6,82-6,90 (4H, m), 8,75 (1 H, s a)

Ejemplo 99

Síntesis de (S)-N-(2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-hidroxibutil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidroxipirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

35

[Fórmula 81]



40

45

El 2-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-2-(trimetilsililoxi)butil(3-hidroxi)propilsulfonil)carbamato de (S)-terc-butilo (249 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 188 se disolvió en THF (4,5 ml). A la solución se le añadieron trifenilfosfina (163 mg) y 3-benzoilpirimidin-2,4(1 H,3H)-diona (114 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Med. Chem., 50, 6032-6038 (2007)) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución de DEAD en tolueno (2,2 M, 250 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50%/hexano). El compuesto obtenido se disolvió en una solución de metilamina en metanol (40%, 4,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente

durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (3,0 ml). A la solución se le añadió ácido trifluoroacético (470 µl) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) a 0 °C y después se extrajo con cloroformo (20 ml x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100%) para obtener el compuesto del título (38,5 mg, rendimiento: 18%).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,92 (11 H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,90-2,99 (3H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,83 (1 H, s a), 5,69 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,82-7,06 (3H, m), 7,20 (1 H, d, J = 7,9 Hz)

Ejemplos 100 a 127

15 Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 98 a partir de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 186, 187 y 189 a 214, respectivamente. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

Ejemplo 100

20 (R,E)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pent-3-eno- 1-sulfonamida

Ejemplo 101

25 (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pentano- 1-sulfonamida

Ejemplo 102

30 (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi) fenil) propil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 103

N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pentano-1-sulfonamida

35 Ejemplo 104

(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 105

40 (R,E)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)pent-3-eno-1-sulfonamida

Ejemplo 106

45 (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)pentano-1-sulfonamida

Ejemplo 107

50 (R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 108

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

55 Ejemplo 109

(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pentano-1-sulfonamida

Ejemplo 110

60 (R,E)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pent-3-eno-1- sulfonamida

Ejemplo 111

65 N-benzhidril-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida
Ejemplo 112

N-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)(fenil)metil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 113

5

(E)-N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)pent-3-eno-1-sulfonamida

Ejemplo 114

10 (R)-N-((3-(ciclopropilmetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 115

15 (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 116

20 (R)-N-((3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)(4-fluorofenil)metil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

20

Ejemplo 117

(R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-feniletíl)propano-1-sulfonamida

25 Ejemplo 118

(R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-fenilpropil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 119

30

(R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 120

35 (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 121

40 (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida

40

Ejemplo 122

(R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(2-etinilfenil)etil)propano-1-sulfonamida

45 Ejemplo 123

(R)-N-(1-(2-bromofenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 124

50

(R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-o-toliletíl)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 125

55 (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-(2-(trifluorometil)fenil)etil)propano-1-sulfonamida

Ejemplo 126

60 (S)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-feniletíl)propano-1-sulfonamida

60

Ejemplo 127

(S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propano-1-sulfonamida

65

[Tabla 56]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
100	186		35	(CDCl ₃) 0,35-0,38 (2H, m), 0,63-0,68 (2H, m), 1,22-1,30(1 H, m), 1,70 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,50-2,61 (2H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,22-4,26 (2H, m), 4,52-4,59 (1 H, m), 5,06-5,12 (1 H, m), 5,51-5,77 (3H, m), 6,82-7,19 (4H, m), 8,55 (1 H, s a) Espuma
101	187		17	(CDCl ₃) 0,33-0,37 (2H, m), 0,62-0,69 (2H, m), 1,22-1,39 (3H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,54-1,78 (4H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,62-3,70 (3H, m), 3,89 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,52-4,63(1 H, m), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-7,12 (4H, m) Espuma
102	189		39	(CDCl ₃) 0,35-0,38 (2H, m), 0,62-0,70 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,32 (1 H, m), 1,75-2,01 (4H, m), 2,53-2,64 (2H, m), 3,57-3,79 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,26-4,32(1 H, m), 4,80 (1 H, s a), 5,65(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,10(1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 9,11 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 57]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
103	190		55	(CDCl ₃) 0,33-0,38 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 1,22-1,30 (1 H, m), 1,39-1,44 (2H, m), 1,60-1,71 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,80 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,26 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,72 (1 H, s a), 5,70 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 6,79-6,90 (3H, m), 7,11 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,22-7,29 (1 H, m), 8,45 (1 H, s a) Espuma
104	191		38	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,70 (2H, m), 1,72-2,09 (8H, m), 2,58 -2,74 (2H, m), 3,64-3,89 (2H, m), 4,55-4,60 (1 H, m), 4,65-4,73 (1 H, m), 4,74-4,80 (1 H, m), 5,66 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,81-6,88 (3H, m), 7,13 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,25-7,29 (1 H, m), 8,22 (1 H, s a) Espuma

[Tabla 58]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
105	192		26	(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,98 (8H, m), 2,33-2,48 (2H, m), 2,59-2,87 (2H, m), 4,18-4,23 (2H, m), 4,51-4,58 (1 H, m), 4,73-4,79 (1 H, m), 4,84-4,90 (1 H, m), 5,37-5,60 (2H, m), 5,70 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,74-6,87 (3H, m), 7,12 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,21-7,26 (1 H, m), 8,68 (1H, s a) Espuma
106	193		47	(CDCl ₃) 1,26-1,38 (4H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,53-1,98 (10H, m), 2,53-2,80 (2H, m), 3,60-3,67 (2H, m), 4,48-4,60 (1 H, m), 4,72-4,79 (1 H, m), 5,46-5,52 (1 H, m), 5,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,77-6,98 (3H, m), 7,13 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,27(1 H, m), 9,66 (1H, s a) Espuma

[Tabla 59]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
107	194		26	(CDCl ₃) 1,53 (3H,d, J = 6,9 Hz), 2,01-2,13 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,63-3,91 (2H, m), 4,2 (2H, td, J = 13,0 Hz, 3,8 Hz), 4,53-4,62 (1H, m), 4,84-4,90 (1H, m), 5,67 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,10(1 H, tt, J = 55 Hz, 0,8 Hz), 6,81-6,95 (3H, m), 7,12 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,22-7,31 (1H, m), 8,44 (1 H, s a) Espuma
108	195		36	(CDCl ₃) 0,33-0,39 (2H, m), 0,62-0,70 (2H, m), 1,22-1,30 (1 H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,92-2,18 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,53-4,61 (1 H, m), 4,80 (1H, s a), 5,66(1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,90 (3H, m), 7,12 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 8,85 (1 H, s a) Espuma

5

[Tabla 60]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
109	196		33	(CDCl ₃) 0,33-0,37 (2H, m), 0,62-0,69 (2H, m), 1,22-1,36 (3H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,54-1,78 (4H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,80 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,54-4,63 (1 H, m), 4,77 (1 H, s a), 5,69 (1H, dd, J = 8,1, 1,9 Hz), 6,81-6,90 (3H, m), 7,09(1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 8,55 (1H, s a) Espuma

[Tabla 61]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
110	197		35	(CDCl ₃) 0,34-0,37 (2H, m), 0,62-0,69 (2H, m), 1,22-1,30 (1 H, m), 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,32-2,41 (2H, m), 2,60-2,83 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,20-4,24 (2H, m), 4,52-4,58 (2H, m), 5,48-5,58 (2H, m), 5,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81-6,90 (3H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (1 H, m), 8,23 (1H, s a) Espuma
111	198		38	(DMSO- d ₆) 1,73-1,81 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 5,50(1 H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 5,59 (1 H, d, J = 9,6 Hz), 7,21-7,40 (11 H, m), 8,4 (1 H, d, J = 9,7 Hz), 11,2 (1 H, s a) Espuma
112	199		37	(CDCl ₃) 0,31-0,37 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 1,22-1,28 (1 H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,72 (2H,t, J = 7,3 Hz), 3,70-3,80 (4H, m), 5,13-5,18 (1H, m), 5,63-5,70 (2H, m), 6,82-6,91 (3H, m), 7,09 (1H,d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,30 (6H, m), 8,22 (1H, s a) Espuma

[Tabla 62]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
113	200		49	(CDCl ₃) 0,34-0,38 (2H, m), 0,61-0,67 (2H, m), 1,22-1,30 (1 H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,79 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,27-4,32 (2H, m), 4,75 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,55-5,81 (4H, m), 6,81-6,90 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (1 H, m) Espuma
114	201		31	(CDCl ₃) 0,33-0,39 (2H, m), 0,62-0,69 (2H, m), 1,20-1,28 (1 H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,69-3,85 (4H, m), 5,62-5,70 (2H, m), 6,82-7,19 (3H, m), 7,22-7,29 (6H, m) Espuma
115	202		43	(CDCl ₃) 0,35-0,38 (2H, m), 0,62-0,70 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,22-1,32 (1 H, m), 1,75-1,96 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,56-2,61 (2H, m), 3,57-3,79 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,23-4,30 (1 H, m), 5,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,82-7,10 (4H, m) Espuma

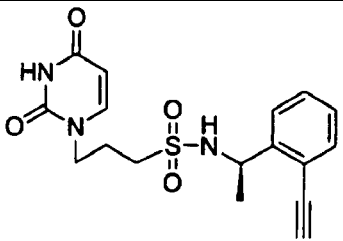
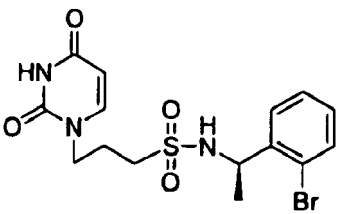
[Tabla 63]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
116	203		55	(CDCl ₃) 0,33-0,39 (2H, m), 0,62-0,68 (2H, m), 1,20-1,28 (1 H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,69-3,82 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 7,1 Hz), 5,62-5,70 (2H, m), 6,82-7,12 (3H, m), 7,22-7,27 (5H, m)
				Espuma
117	204		52	(DMSO _d ₆) 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,75-1,85 (2H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 2,70-2,79 (1 H, m), 3,49-3,66 (2H, m), 4,41-4,43 (1 H, m), 5,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,36 (5H, m), 7,46 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
118	205		55	(DMSO _d ₆) 0,80 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,85 (4H, m), 2,38-2,48 (1H, m), 2,62-2,73 (1 H, m), 3,37-3,64 (2H, m), 4,11-4,15 (1 H, m), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,37 (5H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,2 (1 H, s a)
				Espuma

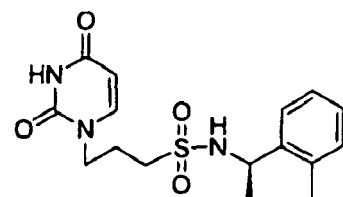
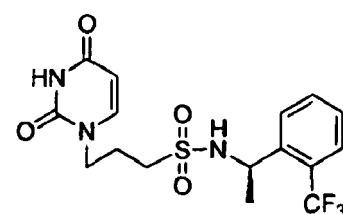
[Tabla 64]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
119	206		49	(DMSO _d ₆) 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,85-1,90 (2H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,83-2,91 (1 H, m), 3,59-3,71 (2H, m), 4,69-4,80 (1 H, m), 5,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,09-7,31 (3H, m), 7,46-7,53 (1 H, m), 7,52 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,89 (1H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
120	207		57	(DMSO _d ₆) 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,85-1,90 (2H, m), 2,69-2,77 (1H, m), 2,82-2,90 (1 H, m), 3,61-3,70 (2H, m), 4,82-4,89 (1 H, m), 5,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,30 (1 H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57-7,60 (1 H, m), 8,02 (1H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
121	208		54	(DMSO _d ₆) 1,37 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,82-1,92 (2H, m), 2,67-2,88 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,45-4,51 (1 H, m), 5,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,03-7,09 (1 H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,33-7,41 (1 H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 11,2 (1H, s a)
				Espuma

[Tabla 65]

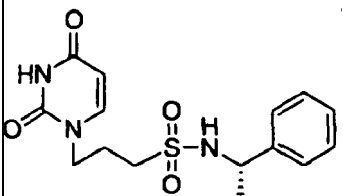
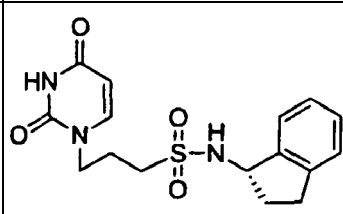
Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
122	209		49	(DMSO _d ₆) 1,36 (3H, d, J 7,3 Hz), 1,77-1,87 (2H, m), 2,61-2,72 (1 H, m), 2,77-2,88 (1 H, m), 3,56 (2H, m), 4,43 (1H, s), 4,87-4,96 (1 H, m), 5,52 (1H,d,J = 8,1 Hz), 7,25(1 H, t, J = 7,3 Hz), 7,40-7,50 (3H, m), 7,56 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,97 (1 H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
123	210		55	(DMSO _d ₆) 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,92 (2H, m), 2,64-2,75 (1 H, m), 2,80-2,91 (1 H, m), 3,58-3,70 (2H, m), 4,78-4,85 (1 H, m), 5,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,22 (1 H, m), 7,42 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,53-7,61 (2H, m), 8,06(1 H, s a), 11,2 (1 H, s a)
				Espuma

[Tabla 66]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
124	211		52	(DMSO _d ₆) 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,78-1,89 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,45-2,56 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 3,49-3,69 (2H, m), 4,65-4,71 (1 H, m), 5,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,23 (3H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
125	212		50	(DMSO _d ₆) 1,38 (3H,d,J = 7,0 Hz), 1,75-1,90 (2H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,71-2,82 (1 H, m), 3,52-3,65 (2H, m), 4,77 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,62-7,74 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1 H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma

5

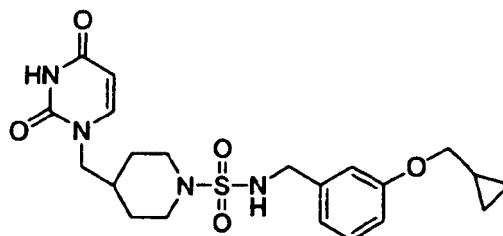
[Tabla 67]

Ejemplo	N° de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
126	213		45	(DMSO _d ₆) 1,36 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,74-1,86 (2H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,70-2,77 (1 H, m), 3,50-3,67 (2H, m), 4,41-4,42 (1 H, m), 5,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,36 (5H, m), 7,47 (1H,d, J = 7,8 Hz), 7,78 (1 H, s a), 11,2 (1H, s a)
				Espuma
127	214		39	(DMSO _d ₆) 1,77-1,91 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,68-2,94 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,80 (2H,t, J = 7,0 Hz), 4,72-4,81 (1 H, m), 5,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,20-7,33 (4H, m), 7,62 (1 H, d, J = 6,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,2 (1 H, s a)
				Espuma

Ejemplo 128

Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)piperidin-1-sulfonamida

[Fórmula 82]



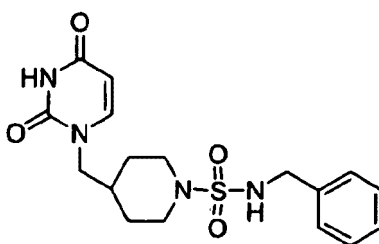
5 La 4-(aminometil)-N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)piperidin-1-sulfonamida (101 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 215 se disolvió en DMF (1,0 ml). A la solución se le añadieron gradualmente un tamiz molecular 4A (en lo sucesivo, denominado MS 4A; 20 mg) y una alícuota (1,2 ml) de una solución de isocianato de 3-metoxi-2-propenoilo (64 mg) en tolueno (2,0 ml) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 36, 293 (1999)) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5,0 ml) y salmuera (5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 70%/hexano). El aceite incoloro obtenido (104 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se co- evaporó con tolueno (5,0 ml). Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (63 mg, rendimiento: 64%) en forma de un sólido incoloro.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,28-0,33 (2H, m), 0,53-0,57 (2H, m), 1,08-1,13 (3H, m), 1,54-1,60 (2H, m), 2,40-2,68 (2H, m), 3,46-3,55 (4H, m), 3,78 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,90 (3H, m), 7,17-7,24 (2H, m), 7,57 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,67 (1 H, s a), 11,2 (1 H, s a)

Ejemplo 129

25 Síntesis de N-bencil-4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metil)piperidin-1-sulfonamida

[Fórmula 83]



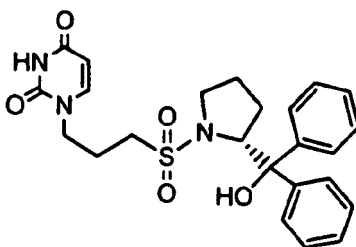
El compuesto del título (9,2 mg) se obtuvo en forma de un sólido incoloro de acuerdo con el método del Ejemplo 128 a partir del compuesto obtenido en Ejemplo de Referencia 216.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,03-1,15 (2H, m), 1,49-1,62 (2H, m), 1,62-1,82 (1H, m), 2,49-2,58 (2H, m), 3,47-3,54 (4H, m), 4,03 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22-7,36 (5H, m), 7,58 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,70 (1 H, t, J = 6,2 Hz), 11,2(1 H, s a)

35 Ejemplo 130

Síntesis de (R)-1-(3-(2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidin-1-ilsulfonil)propil)pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona

[Fórmula 84]



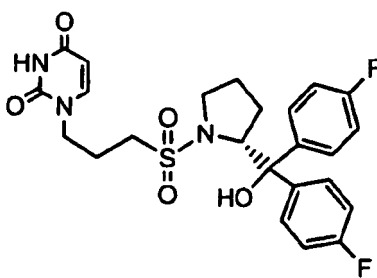
La (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililoxi)difenilmetil)pirrolidina (1,18 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 217 se disolvió en DCE (50 ml). A la solución se le añadieron 2,4-bis(trimetilsililoxi)pirimidina (1,11 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo (55 mg), y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadieron agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (1,0 ml), y después la mezcla se extrajo con metanol al 10%/cloroformo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2%/cloroformo). El compuesto obtenido se disolvió en THF (3,0 ml). A la solución se le añadió una solución de TBAF en THF (1,0 M, 1,1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2,5%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (70 mg, rendimiento: 5,4%) en forma de una espuma.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,62-1,67 (3H, m), 1,81-1,84 (2H, m), 1,98-2,12 (2H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 3,22-3,24 (1 H, m), 3,40-3,64 (3H, m), 5,22 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 5,57 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 5,65 (1 H, s a), 7,05-7,53 (11 H, m), 11,3 (1 H, s a)

Ejemplo 131

Síntesis de (R)-1-(3-(2-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidin-1-ilsulfonil)propil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula 85]



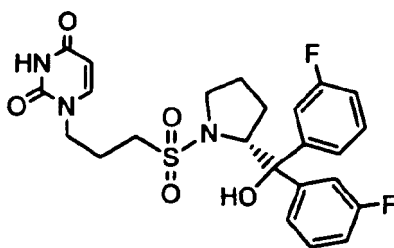
El compuesto del título (80 mg, rendimiento: 8,1%) se obtuvo en forma de una espuma por síntesis, de acuerdo con el método del Ejemplo 130 a partir de la (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililoxi)bis(4-fluorofenil)metil)pirrolidina (920 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 218.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,71-1,79 (5H, m), 2,00-2,09 (1H, m), 2,43-2,72 (2H, m), 3,20-3,27 (1H, m), 3,51-3,70 (3H, m), 5,06 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,78 (1H, s a), 6,98-7,12 (4H, m), 7,38-7,57 (5H, m), 11,0 (1 H, s a)

Ejemplo 132

Síntesis de (R)-1-(3-(2-(bis(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidin-1-ilsulfonil)propil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona

[Fórmula 86]



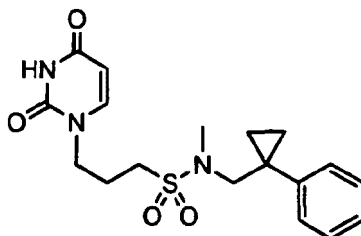
El compuesto del título (40 mg, rendimiento: 4,2%) se obtuvo en forma de una espuma por síntesis, de acuerdo con el método del Ejemplo 130 a partir de la (R)-1-(3-bromopropilsulfonil)-2-((terc-butildimetilsililo)bis(3-fluorofenil)metil)pirrolidina (910 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 219.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,53-1,58 (1 H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 2,02-2,17 (3H, m), 2,48-2,66 (2H, m), 3,03-3,10 (1 H, m), 3,34 (1H, s), 3,67-3,79 (3H, m), 5,22 (1H, dd, J = 3,8, 8,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93-7,00 (2H, m), 7,17-7,33 (7H, m), 8,66 (1H, s a)

Ejemplo 133

Síntesis de 3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-N-metil-N-((1-fenilciclopropil)metil)propano-1-sulfonamida

[Fórmula 87]



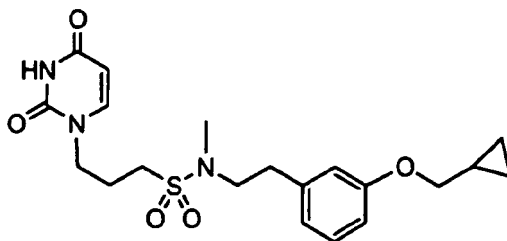
La 3-bromo-N-metil-N-((1-fenilciclopropil)metil)propano-1-sulfonamida (1,69 g) obtenida en el Ejemplo de Referencia 221 se disolvió en DCE (100 ml). A la solución se añadieron 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina (1,1 g) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo (124 mg), y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadieron agua (50 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (5 ml), y después la mezcla se extrajo con metanol al 10%/cloroformo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento: 3,0%) en forma de una espuma.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,83 (4H, s), 1,71-1,82 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,33 (2H, m), 3,62 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,36 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,2 (1H, s)

Ejemplo 134

Síntesis de N-(3-(ciclopropilmetoxi)fenetil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-N-metilpropano-1-sulfonamida

[Fórmula 88]



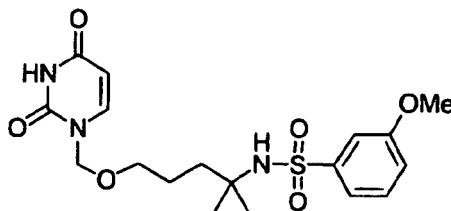
El compuesto del título (34 mg, rendimiento: 13%) se obtuvo en forma de una espuma por síntesis, de acuerdo con el método del Ejemplo 133 a partir de la 3-bromo-N-(3-(ciclopropilmetoxi)fenetil)-N-metilpropano-1-sulfonamida (249 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 223.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 0,32-0,38 (2H, m), 0,61-0,68 (2H, m), 1,22-1,31 (1H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,83-2,88 (5H, m), 3,45 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,79 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,86 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,71 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,76-6,80 (3H, m), 7,18-7,27 (2H, m), 8,39 (1H, s a)

Ejemplo 135

Síntesis de N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-metoxibencenosulfonamida

[Fórmula 89]



El 5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de bencilo (2,80 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 226 se disolvió en metanol (40 ml). A la solución se le añadió paladio al 10%-carbono (600 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El precipitado se retiró por filtración a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (120 ml). Después, el filtrado combinado se concentró a presión reducida. Una alícuota (14,5 mg) del residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml). A la mezcla, se le añadieron trietilamina (17 μl) y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (13 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento: 40%) en forma de una espuma.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 1,02 (6H, s), 1,34-1,46 (4H, m), 3,26-3,32 (2H, m), 3,79 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,11-7,15 (1H, m), 7,32-7,48 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 11,31 (1H, s a)

Ejemplos 136 a 156

Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 135 a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 226. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

Ejemplo 136

4-cloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 137

3,4-dicloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 138

4,5-dicloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

5 Ejemplo 139

3,5-dicloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 140

10 N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

Ejemplo 141

15 3-bromo-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 142

20 2-cloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 143

N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-(trifluorometoxi) bencenosulfonamida

25 Ejemplo 144

N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-2-metoxi-4- metilbencenosulfonamida

Ejemplo 145

30 3-(difluorometoxi)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2- il)bencenosulfonamida

Ejemplo 146

35 benzoato de 3-(N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)sulfamoil)fenilo

Ejemplo 147

40 5-(dimetilamino)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2- il)naftaleno-1-sulfonamida

Ejemplo 148

3-cloro-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

45 Ejemplo 149

4,5-dibromo-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

Ejemplo 150

50 N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-fluorobencenosulfonamida

Ejemplo 151

55 N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-2-metilbencenosulfonamida

Ejemplo 152

60 2-ciano-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 153

N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida

65 Ejemplo 154

N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-metilbencenosulfonamida

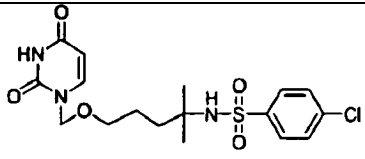
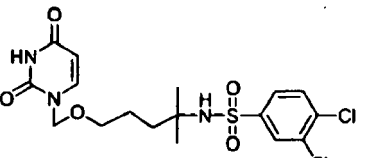
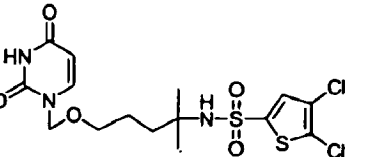
Ejemplo 155

5 2-(N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)sulfamoil)benzoato de metilo

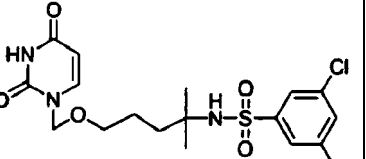
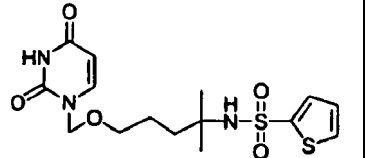
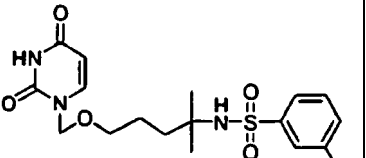
Ejemplo 156

10 2-bromo-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

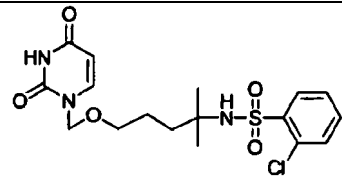
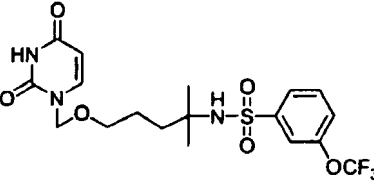
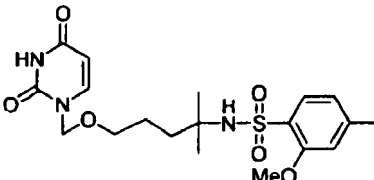
[Tabla 68]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)	
			Forma	
136		35	(CD ₃ OD) 1,12 (6H, s), 1,45-1,54 (4H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,52-7,55 (2H, m), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,82-7,85 (2H, m)	Goma incolora
137		34	(CD ₃ OD) 1,14 (6H, s), 1,52-1,54 (4H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,79 (2H, m), 7,89-7,99 (1 H, m)	Goma incolora
138		66	(CD ₃ OD) 1,10 (6H, s), 1,55-1,59 (4H, m), 3,48-3,50 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,8 Hz)	Goma incolora

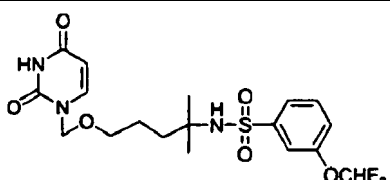
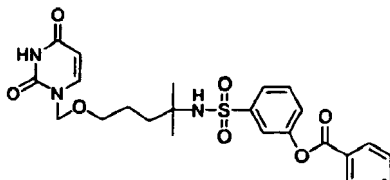
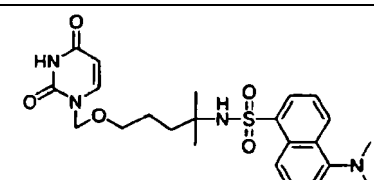
[Tabla 69]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)	
			Forma	
139		49	(CD ₃ OD) 1,15 (6H, s), 1,51 -1,55 (4H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,67-7,68 (1 H, m), 7,78-7,80 (2H, m)	Goma incolora
140		36	(CD ₃ OD) 1,04 (6H, s), 1,50-1,58 (4H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,06-7,10 (1 H, m), 7,56-7,58 (1 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,71-7,74(1 H, m)	Goma incolora
141		40	(CD ₃ OD) 1,13 (6H, s), 1,49-1,53 (4H, m), 3,39-3,45 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,70 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,43-7,47 (1 H, m), 7,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,71-7,73 (1 H, m), 7,81-7,83 (1H, m), 7,99-7,80 (1H, m)	Goma incolora

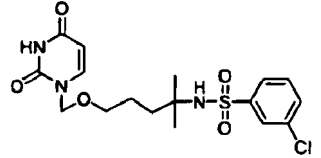
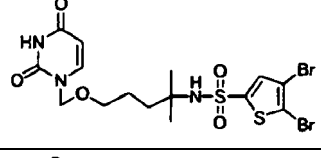
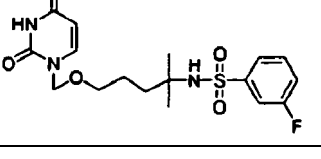
[Tabla 70]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
142		44	(CD ₃ OD) 1,01 (6H, s), 1,40-1,49 (4H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,34-7,37 (1 H, m), 7,40-7,52 (3H, m), 7,94-7,97 (1 H, m)
			Goma incolora
143		74	(CDCl ₃) 1,17 (6H, s), 1,58-1,64 (4H, m), 3,51-3,55 (2H, m), 5,10 (1H, s a), 5,15 (2H, s), 5,79 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,37-7,41 (1 H, m), 7,52-7,58 (1 H, m), 7,73-7,75 (1 H, m), 7,81 -7,84 (1 H, m), 8,86 (1 H, s a)
			Goma incolora
144		48	(CD ₃ OD) 1,08 (6H, s), 1,43-1,49 (2H, m), 1,52-1,56 (2H, m), 2,41 (3H, s), 3,37-3,40 (2H, m), 3,93 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,69 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 6,84-6,87 (1 H, m), 6,97-6,99 (1 H, m), 7,59-7,67 (2H, m)
			Goma incolora

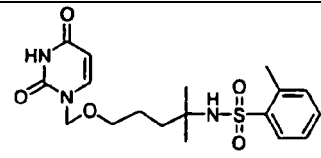
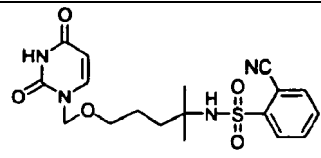
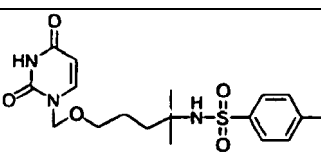
[Tabla 71]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
145		75	(CDCl ₃) 1,18 (6H, s), 1,56-1,62 (4H, m), 3,50-3,54 (2H, m), 4,97 (1H, s a), 5,14 (2H, s), 5,78 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 6,58 (1H, t, J = 78 3 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,47-7,53 (1H, m), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,72-7,75 (1 H, m), 8,57 (1 H, s a)
			Goma incolora
146		44	(CDCl ₃) 1,22 (6H, s), 1,54-1,57 (4H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 4,81 (1 H, s a), 5,12 (2H, s), 5,75 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,27-7,81 (8H, m), 8,19-8,22 (2H, m), 9,57 (1H, s a)
			Goma incolora
147		53	(CDCl ₃) 1,09 (6H, s), 1,50-1,56 (4H, m), 2,89 (6H, s), 3,38-3,42 (2H, m), 4,75 (1 H, s a), 5,09 (2H, s), 5,76 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,29 (3H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 8,15-8,29 (2H, m), 8,51-8,54 (1 H, m)
			Goma incolora

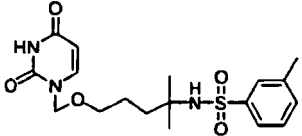
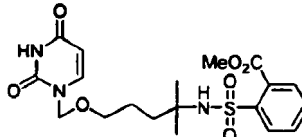
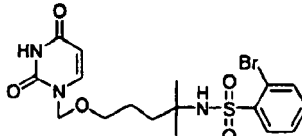
[Tabla 72]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
148		29	(CD ₃ OD) 1,13 (6H, s), 1,49-1,53 (4H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,70 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 -7,61 (2H, m), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,77-7,85 (2H, m)
			Goma incolora
149		24	(CD ₃ OD) 1,22 (6H, s), 1,55-1,58 (4H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz)
			Goma incolora
150		42	(CD ₃ OD) 1,03 (6H, s), 1,42-1,44 (4H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,46-7,58 (3H, m)
			Goma incolora

[Tabla 73]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
151		39	(DMSO-d ₆) 1,01 (6H, s), 1,19-1,25 (4H, m), 2,57 (3H, s), 3,27-3,38 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,49 (4H, m), 7,63-7,86 (2H, m), 11,30 (1 H, s a)
			Sólido incoloro
152		23	(DMSO-d ₆) 1,07 (6H, s), 1,39-1,49 (4H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,81 (1 H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,04-8,07 (2H, m), 11,31 (1 H, s a)
			Espuma
153		44	(DMSO-d ₆) 1,00 (6H, s), 1,32-1,45 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,31-3,38 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,32-7,35 (3H, m), 7,64-7,69 (3H, m), 11,31 (1 H, s a)
			Sólido incoloro

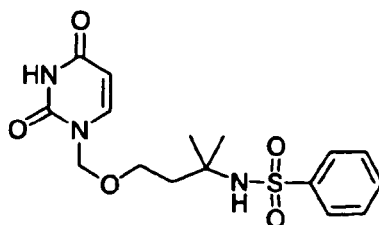
[Tabla 74]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
154		36	(DMSOd ₆) 1,01 (6H, s), 1,32-1,45 (4H, m), 2,36 (3H, s), 3,25-3,38 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,36-7,44 (3H, m), 7,58-7,66 (3H, m), 11,31 (1H, s a)
			Espuma
155		16	(DMSOd ₆) 1,03 (6H, s), 1,38-1,45 (4H, m), 3,25-3,38 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,60 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,15 (1 H, s), 7,57-7,72 (4H, m), 7,94-7,97 (1 H, m), 11,31 (1 H, s a)
			Goma incolora
156		14	(DMSOd ₆) 1,05 (6H, s), 1,43-1,46 (4H, m), 3,27-3,41 (2H, m), 5,02 (2H, s), 5,61 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,46-7,58 (3H, m), 7,66 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,79-7,83 (1 H, m), 8,02-8,07 (1 H, m), 11,32 (1H, s a)
			Goma incolora

Ejemplo 157

- 5 Síntesis de N-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilbutan-2-il)bencenosulfonamida

[Fórmula 90]



10 La N-(4-(metoximetoxi)-2-metilbutan-2-il)bencenosulfonamida (275 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 227 se disolvió en diclorometano (1,0 ml). A la solución se le añadió gradualmente una solución de BCl₃ en diclorometano (1,0 M, 0,32 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en DCE (10 ml). A la mezcla se le añadieron 2,4-bis (trimetilsililoxi)pirimidina (256 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4,565-585 (1985)) y yodo (10 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 3%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 34%) en forma de una espuma.

20 RMN ¹H (DMSOd₆) δ (ppm): 1,02 (6H, s), 1,66-1,71 (2H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 4,99 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,49-7,61 (4H, m), 7,64 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,77-7,81 (2H, m), 11,31 (1 H, s a)

Ejemplos 158 a 167

25 Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 157 a partir de los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 228 a 237, respectivamente. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

30

Ejemplo 158

N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

5 Ejemplo 159

3-(ciclopropilmetoxi)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2- il)benzenosulfonamida

Ejemplo 160

10

3-(2,2-difluoroetoxi)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2- il)benzenosulfonamida

Ejemplo 161

15

3-(ciclopentiloxi)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2- il)benzenosulfonamida

Ejemplo 162

(Z)-N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-2-metilpentan-2-il)-3-(prop-1- enil)benzenosulfonamida

20

Ejemplo 163

N-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)butil)benzenosulfonamida

25 Ejemplo 164

N-(1-(3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propil)ciclopropil)benzenosulfonamida

Ejemplo 165

30

N-(1-(3-((2,4-dioxo-3,4- dihidropirimidin-1 (2H)-il) metoxi) propil) ciclopropil)-3-metoxibenzenosulfonamida

Ejemplo 166

35

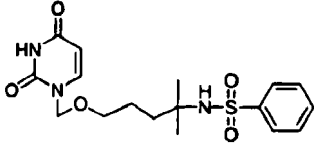
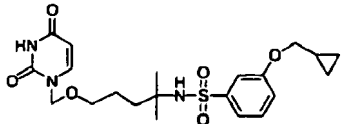
3-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)butil)benzenosulfonamida

Ejemplo 167

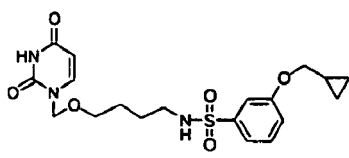
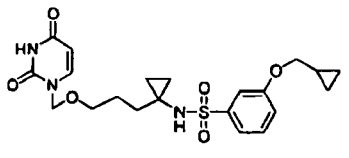
40

3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propil) ciclopropil)benzenosulfonamida

[Tabla 75]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
158	228		82	(DMSO-d ₆) 1,00 (6H, s), 1,24-1,40 (4H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (1 H, s a), 7,50-7,60 (3H, m), 7,65 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 11,31 (1 H, s a)
				Espuma
159	229		74	(DMSO-d ₆) 0,30-0,34 (2H, m), 0,53-0,56 (2H, m), 1,01 (6H, s), 1,15-1,24 (1 H, m), 1,36-1,48 (4H, m), 3,32-3,39 (2H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,00 (2H, s), 5,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,09-7,13 (1 H, m), 7,30-7,45 (4H, m), 7,64(1 H, d, J = 7,8 Hz), 11,30 (1 H, s a)
				Goma de color amarillo pálido

[Tabla 79]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
166	236		47	(DMSO _d ₆) 0,32-0,36 (2H, m), 0,53-0,60 (2H, m), 1,19-24 (1 H, m), 1,35-1,49 (4H, m), 2,66-2,73 (2H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,86 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,00 (2H, s), 5,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,55 (5H, m), 7,64 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 11,31 (1 H, s a) Goma de color amarillo pálido
167	237		56	(DMSO _d ₆) 0,30-0,37 (4H, m), 0,50-0,60 (4H, m), 1,18-24 (3H, m), 1,46-1,52 (2H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,97 (2H, s), 5,59 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,40-7,46 (1 H, m), 7,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1 H, s a), 11,30(1 H, s a) Goma de color amarillo pálido

Ejemplos 168 a 171

- 5 Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 135 a partir del compuesto del Ejemplo de Referencia 238. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

Ejemplo 168

- 10 2-cloro-N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 169

- 15 2-bromo-N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-2-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 170

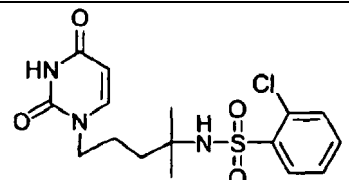
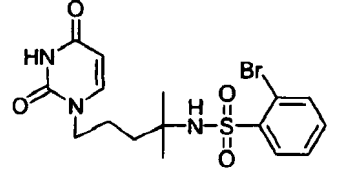
N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metilpentan-2-il)-2-nitrobencenosulfonamida

- 20 Ejemplo 171

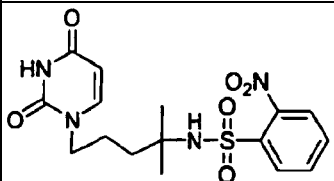
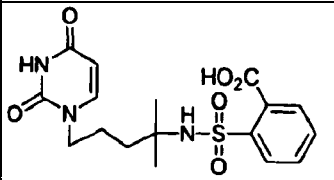
Ácido 2-(N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metilpentan-2-il)sulfamoil)benzoico

[Tabla 80]

25

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
168		45	(DMSO _d ₆) 1,03 (6H, s), 1,39-1,45 (2H, m), 1,51 -1,59 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,54 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,48-7,65 (5H, m), 8,00 (1 H, dd, J = 1,6, 7,7 Hz), 11,18 (1 H, s a) Espuma
169		39	(DMSO-d ₆) 1,04 (6H, s), 1,41 -1,46 (2H, m), 1,55-1,59 (2H, m), 3,57 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,54 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,46-7,69 (4H, m), 7,81 (1 H, dd, J = 1,5, 7,5 Hz), 8,04 (1 H, dd, J = 1,9, 7,7 Hz), 11,19 (1 H, s a) Espuma

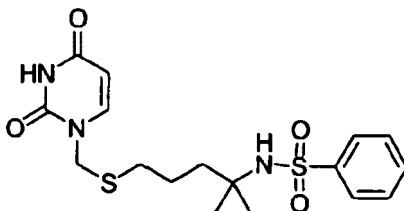
[Tabla 81]

Ejemplo	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
			Forma
170		35	(DMSOd ₆) 1,07 (6H, s), 1,42-1,47 (2H, m), 1,53-1,58 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,53 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,79-7,92 (4H, m), 8,04-8,09 (1 H, m), 11,19 (1 H, s a)
			Espuma
171		65	(DMSOd ₆) 1,06 (6H, s), 1,39-1,55 (4H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,52 (1 H, dd, J = 2,3, 7,8 Hz), 7,13-7,27 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,62-7,66 (3H, m), 7,91-7,94 (1 H, m), 11,18 (1 H, s a)
			Sólido incoloro

Ejemplo 172

5 Síntesis de N-(5-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metiltio)-2-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

[Fórmula 91]



El 5-(metoximetiltio)-2-metilpentan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (780 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 241 se disolvió en diclorometano (3,0 ml). A la solución se le añadió gradualmente una solución de BCl₃ en diclorometano (1,0 M, 940 μl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se disolvió en DCE (28 ml). A la mezcla se le añadieron 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina (1,08 g) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo (28 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 93 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (25 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 85%/hexano). Una alícuota (220 mg) de la goma incolora obtenida (503 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico-dioxano (4,0 M, 4,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se co-evaporó con tolueno (5,0 ml x 3). El residuo se disolvió en diclorometano (3,0 ml) y DMF (2,0 ml). A la mezcla de le añadieron trietilamina (260 μl) y cloruro de benzenosulfonilo (120 μl) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 90%/hexano) para obtener el compuesto del título (23,4 mg, rendimiento: 9,5%) en forma de una espuma.

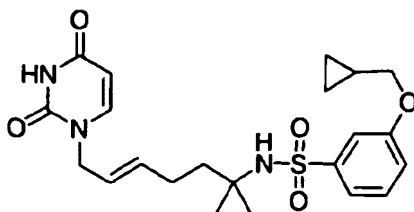
RMN ¹H (DMSOd₆) δ (ppm): 1,00 (6H, s), 1,38-1,43 (4H, m), 2,40-2,45 (2H, m), 4,81 (2H, s), 5,62 (1H, dd, J = 2,0, 7,9 Hz), 7,44 (1 H, s a), 7,50-7,61 (3H, m), 7,70 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,79-7,82 (2H, m), 11,34 (1 H, s a)

Ejemplo 173

Síntesis de (E)-3-(ciclopropilmetoxi)-N-(7-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metilhept-5-en-2-il)bencenosulfonamida

5

[Fórmula 92]



La (E)-N-(7-bromo-2-metilhept-5-en-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)bencenosulfonamida (214 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 242 se disolvió en DCE (5,0 ml). A la solución se le añadieron 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina (198 mg) obtenida de acuerdo con un método descrito en el documento (Nucleosides & Nucleotides, 4, 565-585 (1985)) y yodo (5 mg) y la mezcla se calentó a reflujo a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfato sódico (5,0 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2% metanol/cloroformo) para obtener el compuesto del título (108 mg, rendimiento: 47%) en forma de una espuma.

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm): 0,29-0,35 (2H, m), 0,52-0,59 (2H, m), 1,05 (6H, s), 1,18-1,24 (1 H, m), 1,38-1,44 (2H, m), 1,90-1,94 (2H, m), 3,84 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,15 (2H, d, J = 5,3 Hz), 5,32-5,51 (2H, m), 5,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,11 (1 H, m), 7,30-7,44 (4H, m), 7,51 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 11,23 (1 H, s a)

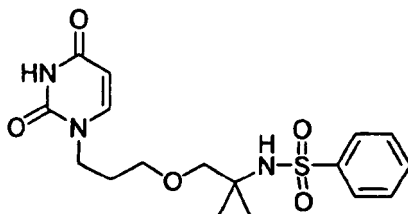
20

Ejemplo 174

Síntesis de N-(1-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propoxi)-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida

25

[Fórmula 93]



La N-(1-(3-aminopropoxi)-2-metilpropan-2-il)bencenosulfonamida (600 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 243 se disolvió en DMF (6,0 ml). A la solución se le añadieron gradualmente MS 4A (100 mg) y una alícuota (4,0 ml) de una solución de isocianato de 3- metoxi-2-propenoilo (442 mg) en tolueno (6,0 ml) obtenido de acuerdo con un método descrito en el documento (J. Heterocyclic Chem., 36, 293 (1999)) a -40 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) y después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 80%/hexano). El sólido de color amarillo pálido obtenido (253 mg) se disolvió en etanol. A la solución, se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se co-evaporó con etanol (5,0 ml x 3). Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 4%/cloroformo) para obtener el compuesto del título (206 mg, rendimiento: 27%) en forma de una goma incolora.

30

35

40

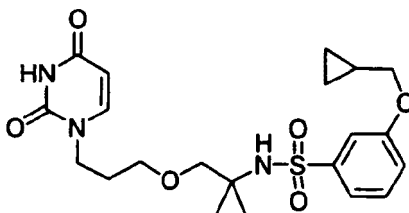
RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm): 1,04 (6H, s), 1,67-1,76 (2H, m), 3,14 (2H, s), 3,22 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,52 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,50-7,61 (5H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 11,19 (1 H, s a)

Ejemplo 175

Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(1-(3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)propoxi)-2-metilpropan-2-il)benzenosulfonamida

5

[Fórmula 94]



El compuesto del título (215 mg, rendimiento: 23%) se obtuvo en forma de una goma de color amarillo pálido por síntesis, de acuerdo con el método del Ejemplo 174 a partir de la N-(1-(3-aminopropoxi)-2-metilpropan-2-il)-3-(ciclopropilmetoxi)benzenosulfonamida (730 mg) obtenida en el Ejemplo de Referencia 244.

10

RMN ¹H (DMSO_d₆) δ (ppm): 0,30-0,35 (2H, m), 0,53-0,58 (2H, m), 1,05 (6H, s), 1,17-1,24 (1 H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 3,14 (2H, s), 3,22 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 5,52 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,33-7,48 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 11,20 (1H, s a)

15

Ejemplos 176 a 179

Los compuestos que se muestran a continuación se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 173 a partir de los compuestos obtenidos en Ejemplos de Referencia 245 a 248, respectivamente. Los resultados se muestran en las tablas posteriores.

20

Ejemplo 176

N-(2-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)propan-2-il)benzenosulfonamida

25

Ejemplo 177

N-(2-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)propan-2-il)-3-metoxibenzenosulfonamida

30

Ejemplo 178

3-(ciclopropanometoxi)-N-(2-(4-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)fenil)propan-2-il)benzenosulfonamida

35

Ejemplo 179

3-(ciclopropanometoxi)-N-(2-(6-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)piridin-3-il)propan-2-il)benzenosulfonamida

40

[Tabla 82]

Ejemplo	Nº de Ejemplo de Referencia	Producto	Rendimiento (%)	RMN ¹ H δ (ppm)
				Forma
176	245		74	(DMSO _d ₆) 1,45 (6H, s), 4,76 (2H, s), 5,62 (1 H, dd, J = 2,3, 7,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,52 (5H, m), 7,72 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,06 (1 H, s a), 11,33 (1H, s a)
				Espuma
177	246		56	(DMSO _d ₆) 1,46 (6H, s), 3,72 (3H, S), 4,77 (2H, s), 5,61 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 6,96-7,10 (5H, m), 7,22-7,28 (3H, m), 7,70 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 8,04 (1H, s a), 11,31 (1H, s a)
				Espuma

ES 2 392 220 T3

5 Específicamente, 0,2 ml en total de una solución que contiene 0,22 ml de dUTP ILM (incluidos 588 b1/ml de dUTP), 0,05 ml de una solución tampón 0,2M (pH 7,4), 0,05 ml del cloruro de magnesio 16 mM, 0,02 ml de 2-mercaptoetanol 20 mM, 0,02 ml de una solución acuosa al 1 % albúmina derivada del suero bovino fetal, 0,02 ml de varias concentraciones de 5 de las soluciones del compuesto de ensayo de agua pura como control, y 0,02 ml de una solución de dUTPasa humana (expresada usando E. coli y purificándolo) se hizo reaccionar a 37 °C durante 15 minutos. Inmediatamente después de la reacción, se calentó la solución a 100 °C durante 1 minuto para terminar la reacción, seguido de centrifugación a 15.000 rpm durante 2 minutos. Un alícuota (150 µl) del sobrenadante así obtenido mediante centrifugación se analizó usando una columna Atlantis dC18 (fabricada por Waters Corp., 4,6X250 mm) y un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (fabricado por Shimadzu Corp., Prominence). La elución se realizó a un caudal de 0,8 ml/min durante 30 minutos mediante un gradiente de concentraciones de una solución mixta 10 4:6 de una fase móvil A (dihidrógenofosfato potásico 10 mM (pH 6,7), tetrabutilamonio 10 mM y metanol al 0,25 %) y una fase móvil B (dihidrógenofosfato de potasio 50 mM (pH 6,7), tetrabutilamonio 5,6 mM y metanol al 3' %) con la fase móvil. El eluato se mezcló con un contador de centelleo (fabricado por Perkin Elmer Co., Ltd., Ultima-Flo AP) en una proporción 1:2 y la radioactividad del dUMP-[5-³H] (TA 10,2 minutos) se midió usando el Analizador de Centelleo de Flujo radiomático (fabricado por PerkinElmer Co., Ltd., 525TR).

20 La actividad inhibidora del compuesto de ensayo se determinó de acuerdo con la fórmula mostrada más adelante. En las Tablas 84 y 85 se muestra una concentración a la cual la solución de ensayo inhibe el 50 % de la cantidad de dUMP-[5-³H] producido mediante la dUTPasa humana como la CI₅₀ (µM).

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \left[1 - \frac{\text{Cantidad de dUMP [5-}^3\text{H] en presencia de la solución de ensayo (dpm)}}{\text{Cantidad de dUMP [5-}^3\text{H] como control (dpm)}} \right] \times 100$$

Los datos de la actividad inhibidora de la dUTPasa humana se muestran en las tablas siguientes.

25

[Tabla 84]

Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
1	0,33	35	1,55	69	0,74	116	0,35
2	1,87	36	0,15	70	0,76	118	9,80
3	0,87	37	0,10	71	0,93	128	0,27
4	0,61	38	0,03	72	0,66	130	0,48
5	0,06	39	0,28	73	0,51	131	0,40
6	0,46	40	0,10	76	2,10	132	0,38
7	0,64	41	0,04	77	5,69	133	6,56
8	0,09	42	0,33	78	2,58	134	4,54
9	0,04	43	0,09	79	1,65	135	1,12
10	0,16	44	0,16	80	1,30	136	3,94
11	0,49	45	2,01	81	9,44	137	2,05
12	2,83	46	2,35	83	4,78	138	3,89
13	0,33	47	0,21	87	7,13	139	4,99
14	0,21	48	0,14	93	4,63	141	4,35
15	0,94	49	0,94	96	4,62	142	7,64
16	0,60	50	2,03	97	0,58	145	6,29
17	0,21	51	0,83	98	0,66	146	8,68
18	1,65	52	0,51	99	1,81	147	9,50
19	0,24	53	0,23	100	0,04	148	2,77
20	0,19	54	0,23	101	0,07	149	7,65
21	0,27	55	0,41	102	0,61	150	5,67
22	0,03	56	0,85	103	0,52	151	5,70
23	0,05	57	1,18	104	1,46	154	8,82
24	0,04	58	0,31	105	0,17	156	8,94
25	0,10	59	0,72	106	0,12	158	9,48
26	0,52	60	0,49	107	1,72	159	0,26
27	0,04	61	0,14	108	1,71	160	0,14
28	0,36	62	0,37	109	0,12	161	0,24

Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)	Nº de Ejemplo	CI ₅₀ (µM)
29	0,89	63	0,47	110	0,05	162	3,96
30	0,36	64	0,41	111	8,27	164	6,02
31	0,33	65	1,00	112	2,23	165	1,86
32	0,14	66	0,46	113	0,41	166	0,64
33	1,13	67	0,43	114	0,58	167	0,13
34	0,03	68	0,11	115	0,25	173	0,04

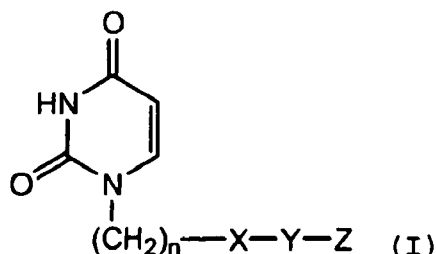
[Tabla 85]

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (µM)
175	0,33
176	2,69
177	2,57
178	0,24
179	0,11
Ejemplo Comparativo 1	185
Ejemplo Comparativo 2	97,2

- 5 Los compuestos de la presente invención exhibieron una actividad inhibitora de la dUTPasa humana mucho más potente que cada compuesto del Ejemplo Comparativo 1 divulgado en el ejemplo del documento W02005-065689 (Documento patente 1) que tiene un efecto inhibitor de dUTPasa y es estructuralmente similar al mismo, y el Ejemplo Comparativo 2 divulgado en el Ejemplo del documento JP- A-2002-284686 que es estructuralmente similar al mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo:



5 en la que n representa un número entero de 1 a 3;
 X representa un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo alquenileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático divalente que está opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido;
 Y representa un enlace o un grupo alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, que tiene
 10 opcionalmente una estructura de cicloalquilideno en un átomo de carbono; y
 Z representa $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^4$, en las que
 R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6
 15 átomos de carbono o un grupo aralquilo que está opcionalmente sustituido, en los que cuando un grupo hidrocarburo aromático que constituye el grupo aralquilo es un grupo fenilo, el grupo fenilo puede formar un grupo hidrocarburo bicíclico condensado, junto con el sustituyente, o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico saturado que está opcionalmente sustituido;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
 R^4 representa un grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido, excepto para un compuesto de uracilo representado por la fórmula general (I), en la
 20 que

- n es 3, X representa un enlace, Y representa un enlace, Z representa $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, R^3 representa un átomo de hidrógeno, R^4 representa un grupo 5-(dimetilamino)-1-naftilo; o

25 - n es 3, X representa un enlace, Y representa un enlace, Z representa $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, R^3 representa un átomo de hidrógeno, R^4 representa un grupo 4-metilfenilo.

2. El compuesto de uracilo o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n representa 1 ó 3;

30 X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo alquenileno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático divalente, o un grupo heterocíclico divalente saturado o insaturado;

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en un átomo de carbono, con la condición de que cuando X representa un enlace sencillo, el resto $(\text{CH}_2)_n\text{-X-Y}$ represente un grupo alquileno que
 35 tenga de 3 a 6 átomos de carbono; y

Z representa $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^4$, en las que

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R^2 representa a grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, en el que cada uno del grupo hidrocarburo aromático y el grupo alquilo está opcionalmente sustituido, en el que cuando el grupo hidrocarburo aromático es un grupo fenilo, el grupo fenilo puede mostrar un grupo hidrocarburo bicíclico condensado, junto con el sustituyente o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido;

R^3 representa un átomo de hidrógeno; y

45 R^4 representa un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido, un grupo naftilo que está opcionalmente sustituido o un grupo tienilo que está opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de uracilo o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que n representa 1 ó 3;

50 X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo vinileno, un grupo fenileno o un grupo divalente obtenido a partir de un grupo tienilo, piperidinilo o piridilo;

Y representa un enlace sencillo o un grupo alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene opcionalmente una estructura de cicloalquilideno que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en un átomo de carbono, con la condición de que cuando X representa un enlace sencillo, el resto $(\text{CH}_2)_n\text{-X-Y}$ represente un grupo alquileno que tenga de 3 a 6 átomos de carbono; y

55 Z representa $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ o $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{-R}^4$, en las que

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y R^2 representa un

grupo bencilo, que está opcionalmente sustituido o un grupo feniletilo que está opcionalmente sustituido (cuando un grupo metileno del grupo bencilo o un grupo etileno del grupo feniletilo tiene un sustituyente, éste puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo aromático que está opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico insaturado que está opcionalmente sustituido, en el que cuando dos o más de los sustituyentes son respectivamente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno; cuando un grupo fenilo del grupo bencilo o feniletilo tiene un sustituyente, éste puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido o una estructura de cicloalquilideno, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alquiltio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y un grupo heterocicliloxi saturado; y los sustituyentes en el grupo metileno del grupo bencilo o grupo etileno del grupo feniletilo y en el grupo fenilo del grupo bencilo o feniletilo pueden formar juntos un grupo hidrocarburo bicíclico condensado con el grupo fenilo), o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un anillo pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido;
 R^3 representa un átomo de hidrógeno; y
 R^4 representa un grupo fenilo que puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo aciloxi, un grupo naftilo que puede tener un grupo mono o dialquilamino como sustituyente, o un grupo tienilo que puede tener un átomo de halógeno como sustituyente.

4. El compuesto de uracilo o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que n representa 1; X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo vinileno; Y representa un grupo alquileo lineal que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando X representa un enlace sencillo, el resto $(CH_2)_n-X-Y$ represente un grupo trimetileno o pentametileno; y Z representa $-SO_2NR^1R^2$, en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido o un grupo feniletilo que está opcionalmente sustituido [cuando un grupo metileno del grupo bencilo o un grupo etileno del grupo feniletilo tiene un sustituyente, éste puede tener de 1 a 3 sustituyentes que son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo ciclopropilo y un grupo fenilo o tienilo, que está opcionalmente sustituido, en el que cuando dos o más de los sustituyentes son respectivamente un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, los átomos de carbono de estos grupos alquilo pueden formar juntos una estructura de cicloalquilideno; cuando un grupo fenilo del grupo bencilo o feniletilo tiene un sustituyente, éste puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede tener cualquier sustituyente de un grupo hidroxilo, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono o una estructura de cicloalquilideno, un grupo halogenoalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alcoxi que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo cicloalquil-alquiltio que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y un grupo heterocicliloxi saturado], o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo pirrolidinilo que puede tener un grupo aralquilo, pudiendo tener dicho grupo aralquilo como sustituyente, cualquiera de un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno y un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de uracilo o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n representa 1; X representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo vinileno; Y representa un grupo etileno o trimetileno, con la condición de que cuando X representa un enlace sencillo, el resto $(CH_2)_n-X-Y$ represente un grupo trimetileno o pentametileno; y Z representa $-SO_2NR^1R^2$, en el que R^1 representa un átomo de hidrógeno y R^2 representa un grupo bencilo que está opcionalmente sustituido, en los que cuando un grupo metileno del grupo bencilo tiene un sustituyente, éste puede tener 1 sustituyente seleccionado entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo fenilo, un grupo 3-ciclopropilmetoxifenilo y un grupo 4-fluorofenilo; cuando un grupo fenilo del grupo bencilo tiene un sustituyente, éste puede tener de 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo trifluorometilo, un grupo etinilo, un grupo isobutoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo aliloxi, un grupo 2,2-difluoroetoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo tetrahidrofurano-3-iloxi y un grupo tetrahidropiran-4-iloxi.

6. El compuesto de uracilo o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona entre el siguiente grupo:

- 5 • N-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((R)-tetrahidrofurano-3-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 10 • N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 15 • N-(3-(ciclopentiloxi)bencil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)propil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- 20 • (R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 25 • (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)-N-(1-(3-isobutoxifenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-((R)-1-(3-((S)-2-metilbutoxi)fenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 30 • (R)-N-(1-(3-(2,2-difluoroetoxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(3-(aliloxi)fenil)etil)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)metoxi)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metoxi)-N-(1-fenilet)il)propano-1-sulfonamida,
- 35 • (R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-N-(1-fenilet)il)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)propano-1-sulfonamida,
- (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)-N-(1-(2-etinilfenil)etil)propano-1-sulfonamida,
- 40 • (R)-N-(1-(2-bromofenil)etil)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-il)propano-1-sulfonamida y
- (R)-3-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-N-(1-o-tolilet)il)propano-1-sulfonamida.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de uracilo o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

45 8. Un inhibidor de la dUTPasa humana que comprende un compuesto de uracilo o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Uso de un compuesto de uracilo o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la producción de un inhibidor de la dUTPasa humana.

50