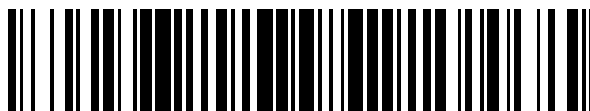


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 868**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 207/16** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 209/02** (2006.01)  
**C07D 209/52** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2006 E 06758484 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 1888562**

54 Título: **Inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV**

30 Prioridad:

**22.04.2005 US 674151 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.07.2014**

73 Titular/es:

**ALANTOS PHARMACEUTICALS HOLDING, INC.  
(100.0%)  
840 MEMORIAL DRIVE  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**KROTH, HEIKO;  
FEUERSTEIN, TIM;  
RICHTER, FRANK;  
BOER, JURGEN;  
ESSERS, MICHAEL;  
NOLTE, BERT;  
SCHNEIDER, MATTHIAS;  
HOCHGUERTEL, MATTHIAS;  
FRICKEL, FRITZ-FRIEDER;  
TAVERAS, ARTHUR y  
STEENECK, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 477 868 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

Inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) basados en pirrolidina y tiazolidina y a estos compuestos para usar en métodos para tratar la diabetes, en particular la diabetes de tipo 2, así como la alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la homeostasis de la glucosa y complicaciones asociadas con la diabetes para inhibir la DPP-IV con dichos inhibidores de pirrolidina y tiazolidina amido cíclicos y ureido cíclicos.

**Antecedentes de la invención**

10 La diabetes resulta de la aparición de uno más de diferentes factores causales, y se caracteriza por una elevación anormal en los niveles de glucosa en el plasma (hiperglucemia). La hiperglucemia persistente o no controlada da lugar a una mayor probabilidad de morbosidad y mortalidad prematura. La homeostasis anormal de la glucosa normalmente está asociada con cambios en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, o se debe a otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas.

15 Los pacientes aquejados de la diabetes mellitus de tipo 2 o diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), tienen, en especial, un mayor riesgo de padecer complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. El control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos y la hipertensión es crítico en la gestión clínica y tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

20 Los productos terapéuticos actualmente disponibles para tratar la diabetes de tipo 2, aunque son eficaces, tienen limitaciones reconocidas. Los compuestos basados en sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glipizida, etc.), que estimulan las células beta pancreáticas para secretar más insulina, están limitados por el desarrollo de tejidos resistentes a los inhibidores, que los convierten en ineficaces o inefectivos, incluso con dosis altas. Por otra parte, los compuestos de biguanida, aumentan la sensibilidad a la insulina, para así producir la corrección de la hiperglucemia en alguna medida. Sin embargo, las biguanidas clínicamente usadas tales como la fenformina y metformina pueden inducir efectos secundarios tales como acidosis láctica, náuseas y diarrea.

25 Los compuestos de tipo glitazona más recientes (es decir, 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) aumentan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en el músculo, hígado y tejido adiposo, dando como resultado la corrección parcial o completa de los niveles elevados en el plasma de glucosa sin la aparición de hipoglucemia. Las glitazonas usadas actualmente son agonistas del receptor activado por los proliferadores de peroxisomas (PPAR), y se les atribuye la responsabilidad de la mejora en la sensibilización de insulina. Sin embargo, se sabe que se producen efectos secundarios graves (p. ej., toxicidad hepática) con algunas glitazonas tales como, por ejemplo, troglitazona. Los compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-IV ("DPP-IV", "DPP-4" o "DP-IV") también se están investigando como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes, y en particular de la diabetes de tipo 2. Véase, por ejemplo, los documentos WO 97/40832, WO 98/19998, y patente de EE.UU. n° 5.939.560.

30 La DPP-IV es una serina aminodipeptidasa no clásica unida a membrana que se encuentra en una variedad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón) así como en linfocitos T de la circulación (donde la enzima se conoce como CD-26). Es responsable de la escisión metabólica de algunos péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) in vivo y ha demostrado actividad proteolítica frente a una variedad de otros péptidos (p. ej. GHRH, NPY, GLP-2, VIP) in vitro.

40 La utilidad de los inhibidores de la DPP-IV en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 se basa en el hecho de que la DPP-IV in vivo inactiva fácilmente el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP). El GLP-1(7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado por procesamiento postrasduccional de proglucagón en el intestino delgado. El GLP-1(7-36) tiene múltiples acciones in vivo incluyendo la estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de saciedad, y ralentización del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se espera que las acciones del GLP-1(7-36) sean beneficiosas en la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo 2, y potencialmente la obesidad. Para apoyar esta reivindicación, la administración exógena de GLP-1(7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos ha demostrado eficacia en esta población de pacientes. El GLP-1(7-36) es degradado rápidamente in vivo y se ha mostrado que tiene una semivida corta in vivo (t1/2 de aproximadamente 1,5 min). Basándose en un estudio de ratones genéticamente criados con inactivación de DPP-IV y en estudios in vivo/in vitro con inhibidores de DP-IV selectivos, se ha mostrado que la DPP-IV es una enzima degradante principal de GLP-1(7-36) in vivo. GLP-1(7-36) es degradado por la DPP-IV de forma eficaz a GLP-1(9-36), que se ha especulado que actúa como un antagonista fisiológico frente a GLP-1(7-36). Por lo tanto, la inhibición de la DPP-IV in vivo debería potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1(9-36) y servir para mejorar la afección diabética.

55 GLP-1 y GIP son incretinas que son producidas tras la ingestión de alimento, y que estimulan la producción de insulina. La inhibición de la DPP-IV produce una menor inactivación de las incretinas, lo que a su vez, da como resultado un aumento de su eficacia en la estimulación de la producción pancreática de insulina. Por lo tanto, la

inhibición de la DPP-IV da como resultado un aumento del nivel de insulina en el suero. Puesto que las incretinas son producidas tras el consumo de alimento solo, no se espera que la inhibición de la DPP-IV aumente los niveles de insulina cuando no es necesario, previniendo de esta forma la disminución excesiva del azúcar en la sangre (hipoglucemia). Por lo tanto, la inhibición de la DPP-IV se espera que aumente los niveles de insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, disminuyendo de esta forma los efectos secundarios perjudiciales asociados con los secretagogos de insulina actualmente usados. Aunque los inhibidores de la DPP-IV no se han estudiado exhaustivamente como productos terapéuticos para enfermedades distintas de la diabetes, se espera que tengan otras potenciales utilidades terapéuticas.

5  
10 Se conocen inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), por ejemplo, de los documentos WO 03/037327, WO 2005/033099, JP 2004-002367 y WO 2004/110436, para el tratamiento de enfermedades mediadas por la DPP-IV, tales como la diabetes.

Estos documentos describen en particular moléculas que contienen un heterociclo tricíclico condensado unido a grupos cíclicos de 5 miembros que contienen nitrógeno, por una cadena que contiene un acetil-amino.

15 Jiaang W-T et al, "Novel isoindoline compounds for potent and selective inhibition of prolyl dipeptidase DPP8", *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, Oxford, GB, Vol. 15, No. 3, 1 February 2005, p. 687-691, describen derivados de isoquinolina e isonindolina como otros inhibidores de dipeptidil peptidasa.

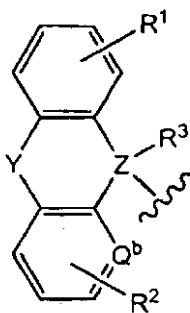
### Resumen de la invención

20 La presente invención se refiere a una clase de inhibidores basados en pirrolidina de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV). En particular, la presente invención proporciona una nueva clase de compuestos que inhiben la DPP-IV de tipo pirrolidina y tiazolidona ("inhibidores de DPP-IV").

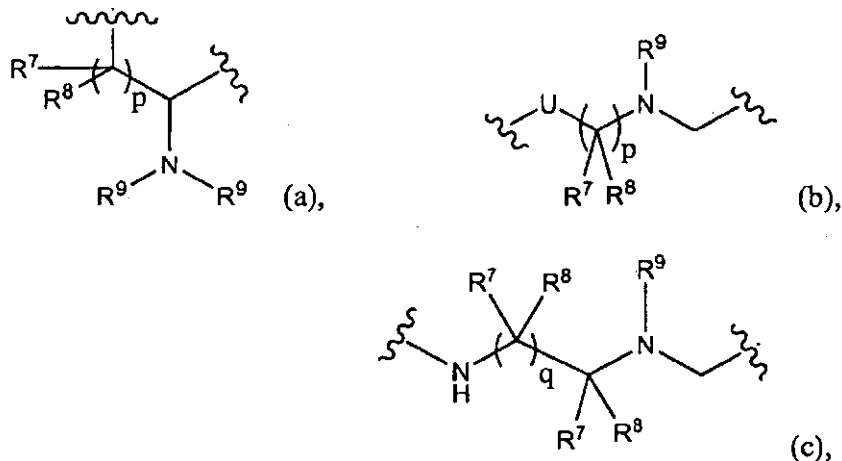
Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I):

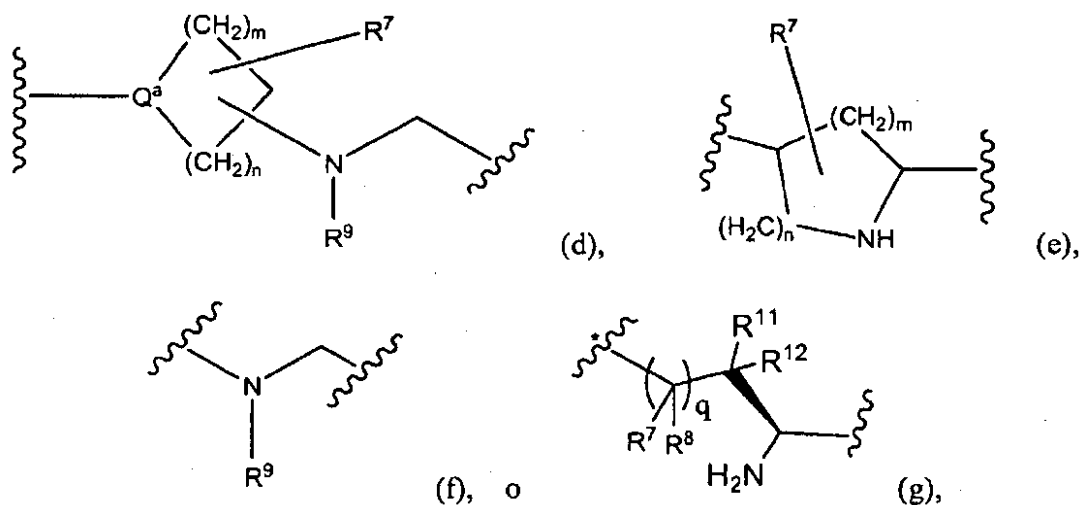
A-B-D (I)

y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos; en donde A es:

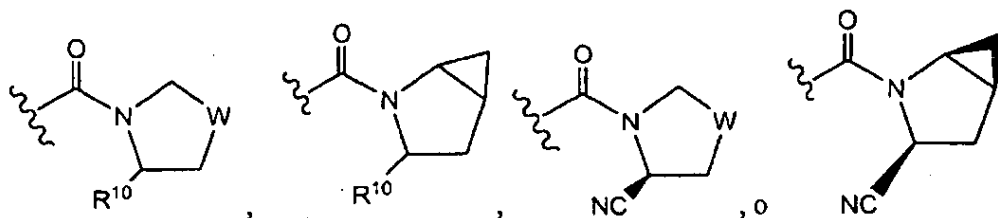


B es:





y D es:



en donde

5 Q<sup>b</sup> es CH o N; y

Y es divalente y es: un enlace, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, O, NR<sup>4</sup>, S, S=O, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O), (C=O)N(R<sup>4</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), C=N-OR<sup>4</sup>,  
 -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>,  
 -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)O-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)-, -(C=O)O-, -(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-, -(C=NR<sup>a</sup>)-, N(C=O)NR<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>, N(C=O)R<sup>4</sup>, N(C=O)OR<sup>4</sup>,  
 10 NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> NR<sup>5</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar  
 opcionalmente sustituidos;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -F, -Cl, o -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

R<sup>3</sup> es -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, tetrazolilo u oxadiazonolilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente -H o alquilo o cuando se consideran junto con el nitrógeno al que están  
 unidos completan un anillo de 3-8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un  
 15 heteroátomo seleccionado de O, S o NR<sup>50</sup>, el anillo de 3 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido;

R<sup>a</sup> es hidrógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo, halogenoalquilo, S(O)<sub>i</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>i</sub>R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>4</sup>, C(O)R<sup>4</sup>, o C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; cada vez  
 que aparecen R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,  
 heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquínilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o  
 aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 20 heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquínilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo están todos  
 opcionalmente sustituidos;

R<sup>50</sup> es, cada vez que aparece, R<sup>20</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>i</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, S(O)<sub>i</sub>R<sup>20</sup>, C(O)OR<sup>20</sup>, C(O)R<sup>20</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,  
 C(=NR<sup>20</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>a</sup>, C(=NOR<sup>20</sup>)R<sup>21</sup> o C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

25 cada vez que aparecen R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>i</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
 alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>,  
 alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>i</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>,  
 S(O)<sub>i</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 30 NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-  
 C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,  
 heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquénilo, alquínilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,  
 alcóxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo,

heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>10</sup> es halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, B(OH)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

25 Q<sup>a</sup> es CH o N;

U es -C(O)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-, -(CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>, NR<sup>50</sup>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O), (C=O)N(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)(C=O), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)S(=O)<sub>2</sub>, C=N-OR<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>NR<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>p</sub>, -O-C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)<sub>t</sub>, -(C=O)O-, -(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-, -(C=NR<sup>a</sup>)-, N(C=O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, N(C=O)R<sup>4</sup>, N(C=O)OR<sup>4</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

30 W es -CH<sub>2</sub>-, -S-, -CHF- o -CF<sub>2</sub>-;

Z es C;

m es 1, o 2;

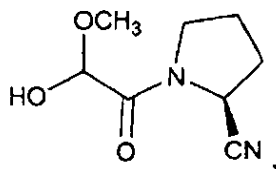
n es 0, 1, o 2;

p es de 0 a 6;

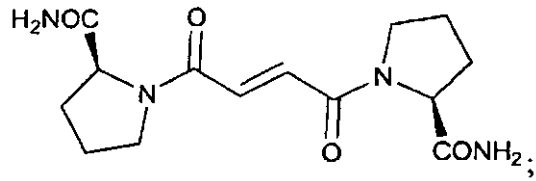
35 q es de 0 a 6; y

t es 0, 1, o 2.

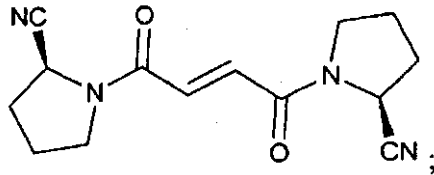
Se describe un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



40 que comprende (a) acoplar una prolinamida con cloruro de fumarilo para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula:

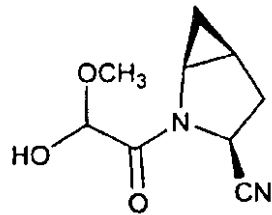


(b) deshidratar las carboxamidas del compuesto de la etapa (a) en ciano para proporcionar un compuesto de fórmula:

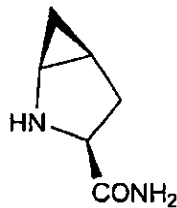


- 5 y (c) escindir el enlace C=C con un agente oxidante: (1) en presencia de metanol y después añadiendo un agente de reducción a la mezcla de reacción, o (2) y haciendo reaccionar los productos de escisión con un agente de reducción y posteriormente añadiendo metanol a la mezcla de productos de escisión.

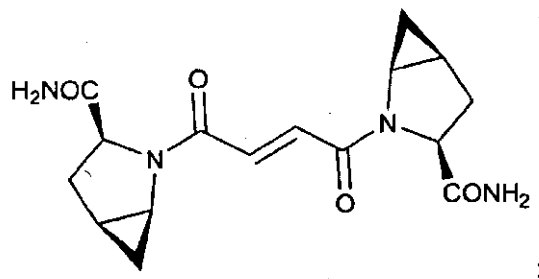
También se describe un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



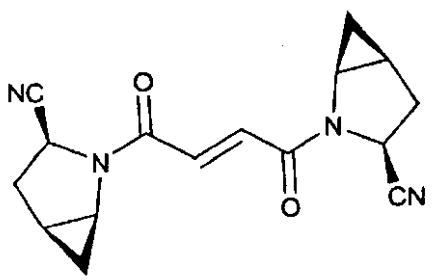
- 10 que comprende: (a) acoplar un compuesto de fórmula:



con cloruro de fumarilo para proporcionar un compuesto de fórmula



(b) deshidratar la carboxamida en el compuesto de la etapa (a) para proporcionar un compuesto de fórmula:



y (c) escindir el enlace C=C con un agente oxidante: (1) en presencia de metanol y después añadiendo un agente de reducción a la mezcla de reacción, o (2) y haciendo reaccionar los productos de escisión con un agente de reducción y posteriormente añadiendo metanol a la mezcla de productos de escisión.

- 5 Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros y diastereoisómeros individuales, mezclas de enantiómeros y enantiómeros individuales, tautómeros, atropoisómeros y rotámeros, estando todas las formas isómeras incluidas en la presente invención. Los compuestos descritos en esta invención que contienen dobles enlaces olefínicos incluyen los isómeros geométricos tanto E como Z. Todos los compuestos mencionados antes  
10 están incluidos dentro del alcance de la invención.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para usar en métodos de inhibición de la enzima DPP-IV.

- 15 La presente invención además proporciona compuestos de fórmula (I) para usar en métodos de tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidil peptidasa-IV, tales como diabetes, y en particular diabetes de tipo 2.

La presente invención también proporciona métodos para obtener los compuestos que inhiben la DPP-IV y composiciones farmacéuticas que los comprenden solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para la prevención o tratamiento de enfermedades mediadas por la enzima DPP-IV, en particular la diabetes de tipo 2.

## 20 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

- Los términos "alquilo" o "alquil", como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, indican grupos hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituidos, que preferiblemente tienen de 1 a 10 carbonos en la cadena normal, lo más preferiblemente grupos alquilo inferior. Los grupos no sustituidos de  
25 ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. Los sustituyentes de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: halógeno, alcoxi, alquiltio, alquenilo, alquinilo, arilo (p. ej., para formar un grupo bencilo), cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo (-COOH), alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilo, carbamoilo (NH<sub>2</sub>-CO-), carbamoilo sustituido ((R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO- en donde R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> son como se definen más adelante, excepto que al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol (-SH).  
30

Los términos "alquil- inferior" o "alquilo inferior", como se usan en el presente documento, indican dichos grupos opcionalmente sustituidos como se han descrito antes para alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena normal.

- 35 El término "alcoxi" indica un grupo alquilo como se ha descrito antes, unido por un conector oxígeno (-O-).

- El término "alquenilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, indica grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituidos, que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono en la cadena, y que preferiblemente tienen de 2 a 10 carbonos en la cadena normal. Los grupos no sustituidos de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, isobutenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo y similares. Los sustituyentes de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo (-COOH), alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilo, carbamoilo (NH<sub>2</sub>-CO-), carbamoilo sustituido ((R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO- en donde R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> son como se definen más adelante, excepto que al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol (-SH).  
40

- 45 El término "alquinilo" como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, indica grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente sustituidos, que contienen al menos un triple enlace

carbono-carbono en la cadena, y que preferiblemente tienen de 2 a 10 carbonos en la cadena normal. Los grupos no sustituidos de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares. Los sustituyentes de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a uno o más de los siguientes grupos: halógeno, alcoxi, alquiltio, alquilo, alquenilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, hidroxilo o hidroxilo protegido, carboxilo (-COOH), alquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, carbamoilo (NH<sub>2</sub>-CO-), carbamoilo sustituido ((R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)N-CO- en donde R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> son como se definen más adelante, excepto que al menos uno de R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> no es hidrógeno), amino, heterociclo, mono- o dialquilamino, o tiol (-SH).

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, indica sistemas anulares de hidrocarburos cíclicos saturados, opcionalmente sustituidos, incluyendo sistemas anulares con puente, que contienen de forma conveniente de 1 a 3 anillos y de 3 a 9 carbonos por anillo. Los grupos no sustituidos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclododecilo, y adamantilo. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a uno o más grupos alquilo como se ha descrito antes, o uno o más grupos descritos antes como sustituyente de alquilo.

Los términos "aril" o "arilo", como se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, que contienen preferiblemente 1 o 2 anillos y de 6 a 12 carbonos en el anillo. Los grupos no sustituidos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a fenilo, bifenilo y naftilo. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a uno o más grupos nitro, grupo alquilo como se ha descrito antes, o uno o más grupos descritos antes como sustituyente de alquilo.

El término "heterociclo" o "sistema heterocíclico" indica un grupo heterocíclico, heterocíclico o heteroarilo como se describen en el presente documento, que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y que incluye cualquier grupo bicíclico o tricíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definido antes está condensado con uno o más grupos heterociclo, arilo o cicloalquilo. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizino, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, b-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolicinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo.

"Heterociclenilo" indica un sistema anular de hidrocarburo monocíclico o multicíclico, no aromático de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos, de forma conveniente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos, en los que uno o más átomos de carbono en el sistema anular son heteroelementos distintos de carbono, por ejemplo átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o doble enlace carbono-nitrógeno. Los tamaños de los anillos del sistema de anillos pueden incluir de 5 a 6 átomos en el anillo. Las designaciones aza, oxa o tia como un prefijo antes del heterociclenilo definen que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo en el anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclenilo puede estar también opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido. "Heterociclenilo" como se usa en la presente memoria, incluye a modo de ejemplo y no como limitación los descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta ahora), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y "J. Am. Chem. Soc.", 82:5566 (1960). Los grupos azaheterociclenilo de ejemplos incluyen, pero no se limitan a 1,2,3,4-tetrahidropiridina, 1,2-dihidropiridilo, 1,4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 2-imidazolinilo, 2-pirazolinilo, y similares. Los ejemplos de grupos oxaheterociclenilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, y fluorodihidrofuranilo. Un grupo oxaheterociclenilo multicíclico de ejemplo es el 7-oxabicyclo[2.2.1]heptenilo.



5 "Heterociclilo" o "heterocicloalquilo", indica un sistema anular monocíclico o multicíclico, saturado, no aromático, de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos, de forma conveniente de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos, en los que uno o más átomos de carbono en el sistema anular son heteroelementos distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de los anillos del sistema anular pueden incluir de 5 a 6 átomos en el anillo. Las designaciones aza, oxa o tia como un prefijo antes del heterociclilo definen que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo en el anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, como se define en la presente memoria. El átomo de nitrógeno o azufre del heterociclilo puede estar también opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido.

10 "Heterociclilo" como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no como limitación los descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta ahora), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y "J. Am. Chem. Soc."; 82:5566 (1960). Los anillos de heterociclilo monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, y similares.

20 "Heteroarilo" indica un sistema de anillos monocíclico o multicíclico aromático de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos, en los que uno o más de los átomos en el sistema de anillos son heteroelementos distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los tamaños de los anillos del sistema de anillos pueden incluir de 5 a 6 átomos en el anillo. El "heteroarilo" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, como se define en la presente memoria. Las designaciones aza, oxa o tia como un prefijo antes del heteroarilo definen que está presente al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente como un átomo en el anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido. Heteroarilo como se usa en el presente documento, incluye a modo de ejemplo y no como limitación los descritos en Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta ahora), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y "J. Am. Chem. Soc."; 82:5566 (1960). Los grupos heteroarilo y heteroarilo sustituido de ejemplo incluyen, pero no se limitan a pirazinilo, tienilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, tienopiridilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, benzoazaindol, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzotiazolilo, dioxolilo, furanilo, imidazolilo, indolilo, indolizínilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, morfolino, oxadiazolilo, oxazinilo, oxiranilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, tiatriazolilo, tiazinilo, tiazolilo, tienilo, 5-tioxo-1,2,4-diazolilo, tiomorfolino, tiofenilo, tiopiranilo, triazolilo y triazolónilo.

El término "amino" indica el radical -NH<sub>2</sub> en el que uno o ambos de los átomos de hidrógeno se pueden sustituir por un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido. Los grupos amino de ejemplo incluyen, pero no se limitan a n-butilamino, terc-butilamino, metilpropilamino y etildimetilamino.

40 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo cicloalquil-alquilo en donde un cicloalquilo como se ha descrito antes, está unido por un alquilo, como se ha definido antes. Los grupos cicloalquilalquilo pueden contener un resto alquilo inferior. Los grupos cicloalquilalquilo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexilpropilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, y ciclohexilpropilo.

45 El término "arilalquilo" indica un grupo arilo como se ha descrito antes unido por un alquilo, como se ha definido antes.

El término "heteroarilalquilo" indica un grupo heteroarilo como se ha descrito antes unido por un alquilo, como se ha definido antes.

50 El término "heterociclilalquilo" o "heterocicloalquilalquilo" indica un grupo heterociclilo como se ha descrito antes unido por un alquilo, como se ha definido antes.

Los términos "halógeno" o "halogeno-", como se usan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "halogenoalquilo" indica un grupo halógeno como se ha descrito antes unido por un alquilo, como se ha definido antes. Fluoroalquilo es un grupo de ejemplo.

55 El término "aminoalquilo" indica un grupo amino como se ha definido antes unido por un alquilo, como se ha definido antes.

La frase "sistema anular bicíclico condensado en donde al menos un anillo está parcialmente saturado" indica un

grupo bicíclico de anillos condensados de 8 a 13 miembros, en donde al menos uno de los anillos no es aromático. El grupo de anillos tiene átomos de carbono y opcionalmente 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a indanilo, tetrahidronaftilo, tetrahydroquinolilo y benzocicloheptilo.

5 La frase "sistema anular tricíclico condensado en donde al menos un anillo está parcialmente saturado" indica un grupo tricíclico de anillos condensados de 9 a 18 miembros, en donde al menos uno de los anillos no es aromático. El grupo de anillos tiene átomos de carbono y opcionalmente 1-7 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a fluoreno, 10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno y 2,2a,7,7a-tetrahidro-1H-ciclobuta[a]indeno.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos, en donde el compuesto original se modifica haciendo sus sales de ácido o base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan, a sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como, pero no limitado a clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como, pero no limitado a acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a medios no acuosos como éteres, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, basado en el buen criterio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones en proporción con una relación de beneficio/riesgo adecuada.

"Sustituido" se pretende que indique que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido", se sustituyen por una selección del grupo o grupos indicados, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando una sustitución es ceto (es decir, =O), entonces se sustituye 2 hidrógenos en el átomo.

Salvo que los restos de un compuesto de la presente invención se definan como que no están sustituidos, los restos del compuesto pueden estar sustituidos. Además de cualquier sustituyente proporcionado antes, los restos de los compuestos de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de, pero no limitado a:

- 40 alquilo C<sub>1-4</sub>;  
alquenilo C<sub>2-C<sub>4</sub></sub>;  
alquinilo C<sub>2-C<sub>4</sub></sub>;  
CF<sub>3</sub>;  
halógeno;
- 45 OH;  
O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
OCH<sub>2</sub>F;  
OCHF<sub>2</sub>;  
OCF<sub>3</sub>;
- 50 COCF<sub>3</sub>;  
OC(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);

- OC(O)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 OC(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 OC(S)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 OC(S)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;
- 5    ONO<sub>2</sub>;  
       SH;  
       S-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       S(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 10    SC(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       SC(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       NH<sub>2</sub>;  
       N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;
- 15    N(H)C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(H)C(O)-CF<sub>3</sub>;  
       N(CH<sub>3</sub>)C(O)-CF<sub>3</sub>;  
       N(H)C(S)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 20    N(CH<sub>3</sub>)C(S)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(H)S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(H)C(O)NH<sub>2</sub>;  
       N(H)C(O)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 25    N(H)C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
       N(CH<sub>3</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
       N(H)S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
       N(H)S(O)<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 30    N(H)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
       N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
       N(H)C(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(H)S(O)<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 35    N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)C(S)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
       N(CH<sub>3</sub>)C(S)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;

- $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ;  
 $\text{NO}_2$ ;  
 $\text{CO}_2\text{H}$ ;  
 5  $\text{CO}_2-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{OH}$ ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 10  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;  
 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{H})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;  
 $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 15  $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;  
 $\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{H})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{NCH}_3)\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;  
 $\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{NH})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 20  $\text{C}(\text{NCH}_3)-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{NOH})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{C}(\text{NOCH}_3)-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{CN}$ ;  
 $\text{CHO}$ ;  
 25  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  
 $\text{CH}_2\text{O}-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;  
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-(\text{alquilo C}_{1-4})$ ;  
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{alquilo C}_{1-4})_2$ ;  
 30 arilo;  
 heteroarilo;  
 cicloalquilo; y  
 heterociclilo.

35 El término "escinde" o "escindir" significa dividir una molécula compleja en al menos dos moléculas separadas. "Productos de escisión" son las moléculas separadas que resultan de la escisión.

El término "metabolito" se refiere a una composición que resulta de un proceso metabólico. Los ejemplos de los resultados de metabolismo en los compuestos de la presente invención incluyen la adición de -OH, hidrólisis y escisión.

El término "polimorfos" se refiere a diferentes estructuras cristalinas de los compuestos de la presente invención. Esto puede incluir, pero no se limita a morfologías cristalinas (y materiales amorfos), todas las formas de redes cristalinas, y todos los estados. Las sales de la presente invención pueden ser cristalinas y pueden existir como más de un compuesto polimorfo. Cada polimorfo forma otro aspecto de la invención. Los hidratos, así como las formas anhidras de la sal también están abarcados por la invención.

"Teoc" es 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo

"Et" es etilo (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) o etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

"Me" es metilo (-CH<sub>3</sub>) o metileno (-CH<sub>2</sub>-).

"Boc" es terc-butiloxicarbonilo.

10 "PhCH<sub>2</sub>" es bencilo.

La expresión "resto tricíclico farmacéuticamente aceptable" se entiende que incluye, pero no se limita a benzocicloheptapiridilo, benzodiazepinilo, y benzozapinilo.

En otra realización de la presente invención, los compuestos que inhiben la DPP-IV se usan en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por una enzima DPP-IV.

15 En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención se usan en combinación con otro fármaco que modifica la enfermedad. Los ejemplos de otros fármacos que modifican la enfermedad incluyen, pero no se limitan a: (a) otros inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) tales como vildagliptina (Novartis), sitagliptina (Merck&Co.), saxagliptina (BMS); (b) sensibilizadores de insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR $\gamma$  tales como gliptazonas (p. ej. troglitazona, pioglitazona, edagliptazona, rosiglitazona, y similares) y otros ligandos del PPAR, incluyendo agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$  tales como muraglitazar (BMS) y tesaglitazar (AstraZeneca), y agonistas de PPAR $\alpha$  tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrato y bezafibrato), (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (c) insulina o miméticos de insulina; (d) incretina y miméticos de incretina tales como (i) Exenatida disponible en Amylin Pharmaceuticals, (ii) amilina y miméticos de amilina tales como acetato de pramlintida, disponible como Symlin®, (iii) GLP-1, miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1, (iv) GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; (e) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, tales como tolbutamida, gliburida, glibipizida, glibemipirida, meglitinidas, y repaglinida; (f) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol); (g) antagonistas del receptor de glucagón; (h) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor de PACAP; (i) agentes de reducción del colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes tales como colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR $\alpha$  tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas dobles de PPAR $\alpha/\gamma$  tales como muraglitazar (BMS) y tesaglitazar (AstraZeneca), (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de la acil-CoA:colesterol aciltransferasa tales como avasimiba, y (viii) antioxidantes tales como probucol; (j) agonistas de PPAR $\delta$  tales como GW-501516 de GSK; (k) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, inhibidores de MTP, inhibidor de la escualeno sintasa, inhibidor de lipoxigenasa, inhibidor de ACAT, antagonistas del receptor Neuropéptido canabinoide CB-1, antagonistas y agonistas inversos del receptor de CB-1, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, supresores del apetito (1) agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de melanocortina, en particular, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); (m) inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales; (n) agentes dirigidos al uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azalfidina, e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; (o) agentes antihipertensivos tales como inhibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, fosinoprol, ramipril, spirapril, tandolapril), bloqueadores del receptor de angiotensina-II (AT-1) (losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán), bloqueadores beta y bloqueadores de canales de calcio; y (p) activadores de glucoquinasa (GKA); (q) agentes que se pueden usar para prevenir, retrasar el avance o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos o un fármaco para mejorar la memoria tales como fármacos antiinflamatorios, antioxidantes, agentes neuroprotectores, antagonistas del receptor de glutamato, inhibidores de la acetilcolina esterasa, inhibidores de, inhibidores de butirilcolinesterasa, inhibidores de MAO, agonistas o antagonistas de dopamina, inhibidores de gamma y beta secretasas, inhibidores de la agregación de amiloide, péptido beta amiloide, anticuerpos contra el péptido beta amiloide, inhibidores de la acetilcolinesterasa, activadores de glucoquinasa, agentes dirigidos a modular GABA, NMDA, canabinoide, AMPA, kainato, fosfodiesterasa (PDE), PKA, PKC, CREB o sistemas nootrópicos; (r) promotores del crecimiento de leucocitos dirigidos al tratamiento y prevención de la producción reducida de la médula ósea, enfermedades infecciosas, trastornos dependientes de hormona, enfermedades inflamatorias, VIH, alergias, leucocitopenia y reumatismo; (s) inhibidor de SGLT2; (t) inhibidor de la glucógeno fosforilasa; (u) inhibidores de  $\alpha$ P2; (v) inhibidor de aminopeptidasa N, (w) inhibidores de vasopectidasa como inhibidores de neprilisina y/o inhibidores de ACE o inhibidor doble de NEP/ACE; (x)

secretagogo de la hormona del crecimiento para potenciar los niveles de hormona del crecimiento y para tratar el retraso del crecimiento/enanismo, o trastornos metabólicos o donde el trastorno es una lesión, o una herida que necesita curar, o un paciente mamífero que se recupera de cirugía; (y) moduladores del receptor de 5-HT<sub>3</sub> o 5-HT<sub>4</sub> (tegaserod, cisaprida, nor-cisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, norcisaprida, cilansetrón, ramosetrón, azasetrón, ondansetrón, etc.); (Za) inhibidores de aldosa reductasa; (Zb) inhibidores de sorbitol dehidrogenasa; (Zc) inhibidores de AGE; (Zd) agonista de eritropoyetina tal como EPO, miméticos de EPO y agonistas del receptor de EPO.

En un aspecto adicional, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención se usan en el tratamiento de enfermedades o síntomas mediados por una enzima DPP-IV. Los ejemplos de enfermedades o síntomas mediados por una enzima DP-IV incluyen, pero no se limitan a diabetes de tipo II (tipo 2) y trastornos relacionados, tales como hiperglucemia, tolerancia a la glucosa baja, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus 30 secuelas, reestenosis vascular, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, otras afecciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, cataratas, glaucoma, glomeruloesclerosis, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, motilidad gastrointestinal alterada, síndrome X, hiperandrogenismo ovárico, síndrome del ovario poliquístico, síndrome premenstrual, otros trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente. En el Síndrome X, también conocido como síndrome metabólico, se cree que la obesidad promueve la resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensión y riesgo cardiovascular aumentado, deficiencia de la hormona del crecimiento, neutropenia, trastornos neuronales, invasión tumoral y metástasis, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, osteoporosis, fragilidad en el envejecimiento, lesión intestinal, hipertrofia prostática benigna (HPB), y motilidad de los espermatozoides/anticoncepción masculina.

En un aspecto adicional, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención son útiles para prevenir, retrasar el avance o para el tratamiento de enfermedades o daños cardíacos tempranos o cardiovasculares tempranos, enfermedades o daños renales, insuficiencia cardíaca o enfermedades asociadas con la insuficiencia cardíaca, como (i) enfermedades o daños cardiovasculares, p. ej., hipertrofia cardíaca, remodelación cardíaca después de un infarto de miocardio, congestión pulmonar y fibrosis cardíaca en miocardiopatía dilatada o hipertrófica, miocardiopatía tal como miocardiopatía dilatada o miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia mesangial, o miocardiopatía diabética, hipertrofia del ventrículo izquierdo o derecho, arritmias, trastornos del ritmo cardíaco, síncope, angina de pecho, reoclusión en derivación cardíaca, claudicación intermitente, disfunción diastólica y/o sistólica, miopatía diabética, prevención de accidente cerebrovascular en la insuficiencia cardíaca congestiva, engrosamiento hipertrófico en la media en arterias y/o de grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica o arteriosclerosis, preferiblemente aterosclerosis en pacientes mamíferos con hipertensión de la diabetes; (ii) enfermedades renales o daños como la hiperfiltración renal tal como después de ablación renal portal, proteinuria en enfermedad renal crónica, arteriopatía renal como consecuencia de hipertensión, nefrosclerosis, nefrosclerosis hipertensiva o hipertrofia mesangial; (iii) insuficiencia cardíaca para tratar como secundaria a la miocardiopatía dilatada idiopática y/o enfermedad isquémica coronaria.

En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención se usan en la prevención, el retraso del inicio, retraso del avance o el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos y para mejorar la memoria (tanto a corto como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje, en donde (i) el trastorno neurodegenerativo es la demencia, demencia senil, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, demencia relacionada con Alzheimer, coreas de Huntington, discinesia tardía, hipercinesias, manía, enfermedad de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedrich, trastornos de confusión aguda, trastornos de confusión agudos con necrosis apoptótica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, y enfermedad de Alzheimer; (ii) trastornos cognitivos como deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, deterioro de la memoria inducida por la edad, deficiencias cognitivas asociadas con la psicosis, deterioro cognitivo asociado con la diabetes, deficiencias cognitivas asociadas con post-accidente cerebrovascular, defectos de memoria asociados con la hipoxia, deficiencias cognitivas y de atención asociadas con demencia senil, trastornos de deficiencia de atención, problemas de memoria asociados con deterioro cognitivo leve, función cognitiva deteriorada asociado con demencia vascular, problemas cognitivos asociados con tumores cerebrales, enfermedad de Pick, deficiencias cognitivas debidas al autismo, deficiencias cognitivas después de terapia electroconvulsiva, deficiencias cognitivas asociadas con lesión cerebral por traumatismo, trastornos amnésicos, delirios, deficiencia de vitaminas, demencias, función cognitiva deteriorada asociado con la enfermedad de Parkinson, trastornos de déficit de atención; (iii) prevención de deterioro de la memoria como resultado de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, SIDA, lesión cerebral, aneurisma cerebral, epilepsia, accidente cerebrovascular, exposición tóxica, retraso mental en los niños, enfermedad de Huntington; (iv) para mejorar la velocidad y potencial de aprendizaje en los contextos educativos y de rehabilitación.

En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención se usan para estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto que tiene o tiene riesgo de tener cáncer, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinomas de células basales, incluyendo cánceres del tracto binario, vejiga, sistema urinario, hueso, cerebro, de mama, de cuello uterino, endometrial, ovárico, de útero, coriocarcinoma, sistema nervioso central, cánceres de colon y rectal, cáncer de tejido conectivo, cáncer del sistema digestivo, esófago,

5 gástrico, estómago, laringe, hígado, pancreático, colorrectal, cánceres renales; cánceres del sistema urinario; cánceres de los ojos, cabeza y cuello, la cavidad oral, piel, próstata; cánceres de las vías biliares, testicular, de tiroides; neoplasia intraepitelial, leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica; y otros cánceres del sistema respiratorio, de pulmón, de pulmón de células pequeñas, pulmón de células no pequeñas; linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrosarcoma (sarcoma óseo o de tejido conectivo), rhabdomioma; y otros cánceres, incluyendo afecciones neoplásicas, tumores de células adiposas, carcinomas de células adiposas, como liposarcoma.

10 En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades inflamatorias crónicas tales como trastornos autoinmunitarios tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, alergias o asma.

15 En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, dolor neuropático, dolor reumatoide, dolor de osteoartritis, complementos de anestesia en pacientes mamíferos que se someten a cirugía, dolor crónico en el cáncer avanzado, tratamiento de la diarrea refractaria, dolor biliar causado por cálculos biliares.

20 En otro aspecto, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento de pacientes mamíferos que se someten a trasplante de islotes/páncreas, para prevenir o retrasar el rechazo de trasplante, o rechazo de aloinjerto en trasplante, para mejorar la función pancreática aumentando el número y tamaño de células beta pancreáticas en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 1, y para mejorar la función pancreática aumentando el número y tamaño de células beta pancreáticas en general.

25 Además, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención son útiles para el tratamiento de pacientes mamíferos con acné, trastornos de la piel (p.ej., trastornos de la pigmentación o psoriasis), escleroderma, micosis; ansiedad, neurosis de ansiedad, trastorno de depresión mayor, abuso de fármacos, adicción al alcohol, insomnio, fatiga crónica, apnea del sueño; anorexia nerviosa; epilepsia; migraña; encefalomiелitis; osteoartritis, osteoporosis, osteoporosis inducida por calcitonina; disfunción sexual masculina y femenina, infertilidad; diabetes tipo 1; inmunosupresión, infección por el VIH; hematopoyesis, anemia; y para la reducción de peso.

30 En un aspecto adicional, los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención son útiles para prevenir, retrasar el avance o el tratamiento de (i) infecciones bacterianas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, infección por *Clostridium difficile*, *Legionella*, *Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Pasteurella*, *Streptobacillus*, *Spirillum*, *Treponema*, *Actinomyces*, *Borrelia*, *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Gardnerella*, *Campylobacter*, *Spirochaeta*, *Proteus*, *Bacterioides*, *Helicobacter pylori*, e infección por ántrax; (ii) infección micobacteriana de tuberculosis y lepra; (iii) infección vírica por VIH, virus del Herpes simple 1, virus del Herpes simple 2, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus Epstein Barr, rotavirus, adenovirus, virus influenza A, virus respiratorio sincitial, virus de la varicela-zoster, viruela, viruela del mono y SARS; (iv) infección por hongos de candidiasis, tiña, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, criptococosis, aspergilosis, cromomycosis, infecciones por micetoma, pseudallesquiasis, infección por tiña versicolor; (v) infección parasitaria por amebiasis, *Trypanosoma cruzi*, Fascioliasis, Leishmaniasis, *Plasmodium*, oncocercosis, Paragonimiasis, *Trypanosoma brucei*, *Pneumocystis*, *Trichomonas vaginalis*, *Taenia*, *Hymenolepsis*, *Echinococcus*, esquistosomiasis, neurocisticercosis, *Necator americanus* y *Trichuris trichuria*.

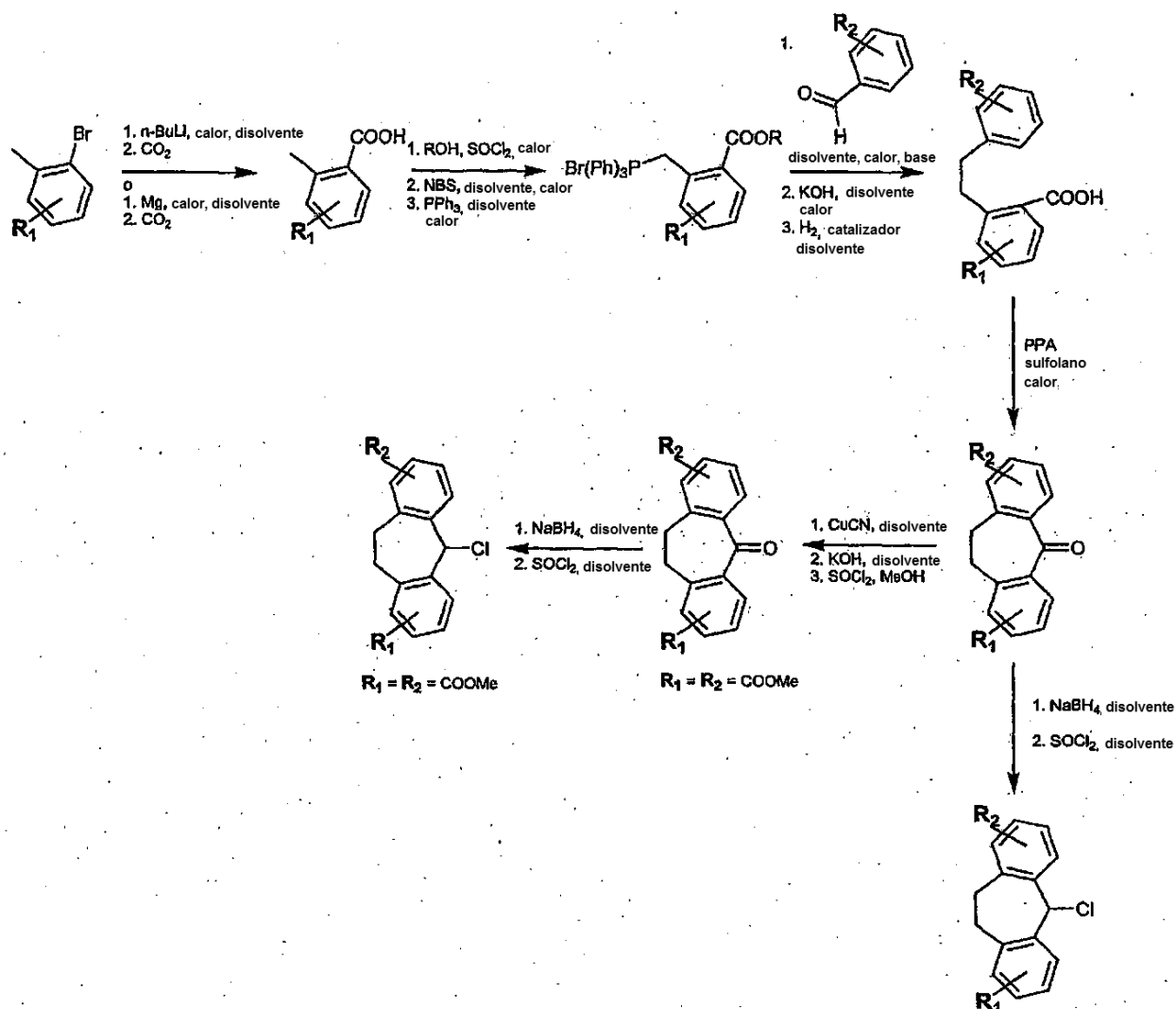
45 Los compuestos de esta invención son adecuados para la administración oral, sublingual, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol) o administración nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y la gravedad de las afecciones que se van a tratar y de la naturaleza del principio activo. Los compuestos de esta invención se presentan de forma conveniente en forma farmacéutica unitaria y se preparan por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Los compuestos que inhiben la DPP-IV de la presente invención se sintetizan por el método general mostrado en los esquemas 1-14.

Esquemas generales

50 Esquemas sintéticos generales para preparar los bloques estructurales tricíclicos de esta invención:

Esquema 1

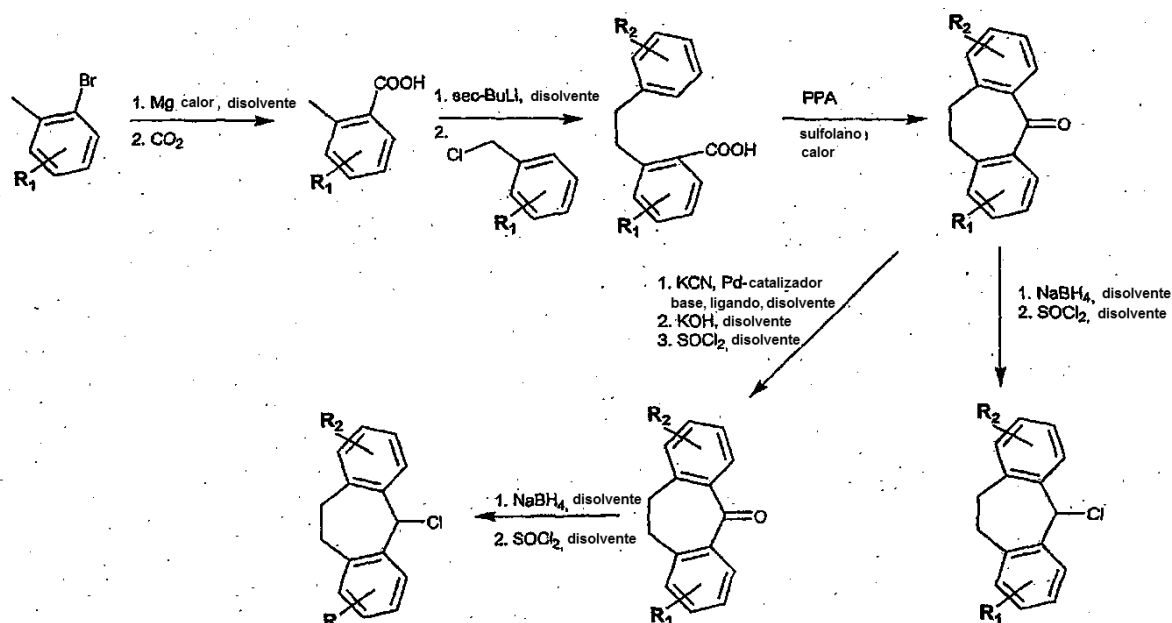


Derivados de bromotolueno disponibles en el comercio se tratan con  $n$ -butil-litio y se calientan, seguido de tratamiento con hielo seco en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado. Alternativamente, el ácido se puede preparar por reacción de Grignard seguido de tratamiento con hielo seco en un disolvente adecuado. La esterificación del compuesto seguido de bromación con NBS y posterior conversión en la sal de fosfonio en un disolvente adecuado y calentamiento, da el compuesto deseado. La reacción de Wittig de la sal de fosfonio con un aldehído adecuado en un disolvente adecuado y calentamiento, seguido de saponificación del resto éster y posterior hidrogenación catalítica da el compuesto deseado, después de purificación. Para  $\text{R}_1 = \text{COOMe}$  el producto tricíclico de la etapa del ácido polifosfórico se trató con cloruro de tionilo en un alcohol. La reducción de la cetona con un hidruro metálico en un disolvente adecuado da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado. Con el fin de obtener los compuestos con  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$ , el producto tricíclico de la etapa del ácido polifosfórico con  $\text{R}_1 = \text{COOH}$  y  $\text{R}_2 = \text{Br}$  se trató con  $\text{CuCN}$  en un disolvente adecuado, seguido de saponificación del nitrilo en el ácido. La formación del éster usando cloruro de tionilo en un alcohol y reducción de la cetona con un hidruro metálico en un disolvente adecuado da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado.

Esquema sintético alternativo para preparar bloques estructurales tricíclicos de esta invención:



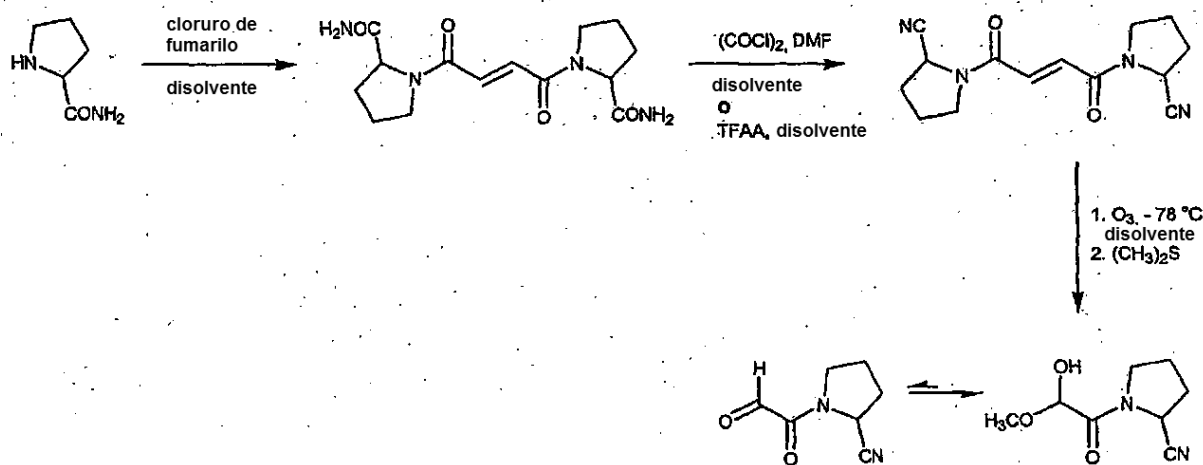
Esquema 2



Derivados de bromotolueno disponibles en el comercio se tratan con magnesio en una reacción de Grignard seguido de tratamiento con hielo seco en un disolvente adecuado para dar el ácido deseado. Este ácido después se trata con sec-butil-litio en un disolvente adecuado a temperatura inferior. El anión se añade a temperatura inferior a una disolución de un cloruro de bencilo disponible en el comercio en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado. La ciclación del compuesto con ácido polifosfórico en sulfolano y calentamiento da el compuesto deseado. Para obtener los compuestos con  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , el producto tricíclico de la etapa del ácido polifosfórico con  $R_1 = R_2 = \text{Cl}$  se trató con KCN, un catalizador de Pd, un ligando adecuado y una base adecuada, en un disolvente adecuado para dar el compuesto diciano, que se convirtió en el diácido por tratamiento con base en un disolvente adecuado. La formación del éster usando cloruro de tionilo en un alcohol y reducción de la cetona con un hidruro metálico en un disolvente adecuado, da el compuesto después de purificación. El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado.

Esquema sintético general para preparar bloques estructurales de aldehído de esta invención:

15 Esquema 3



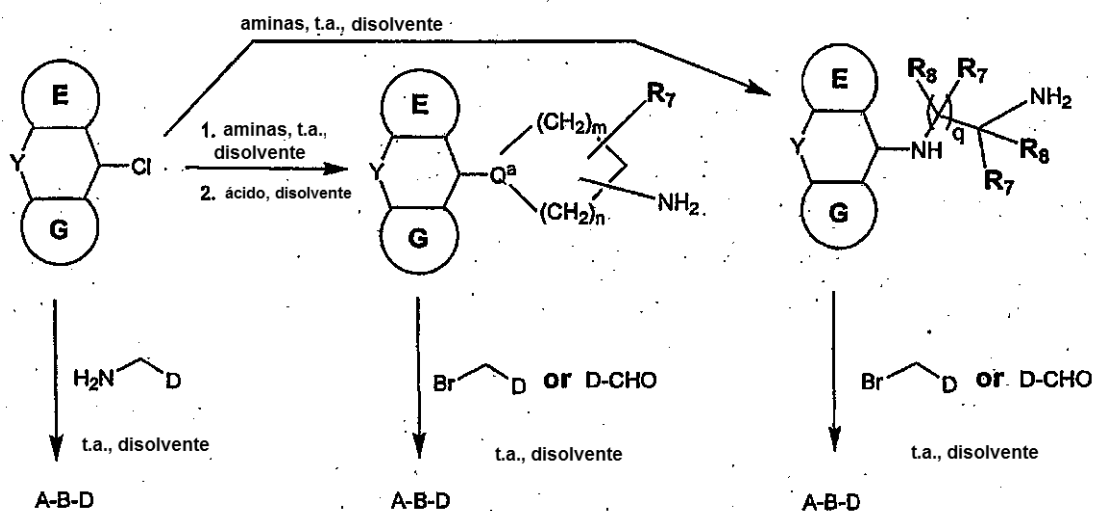
Prolinamida disponible en el comercio se trata con cloruro de fumarilo en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado. Este compuesto después se trata con cloruro de oxalilo en dimetilformamida para dar el compuesto deseado después de purificación. Alternativamente, el producto de acoplamiento de prolinamida con cloruro de fumarilo se puede tratar con anhídrido del ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado. La ozonólisis de este compuesto a  $-78^\circ\text{C}$  en un disolvente adecuado, seguido de tratamiento

reductor da el compuesto final deseado como una mezcla del aldehído y su hemiacetal metílico.

El tratamiento de la amida del ácido 2-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, preparado de acuerdo con el documento WO 01/68603, de la misma forma descrita antes, da el compuesto final deseado que contiene un resto ciclopropilo en la posición 4,5 del resto de pirrolidina.

5 Esquema sintético general para preparar compuestos tricíclicos de esta invención con  $R^3 = H$ :

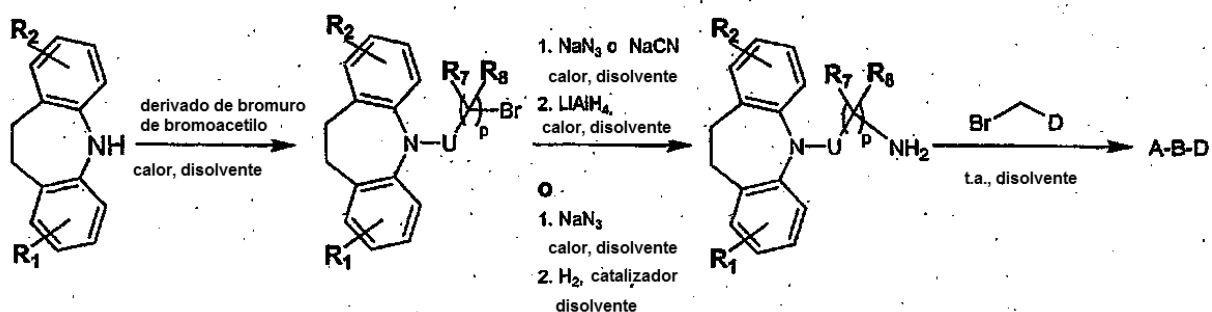
Esquema 4



La reacción de cloruros tricíclicos sustituidos o no sustituidos con un derivado de amino en un disolvente adecuado, como se ha descrito antes, da el producto final deseado después de purificación. Los cloruros tricíclicos sustituidos o no sustituidos se tratan en un disolvente adecuado con un exceso de aminas adecuadas para dar el producto final deseado después de purificación. En el caso de que el producto de reacción contenga grupos protectores de amino adicionales, tales como Boc, se escinden por tratamiento con ácido para dar el compuesto deseado. El uso de estas aminas para una reacción de sustitución nucleófila en un disolvente adecuado con un derivado de bromo adecuado da el producto final deseado después de purificación. Alternativamente, las aminas se tratan con un aldehído adecuado (D-CHO) por aminación reductora para dar el compuesto final después de purificación.

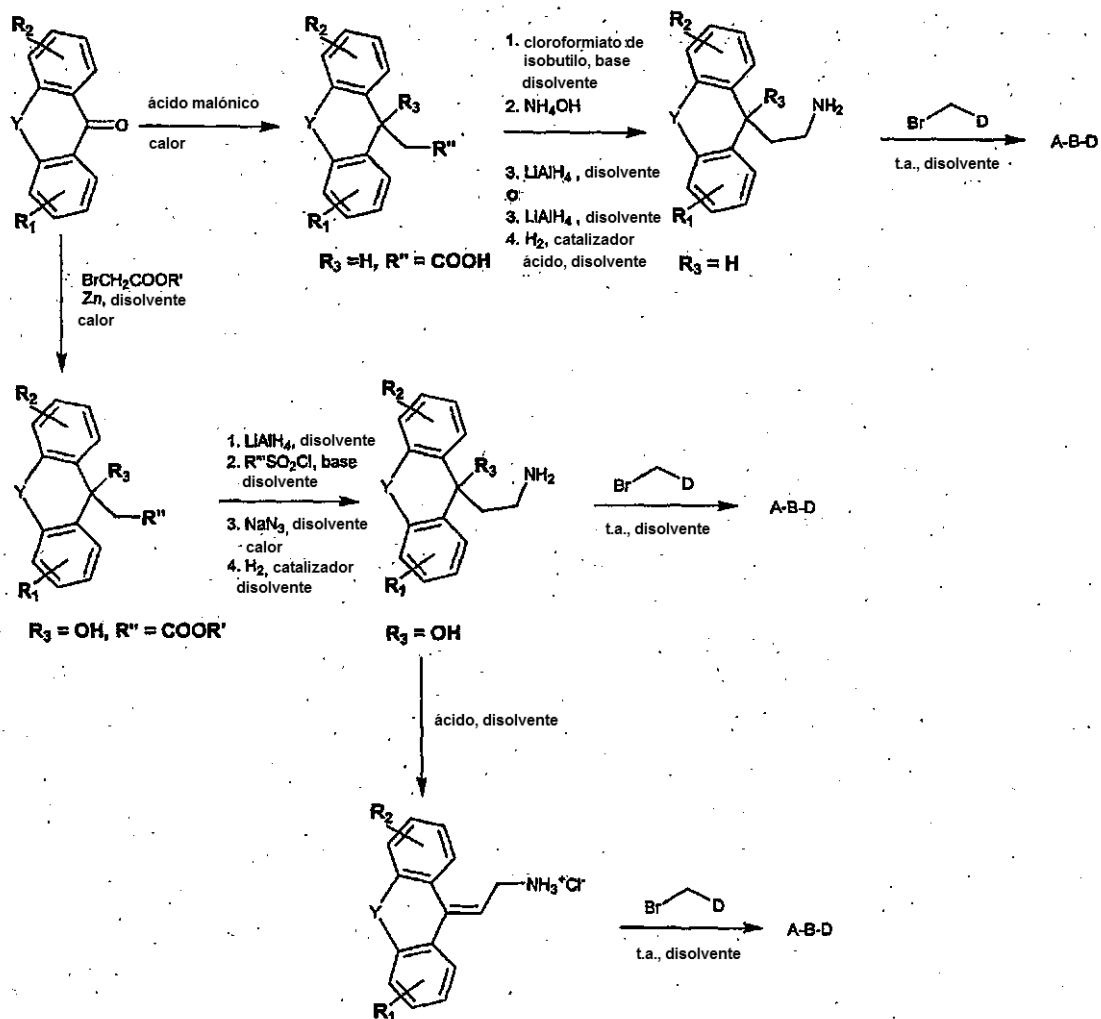
Esquema sintético general para preparar compuestos tricíclicos de esta invención con  $Z=N$ :

Esquema 5



Los triciclos sustituidos o no sustituidos que contienen un nitrógeno en la posición bencílica doble se tratan con bromuro de bromoacetilo y se calientan para dar los compuestos deseados. El tratamiento de estos compuestos con azida sódica o cianuro sódico en un disolvente adecuado y calentamiento da los compuestos azido o ciano deseados después de purificación. La hidrogenación catalítica o reducción con hidruro de litio y aluminio en un disolvente adecuado da los compuestos amina deseados. El uso de estas aminas para una reacción de sustitución nucleófila en un disolvente adecuado con un derivado de bromo adecuado da el producto final deseado después de purificación.

Esquema 6



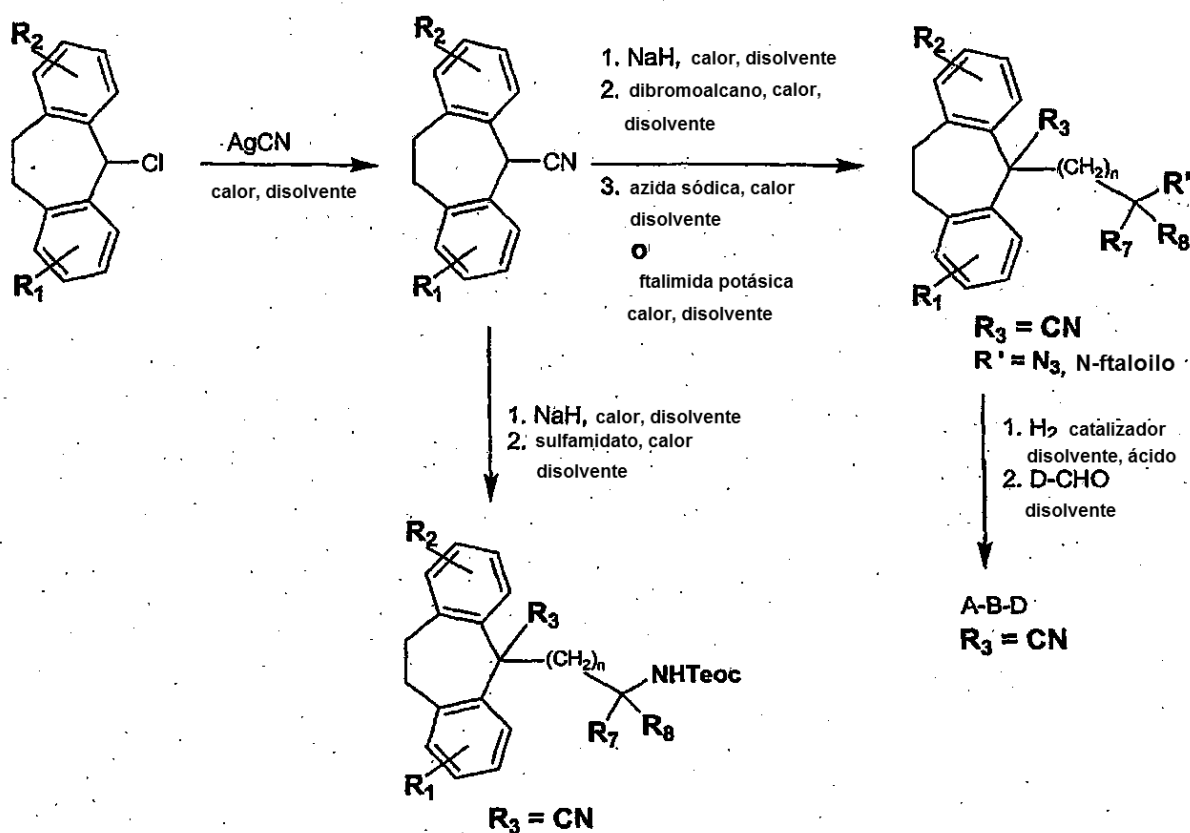
Las cetonas tricíclicas sustituidas o no sustituidas con  $\text{Y} = \text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)$  se tratan con ácido malónico a temperaturas elevadas para dar el producto final deseado después de purificación. Estos compuestos se convierten en las correspondientes amidas por tratamiento con cloroformiato de isobutilo y amoniaco. Estas amidas después se convierten en los productos de amina deseados con  $\text{Y} = \text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)$ , por reducción con hidruro de litio y aluminio seguido de hidrogenación catalítica con un catalizador adecuado. El uso de estas aminas para una reacción de sustitución nucleófila en un disolvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descrito antes, da el producto final deseado después de purificación.

10 El tratamiento de las cetonas tricíclicas en una reacción de Reformatskij da el producto deseado después de purificación. La reducción con  $\text{LiAlH}_4$  en un disolvente adecuado da los productos de alcohol con  $\text{R}_3 = \text{OH}$  después de purificación. La activación de uno de los grupos hidroxilo con cloruros de sulfonilo en un disolvente adecuado seguido de tratamiento con  $\text{NaN}_3$  da los compuestos deseados después de purificación. La reducción de los productos de reacción azida con un catalizador en un disolvente adecuado da los compuestos amina deseados después de purificación. El uso de estas aminas para una reacción de sustitución nucleófila en un disolvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descrito antes, da los productos finales deseados después de purificación.

20 El tratamiento de las aminas con  $\text{R}_3 = \text{OH}$  con ácido en un disolvente adecuado da los productos de amina insaturados deseados. El uso de estas aminas para la reacción de sustitución nucleófila en un disolvente adecuado con un derivado de bromo adecuado descrito antes, da los productos finales deseados después de purificación.

Esquemas sintéticos generales (7-9) para preparar compuestos tricíclicos de esta invención con  $\text{R}^3 =$  nitrilo, amida, tetrazolilo o N-alkilo-tetrazolilo

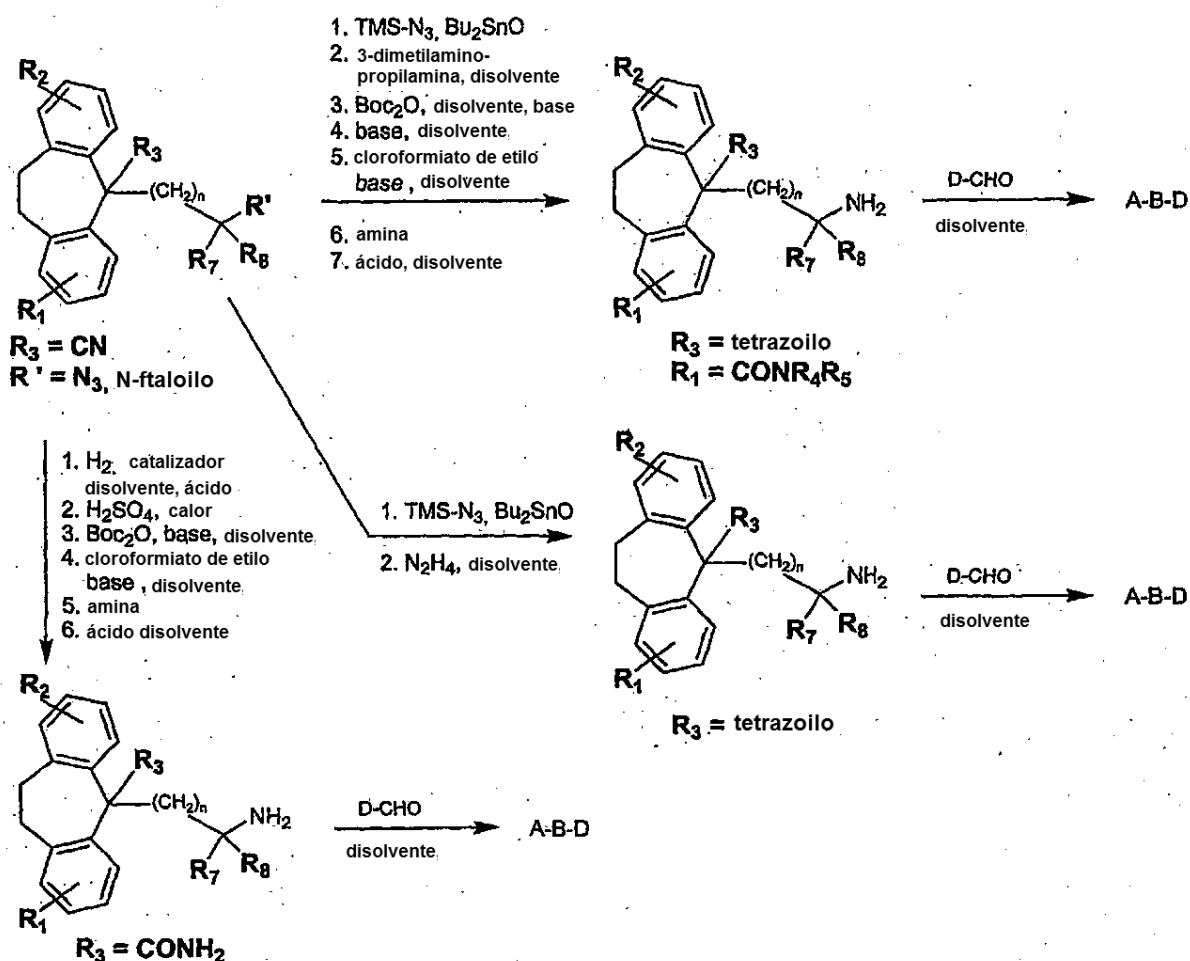
Esquema 7



Los cloruros de suberilo sustituidos o no sustituidos se tratan en un disolvente adecuado con un ligero exceso de AgCN y se calientan para dar el producto deseado después de purificación. El compuesto que contiene nitrilo después se trata con hidruro sódico en un disolvente adecuado y se calienta. Después, la mezcla se trata a t.a. con un dibromoalcano adecuado y se calienta para dar un compuesto intermedio que después de tratamiento con azida sódica y ftalimida potásica en un disolvente adecuado y calentamiento, da el compuesto deseado después de purificación. El tratamiento de la mezcla después de adición de hidruro sódico a t.a. con un sulfamidato adecuado en un disolvente adecuado, da el compuesto protegido con Teoc después de calentamiento durante varias horas y posterior purificación.

La hidrogenación catalítica de los compuestos con R' = N<sub>3</sub> en un disolvente adecuado y en presencia de un ligero exceso de ácido da los compuestos de amina libres. El acoplamiento de estas aminas con un aldehído adecuado (CHO-D) por aminación reductora y posterior purificación da los compuestos finales deseados con R<sup>3</sup> = CN.

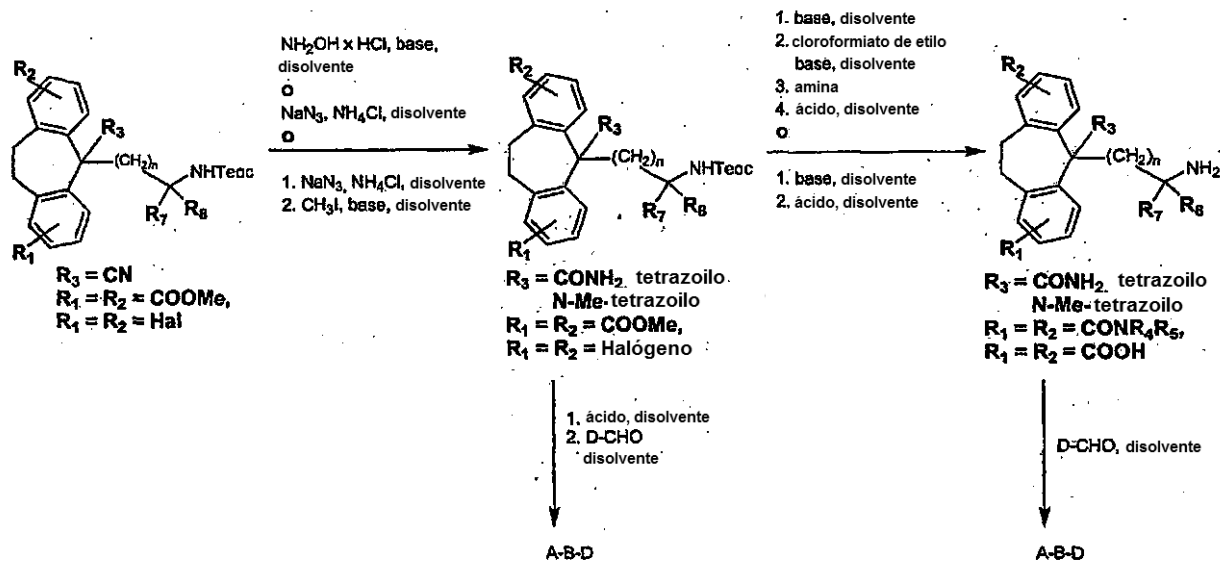
Esquema 8



La hidrogenación catalítica de compuestos con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N}_3$  en un disolvente adecuado y en presencia de un ligero exceso de ácido da los compuestos de amina libre. El tratamiento de los productos de hidrogenación con ácido sulfúrico da los compuestos deseados después de purificación. En el caso de  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ , las aminas se hacen reaccionar con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado para dar los compuestos finales deseados con  $R_3 = \text{CONH}_2$  y  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ ,  $\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $\text{COOMe}$ . En el caso de  $R_1 = \text{COOH}$ , las aminas después se tratan con  $\text{Boc}_2\text{O}$  en un disolvente adecuado para dar las aminas protegidas con Boc. Estos compuestos después se tratan con cloroformiato de etilo, seguido de tratamiento con una amina para dar los compuestos deseados después de purificación. Los compuestos después se tratan con ácido, seguido de reacción con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado para dar los compuestos finales deseados con  $R_3 = \text{CONH}_2$  y  $R_1 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación.

Los compuestos con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$  se tratan con un exceso de trimetilsililazida y  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  en un disolvente adecuado y se calientan para dar los compuestos deseados con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$ . En el caso de  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ , los compuestos se tratan con hidrato de hidrazina a temperatura elevada en un disolvente adecuado para dar las aminas deseadas con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$ . La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R_1 = R_2 \neq \text{COOH}$ ,  $\text{CONR}_4\text{R}_5$ ,  $\text{COOMe}$  después de purificación. En el caso de  $R_1 = \text{COOMe}$ , los compuestos se tratan con una amina adecuada en un disolvente adecuado para dar los compuestos de amina libre. La protección de las aminas con  $\text{Boc}_2\text{O}$  da los productos protegidos con Boc después de purificación. La saponificación de los restos éster da los derivados de ácido carboxílico protegidos con NH-Boc deseados. Los derivados de ácido después se tratan con cloroformiato de etilo, seguido de una amina para dar los productos deseados después de tratamiento con ácido. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R_1 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación.

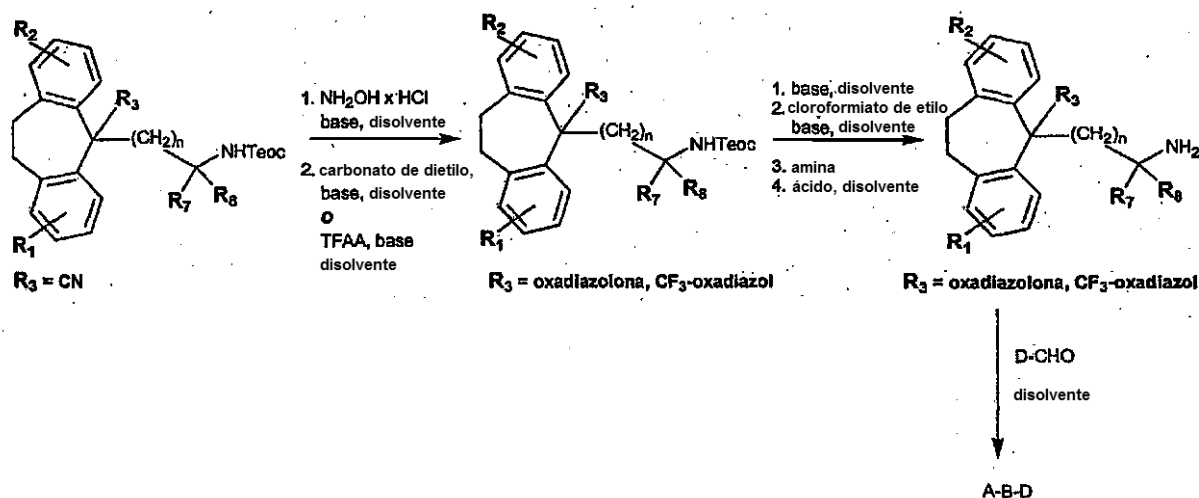
Esquema 9



Los compuestos protegidos con NH-Teoc con  $\text{R}_3 = \text{CN}$  y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$  o  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{halógeno}$ , se trataron con hidrócloruro de hidroxilamina y un exceso de base a temperaturas elevadas en un disolvente adecuado para dar los compuestos deseados con  $\text{R}_3 = \text{CONH}_2$  después de purificación. Los mismos compuestos protegidos con NH-Teoc también se hacen reaccionar con azida sódica y cloruro amónico en un disolvente adecuado para dar los compuestos deseados con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$  después de purificación. La reacción adicional del compuesto con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$  con yoduro de metilo y base en un disolvente adecuado conduce a la formación del compuesto deseado con  $\text{R}_3 = \text{N-Me}$  después de purificación. Para los compuestos con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$ , halógeno, el grupo protector Teoc se elimina por tratamiento con ácido para dar los compuestos de amina deseados. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado da el compuesto final deseado con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$ , halógeno, después de purificación. Para los compuestos con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOMe}$ , los restos éster se eliminan por tratamiento con base en un disolvente adecuado para dar los derivados de ácido carboxílico deseados después de purificación. El tratamiento de estos compuestos con cloroformiato de etilo, seguido de una amina da los compuestos de amina deseados con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. La escisión del grupo protector Teoc con ácido da los correspondientes compuestos de amina. La reacción de estas aminas con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado da los compuestos finales deseados con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. Para obtener los compuestos finales deseados con  $\text{R}_3 = \text{tetrazoilo}$ , N-Me-tetrazoilo y  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{COOH}$  después de purificación, se omiten las etapas de formación de amida 2 y 3.

Esquema sintético general para preparar compuestos tricíclicos de esta invención con  $\text{R}^3 = \text{heteroarilo}$  (p. ej., oxadiazolina o trifluoroxadiazol)

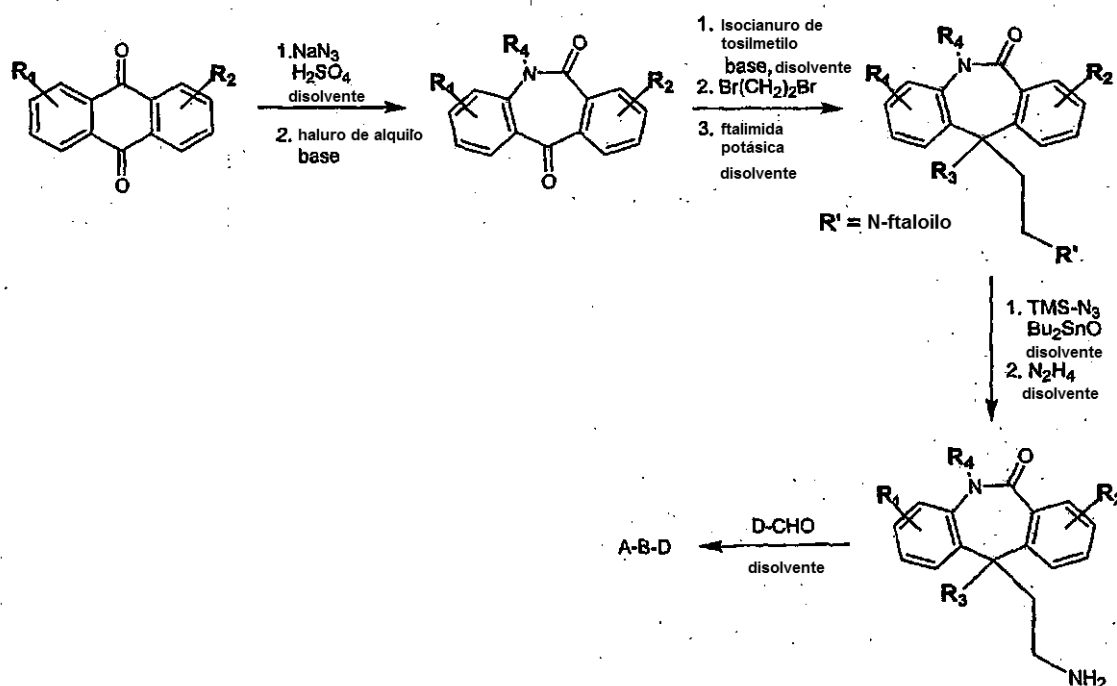
Esquema 10



Los compuestos protegidos con NH-Teoc con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R_1 = R_2 = \text{COOMe}$ , se trataron con hidrocloreuro de hidroxilamina y una base a temperaturas elevadas, seguido de carbonato de dietilo en un disolvente adecuado para dar los compuestos deseados con  $R_3 = \text{oxadiazolona}$  después de purificación. En el caso de usar anhídrido del ácido trifluoroacético y base en un disolvente adecuado para la etapa 2 del esquema anterior, se obtienen los compuestos deseados con  $R_3 = \text{CF}_3\text{-oxadiazol}$ , después de purificación. Los compuestos con  $R_3 = \text{oxadiazolona}$  y  $R_3 = \text{CF}_3\text{-oxadiazol}$  después se tratan con base para dar los derivados de ácido dicarboxílico. Estos ácidos se tratan con cloroformiato de etilo, seguido de una amina para dar los compuestos protegidos con NH-Teoc con  $R_3 = \text{oxadiazolona}$ ,  $\text{CF}_3\text{-oxadiazol}$  y  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación. La escisión del grupo protegido con Teoc con ácido da los compuestos de amina correspondientes. La reacción de estas aminas con un aldehído (D-CHO) en un disolvente adecuado da los compuestos finales deseados con  $R_3 = \text{oxadiazolona}$ ,  $\text{CF}_3\text{-oxadiazol}$  y  $R_1 = R_2 = \text{CONR}_4\text{R}_5$  después de purificación.

Esquema sintético general para preparar compuestos tríclicos de esta invención con  $R^3 = \text{tetrazol}$  e  $Y = \text{CONR}^4$

Esquema 11

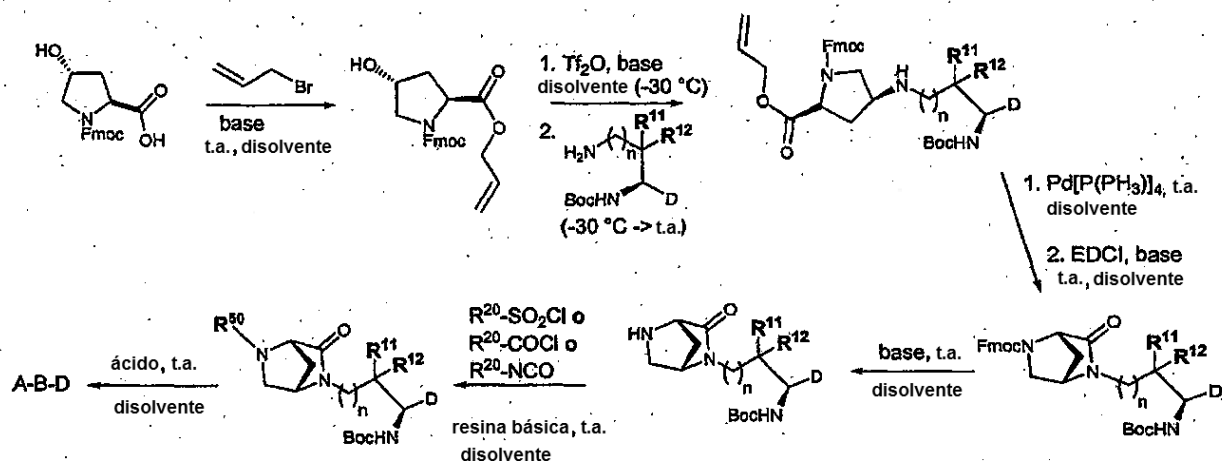


Los derivados de antraquinona se tratan con azida sódica y ácido sulfúrico en un disolvente adecuado para dar los compuestos deseados. Estos compuestos después se tratan con haluros de alquilo y base en un disolvente adecuado para obtener los compuestos deseados después de purificación. La reacción de estos compuestos con

isocianuro de tosilmetilo y base en un disolvente adecuado, seguido de tratamiento con dibromoetano y ftalimida potásica, da los compuestos deseados con  $R_3 = \text{CN}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$  después de purificación. La reacción de estos compuestos con trimetilsililazida y óxido de dibutilestaño en un disolvente adecuado da los compuestos con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R' = \text{N-ftaloilo}$ . La escisión del grupo protector con hidrato de hidrazina da las aminas deseadas, que se hacen reaccionar con un aldehído adecuado (D-CHO) en un disolvente adecuado para dar el compuesto final deseado con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$ . El compuesto final deseado con  $R_3 = \text{tetrazoilo}$  y  $R_4 = \text{H}$  se puede obtener omitiendo la etapa de alquilación con haluros de alquilo en el esquema anterior.

Esquema sintético general para preparar compuestos con piperazinonas con puente de esta invención con  $R^{14a,b} (=O)$

10 Esquema 12



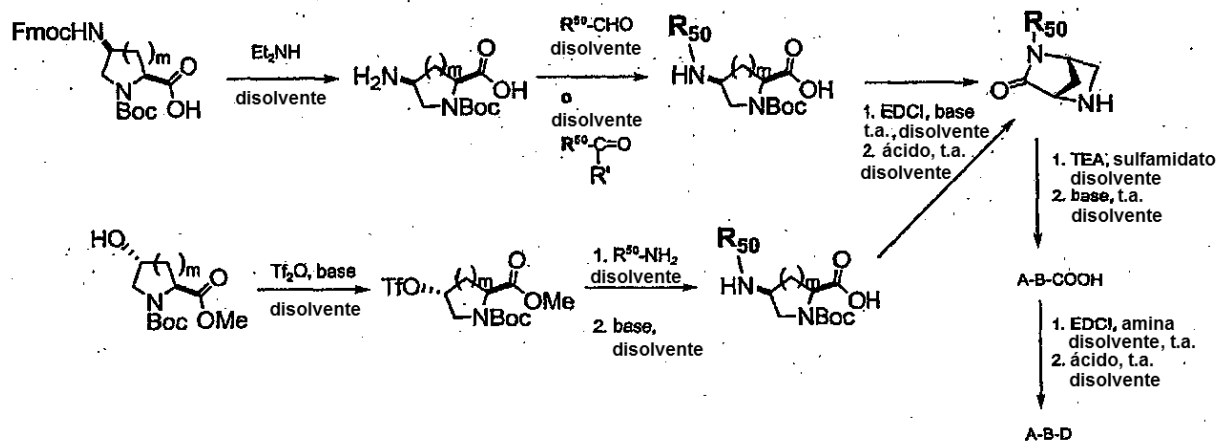
Un derivado de hidroxil-prolina disponible en el comercio se trata con base y se alquila con bromuro de alilo en un disolvente adecuado para dar el aminoácido protegido con alilo después de purificación. Este compuesto después se trata a  $-30^\circ\text{C}$  con una base adecuada, anhídrido trifílico y después un diaminoácido protegido de forma adecuada en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado después de purificación. Después de escisión del resto éster con paladio(0) en un disolvente adecuado, el compuesto se trata con EDCI y una base en un disolvente adecuado para dar el compuesto deseado después de purificación. La escisión del grupo protector Fmoc por tratamiento con una base adecuada da el producto deseado. La amina libre después se trata en presencia de una base soportada sobre polímero adecuado, con cloruros de sulfonilo, cloruros de ácido o isocianatos, para dar los compuestos deseados después de purificación. La eliminación del grupo protector Boc con ácido en un disolvente adecuado da los compuestos finales deseados después de purificación.

Partiendo de los enantiómeros de los derivados de aminoácidos anteriores, y procediendo por los procedimientos generales descritos antes, se pueden preparar los derivados de piperazinona enantiómeros.

Esquema sintético general para preparar compuestos con piperazinonas con puente de esta invención con  $R^{13a,b} (=O)$

25

Esquema 13



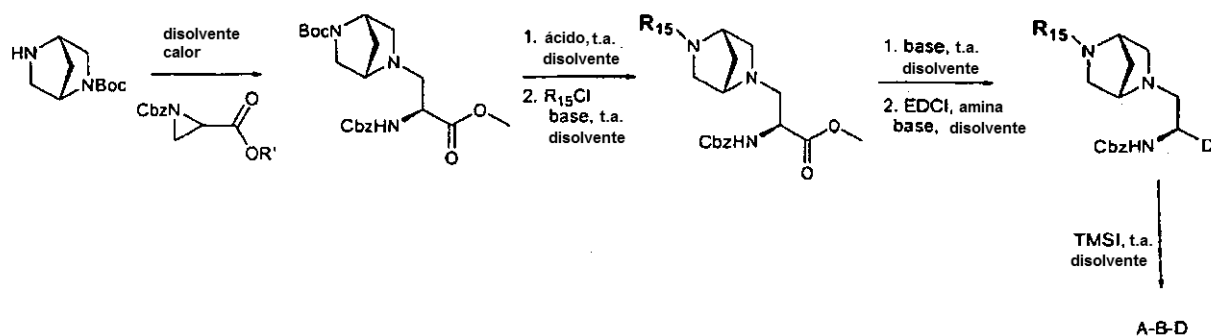


Después de eliminar el grupo Fmoc del aminoácido disponible en el comercio con Et<sub>2</sub>NH, la amina primaria se trata en un disolvente adecuado con aldehídos o cetonas en una reacción de aminación reductora para dar los productos deseados. Alternativamente, el éster del hidroxi-aminoácido protegido con N-Boc disponible en el comercio se puede tratar con anhídrido del ácido trifluoroacético. La reacción de sustitución nucleófila del triflato con aminas disponibles en el comercio da los productos deseados, después de saponificación del resto éster con base y purificación. Estos compuestos después se tratan con EDCI y una base en un disolvente adecuado para dar las amidas cíclicas después de purificación. Estos compuestos después se convierten en los productos deseados por eliminación del grupo protector Boc. Estos compuestos después se hacen reaccionar en un disolvente adecuado con un sulfamato cíclico, derivado de un derivado de serina, en presencia de base. La saponificación del éster del producto de reacción con una base adecuada da los compuestos ácido deseados después de purificación. El tratamiento posterior de los ácidos libres con EDCI en presencia de una base adecuada y un derivado de amina adecuado, seguido de eliminación ácida del grupo protector Boc da los compuestos deseados después de purificación.

Partiendo de los enantiómeros de los derivados de aminoácidos y aminas anteriores, y procediendo por procedimientos generales como se ha descrito antes, se pueden preparar los derivados de piperazina enantiómeros.

Esquema sintético general para preparar compuestos con piperazinas con puente de esta invención con R<sup>13a,b</sup> y R<sup>14a,b</sup> = H

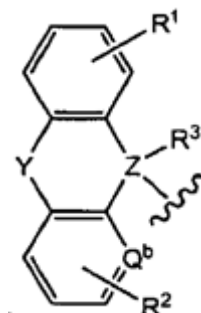
Esquema 14



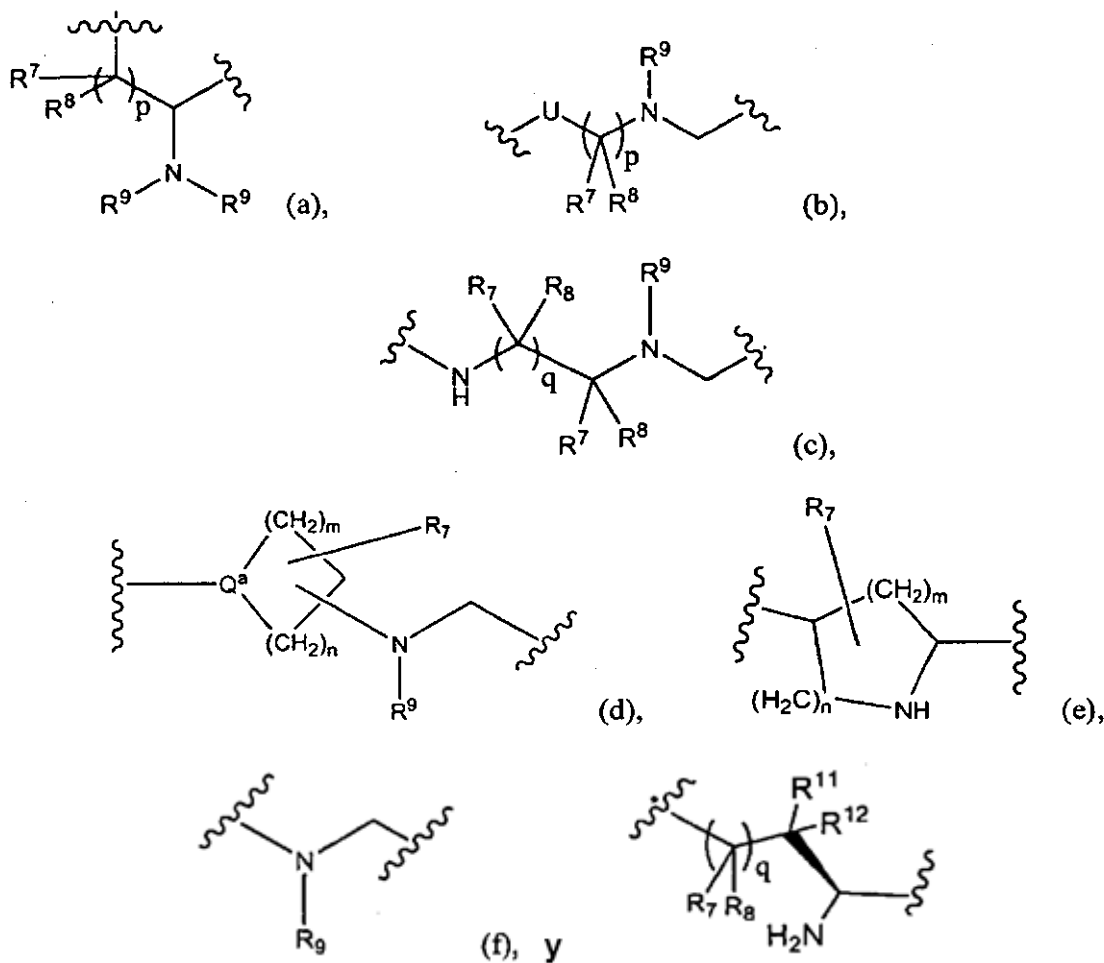
El derivado de piperazina con puente disponible en el comercio se trata con un éster de aziridina disponible en el comercio en un disolvente adecuado, para dar el compuesto deseado después de purificación. Después de eliminación ácida del grupo protector Boc, el producto deseado reacciona en presencia de una base con un cloruro de ácido o cloruro de ácido sulfónico para dar los productos deseados después de purificación. Después de saponificación básica, los ácidos libres se tratan con EDCI en presencia de una base adecuada y un derivado de amina adecuado para dar los compuestos deseados después de purificación. El grupo protector Cbz después se elimina por tratamiento con TMSI y posterior purificación para dar los compuestos finales deseados.

Partiendo de los enantiómeros de los derivados de aminas y aziridina anteriores, y procediendo por procedimientos generales como se ha descrito antes, se pueden preparar los derivados de piperazina enantiómeros.

Como puede verse por los esquemas genéricos, cada una de las estructuras "B" se une a las estructuras "A" en su lado izquierdo y a las estructuras "D" en su lado derecho, como se representa cada uno a continuación. El compuesto A-B-D elige un "A"

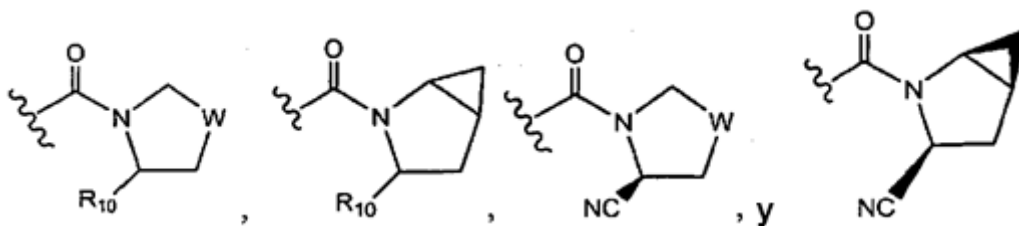


Las estructuras "B" se eligen de:



Convenientemente, B es una de estructura (a), (b), (c) y (d). Más convenientemente, B es de estructura (b).

Las estructuras "D" se eligen de:



Los sustituyentes se seleccionan como sigue:

Y es divalente y es: un enlace,  $CR^4R^5$ , O,  $NR^4$ , S,  $S=O$ ,  $S(O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $S(O)_2N(R^4)$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4R^5)C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)NR^4-$ ,  $-C(R^4R^5)O-$ ,  $-C(R^4R^5)S(O)-$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^3)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^3)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(O)_2R^4$ ; o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -F, -Cl,  $-CONR^4R^5$ ;

$R^3$  es  $-CONR^4R^5$ , tetrazolilo u oxadiazonolilo;

$R^a$  es hidrógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo, halogenoalquilo,  $S(O)_iNR^4R^5$ ,  $S(O)_iR^4$ ,  $C(O)OR^4$ ,  $C(O)R^4$  o  $C(O)NR^4R^5$ ;

cada vez que aparecen  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo están todos

15

opcionalmente sustituidos;

$R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente -H o alquilo, o cuando se consideran junto con el nitrógeno al que están unidos completan un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S o  $NR^{50}$ , y el anillo de 3 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido;

- 5  $R^{50}$  es, cada vez que aparece,  $R^{20}$ , CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ;

- 10 cada vez que aparecen  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^a$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)-NH-CN$ , O-alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos. Convenientemente,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente H o alquilo.

$R^9$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ , convenientemente H.

- 20  $R^{10}$  es halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ , alquilo-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^a$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)-NH-CN$ , O-alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno,  $B(OH)_2$ , alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos. Convenientemente  $R^{10}$  es CN.

- 30  $R^{11}$  y  $R^{12}$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^a$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)-NH-CN$ , O-alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

$Q^a$  es CH o N;

$Q^b$  es CH o N;

- 45 U es  $-C(O)-$ ,  $-C(=NR^4)-$ ,  $-(CR^4R^5)_p$ ,  $NR^{50}$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$ ,  $(C=O)N(R^4)$ ,  $N(R^4)(C=O)$ ,  $S(=O)_2N(R^4)$ ,  $N(R^4)S(=O)_2$ ,  $C=N-OR^4$ ,  $-C(R^4)=C(R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)_pNR^{50}$ ,  $N(R^{50})C(R^4R^5)_p$ ,  $-O-C(R^4R^5)-$ ,  $-C(R^4R^5)S(=O)_t$ ,  $-(C=O)O-$ ,  $-(C=NR^a)N(R^4)-$ ,  $-(C=NR^a)-$ ,  $N(C=O)NR^4NR^5$ ,  $N(C=O)R^4$ ,  $N(C=O)OR^4$ ,  $NS(=O)_2NR^4NR^5$ ,  $NS(=O)_2R^4$ , o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Convenientemente U es  $CH_2$ .

W es  $-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-CHF-$  o  $-CF_2-$ ;

Z es C;

- 50 m es 1, o 2;

n es 0, 1, o 2;

p es de 0 a 6;

q es de 0 a 6; y

t es 0, 1, o 2.

En una realización [2],

5 cada vez que aparecen  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

$R^{50}$ , cada vez que aparece, se selecciona de  $R^4$  opcionalmente sustituido o no sustituido, CN,  $NO_2$ ,  $S(O)_tNR^{20}R^{21}$ ,  $S(O)_tR^{20}$ ,  $C(O)OR^{20}$ ,  $C(O)R^{20}$ ,  $C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$ ,  $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$ ,  $C(=NOR^{20})R^{21}$  o  $C(O)NR^{20}R^{21}$ ;

10 cada vez que aparecen  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente: halógeno,  $CF_3$ ,  $COR^4$ ,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $NO_2$ , CN,  $SO_2OR^4$ ,  $CO_2R^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CO_2H$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $S(O)_tR^4$ ,  $SO_3H$ ,  $OC(O)R^4$ ,  $OC(O)NR^4R^5$ ,  $NR^4C(O)R^5$ ,  $NR^4CO_2R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^a)NHR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(=NR^4)NHR^a$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4C(=NR^4)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NH-CN$ , O-alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)OR^4$ ,  $S(O)_t$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $C(O)NR^4$ -alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)OR^4$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-C(O)-NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2NR^4R^5$ , alquil-( $C_0-C_6$ )- $NR^4-SO_2R^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo pueden estar todos opcionalmente sustituidos;

$R^9$  es H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{10}$  es -H o -CN;

U es  $CH_2$  o -C(O)-;

W es  $-CH_2-$ , -S- o  $-CF_2-$ ;

25 Y es  $-CH_2-CH_2-$ ;

m es 1, 2;

n es 0, 1, o 2;

p es 0 1 o 2;

q es de 0 a 6; y

30 t es 0, 1, o 2.

En otra realización, el compuesto se define además como:

B es de estructura (b);

$Q^b$  es CH;

U es  $(-CH_2-)_p$ ;

35 p es 1;

$R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H o alquilo; y

$R^9$  es H.

En otra realización, el compuesto se define además como:

B es de estructura (b), (c) o (d);

40  $Q^b$  es N;

U es  $(-CH_2-)_p$ ; y

p es de 1 a 3 y q es 2.

En otra realización, el compuesto se define además como:

Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; y

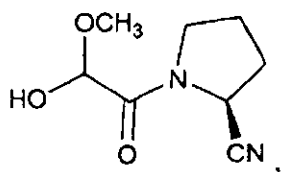
B es de estructura (a) o (b);

En otra realización del compuesto de fórmula (I):

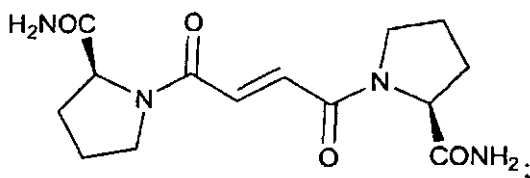
R<sup>10</sup> es -CN.

- 5 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) como se ha descrito antes, se usa para prevenir o tratar una afección seleccionada de una enfermedad cardíaca temprana, enfermedades o daños cardiovasculares tempranos, enfermedades o daños renales, insuficiencia cardíaca y enfermedades asociadas con la insuficiencia cardíaca.

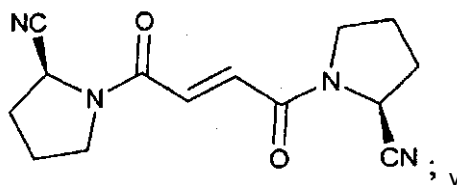
Se describe un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:



- 10 que incluye (a) acoplar una prolinamida con cloruro de fumarilo para proporcionar un compuesto de la siguiente fórmula:



(b) deshidratar las carboxamidas del compuesto de la etapa (a) a ciano para proporcionar un compuesto de fórmula:



- 15 (c) escindir el enlace C=C con un agente oxidante:

(1) en presencia de metanol y después añadiendo un agente de reducción a la mezcla de reacción, o

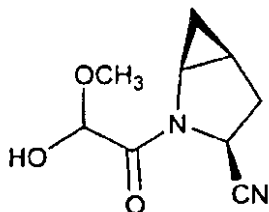
(2) y haciendo reaccionar los productos de escisión con un agente de reducción y posteriormente añadiendo metanol a la mezcla de productos de escisión.

- 20 El método se define además porque la etapa de reducción (b) se lleva a cabo usando cloruro de oxalilo y piridina en DMF o (2) con TFAA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

El método se define además porque la etapa de escisión (c) se lleva a cabo con ozono.

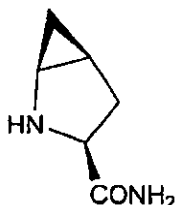
El método se define además porque el agente de reducción en la etapa (c)(1) o (c)(2) es sulfuro de dimetilo.

También se describe un método para preparar un compuesto de la siguiente fórmula:

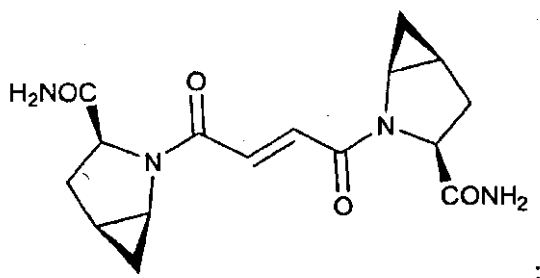


- 25 que incluye:

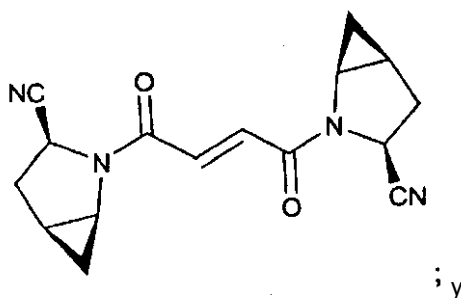
(a) acoplar un compuesto de fórmula:



con cloruro de fumarilo para proporcionar un compuesto de fórmula



5 (b) deshidratar la carboxamida en el compuesto de la etapa (a) para proporcionar un compuesto de fórmula:



(c) escindir el enlace C=C con un agente oxidante:

(1) en presencia de metanol y después añadiendo un agente de reducción a la mezcla de reacción, o

10 (2) y haciendo reaccionar los productos de escisión con un agente de reducción y posteriormente añadiendo metanol a la mezcla de productos de escisión.

El método se define además porque la etapa de reducción (b) se lleva a cabo usando cloruro de oxalilo y piridina en DMF o con TFAA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

El método se define además porque la etapa de escisión (c) se lleva a cabo con ozono.

El método se define además porque el agente de reducción en la etapa (c)(1) o (c)(2) es sulfuro de dimetilo.

### 15 Ejemplos

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, mezclas de diastereoisómeros y diastereoisómeros individuales, mezclas de enantiómeros y enantiómeros individuales, tautómeros, atropoisómeros y rotámeros, estando todas las formas isómeras incluidas en la presente invención. Los compuestos descritos en esta invención que contienen dobles enlaces olefínicos incluyen los isómeros geométricos tanto E como Z. También están incluidas en esta invención todas las formas de sales, polimorfos, hidratos y solvatos. Todos los compuestos mencionados antes están incluidos dentro del alcance de la invención.

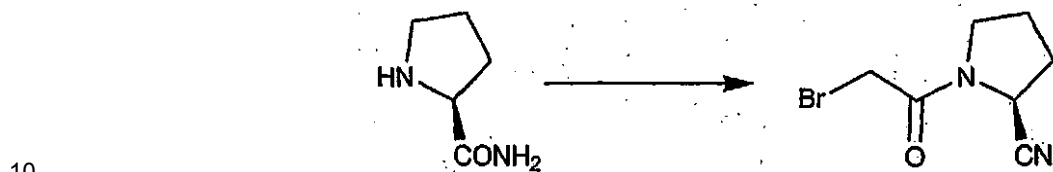
La actividad de inhibición de la DPP-IV de los compuestos inhibidores de DPP-IV de la presente invención se puede medir usando cualquier ensayo adecuado conocido en la técnica. Se describe un ensayo in vitro convencional para medir la actividad inhibidora de la DPP-IV.

La síntesis de los compuestos que inhiben la DPP-IV de la invención y su ensayo de actividad biológica, se describen en los siguientes ejemplos que no se pretende que sean limitantes de ninguna forma.

## Ejemplos y métodos

5 Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más purificación. Los espectros de protón ( $^1\text{H}$ ) se registraron en un espectrómetro de RMN de 250 MHz en disolventes deuterados. La cromatografía se llevó a cabo usando gel de sílice Roth (Si 60, 0,06-0,2 mm) y disolventes orgánicos adecuados como se indica en los ejemplos específicos. Se usó cromatografía ultrarrápida en gel de sílice Roth (Si 60, 0,04-0,063 mm). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice con detección UV. La cromatografía en capa fina preparativa (Prep-TLC) se llevó a cabo con placas de gel de sílice de 0,5 mm o 1 mm (Merck Si 60, F254) y los disolventes indicados en los ejemplos específicos.

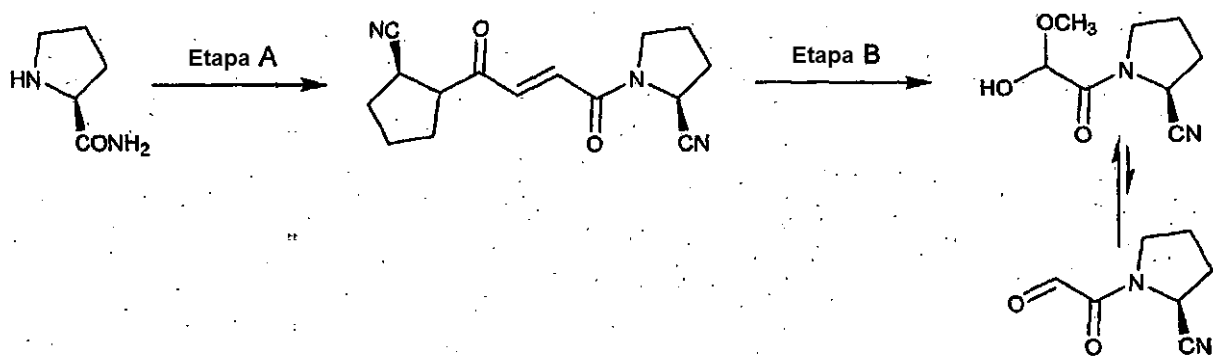
## Ejemplo preparativo 1



La prolinamida (5 g) disponible en el comercio se trató primero con bromuro de bromacetilo (4,2 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después con anhídrido del ácido trifluoroacético en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como se describe en el documento WO 10 98/19998 para dar el compuesto del título (7,85 g; 83%).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,05-2,40 (m, 4H), 3,51-3,70 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,70-4,86 (m, 1H).

## 15 Ejemplo preparativo 2



## Etapa A

20 Se disolvió L-prolinamida (25 g) disponible en el comercio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1200 ml) y se añadieron trietilamina (30 ml) y 4-dimetilaminopiridina (1,9 g). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se trató con cloruro de fumarilo (11,7 ml). La mezcla oscura se agitó a t.a. durante 16 h y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota TFAA (77 ml) con agitación y la disolución se dejó calentar a t.a. a lo largo de 6 h. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 a 2 días. Se añadió hielo (500 g) seguido de la adición cuidadosa de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (600 ml). Tras cesar la evolución de gas, la fase orgánica se separó y se lavó con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (350 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (350 ml), y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (28,6 g; 98%).

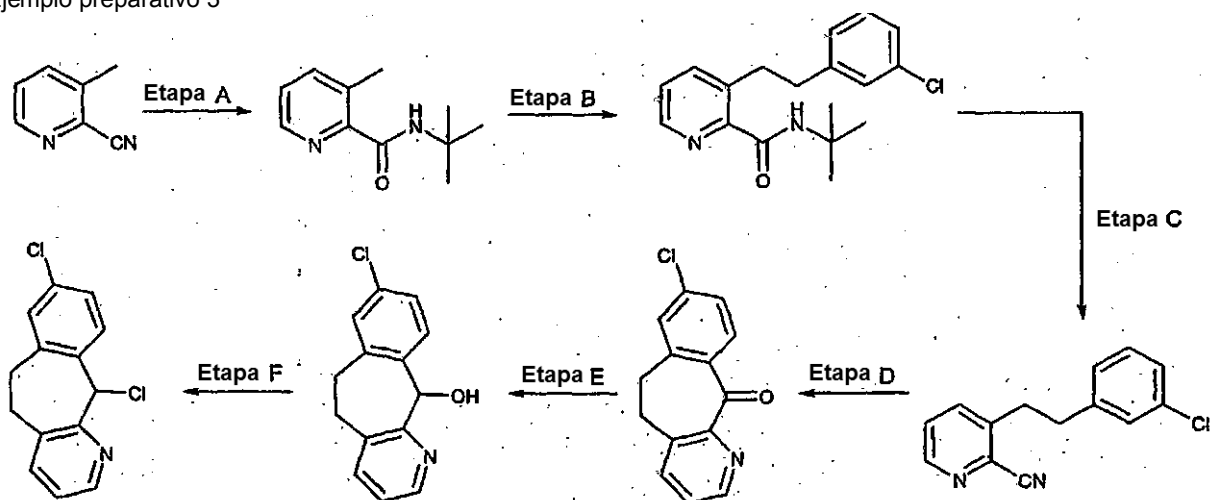
25 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,12-2,30 (m, 8H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,73-3,89 (m, 2H), 4,72-4,83 (m, 2H), 7,26 (s, 2H).

## Etapa B

30 El compuesto del título de la etapa A anterior (9,6 g) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (90 ml) y  $\text{MeOH}$  (90 ml) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . A  $-78^\circ\text{C}$  se pasó un flujo lento de ozono (procedente de un cilindro de  $\text{O}_2$ ) a través de la mezcla durante 3 h. La mezcla se purgó con  $\text{N}_2$  y se añadió sulfuro de dimetilo (6 ml). La mezcla se agitó durante 1 h, se dejó que alcanzara la t.a. y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:0  $\rightarrow$  92:8) para dar el compuesto del título como una mezcla del aldehído y el hemiacetal metoxi en una relación  $\sim$  1:9 (8,9 g; 69%).

RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) 2,10-2,38 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,60-3,84 (m, 2H), 4,72-4,81 (m, 1H), 5,5 (s, 9/10H), 7,9 (s, 1/10 H).

## Ejemplo preparativo 3



## Etapa A

5 Se disolvió 2-ciano-3-metilpiridina disponible en el comercio (25 g) en t-butanol (50 ml) y se agitó a 80°C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (25 ml) a lo largo de un periodo de 45 min. Tras completarse la adición del ácido, se continuó agitando a 80°C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y tolueno (125 ml). El pH se ajustó a 10 con amoníaco acuoso al 25% (110 ml). La fase orgánica separada se concentró a vacío dando el producto deseado (27 g, 90%).

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 (s, 9H), 2,7 (s, 3H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,1 (s ancho, 1H), 8,4 (m, 1 H)

## 10 Etapa B

15 El compuesto del título de la etapa A (12 g) anterior se disolvió en THF (150 ml) y se enfrió a -64°C. Se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexano, 77 ml) a lo largo de un periodo de 30 min. Después de añadir bromuro sódico (0,6 g) se continuó agitando durante 30 min a -64°C. Se añadió cloruro de m-clorobencilo (11 g) mientras la temperatura se mantenía por debajo de -55°C. La mezcla se agitó durante 2 h a -60°C y durante 2 h adicionales a -10°C. Posteriormente, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y se concentró. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (22 g; 82 %).

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 1,4 (s, 9H), 2,9-3,0 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,0-7,4 (m, 6H), 8,0 (s ancho, 1H), 8,4 (m, 1H)

## Etapa C

20 El compuesto del título de la etapa B (21,5 g) anterior se disolvió en oxiclورو de fósforo (80 ml) y se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se concentró y se neutralizó con disolución acuosa de NaOH al 50%. Se separó el sólido y se lavó con isopropanol caliente para dar el compuesto del título (10,4 g; 63%)

RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 2,9-3,0 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 1H)

## Etapa D

25 El compuesto del título de la etapa C (10 g) anterior se disolvió en ácido trifluorosulfónico (80 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. A t.a. se añadió gota a gota HCl acuoso 6 N (80 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h y posteriormente se vertió sobre hielo. Después de neutralización con disolución acuosa de NaOH al 50%, se separó el precipitado, se lavó con agua y se recrystalizó en isopropanol/agua (3:1) dando el compuesto del título. Las aguas madre se concentraron y el residuo se lavó con agua y cloroformo para dar compuesto del título adicional (9,4 g; 94%).

30

RMN <sup>1</sup>H δ (MeOD-d<sub>4</sub>) 3,3-3,4 (m, 2H), 3,4-3,5 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 8,1-8,2 (m, 2H), 8,7 (d, 1H), 8,9 (d, 1H)

## Etapa E

35 El compuesto del título de la etapa D (700 mg) anterior se disolvió en MeOH (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (95 mg) en una porción. La mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 1 h. La reacción se acidificó con HCl 1 N y posteriormente se llevó a pH 12 con NaOH 1 N. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró dando el compuesto del título (705 mg; 100%).

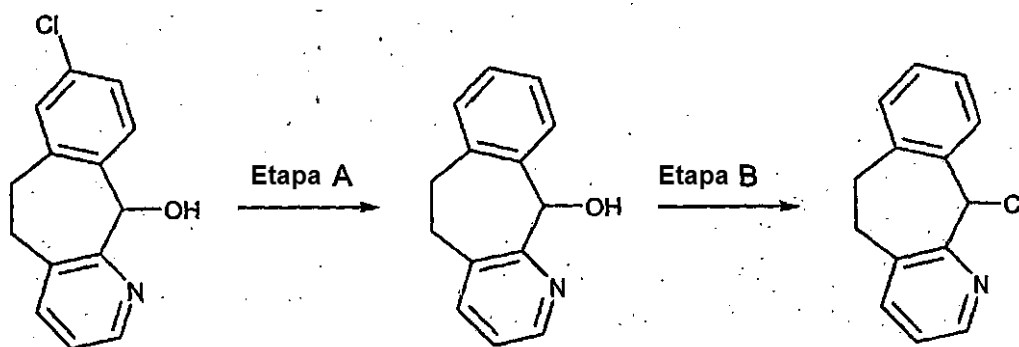


RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (MeOD- $d_4$ ) 3,0-3,4 (m, 4H), 6,1(s, 1H), 7,1-7,3 (m, 3H), 7,5-7,6 (m, 2H), 8,3-8,4 (m, 1H)

#### Etapa F

5 El compuesto del título de la etapa E (370 mg) anterior se disolvió en tolueno (5 ml) y se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente cloruro de tionilo (286 mg) y se dejó que la reacción llegara a t.a. y avanzara durante la noche. La disolución se neutralizó con trietilamina y se usó directamente en la siguiente etapa.

#### Ejemplo preparativo 4



#### Etapa A

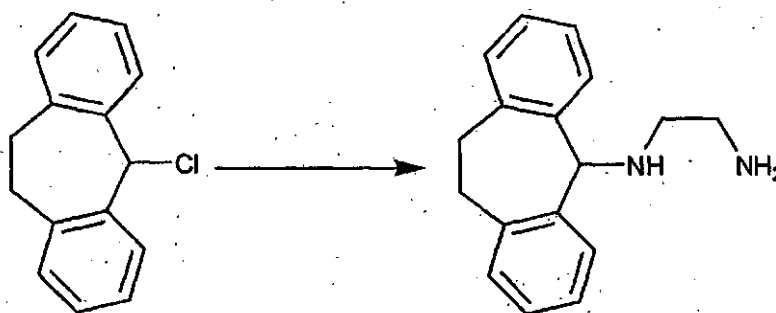
10 El compuesto del título del ejemplo preparativo 3 etapa E (285 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadieron Pd/C al 10% (100 mg) y formiato amónico (916 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Posteriormente, la reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo dos veces con cloroformo (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano 1:4) para dar el compuesto del título (200 mg; 82%).

15 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (MeOD- $d_4$ ) 2,9-3,1 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,3 (m, 1H)

#### Etapa B

El compuesto del título de la etapa A (200 mg) anterior se disolvió en tolueno (5. ml) y se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente cloruro de tionilo (235 mg) y se dejó que la reacción llegara a t.a. y avanzara durante la noche. La disolución se neutralizó con trietilamina y se usó directamente.

#### 20 Ejemplo preparativo 5

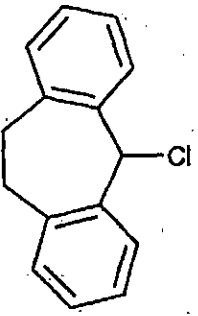
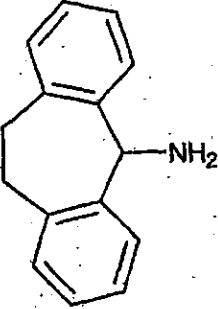
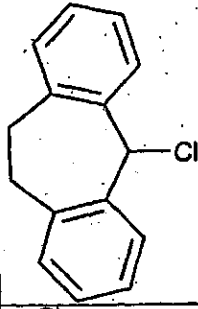
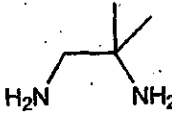
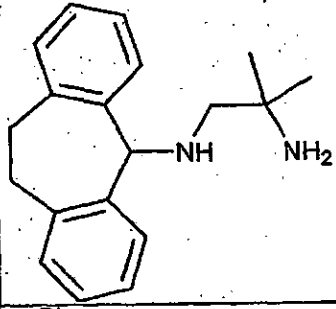
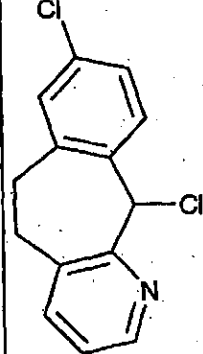
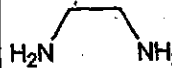
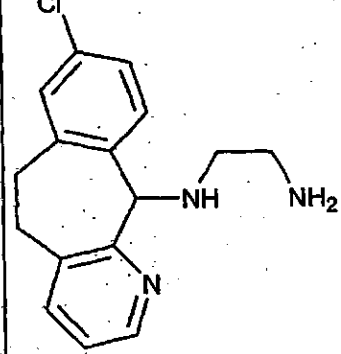
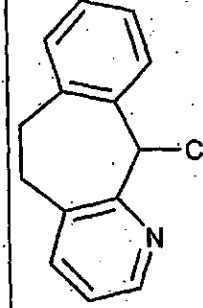
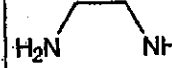
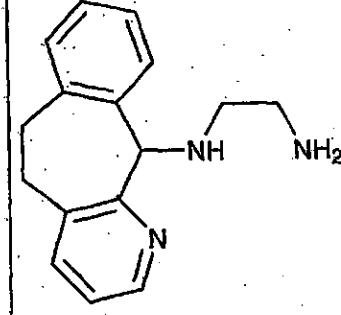


25 A una disolución enfriada ( $12^\circ\text{C}$ ) de etilendiamina (30 ml) disponible en el comercio se añadió en 5 min cloruro de dibenzosuberilo (3,3 g) disponible en el comercio. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y después se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,8 g). Después de 30 min adicionales a t.a., la mezcla se filtró, las sales se lavaron con 5 ml de etilendiamina y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió en 80 ml de EtOAc, 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 5 ml de disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25%). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (3,4 g; 93%;  $\text{MH}^+ = 253$ ).

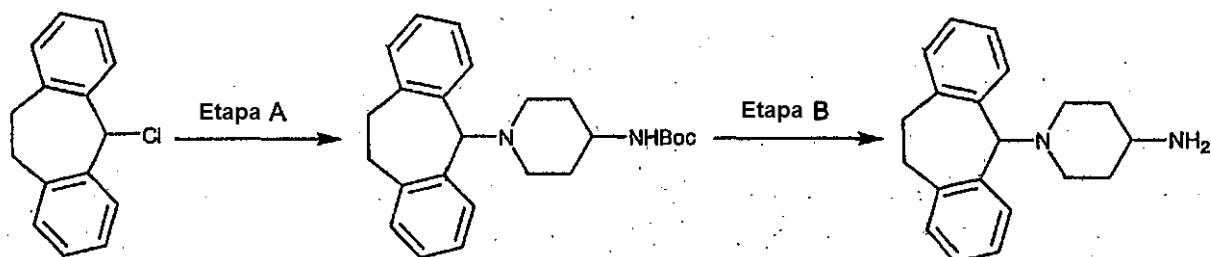
#### Ejemplo preparativo 6-9

30 Los compuestos del título de los ejemplos preparativos 6 a 9 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 5 usando los cloruros y aminas indicados en la siguiente tabla. En el caso de que cloruros no se disolvieran en las aminas después de 10 min, se añadió  $\text{CH}_3\text{CN}$  o THF hasta obtener una disolución

transparente.

Ejemplo preparativo	Cloruro	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. MH <sup>+</sup>
6		NH <sub>4</sub> OH		1. 61 % 2. RMN <sup>1</sup> H δ (CDCl <sub>3</sub> ) 2,0 (s, 2H), 3,10-3,24 (m, 2H), 3,31-3,45 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,36-7,41 (m, 2H)
7				1. 97 % 2. 281
8				1. 60 % 2. 288
9				1. 78 % 2. RMN <sup>1</sup> H δ (CD <sub>3</sub> OD) 2,6-2,8 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,3-3,6 (m, 2H), 5,2 (s, 1H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,2-8,3 (m, 1H)

## Ejemplo preparativo 10



## Etapa A

5 Se suspendieron cloruro de dibenzosuberilo (300 mg) disponible en el comercio y 4-N-Boc-amino-piperidina (290 mg) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 ml). Después de 10 min, se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (545 mg) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (460 mg; 89%;  $\text{MH}^+ = 393$ ).

## Etapa B

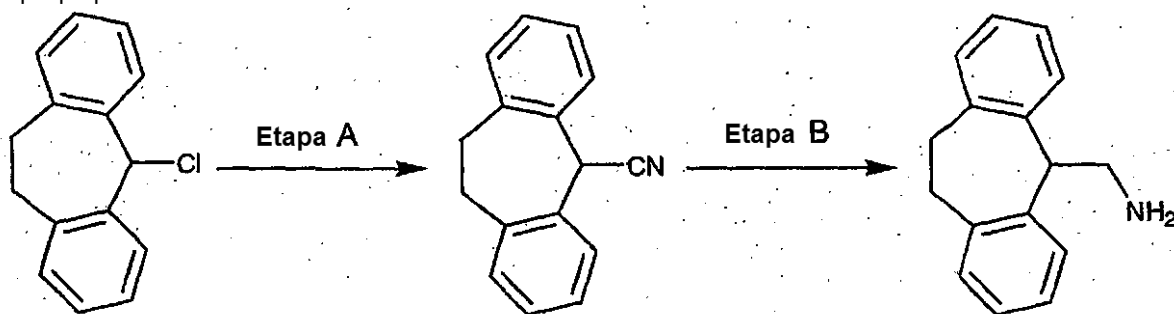
10 El compuesto del título de la etapa A anterior (460 mg) se disolvió en una disolución de HCl 4 M en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró para dar el compuesto del título (335 mg; 97%;  $\text{MH}^+ = 293$ ).

## Ejemplo preparativo 11-12

Los compuestos del título de los ejemplos preparativos 11 y 12 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 10 usando los cloruros y aminas indicados en la siguiente tabla.

Ejemplo preparativo	Cloruro	Amina	Producto	1. Rendimiento 2. $\text{MH}^+$
11				1. 64 % 2. 279
12				1. 56 % 2. 265

## Ejemplo preparativo 13



## Etapa A

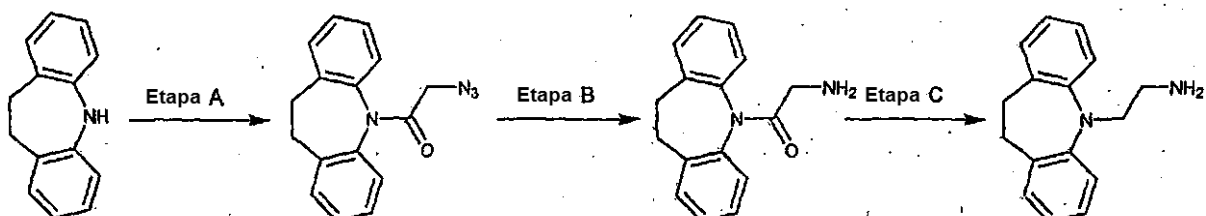
5 A una suspensión de  $\text{AgCN}$  (4,7 g) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió a t.a. una disolución de cloruro de dibenzosuberilo (6 g) disponible en el comercio en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) y benceno (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a t.a. y se filtró. Las sales se lavaron con 20 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y los filtrados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{EtOAc}/\text{ciclohexano}$ , 1:9) para dar el compuesto del título (5 g; 87%;  $\text{MNa}^+ = 242$ ).

## Etapa B

10 Una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (360 mg) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) se trató lentamente con una disolución de  $\text{AlCl}_3$  (950 mg) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min y después se añadió el compuesto del título de la etapa A anterior (1,03 g) en 5 min. La mezcla se agitó a t.a. durante 10 min y después se calentó a reflujo durante 8 h. Después de la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 25% (6 ml), la mezcla se filtró y las sales se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto del título (157 mg; 15%;  $\text{MH}^+ = 224$ ).

15

## Ejemplo preparativo 14



## Etapa A

20 A una disolución de iminodibencilo (5 g) disponible en el comercio en tolueno (25 ml) se añadió bromuro de bromoacetilo (4,35 ml) disponible en el comercio. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h 30 min, se enfrió y se concentró. Una parte del producto bruto (800 mg) se disolvió en DMA (6 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (815 mg). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se diluyó con  $\text{EtOAc}$  (30 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se trató con  $\text{EtOAc}/\text{ciclohexano}$  (1:9) (2 ml), se trató con ultrasonidos durante 2 min y los disolventes se separaron mediante jeringa. El residuo se secó para dar el compuesto del título (483 mg; 69 %;  $\text{MH}^+ = 279$ ).

25

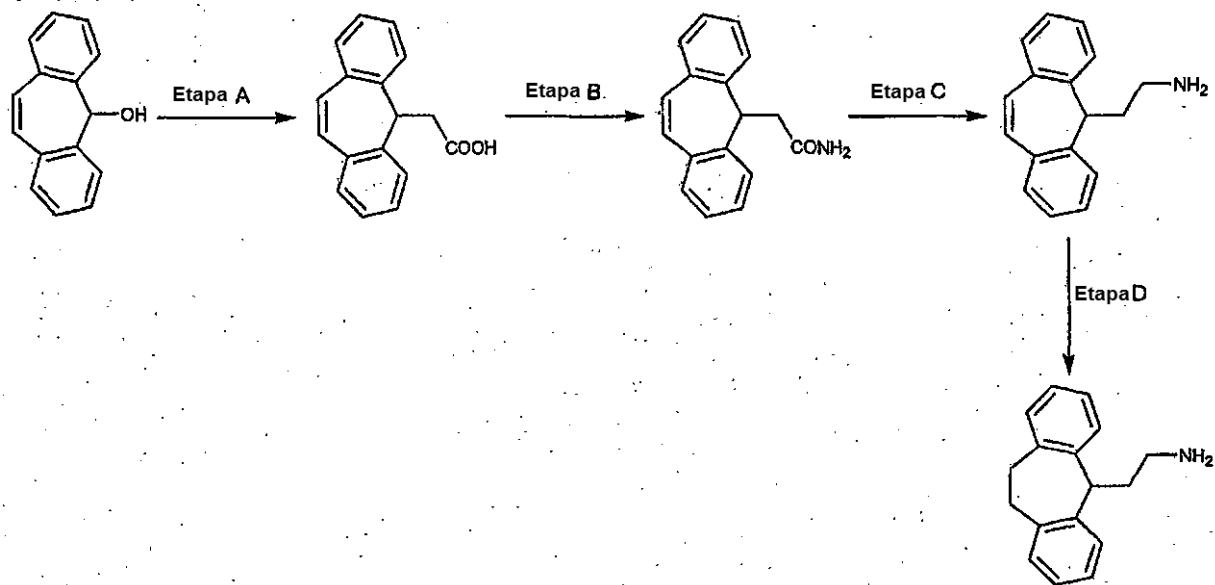
## Etapa B

30 El compuesto del título de la etapa A anterior (483 mg) se disolvió en MeOH (25 ml) y se añadió Pd/C al 10% (100 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (415 mg; 95 %;  $\text{MH}^+ = 253$ ).

## Etapa C

35 A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (242 mg) en THF (6 ml) se añadió una disolución del compuesto del título de la etapa B anterior (322 mg) en THF (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h 30 min. La mezcla se enfrió a 0°C, se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (0,3 ml) y se diluyó con disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 15% (0,3 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min, se filtró y las sales se lavaron con THF (8 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (79 mg; 26%;  $\text{MH}^+ = 239$ ).

## Ejemplo preparativo 15



## Etapa A

- 5 Una mezcla de dibenzosubereno (1,5 g) disponible en el comercio y ácido malónico (830 mg) se calentó a 160-170°C durante 2 h. Se añadió una mezcla de H<sub>2</sub>O (5 ml) y HCl 0,1 M (5 ml) y la mezcla se enfrió a t.a. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 9:1) para dar el compuesto del título (775 mg; 43%; M<sub>N</sub><sup>+</sup> = 273).

## Etapa B

- 10 Una mezcla del compuesto del título de la etapa A anterior (775 mg) y trietilamina (0,59 ml) en THF (20 ml) se enfrió a -40°C y se trató con cloroformiato de isobutilo. Después de agitar a -40°C durante 1 h, la mezcla se filtró y las sales se lavaron con THF (5 ml). Después, los filtrados se trataron a 0°C con NH<sub>4</sub>OH al 25% (15 ml) durante 1 h 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se trató con CHCl<sub>3</sub> (1,5 ml), el disolvente se separó con jeringa y el residuo se secó para dar el compuesto del título
- 15 (677 mg; 88%; M<sub>H</sub><sup>+</sup> = 250).

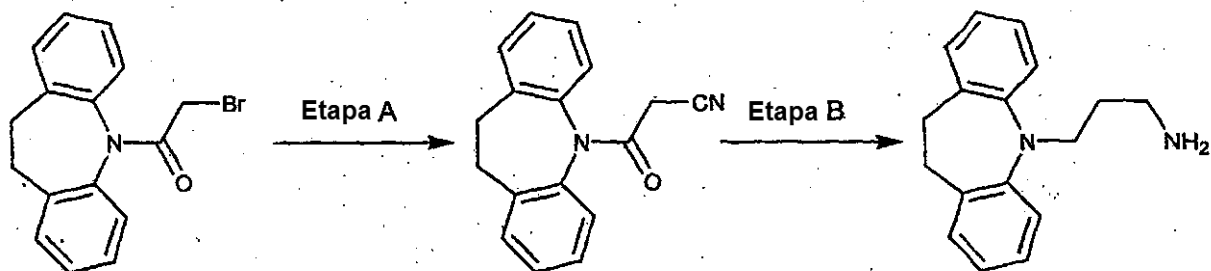
## Etapa C

- 20 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (513 mg) en THF (15 ml) se añadió una disolución del compuesto del título de la etapa B anterior (677 mg) en THF (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0°C, se inactivó con H<sub>2</sub>O (0,65 ml) y se diluyó con disolución de NaOH 4 M (2,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min, se filtró y las sales se lavaron con THF (15 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (560 mg; 88%; M<sub>H</sub><sup>+</sup> = 236).

## Etapa D

- 25 El compuesto del título de la etapa C anterior (350 mg) se disolvió en MeOH (15 ml) y se añadieron Pd/C al 10% (300 mg) y HCl 1 M (1,5 ml). La mezcla se hidrogenó durante la noche, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título (232 mg; 66%; M<sub>H</sub><sup>+</sup> = 238).

## Ejemplo preparativo 16



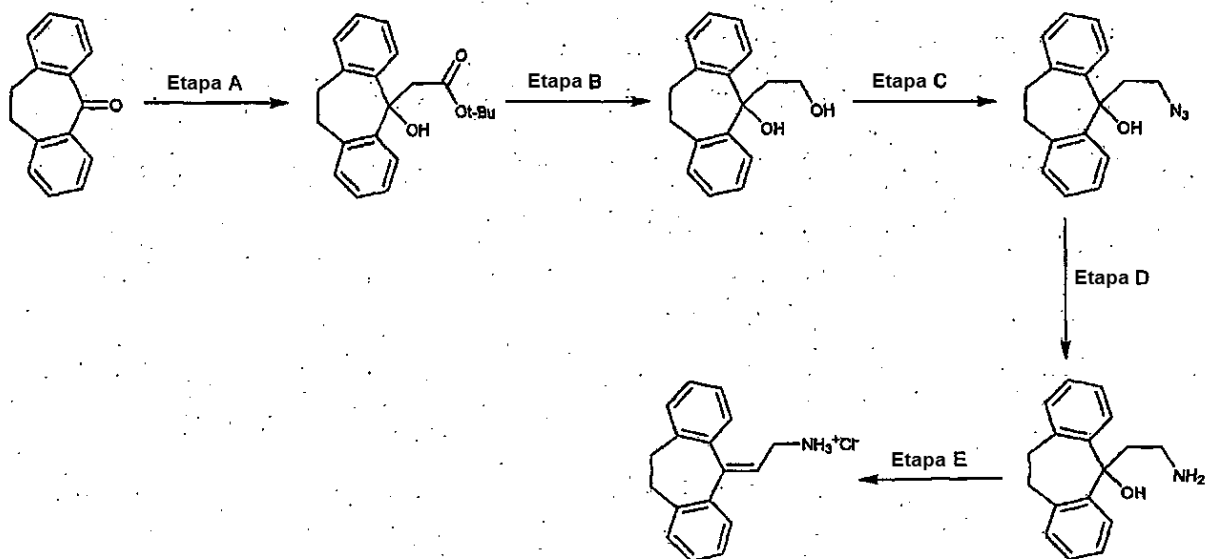
## Etapa A

5 El compuesto intermedio del ejemplo preparativo 14 etapa A (1 g) se disolvió en DMA (6 ml) y se trató con NaCN (368 mg). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se diluyó con EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (282 mg; 34%; MH<sup>+</sup> = 263).

## Etapa B

10 A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (123 mg) en THF (6 ml) se añadió una disolución del compuesto del título de la etapa A anterior (282 mg) en THF (6 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h, se enfrió a 0°C y se trató con H<sub>2</sub>O (0,2 ml) y NaOH 4 M (0,8 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min, se trató con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) para dar el compuesto del título (32 mg; 12%; MH<sup>+</sup> = 253).

## Ejemplo preparativo 17



15

## Etapa A

20 A una suspensión de magnesio (701 mg) en Et<sub>2</sub>O (7 ml) se añadió lentamente bromuro de etilo (2,15 ml). Después de la formación del reactivo de Grignard, la mezcla se enfrió a 5°C y se añadió lentamente una disolución de dietilamina (3 ml) en Et<sub>2</sub>O (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a 5°C y se trató con una mezcla de dibenzosuberona (3 g) disponible en el comercio y acetato de terc-butilo (1,95 ml) en Et<sub>2</sub>O (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a t.a. y se vertió en agua helada que contenía un exceso de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para dar el compuesto del título (3,5 g; 75%; MNa<sup>+</sup> = 347).

25 Etapa B

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (346 mg) en THF (12 ml) se añadió una disolución del compuesto del título de la etapa A anterior (2 g) en THF (12 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h, se enfrió a 0°C y se trató con NaOH 4 M (4,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se

disolvió en EtOAc (100 ml), H<sub>2</sub>O (10 ml) y disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano, 3:7) para dar el compuesto del título (937 mg; 60%; MNa<sup>+</sup> = 277).

#### Etapa C

- 5 El compuesto del título de la etapa B anterior (937 mg) se disolvió en benceno (1,5 ml) y piridina (1,5 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y se trató con una disolución de cloruro de p-tosilo en benceno (1,5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 7 h, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl 0,1 M (10 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El compuesto intermedio bruto se disolvió en DMA (9 ml) y se trató con NaN<sub>3</sub> (1,2 g). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche y se separó la DMA. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:4) para dar el compuesto del título (704 mg; 68%; MNa<sup>+</sup> = 302).

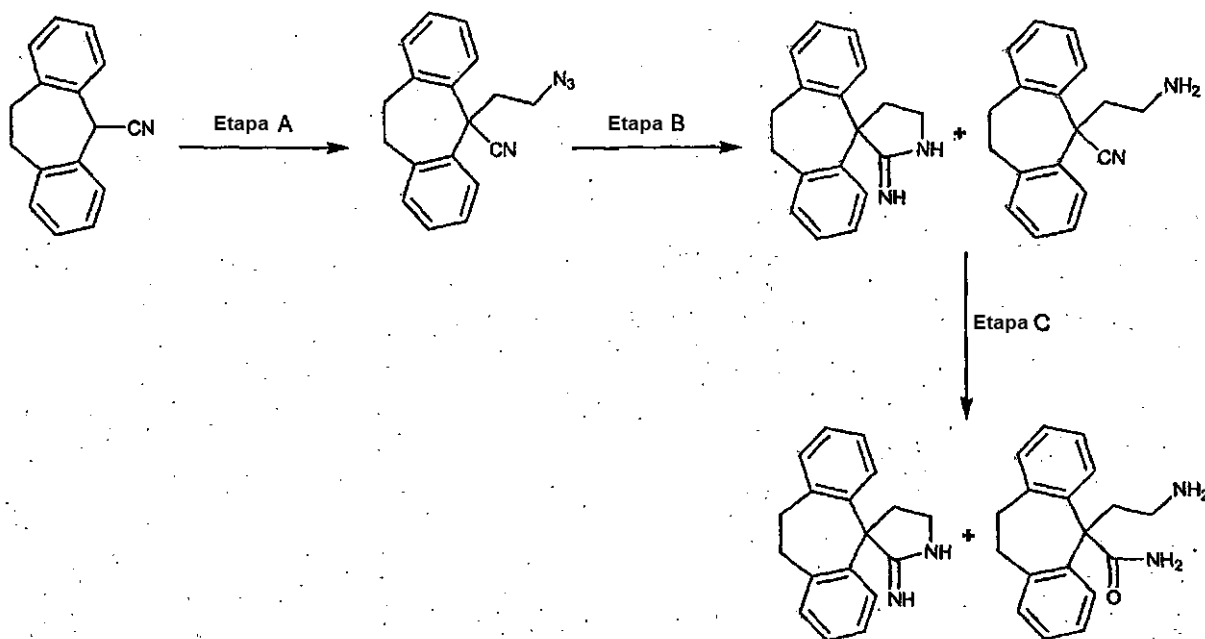
#### Etapa D

- 15 El compuesto del título de la etapa C anterior (200 mg) se disolvió en MeOH (8 ml) y se añadió Pd/C al 10% (40 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h 30 min, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (10 ml). Los filtrados se concentraron para dar el compuesto del título (175 mg; 96%; MH<sup>+</sup> = 254).

#### Etapa E

- 20 El compuesto del título de la etapa D anterior (75 mg) se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (1 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 12 h y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (67 mg; 96%; M<sup>+</sup> - NH<sub>3</sub> = 219).

#### Ejemplo preparativo 18



#### Etapa A

- 25 El compuesto del título del ejemplo preparativo 13 etapa A (1,1 g) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió a una suspensión de NaH (132 mg) en THF (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a t.a. y se trató con 1,2-dibromoetano (0,9 ml) en THF (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a t.a. y se filtró. Las sales se lavaron con THF (5 ml) y los filtrados se concentraron. El residuo se disolvió en DMA 10 (12 ml) y se trató con NaN<sub>3</sub> (1,6 g). La mezcla se calentó a 60-70°C durante la noche y se separó la DMA. El residuo se disolvió en EtOAc (40 ml) y H<sub>2</sub>O (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:9) para dar el compuesto del título (1,14 g; 78%; MH<sup>+</sup> = 289).

#### Etapa B

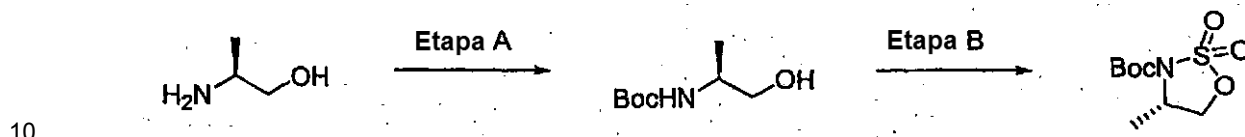
El compuesto del título de la etapa A anterior (510 mg) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadieron Pd/C al 10% (150 mg) y HCl 2 M (0,9 ml). La mezcla se hidrogenó durante 1 h 30 min, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH

(10 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 4:1) para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica <450 mg; 96%;  $\text{MH}^+ = 263$ ).

#### Etapa C

- 5 Los compuestos del título de la Etapa B anterior (350 mg) se trataron con 2 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 57%. La mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 3 h, se enfrió a t.a. y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml). La mezcla se hizo alcalina ( $\text{pH} \sim 11$ ) por adición de  $\text{NaOH}$  al 10% y se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (7 M  $\text{NH}_3$ ), 9:1) para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica (223 mg; 60%;  $\text{MH}^+ = 281$ ).

#### Ejemplo preparativo 19



#### Etapa A

Se disolvió (S)-2-aminopropan-1-ol (2,0 g) disponible en el comercio en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y se añadió  $\text{Boc}_2\text{O}$  (6,4g). Después de agitar durante 4 h a temperatura ambiente, el disolvente se separó para dar el compuesto del título (4,7 g, 99%).

- 15 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 2,40 (s, 1H), 3,45-3,70 (m, 2H), 3,75-3,80 (m, 1H), 4,80 (s, 1H).

#### Etapa B

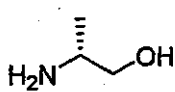
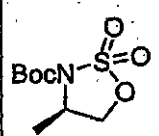
- 20 Se disolvió imidazol (4,1 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,3 ml) disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) y la suspensión resultante se dejó calentar a t.a. Se continuó agitando durante 1h a t.a. y después la mezcla se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió una disolución del compuesto del título, de la etapa A anterior (1,8 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a lo largo de un periodo de 1 h y la mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el coadyuvante de filtración se lavó bien con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 100 ml.

- 25 Se añadió una disolución de  $\text{NaIO}_4$  (4,3 g) en agua (100 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{Ru(IV)O}_2$  hidrato (150 mg) y la suspensión negra se agitó durante 2 h a  $0^\circ\text{C}$ . Después se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se filtraron. El tratamiento del filtrado con carbón activado (2 g) durante 30 min elimina las cantidades en trazas de rutenio. La mezcla se volvió a filtrar y se evaporó para dar el compuesto del título (1,5 g, 63%).

- 30 RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).

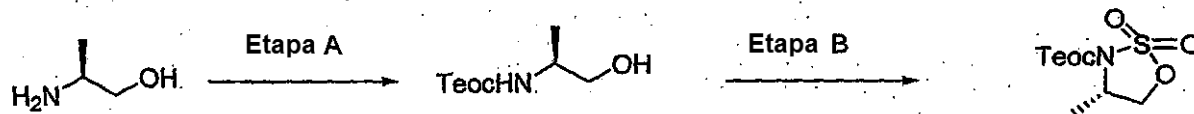
#### Ejemplo preparativo 20

El compuesto del título del ejemplo preparativo 20 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 19 usando el aminoalcohol indicado en la siguiente tabla.

Ejemplo preparativo	Aminoalcohol	Producto	1. Rendimiento 2. RMN $^1\text{H}$
20			1. 69%. 2. RMN $^1\text{H}$ $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 4,14 (dd, 1H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,61 (dd, 1H).



## Ejemplo preparativo 21



## Etapa A

5 A una disolución agitada de 2-(S)-aminopropanol (17,4 g) disponible en el comercio en agua (200 ml) se añadió una disolución de trietilamina (32 ml) en dioxano (200 ml). Se añadió a la disolución 1-[2-(trimetilsilil)etoxi-carboniloxi]pirrolidin-2,5-diona (60 g) disponible en el comercio. La mezcla se agitó a t.a. durante la noche, después se diluyó con agua (200 ml), se acidificó con HCl 1 N, y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar el compuesto del título (44,2 g; 87%).

10 RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,02 (s, 9H), 0,90-1,05 (m, 2H), 1,20 (d, 3H), 2,80 (s ancho, 1H), 3,40-3,80 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,85 (s, 1H).

## Etapa B

15 Se disolvió imidazol (96 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 ml) y se enfrió a 0°C. Se diluyó cloruro de tionilo (30,8 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (600 ml) y se añadió gota a gota. La suspensión resultante se dejó calentar a t.a. Se continuó agitando durante 1 h a t.a. y después la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió una disolución del compuesto del título de la etapa A anterior (44,2 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 ml) a lo largo de un periodo de 1 h y la mezcla resultante se dejó calentar a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, el coadyuvante de filtración se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 700 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 1000 ml.

20 Se añadió una disolución de NaIO<sub>4</sub> (100 g) en agua (1000 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió RuO<sub>2</sub> x H<sub>2</sub>O (1 g) y la suspensión negra se agitó durante 2 h a 0°C. Después se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. Las fases se separaron y la fase orgánica se trató con carbón granulado (~20 g). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h, se filtró a través de Celite y el filtrado se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (50,7 g, 89%).

25 RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 1,50 (d, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,35-4,45 (m, 3H), 4,65 (dd, 1H).

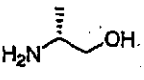
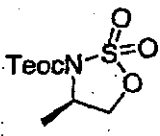
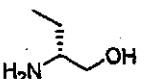
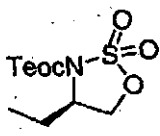
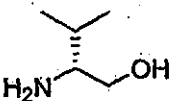
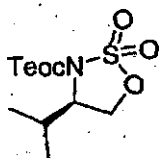
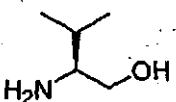
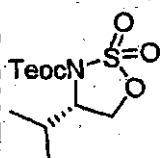
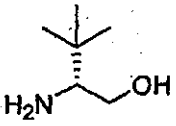
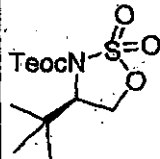
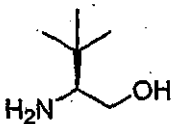
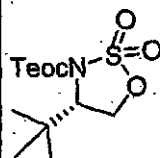
## Ejemplo preparativo 22-23

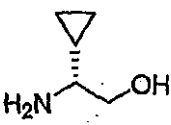
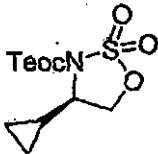
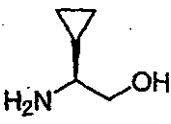
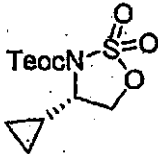
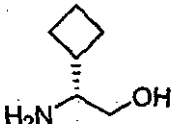
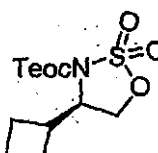
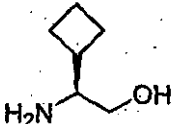
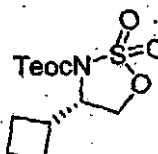
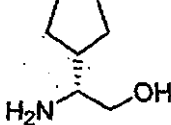
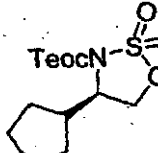
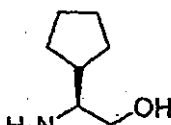
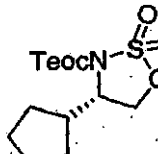
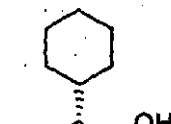
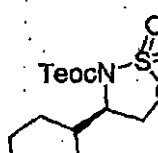
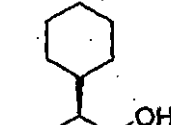
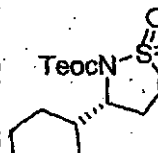
Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 21, pero usando los aminoalcoholes indicados en la siguiente tabla, se obtuvieron los compuestos del título.

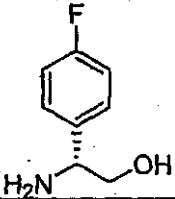
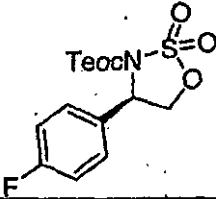
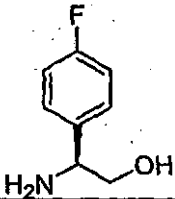
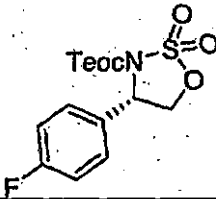
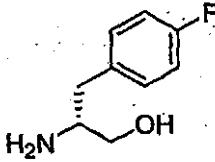
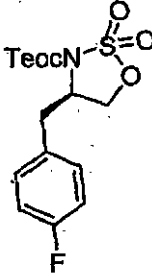
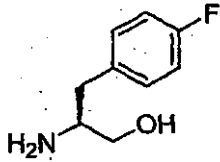
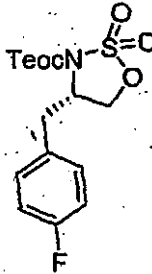

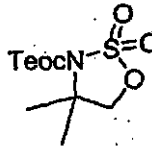
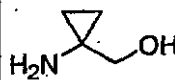
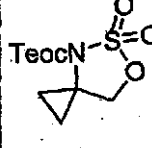
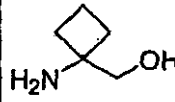
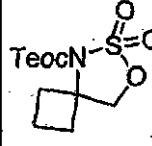
Ejemplo preparativo	Aminoalcohol	Producto	1. Rendimiento 2. RMN <sup>1</sup> H.
22			1. 58% 2. RMN <sup>1</sup> H δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,02 (s, 9H), 1,00-1,15 (m, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 4,25-4,40 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H).
23			1. 32% (M + Na) <sup>+</sup> = 318

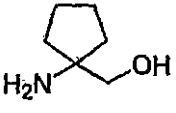
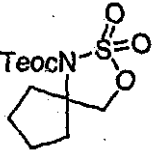
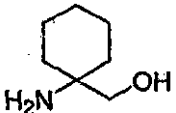
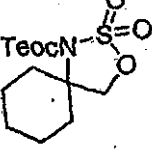
## 30 Ejemplo preparativo 24-46

Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 21 pero usando los aminoalcoholes indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos deseados.

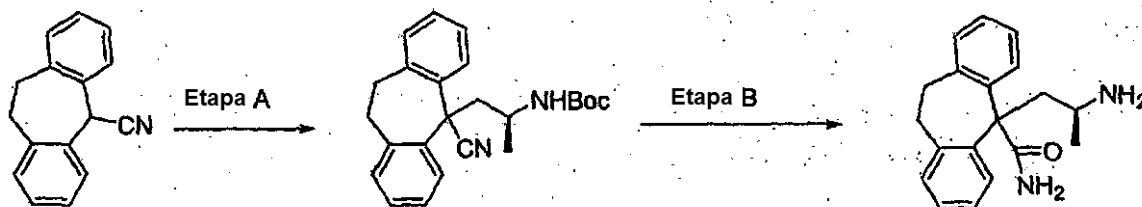
Ejemplo preparativo	Aminoalcohol	Producto
24		
25		
26		
27		
28		
29		

30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		

38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		

45		
46		

## Ejemplo preparativo 47



## Etapa A

- 5 Se añadió una suspensión de NaH (132 mg) en THF (10 ml) a una disolución del ejemplo preparativo 13 etapa A (1,1 g) en THF (20 ml) y se calentó a 60°C durante 1 h. Después la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una disolución del ejemplo preparativo 19 (1,2 g) en THF (10 ml). La suspensión se calentó a 60°C durante 4 h y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La separación de los disolventes y la cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 1:4) dieron el compuesto del título (1,7 g, 90%, MH<sup>+</sup> = 377).

## Etapa B

- 15 El compuesto del título de la etapa A anterior (1,5 g) se disolvió en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 57% y la disolución se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se descartó y se añadió disolución acuosa de KOH al 50% a la fase acuosa hasta pH > 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el compuesto del título. (600 mg, 53%).

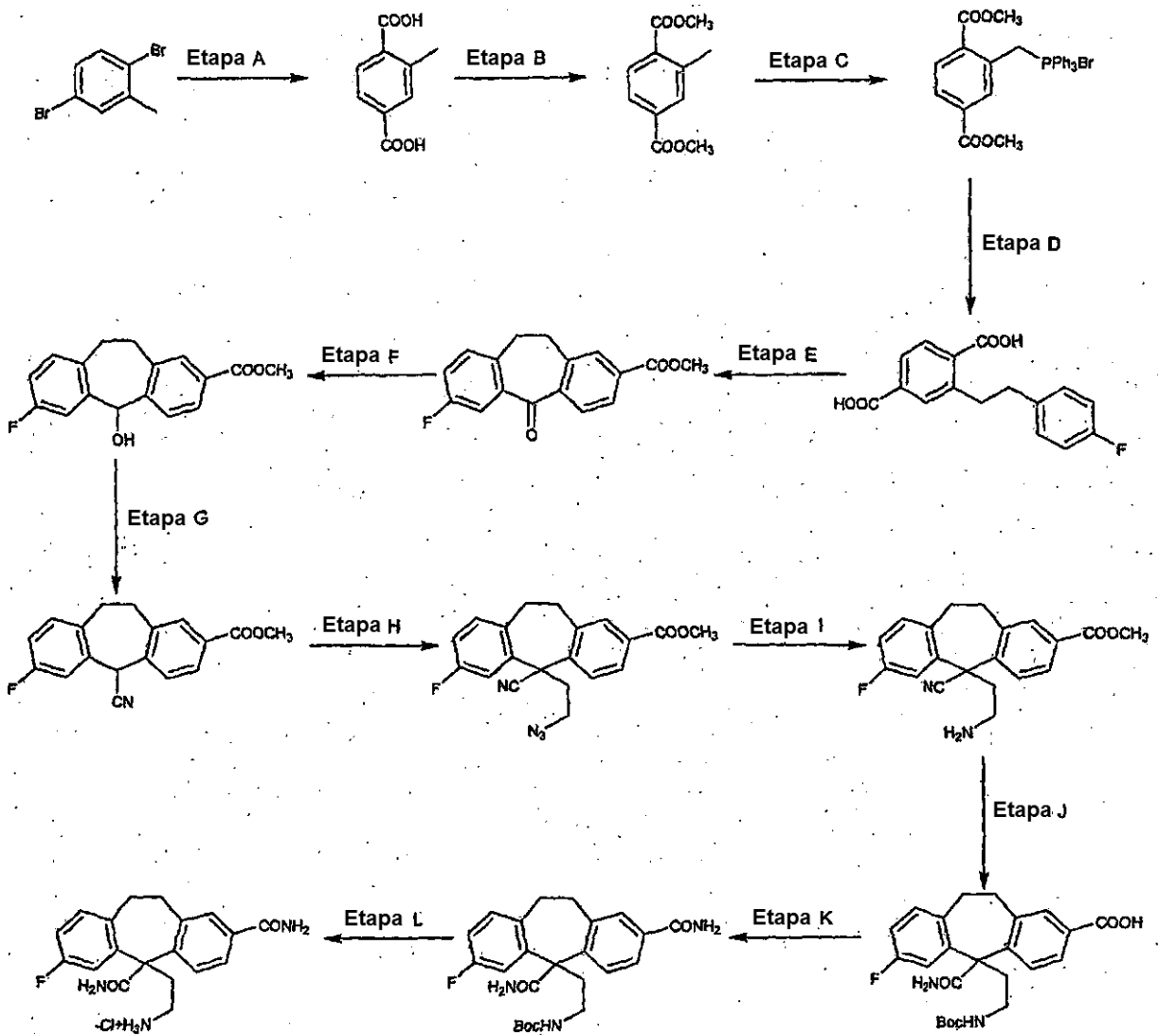
RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H).

## Ejemplo preparativo 48

- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 47 usando el sulfamidato del ejemplo preparativo 20 como se indica en la siguiente tabla.

Ejemplo preparativo	Nitrilo	Sulfamidato	Producto	1. Rendimiento 2. RMN <sup>1</sup> H.
48				1. 80 % 2. RMN <sup>1</sup> H δ (CDCl <sub>3</sub> ): 0,95 (d, 3H), 1,82 (s, 2H), 2,37-2,58 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 5,60 (s, 2H), 7,08-7,24 (m, 6H), 7,40-7,48 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 49



## Etapa A

Se disolvió 2,5-dibromotolueno (8,28 ml) disponible en el comercio en hexano (90 ml) y se trató con una disolución de butil-litio en hexano 1,6 M (160 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 20 h, se enfrió a t.a. y se vertió sobre una mezcla de hielo seco en Et<sub>2</sub>O (750 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a., se filtró y el precipitado se lavó con 90 ml de Et<sub>2</sub>O. El precipitado se trituró con 140 ml de ácido acético glacial para dar el compuesto del título (10 g; 92%).

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,58 (s, 3H), 7,80-7,90 (m, 3H)

## Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (13 g) se suspendió en MeOH (300 ml) y se trató lentamente con cloruro de tionilo (15,7 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h para convertirse en una disolución transparente. Los disolventes se concentraron para dar el compuesto del título (13,3 g; 88%; MH<sup>+</sup> = 209).

## Etapa C

El compuesto del título de la etapa B anterior (13,3 g) se disolvió en CCl<sub>4</sub> (500 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (10,7 g) disponible en el comercio. La mezcla se calentó a 80°C y se añadió AIBN (327 mg) disponible en el comercio. La mezcla después se irradió con una bombilla de luz de 100 W y se calentó a 100-105°C durante 2 h 30 min. La mezcla enfriada se filtró y el precipitado se lavó con 50 ml de CCl<sub>4</sub>. Los filtrados se concentraron y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (180 ml). La mezcla se trató con trifenilfosfina (16 g) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró hasta ~ 100 ml y se añadió Et<sub>2</sub>O (500 ml). La mezcla se dejó reposar a t.a. durante 30 min, se filtró y el precipitado se lavó con Et<sub>2</sub>O (30 ml) para dar el compuesto del título (20 g; 57%).

## Etapa D

El compuesto del título de la etapa C anterior (20 g) se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (160 ml) y se añadió 4-fluorobenzaldehído (5,4 ml) disponible en el comercio. La mezcla después se trató con DBN (10 ml) disponible en el comercio y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen y se vertió en H<sub>2</sub>O (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (2 x 75 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se suspendió en H<sub>2</sub>O (240 ml) y MeOH (20 ml) y se añadió KOH (20 g). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h, se enfrió a t.a. y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 ml). La fase acuosa se acidificó (pH ~ 1) por adición de HCl concentrado, se filtró, el precipitado se lavó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se secó al aire. El residuo se disolvió en MeOH (900 ml) y se añadió Pd/C al 10% (1,5 g). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró, el catalizador se lavó con MeOH (50 ml) y se concentró para dar el compuesto del título (8,6 g; 82%; MH<sup>+</sup> = 289).

## Etapa E

El compuesto del título de la etapa D anterior (1,44 g) se suspendió en sulfolano (9 ml) y se trató con ácido polifosfórico (30 g). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 170-175°C durante 3 h y se vertió sobre hielo-agua (150 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se trató con cloruro de tionilo (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (100 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (960 mg; 67%; MH<sup>+</sup> = 285).

## Etapa F

El compuesto del título de la etapa E (1420 mg) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (20 ml) y MeOH (20 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (230 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y se vertió sobre hielo-agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (1420 mg; 99%, M<sup>+</sup>+Na = 309).

## Etapa G

El compuesto del título de la etapa F anterior (1420 mg) se disolvió en THF (20 ml) y se trató con cloruro de tionilo (0,91 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h y se concentró sin calentamiento. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (17 ml) y se trató con AgCN (785 mg). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 h 30 min, se filtró y las sales se lavaron con CH<sub>3</sub>CN (40 ml). Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (1160 mg; 79%; MH<sup>+</sup> = 296).

## Etapa H

El compuesto del título de la etapa G anterior (1327 mg) se disolvió en THF desgasificado (15 ml) y se añadió a una suspensión de NaH (119 mg) en THF desgasificado (5 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h 15 min y se enfrió a t.a. La mezcla después se trató con 1,2-dibromoetano (0,81 ml) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h 30 min. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con 100 ml de EtOAc, 10 ml de salmuera y 10 ml de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se

disolvió en DMA (10 ml) y se trató con  $\text{NaN}_3$  (720 mg). La mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 h y se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 0,1 M (15 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano, 1:4) para dar el compuesto del título (931 mg; 57%;  $\text{MH}^+ = 365$ ).

## 5 Etapa I

El compuesto del título de la etapa H anterior (1050 mg) se disolvió en MeOH (40 ml). La mezcla se trató con HCl concentrado (0,25 ml) y Pd/C al 10% (250 mg). La mezcla se hidrogenó durante 1 h, se filtró y el catalizador se lavó con MeOH (20 ml). Los filtrados se concentraron para dar una mezcla del compuesto del título y la amidina cíclica en una relación 9:1 (950 mg; 97%;  $\text{MH}^+ = 339$ ).

## 10 Etapa J

Los compuestos del título del etapa I anterior (950 mg) se trataron con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 57% (5 ml) y se calentaron en atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (80 ml) y se hizo alcalina (pH ~ 10) por adición de NaOH al 50%. La mezcla se lavó con EtOAc (20 ml) y la fase acuosa se diluyó con dioxano (40 ml). La mezcla se trató con un exceso de  $\text{Boc}_2\text{O}$  y se agitó a t.a. durante 16 h mientras el pH se mantenía a pH ~ 10,0. La mezcla se acidificó a pH ~ 4,0 por adición de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para eluir el producto secundario la amidina cíclica seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4:1) para dar el compuesto del título (282 mg, 23%;  $\text{MNa}^+ = 465$ ).

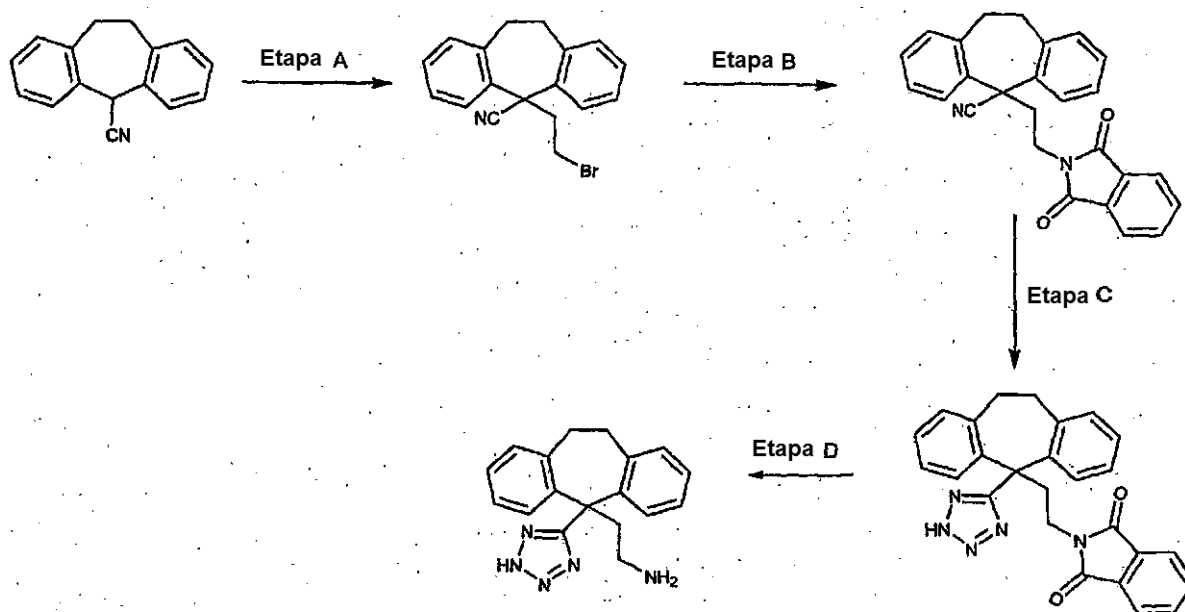
## Etapa K

El compuesto del título de la etapa J anterior (135 mg) se disolvió en THF (6 ml) y trietilamina (0,056 ml). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$  y se trató con cloroformiato de etilo (0,031 ml). La mezcla se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 h, se diluyó con 4 ml de THF y se trató a  $0^\circ\text{C}$  con disolución acuosa de amoníaco al 33% (10 ml). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h y después 1 h a t.a. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con salmuera (25 ml), disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (97 mg, 72%,  $\text{MNa}^+ = 464$ ).

## Etapa L

El compuesto del título de la etapa K anterior (94 mg) se trató con disolución de HCl 4 M en dioxano (2,5 ml) y el matraz se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se filtró a través de una unidad de filtro Millex VV (0,1  $\mu\text{M}$ ) y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título (65,8 mg, 82%,  $\text{MH}^+ = 342$ ).

## Ejemplo preparativo 50



## Etapa A

El compuesto del título del ejemplo preparativo 13 etapa A (3,3 g) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió lentamente a



una suspensión de NaH (540 mg) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a t.a. y se trató con 1,2-dibromoetano (4 ml). La reacción se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió a t.a. y se filtró. Se separó el disolvente dando el compuesto del título (4,8 g; 98%)

RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,9-3,2 (m, 6H), 3,2-3,4 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,9-8,0 (m, 2H)

5 Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (1,5 g) y ftalimida potásica (13,8 g) se suspendieron en DMF (20 ml) y se agitaron a 100°C durante la noche. El precipitado se separó y la reacción se concentró a vacío. La cromatografía del residuo en sílice (EtOAc/ciclohexano) dio el compuesto del título (1,4 g; 78%).

10 RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,8-2,9 (m, 2H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,6-3,8 (m, 2H), 7,1-7,3 (m, 6H), 7,6-7,7 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,9-8,0 (m, 2H)

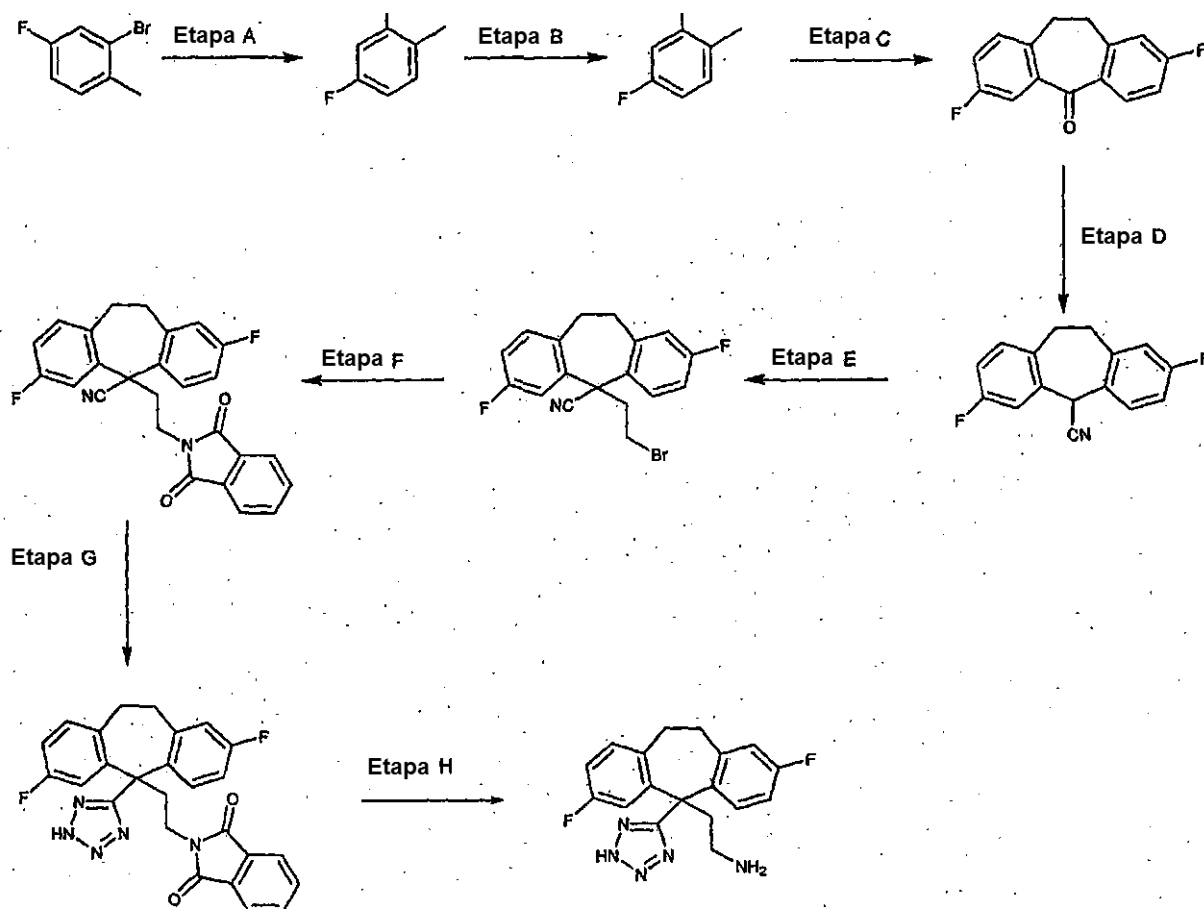
Etapa C

15 El compuesto del título de la etapa B anterior (1,40 g) se disolvió en tolueno (30 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (446 mg) y trimetilsililazida (2,3 ml). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 90°C durante la noche. Se añadieron óxido de dibutilestaño (200 mg) y trimetilsililazida (2,3 ml) adicionales y la reacción se continuó durante 24 h a 90°C. Se separó el disolvente y el residuo se trató con EtOAc (30 ml) y HCl 1 N (30 ml) a 50°C durante 1 h. Se separaron las fases y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (600 mg, 39%, MH<sup>+</sup> =436).

Etapa D

20 El compuesto del título de la etapa C anterior (200 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrazina hidrato (100 mg) a t.a. La disolución se calentó a 80°C durante 2 h y después se agitó durante 1 h a t.a. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trató con CHCl<sub>3</sub> y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (60 mg, 43%, MH<sup>+</sup> = 306).

Ejemplo preparativo 51



## Etapa A

Se diluyó 2-bromo-4-fluorotolueno (5 g) disponible en el comercio con éter dietílico (10 ml). Se añadió aproximadamente 1/3 de la disolución resultante a virutas de magnesio (761 mg) que se cubrieron con una capa de Et<sub>2</sub>O (25 ml). Se añadió gota a gota la disolución de 2-bromo-4-fluorotolueno restante después de iniciarse la reacción. La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 h. El reactivo de Grignard se vertió sobre una mezcla de hielo seco triturado en Et<sub>2</sub>O (750 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a t.a. El disolvente se separó, el residuo resultante se trató con EtOAc (100ml) y se extrajo con disolución acuosa de HCl 1 N (100ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,3 g; 56%).

RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,5 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,7 (m, 1H)

## 10 Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (2,3 g) se disolvió en THF (50 ml). Se añadieron yoduro de metilo (0,95 ml) y N,N-diisopropiletilamina (3,2 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,3 g; 90%).

RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,6 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 1H)

## 15 Etapa C

El compuesto del título de la etapa B anterior (8,9 g) y N-bromosuccinimida (14 g) disponible en el comercio se suspendieron en CCl<sub>4</sub> (500 ml). La mezcla se calentó a 80°C y se añadió AIBN (270 mg). La mezcla se irradió con una bombilla de 100 W de luz y se calentó a 100-105°C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (150 ml). La mezcla se trató con trifenilfosfina (14 g), se calentó a reflujo durante 3 h y después se concentró. El residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (160 ml) y se trató con 3-fluorobenzaldehído (6,5 g) disponible en el comercio y DBN (13 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se concentró hasta la mitad de su volumen y se vertió en H<sub>2</sub>O (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x 150 ml), la fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se suspendió en mezcla de H<sub>2</sub>O/MeOH 1:1 (100 ml) y se trató con KOH (30 g). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió a t.a. y se lavó con CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó (pH ~ 1) por adición de HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo bruto se suspendió en sulfolano (20 ml) y se trató con ácido polifosfórico (25 g). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 200°C durante 2 h, se vertió en hielo-agua (150 ml) y se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se extrajo con EtOAc y se concentró. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se extrajo con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (4,0 g; 31%; MH<sup>+</sup> = 245).

## Etapa D

El compuesto del título de la etapa C anterior (5,4 g) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (5 ml) y MeOH (30 ml) y se trató con NaBH<sub>4</sub> (1,4 g). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h y se concentró. El residuo se suspendió en CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con HCl acuoso (50 ml; pH = 1). La fase orgánica se separó, se concentró, después se volvió a suspender en tolueno y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en tolueno (50 ml). Se añadió SOCl<sub>2</sub> (3,94 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante la noche a t.a. El disolvente se separó y el material restante se suspendió en tolueno y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (50 ml) y se trató con AgCN (2,96 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h y después se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/Ciclohexano) para dar el compuesto del título (4,4 g; 78%).

40 RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 3,1-3,2 (m, 4H), 5;3 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,0-7,2 (m, 2H), 7,4 (m, 1H)

## Etapa E

El compuesto del título de la etapa D anterior (1,5 g) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió lentamente a t.a. a una suspensión de NaH (212 mg) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 30 min, después se enfrió a 0°C y se trató con 1,2-dibromoetano (2,3 ml). La reacción se agitó a 60°C durante 3 h, se enfrió a t.a. y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (2,1 g; 99%).

45 RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,8-3,0 (m, 4H), 3,0-3,2 (m, 2H), 3,2-3,4 (m, 2H), 6,8-7,2 (m, 4H), 7,6 (m, 1H), 7,8-7,9 (m, 1H)

## Etapa F

El compuesto del título de la etapa E anterior (2,1 g) y ftalimida potásica (5,4 g) se suspendieron en DMF (30 ml) y se agitaron a 60°C durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (1,91. g; 76%)

50 RMN <sup>1</sup>H δ CDCl<sub>3</sub> 2,8-3,2 (m, 4H), 3,4-3,6 (m, 2H), 3,7-3,9 (m, 2H), 6,8-7,0 (m, 3H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,7-8,0 (m, 6H)

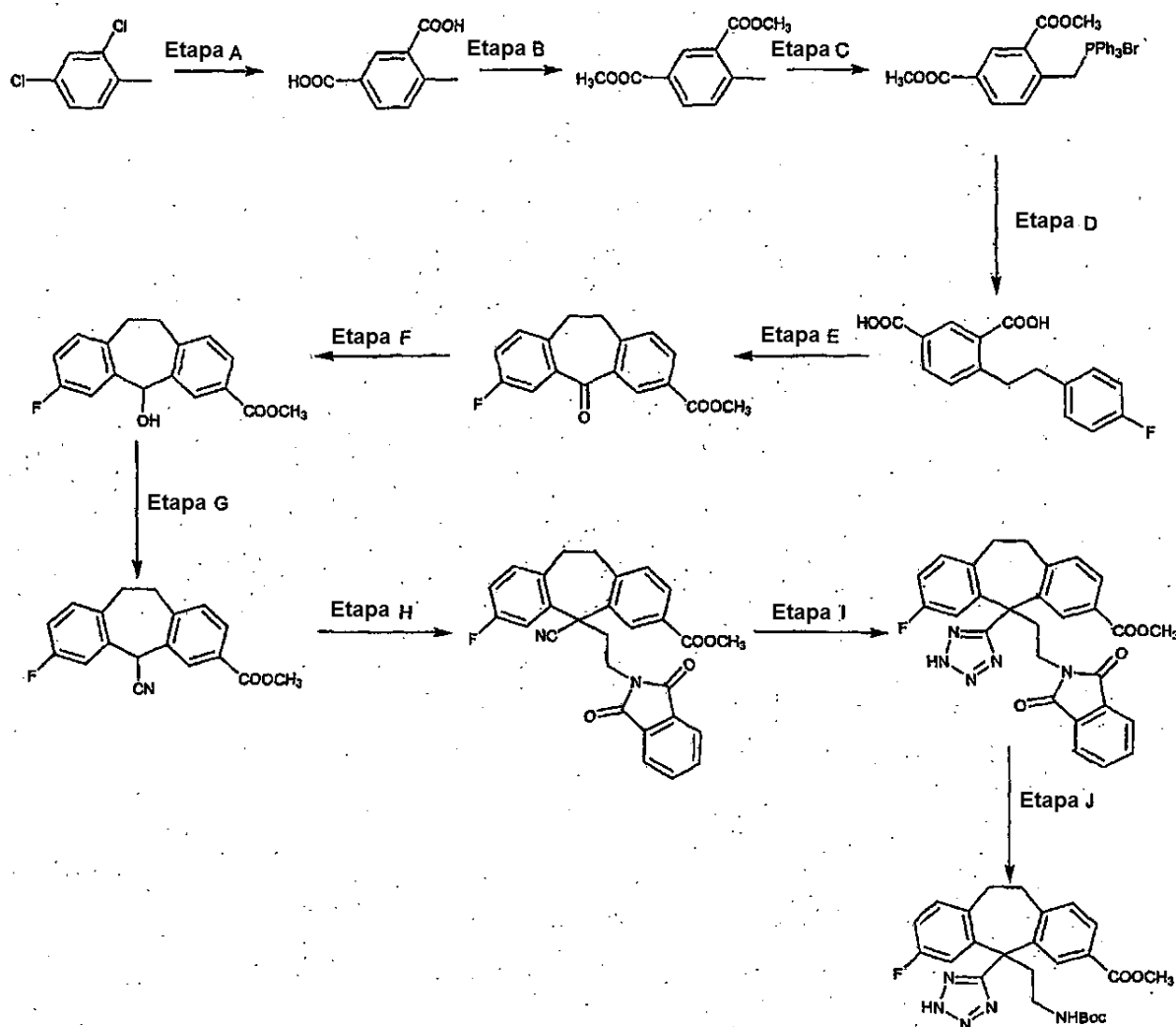
## Etapa G

El compuesto del título de la etapa F (1,90 g) se disolvió en tolueno (20 ml) y se trató con óxido de dibutylestaño (553 mg) y trimetilsililazida (3,7 ml). La mezcla se calentó en una atmósfera de  $N_2$  a  $90^\circ C$  durante 4 d. La reacción se inactivó con disolución acuosa de HCl 1 N (20 ml) y se agitó durante 1 h a  $50^\circ C$ . Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con tolueno y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (600 mg, 33%,  $MH^+ = 472$ ).

## Etapa H

El compuesto del título de la etapa G anterior (300 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se trató con hidrazina hidrato (127 mg). La disolución se agitó a  $80^\circ C$  durante 2 h y posteriormente se agitó durante 1 h a t.a. Se separó el disolvente y el residuo se trató con HCl 1N (20 ml) y  $CHCl_3$  (10 ml). Se separó la fase acuosa, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (240 mg, 100%  $MH^+ = 342$ ).

## Ejemplo preparativo 52



## Etapa A

15 2,4-Diclorotolueno (24,6 g) disponible en el comercio y cianuro de cobre(I) seco (50 g) en N-metilpirrolidona (130 ml) se calentaron a reflujo ( $200-216^\circ C$ ) durante 4 d. Mientras estaba caliente ( $110^\circ C$ ), la mezcla se vertió en un matraz que contenía disolución acuosa de  $NH_4OH$  al 33% (390 ml) y tolueno (100 ml) y se agitó para romper los conglomerados. Después, la mezcla se enfrió a t.a., se añadió  $Et_2O$  (100 ml) y se filtró a través de tela. El precipitado se lavó (2 x 100 ml  $Et_2O/CHCl_3$  1:1). El filtrado oscuro se vertió en un embudo de separación y se separaron las fases con la ayuda de  $Et_2O$  (100 ml) adicional. La fase acuosa se extrajo con  $Et_2O/CHCl_3$  1:1 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de  $NH_4OH$  al 10% (4x110 ml, hasta que la fase básica ya no era azul) con  $H_2O$  (100 ml), y salmuera (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. El

20

residuo se mezcló con NaOH (24,8 g) y se añadió dietilenglicol (275 ml) junto con unas gotas de H<sub>2</sub>O. La mezcla se calentó a 215-220°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con H<sub>2</sub>O (220 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso al 10%. La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con HCl 0,1 N (50 ml). El sólido se cristalizó en ácido acético glacial para dar el compuesto del título (18,4 g, 78%; MH<sup>+</sup> = 181).

#### 5 Etapa B

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa B, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa A anterior (22,1 g) para dar el compuesto del título (30,0 g, 100%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,65 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,32 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

#### Etapa C

- 10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa C, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa B anterior (30,0 g). A diferencia del ejemplo citado, la mezcla final se dejó reposar a lo largo de un fin de semana para formar un precipitado. Después de filtración se obtuvo el compuesto del título bruto (38,0 g, 100%; [M-Br]<sup>+</sup> = 469).

#### Etapa D

- 15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa D, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa C anterior (38,0 g). A diferencia del ejemplo citado, la hidrogenación se llevó a cabo durante 2 días. (29,2 g, 77%; MH<sup>+</sup> = 289).

#### Etapa E

- 20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa E, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa D anterior (4,32 g) y se obtuvo el compuesto del título (1,77 g, 41%; MH<sup>+</sup> = 285).

#### Etapa F

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa F, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa E anterior (2,39 g) y se obtuvo el compuesto del título (2,45 g, 100%; MNa<sup>+</sup> = 309).

#### Etapa G

- 25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa G, se hizo reaccionar el compuesto del título de la etapa F anterior (3,07 g) y se obtuvo el compuesto del título (2,17 g, 69%; MH<sup>+</sup> = 296).

#### Etapa H

- 30 El compuesto del título de la etapa G anterior (2,17 g) se disolvió en THF (30 ml) y se añadió a una suspensión de NaH (250 mg) en THF (9 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h 15 min y se enfrió a t.a. La mezcla después se trató con 1,2-dibromoetano (1,6 ml) en THF (3,7 ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 4 h 30 min. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con 200 ml de EtOAc, 20 ml de salmuera y 20 ml de disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el bromoetilo intermedio (1,42 g, 50%; [MNH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 419) y material de partida (636 mg, 24%). El compuesto de bromoetilo (1,42 g) se disolvió en DMF anhidra (18 ml) y se trató con ftalimida potásica (1,96 g). La suspensión se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se separó y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml), H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (1525 mg; 92%; MH<sup>+</sup> = 469).

#### Etapa I

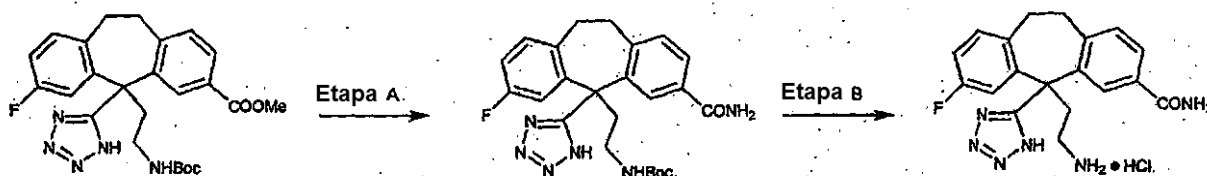
- 40 El compuesto del título de la etapa H anterior (1475 mg) se disolvió en tolueno anhidro (25 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (784 mg) y trimetilsililazida (8,3 ml). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 90°C durante 3 días. Se separó el disolvente, el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> al 10%. (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (1216 mg, 75%, MH<sup>+</sup> = 512).

#### Etapa J

- 50 El compuesto del título de la etapa I anterior (1216 mg) se disolvió en MeOH anhidro (14 ml) y Et<sub>3</sub>N (0,66 ml). La mezcla se enfrió a 5°C y se añadió N,N'-dimetilamino-propilamina (0,71 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 25 h y posteriormente se evaporó, se añadió tolueno (10 ml), se evaporó de nuevo y se secó en HV. El residuo se disolvió en dioxano (8 ml) y H<sub>2</sub>O (8 ml). A la disolución ligeramente turbia se añadió Boc<sub>2</sub>O (2,6 g) y Et<sub>3</sub>N (1,2 ml) y la mezcla

se agitó a t.a. durante la noche. Después de evaporar el disolvente, se añadió H<sub>2</sub>O (20 ml) y la disolución se acidificó a pH ~ 4,0 por adición de HCl 1 M y la disolución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para dar el compuesto del título (567 mg, 50%, MNa<sup>+</sup> = 504).

### 5 Ejemplo preparativo 53



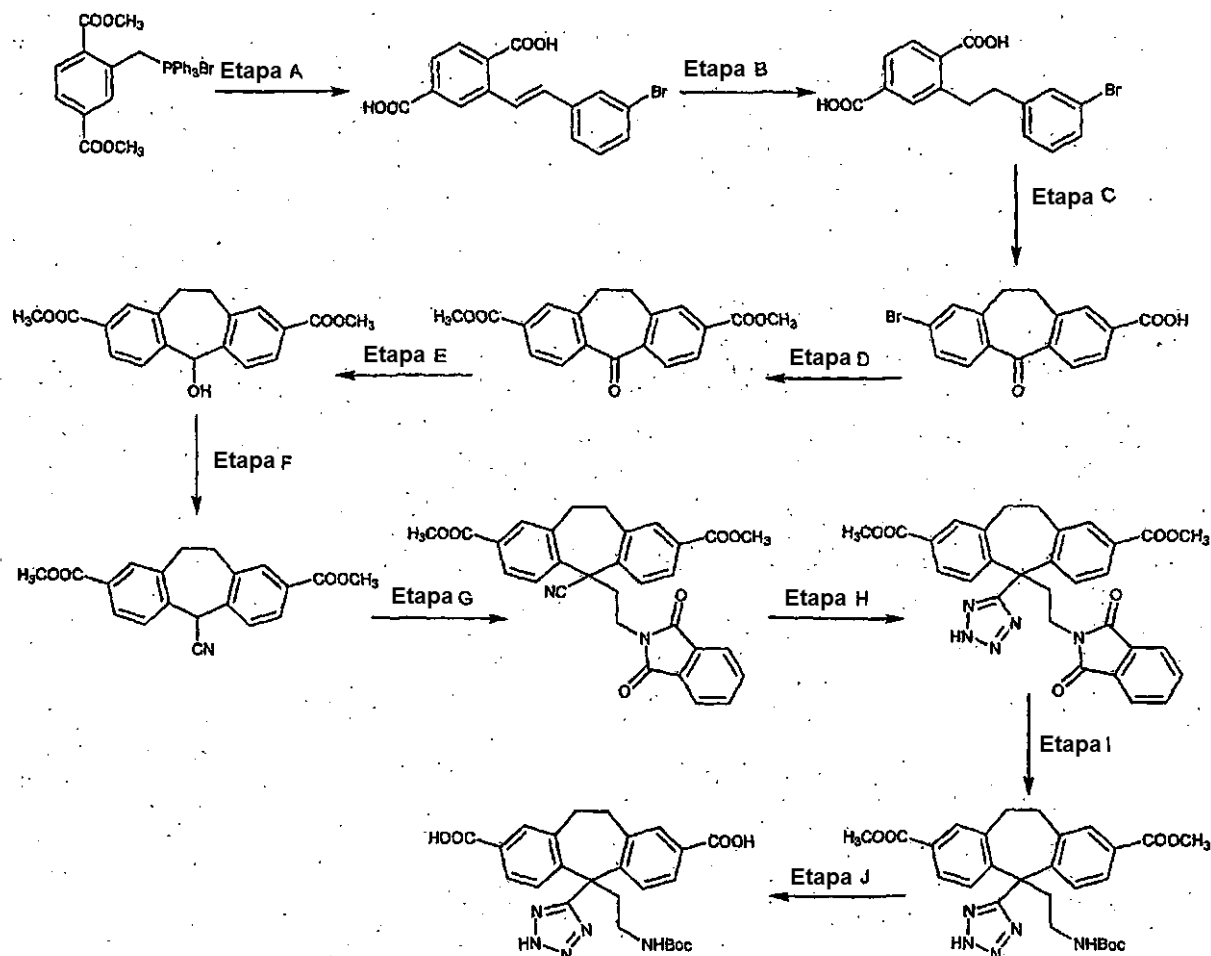
#### Etapa A

El compuesto del título del ejemplo preparativo 52 (215 mg) se disolvió en THF (4 ml) y se añadió disolución de NH<sub>4</sub>OH al 33% (40 ml). La disolución se agitó en un recipiente cerrado a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a t.a. y posteriormente se evaporó hasta sequedad. El producto bruto, que consistía en una mezcla de la amida (MNa<sup>+</sup> = 489) y el ácido libre (MNa<sup>+</sup> = 490), se disolvió en THF anhidro (8,5 ml) y se añadió trietilamina (0,28 ml). El precipitado resultante se disolvió por adición de CH<sub>3</sub>CN anhidro (6 ml). La mezcla se enfrió a -40°C y se añadió lentamente cloroformato de etilo (0,17 ml). La mezcla se agitó a -25°C durante 1 h y se dejó calentar a 0°C. A 0°C se añadió disolución de NH<sub>3</sub>/MeOH 7 M (10 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y durante 1 h a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (14 ml) y THF (3 ml). El pH se ajustó a pH ~ 4,0 por adición de HCl 0,1 y la fase acuosa, después de adición de salmuera (10 ml), se extrajo con EtOAc que contenía THF al 10% (4 x 33 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> que contenía THF al 10% (1 x 25 ml)). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el compuesto del título (241 mg; 100%, MNa<sup>+</sup> = 489).

#### 20 Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (240 mg) se suspendió/disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4:1 (5 ml) y se añadió una disolución de HCl en dioxano 4 M (7 ml) después de lo cual se obtuvo una disolución transparente. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc que contenía THF al 10% (25 ml) y HCl 0,01 N (25 ml). La fase orgánica se extrajo con H<sub>2</sub>O (25 ml) y HCl 0,01 N (25 ml). Las fases acuosas combinadas se concentraron para dar el compuesto del título (162 mg, 90%, MH<sup>+</sup> = 367).

## Ejemplo preparativo 54



## Etapa A

5 El compuesto del título del ejemplo preparativo 49 Etapa C (47,6 g) se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (350 ml) y se añadió 3-bromobenzaldehído (13,9 ml) disponible en el comercio. Después de añadir DBN (24 ml), la mezcla se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h. La mezcla enfrió y el precipitado se recogió por filtración para dar la olefina trans (7,5 g). Las aguas madre se concentraron hasta la mitad de su volumen y se vertieron en  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), la fase orgánica se lavó con HCl al 5% (2 x 80 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. A este residuo se añadió la olefina trans anterior y la mezcla se suspendió en  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml), MeOH (60 ml) y dioxano (60 ml).  
 10 Después de añadir KOH (47 g) la mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 16 h, se enfrió a t.a. y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 ml). La fase acuosa se hizo básica (pH ~ 1) por adición de HCl concentrado, se filtró, el precipitado se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (150 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título como una mezcla de olefinas cis/trans (26,5 g; 88%;  $\text{MH}^+ = 347$ ).

## Etapa B

15 El compuesto del título de la etapa A anterior (6 g) se disolvió en MeOH (450 ml) y EtOAc (150 ml). Después de añadir una suspensión de Pt/C al 5% (2,5 g) en HCl al 10% (5 ml) y MeOH (10 ml), la mezcla se hidrogenó durante 6 h. La mezcla se filtró, el catalizador se lavó con MeOH (60 ml) y los filtrados se evaporaron para dar el compuesto del título (5,5 g, 91%).

20  $\text{RMN}^1\text{H}$   $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 8 2,81-2,90 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 2 H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,85-7,95 (m, 3H)

## Etapa C

25 El compuesto del título de la etapa B anterior (4 g) se suspendió en sulfolano (9 ml) y se trató con ácido polifosfórico (30 g). La mezcla se calentó en atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $175\text{-}180^\circ\text{C}$  durante 2 h 30 min y se vertió en hielo-agua (250 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título bruto (3,56 g; 94%;  $\text{MH}^+ = 331$ ).

## Etapa D

El compuesto del título de la etapa C anterior (3,5 g) se disolvió en N-metilpirrolidona (25 ml) y se añadió CuCN (900 mg). La mezcla se calentó a 200°C durante 8 h, se enfrió a t.a. y se diluyó con H<sub>2</sub>O (200 ml) y HCl 1 M (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se disolvió en dioxano (50 ml) y se añadió HCl concentrado (50 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 18 h y se evaporaron los disolventes. El residuo se suspendió en MeOH (75 ml), se trató con SOCl<sub>2</sub> (1,5 ml) y se calentó a reflujo durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (300 ml) y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml) y salmuera (80 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/hexano, 1:4) para dar el compuesto del título (1040 mg; 27%; MH<sup>+</sup> = 325).

## Etapa E

El compuesto del título de la etapa D anterior (1040 mg) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (15 ml) y MeOH (15 ml) y se añadió NaBH<sub>4</sub> (150 mg). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se diluyó con agua helada (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2 -> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 95:5) para dar el compuesto del título (817 mg, 78%, MNa<sup>+</sup> = 349).

## Etapa F

El compuesto del título de la etapa E anterior (817 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con SOCl<sub>2</sub> (0,46 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y se evaporaron los disolventes. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) y benceno (5 ml) y se añadió a una suspensión de AgCN (406 mg) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 5 h, se filtró y las sales se lavaron con CH<sub>3</sub>CN (10 ml). Los filtrados se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (572 mg, 68%, MH<sup>+</sup> = 336).

## Etapa G

El compuesto del título de la etapa F anterior (676 mg) se suspendió en THF (20 ml) y DMF (5 ml) y se trató en atmósfera de N<sub>2</sub> con NaH (106 mg). La mezcla se calentó a ~ 95°C durante 75 min, se enfrió a t.a. y se trató con una disolución de 1,2-dibromoetano (0,7 ml) en THF (3 ml). La mezcla después se calentó a 95°C durante 10 h, se enfrió a t.a. y se trató con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se disolvió en DMA (8 ml) y se trató con ftalimida potásica (554 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, se separó el disolvente y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (15 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (740 mg, 72%, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup> = 526).

## Etapa H

El compuesto del título de la etapa G anterior (600 mg) se suspendió en tolueno (5 ml) y se trató con óxido de dibutilestaño (138 mg) y trimetilsililazida (1,45 ml). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 90-95°C durante 3 d y se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en MeOH (10 ml) y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml), agua (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (415 mg, 68%, MH<sup>+</sup> = 552).

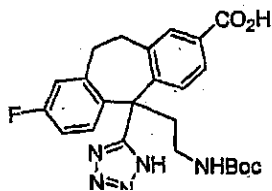
## Etapa I

El compuesto del título de la etapa H anterior (415 mg) se disolvió en MeOH (6 ml) y trietilamina (0,23 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 3-dimetilaminopropilamina (0,23 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró, se disolvió en MeOH (10 ml), se volvió a concentrar y se secó en HV. El residuo se disolvió en dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (5 ml) y el pH se ajustó a pH = 8-9 por adición de KOH 1 M. La mezcla después se trató con Boc<sub>2</sub>O (870 mg) y se agitó durante la noche. La mezcla se ajustó a pH = 4 por adición de HCl 1 M y se diluyó con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 -> 4:1) para dar el compuesto del título (227 mg, 58%, MH<sup>+</sup> = 522).

## Etapa J

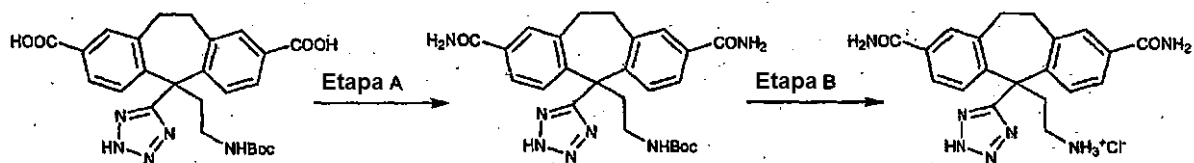
El compuesto del título de la etapa I anterior (227 mg) se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió KOH 1 M (3,75 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante la noche y el pH se ajustó a pH = 4 por adición de HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc, que contenía THF al 10% (2 x 150 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (177 mg, 82%; MH<sup>+</sup> = 494).

## Ejemplo preparativo 55



Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 54, pero usando 3-fluorobenzaldehído en la etapa A y omitiendo la etapa D, se obtiene el compuesto deseado.

## 5 Ejemplo preparativo 56



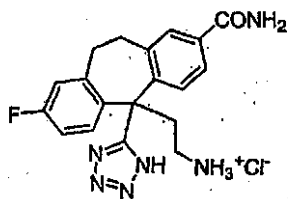
## Etapa A

10 El compuesto del título del ejemplo preparativo 54 (177 mg) se disolvió en THF (6 ml) y se añadió trietilamina (0,2 ml). El precipitado se disolvió/suspendió por adición de CH<sub>3</sub>CN (3 ml). La mezcla se enfrió a -40°C y se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,1 ml). La mezcla se agitó a -25°C durante 1 h y se dejó calentar a 0°C. A 0°C se añadió disolución de NH<sub>3</sub>/MeOH 7 M (7 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y 1 h a t.a. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (10 ml) y THF (2 ml). El pH se ajustó a pH ~ 4,0 por adición de HCl 100 mM y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml) que contenía THF al 10%. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título (110 mg; 62%, MNa<sup>+</sup> = 514).

## 15 Etapa B

20 El compuesto del título de la etapa A anterior (103 mg) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h y se concentró. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (20 ml) y se lavó con EtOAc (2 x 8 ml). La fase acuosa se concentró, el residuo se disolvió en HCl 50 mM (6 ml) y se filtró a través de una unidad de filtración Millex VV (0,1 µm). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (90 mg, 94%, MH<sup>+</sup> = 392).

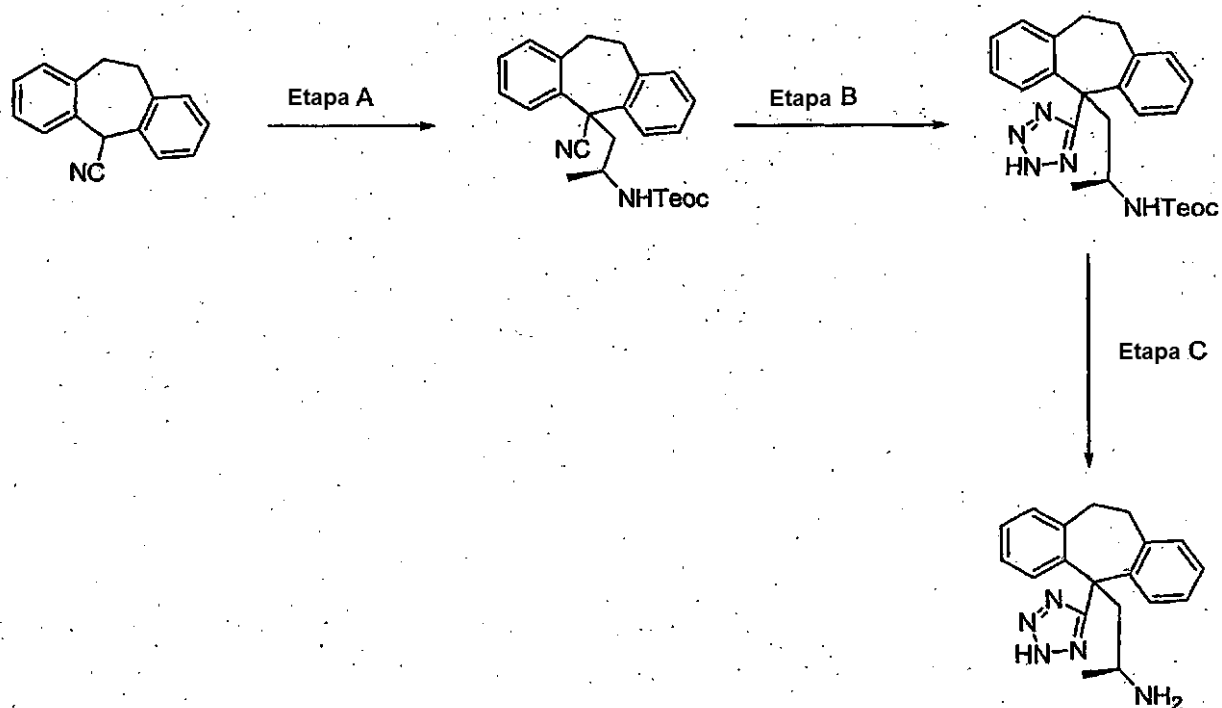
## Ejemplo preparativo 57



Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 56, pero usando el compuesto del título del ejemplo preparativo 55, se obtiene el compuesto deseado.



## Ejemplo preparativo 58



## Etapa A

- 5 Una suspensión de NaH (66 mg) en THF (10 ml) se añadió a una disolución del compuesto del título del ejemplo preparativo 13 etapa A (0,57 g) en THF (20 ml) y se calentó a 65°C durante 1 h. Después la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una disolución del ejemplo preparativo 21 (0,74 g) en THF (10 ml). La suspensión se calentó a 65°C durante 5 h y después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La separación de los disolventes y la cromatografía en columna (EtOAc/hexano, 1:4) dieron el compuesto del título (630 mg, 58%, MH<sup>+</sup> = 421).

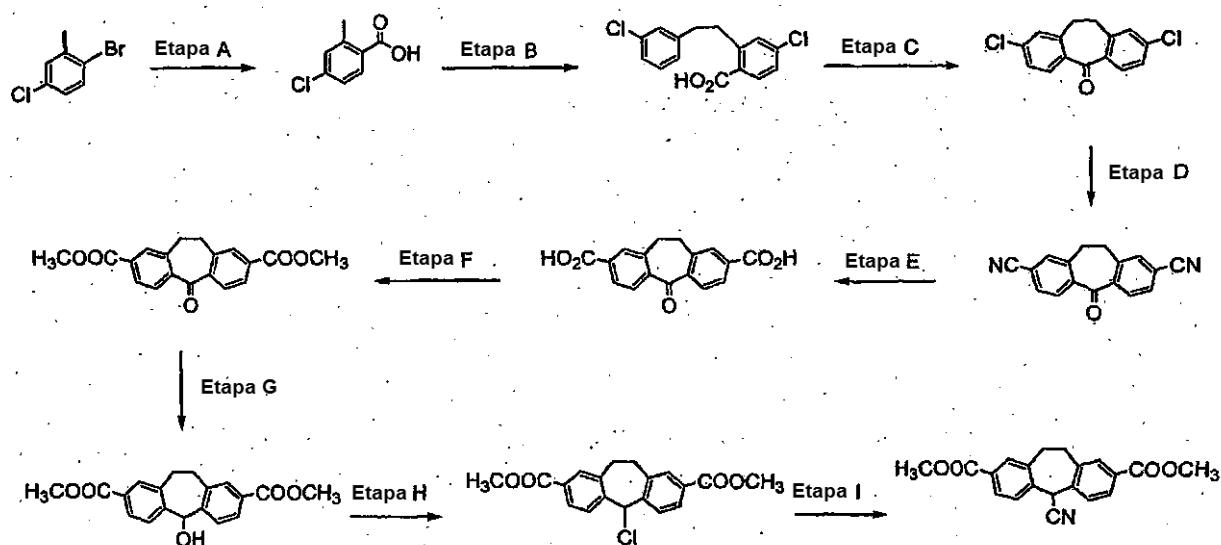
## 10 Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (632 mg) se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con NaN<sub>3</sub> (1,2 g) y NH<sub>4</sub>Cl (963 mg). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 110°C durante 3 d y se evaporó el disolvente. La cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) dio el compuesto del título (350 mg, 51%, MH<sup>+</sup> = 464).

## Etapa C

- 15 El compuesto del título de la etapa B anterior (350 mg) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con TBAF·3H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h y se evaporó el disolvente. La TLC preparativa usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4:1) dio el compuesto del título (121 mg, 50%, MH<sup>+</sup> = 320).

## Ejemplo preparativo 59



## Etapa A

5 Se diluyó 2-bromo-5-cloro-tolueno (123 g) disponible en el comercio con Et<sub>2</sub>O (70 ml) y 10% de esta disolución se añadió a una mezcla de Mg (15,2 g) y yodo (3 cristales) en Et<sub>2</sub>O (250 ml). Después de iniciarse la reacción de Grignard, se añadió el resto del material de partida a una velocidad tal que se mantuviera un reflujo suave. Después de completarse la adición del material de partida, la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 60°C durante 45 min. La mezcla se enfrió a t.a. y se vertió en una mezcla de hielo seco en Et<sub>2</sub>O (1800 ml). La mezcla se dejó calentar a t.a. a lo largo de un periodo de 2 h y se separó el disolvente. El residuo se disolvió con EtOAc (1200 ml) y se lavó con HCl 3 N (3 x 1000 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (94,3 g, 92%)

10 RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,51 (s, 3H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 12,9 (s ancho, 1H)

## Etapa B

15 El compuesto del título de la etapa A anterior (47 g) se disolvió en THF (500 ml) y la mezcla se enfrió a -60°C. A -60°C se añadió lentamente una disolución de sec-BuLi 1,3 M (455 ml) en hexano de forma que se mantuviera la temperatura interna por debajo de -30°C. El precipitado empezó a disolverse después de la adición de más de la mitad de la disolución de sec-BuLi. Después de completarse la adición de sec-BuLi, la disolución rojo oscuro se agitó a -50°C durante 1 h. Después, la disolución del anión se transfirió mediante cánula a una disolución enfriada (-40°C) de bromuro de 3-cloro-bencilo (62,3 g) disponible en el comercio en THF (150 ml). La adición del anión era a una velocidad tal que se mantuviera a -40°C durante la adición. Después de completarse la adición del anión, la mezcla se agitó a -40°C durante 1 h y después se dejó calentar a t.a. a lo largo de un periodo de 3 h. La reacción se inactivó por adición de NaOH 2 M (1000 ml) y el THF se separó a vacío. La disolución que quedaba se extrajo con ciclohexano (2 x 500 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH = 1 por adición de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml), la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (71 g, 87%).

20 RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>) 2,83-2,91 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 7,13-7,40 (m, 6 H), 7,98 (d, 1H).

## Etapa C

30 El compuesto del título de la etapa B anterior (71 g) se suspendió en sulfolano (250 ml) y se añadió PPA (700 g). La mezcla se agitó con un agitador mecánico y se calentó a una temperatura del baño de aceite de 170°C durante 9 h. La mezcla caliente (~120°C) después se vertió sobre hielo triturado (4000 g) y se agitó durante la noche. El precipitado se dejó sedimentar durante 30 min y se decantó la fase acuosa. El residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O (1500 ml) y se lavó con NaOH 1 M (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (50 g, 75%).

35 RMN <sup>1</sup>H δ (CDCl<sub>3</sub>) 3,16 (s, 4 H), 7,23 (d, 2 H), 7,32 (dd, 2 H), 8,0 (d, 2H)

## Etapa D

El compuesto del título de la etapa C anterior (25 g) se disolvió en tolueno (160 ml) y se añadió a una mezcla de KCN (11,7 g), dipiperidinometano (7,26 ml), sulfolano (2 ml) y 1,4-bis-(difenilfosfino)-butano (6 g). La mezcla se

desgasificó y se trató con ultrasonidos con una corriente de nitrógeno, y después se añadió acetato de paladio (II) (1,6 g). La mezcla después se calentó en un recipiente de reacción de vidrio sellado a una temperatura del baño de 160°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc (90 ml) y se trató con ultrasonidos. La suspensión después se trató con ciclohexano (400 ml) y se dejó reposar durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar el compuesto del título (18 g, 77%, MH<sup>+</sup> = 259).

#### Etapa E

El compuesto del título de la etapa D anterior (18 g) se suspendió en EtOH (75 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) y se añadió KOH (19,3 g). La mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 100°C durante 12 h, se concentró y el residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (500 ml). La fase acuosa se acidificó a pH = 1 por adición de HCl concentrado y el precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar el compuesto del título (19,5 g, 95%, MH<sup>+</sup> = 297).

#### Etapa F

El compuesto del título de la etapa E anterior (19,5 g) se suspendió en MeOH (600 ml) y se trató con cloruro de tionilo (29 ml). La mezcla después se calentó a una temperatura del baño de aceite de 90°C durante 3 h, la mezcla caliente se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 l) y se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (18,8 g, 88%, MH<sup>+</sup> = 325).

#### Etapa G

El compuesto del título de la etapa F anterior (18,8 g) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (250 ml) y MeOH (250 ml). La mezcla después se trató con NaBH<sub>4</sub> (2,47 g) en pequeñas porciones. Después de completarse la adición del agente de reducción, la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se vertió sobre hielo-agua (800 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 95:5) para dar el compuesto del título (11,9 g, 63%, MNa<sup>+</sup>=349).

#### Etapa H

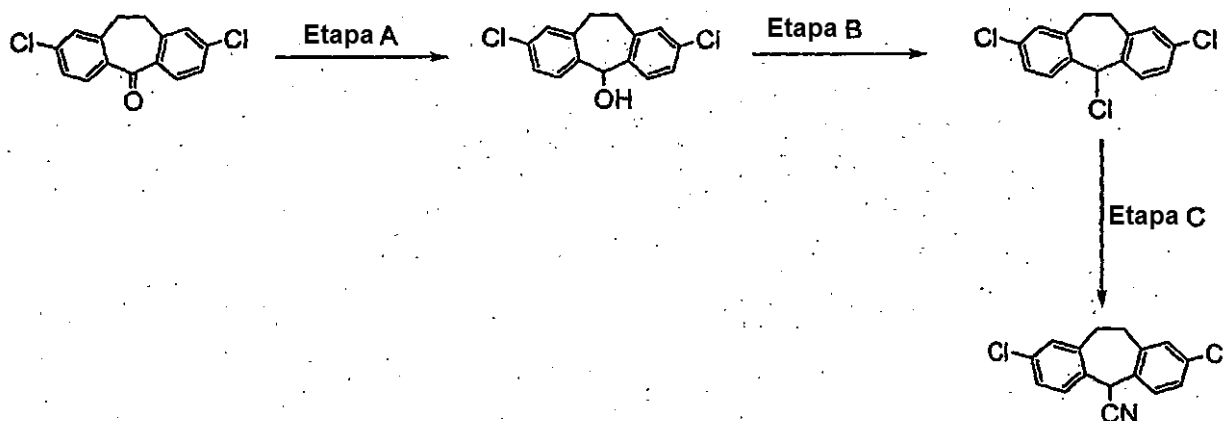
El compuesto del título de la etapa G anterior (11,9 g) se disolvió en THF (150 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. A 0°C se añadió cloruro de tionilo (6,5 ml) y la mezcla se dejó calentar a t.a. durante la noche. Después, el disolvente se separó a vacío para dar el compuesto del título bruto.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,93-3,05 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90 (s, 6H), 6,10 (s, 1H), 7:40 (d, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H).

#### Etapa I

El compuesto del título de la etapa H anterior se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (300 ml) y benceno (95 ml). Después de añadir AgCN (5,9 g) la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 95°C durante 2 h 45 min. La mezcla se filtró mientras estaba caliente y las sales se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 98:2) para dar el compuesto del título (11,3 g, 92%, MH<sup>+</sup> = 336).

#### Ejemplo preparativo 60



#### Etapa A

El compuesto del título del ejemplo preparativo 59 etapa C (9,5 g) se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y MeOH (60 ml) a

0°C. La mezcla después se trató con NaBH<sub>4</sub> (1,64 g) en porciones pequeñas. Después de completarse la adición del agente de reducción, la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto bruto se usó sin más purificación (9 g, 90%, MNa<sup>+</sup> = 301).

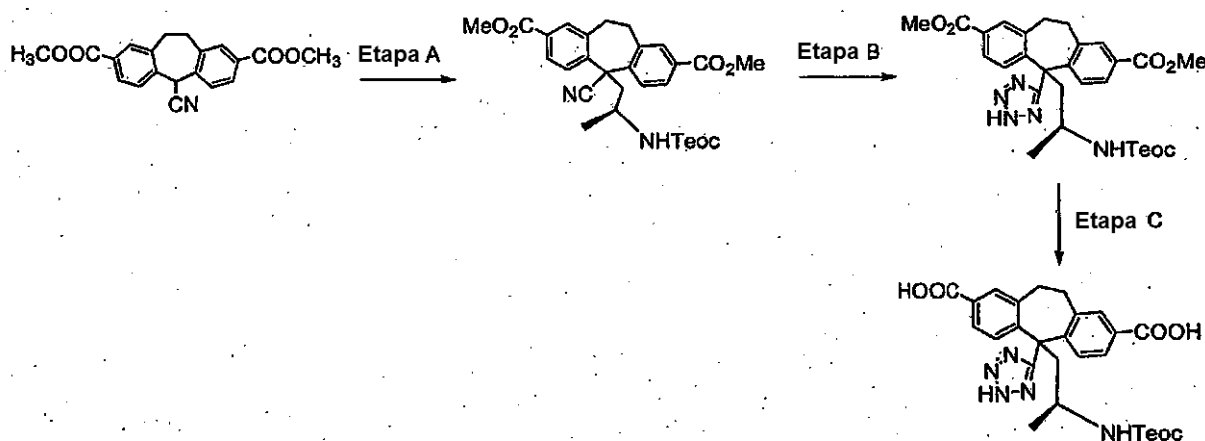
#### Etapa B

El compuesto del título bruto de la etapa A anterior (9 g) se disolvió en THF (100 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. A 0°C se añadió cloruro de tionilo (7,1 ml) y la mezcla se dejó calentar a t.a. durante la noche. Después se separó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (9,2 g).

#### Etapa C

El compuesto del título de la etapa B anterior (9,2 g) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (180 ml) y benceno (60 ml). Después de añadir AgCN sólido (5,2 g) la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de 90°C durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite mientras estaba caliente y las sales se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título bruto (8,66 g, 93%, MH<sup>+</sup> = 288).

#### Ejemplo preparativo 61



#### Etapa A

El compuesto del título del ejemplo preparativo 59 (3,8 g) se suspendió en THF (50 ml) y DMF (35 ml). La mezcla se trató en atmósfera de N<sub>2</sub> con NaH (408 mg) y la mezcla se calentó a una temperatura del baño de aceite de ~95°C durante 90 min, se enfrió a t.a. y se trató con el compuesto del título del ejemplo preparativo 21 (4,78 g). La mezcla después se calentó a 90-95°C durante 4 h, se enfrió a t.a. y se inactivó con disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (75 ml) y salmuera (90 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (5 g, 82%, MH<sup>+</sup> = 537).

#### Etapa B

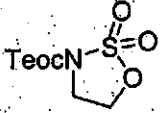
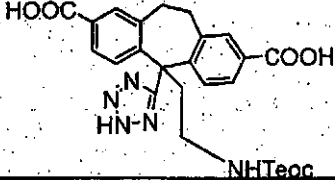
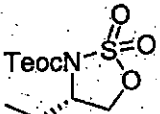
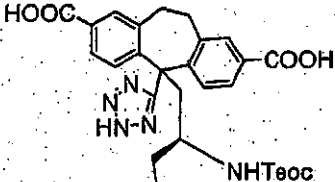
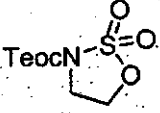
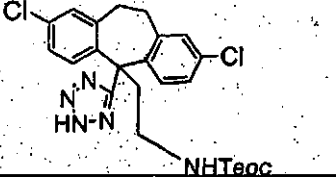
El compuesto del título de la etapa A anterior (5 g) se disolvió en DMA (90 ml) y se trató con NaN<sub>3</sub> (5,9 g) y NH<sub>4</sub>Cl (4,8 g). La mezcla se calentó en atmósfera de N<sub>2</sub> a 100-105°C durante 50 h. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (600 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 4 por adición de HCl 1 M y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 100 mM (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 -> 4:1) para dar el compuesto del título (4 g, 74%, MH<sup>+</sup> = 580).

#### Etapa C

El compuesto del título de la etapa B anterior (4 g) se disolvió en dioxano (153 ml). Después de la adición de KOH 1 M (42,5 ml), la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró y después se añadieron 43 ml de HCl 1 M. El precipitado se disolvió en EtOAc (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Después se separó el disolvente para dar el compuesto del título (3,9 g, cuant. MH<sup>+</sup> = 552).

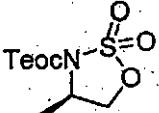
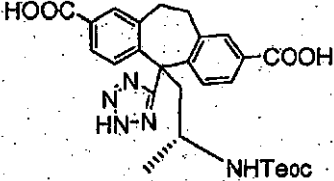
## Ejemplo preparativo 62-64

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 61, pero usando los sulfamidatos y compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtuvieron los compuestos del título.

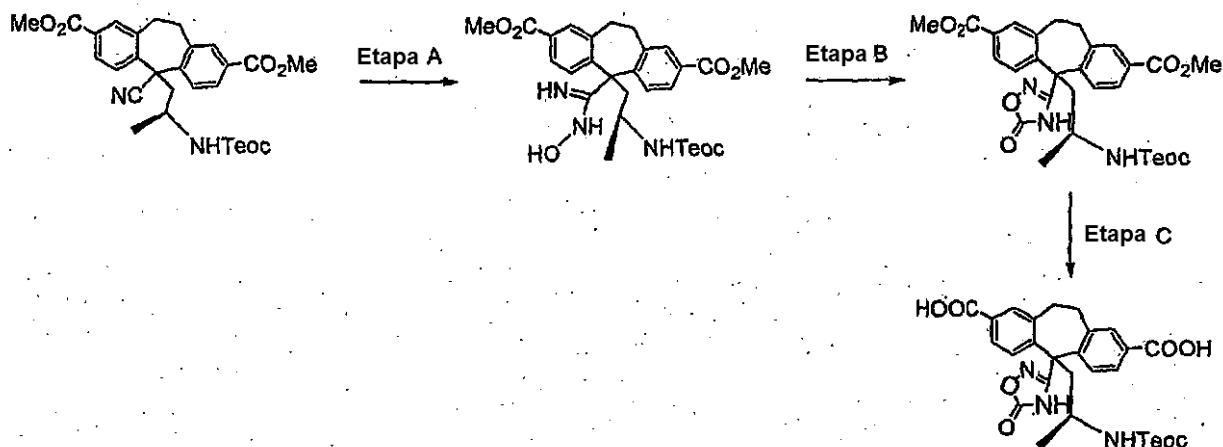
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Sulfamidato	Compuesto del título	MH <sup>+</sup>
62	59			538
63	59			566
64	60			475

## 5 Ejemplo preparativo 65

Si se trata el compuesto del título del ejemplo preparativo 59 de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo preparativo 61, pero usando el sulfamidato indicado en la siguiente tabla, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Sulfamidato	Compuesto del título
65	59		

## Ejemplo preparativo 66



## Etapa A

- 5 El compuesto del título del ejemplo preparativo 61 etapa A (1000 mg) se suspendió en MeOH (10 ml) y se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (517 mg) y una disolución de metóxido sódico 5,5 M en MeOH (1,4 ml). La mezcla se calentó en una botella de presión a 110°C durante 12 h y después se separó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 1:3 -> 1:1) para dar el compuesto del título (210 mg, 20%,  $MH^+ = 570$ ).

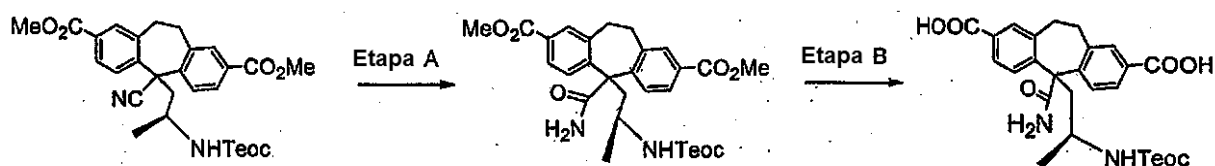
## Etapa B

- 10 El compuesto del título de la etapa A anterior (180 mg) se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadieron metóxido sódico (233 mg) y carbonato de dietilo (1130 mg). La mezcla se calentó a 110°C en una botella de presión durante la noche. Se separó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $CHCl_3$ ) para dar el compuesto del título (110 mg, 58%,  $M^+ - 27 = 568$ ).

## Etapa C

- 15 El compuesto del título de la etapa B anterior (110 mg) se disolvió en THF (25 ml) y se trató con KOH 1 M (6 ml). Después de agitar a t.a. durante la noche, se añadió HCl 1 M (2,8 ml) y los disolventes se separaron para dar el compuesto del título bruto (105 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 540$ ).

## Ejemplo preparativo 67



## Etapa A

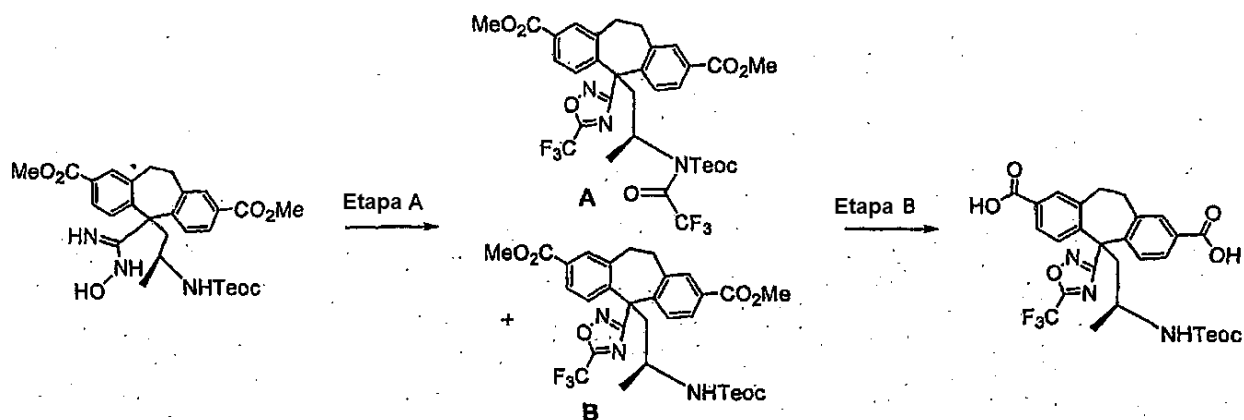
- 20 Se suspendió hidrócloruro de hidroxilamina (401 mg) en MeOH anhidro (14 ml) y se añadió una disolución de metóxido sódico 5,5 M en MeOH (0,946 ml). La mezcla se agitó a t.a. durante 45 min y se añadió el compuesto del título del ejemplo preparativo 61 etapa A (1400 mg). La mezcla resultante se calentó en un recipiente cerrado a 100°C durante la noche y posteriormente se dejó enfriar a t.a. Debido a la conversión incompleta, se añadieron hidrócloruro de hidroxilamina (401 mg) y una disolución de metóxido sódico 5,5 M en MeOH (0,946 ml) y la mezcla se calentó de nuevo a 100°C durante 20 h. Después de enfriar a t.a., las sales se separaron por filtración y se lavaron con EtOAc (15 ml) y  $CHCl_3$  (15 ml). Las fases orgánicas unidas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2 -> 6:4) para dar el compuesto del título del ejemplo preparativo 66 etapa A (300 mg, 20%,  $MH^+ = 570$ ) y el compuesto del título (1130 g, 74%  $MNa^+ = 577$ ).

## Etapa B

- 30 El compuesto del título de la etapa A anterior (1380 g) se disolvió en THF (30 ml) y se trató con KOH 1 M (9 ml). Después de agitar a t.a. durante la noche, se añadió KOH 1 M (9 ml) y se continuó agitando durante 22 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 4 M a pH 2-3, se extrajo con EtOAc/THF 10/1 (4x 40 ml) y los extractos orgánicos se lavaron salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para dar el

compuesto del título (1220 mg, cuant.,  $M^+ - 27 = 499$ ,  $MNa^+ = 549$ ).

Ejemplo preparativo 68



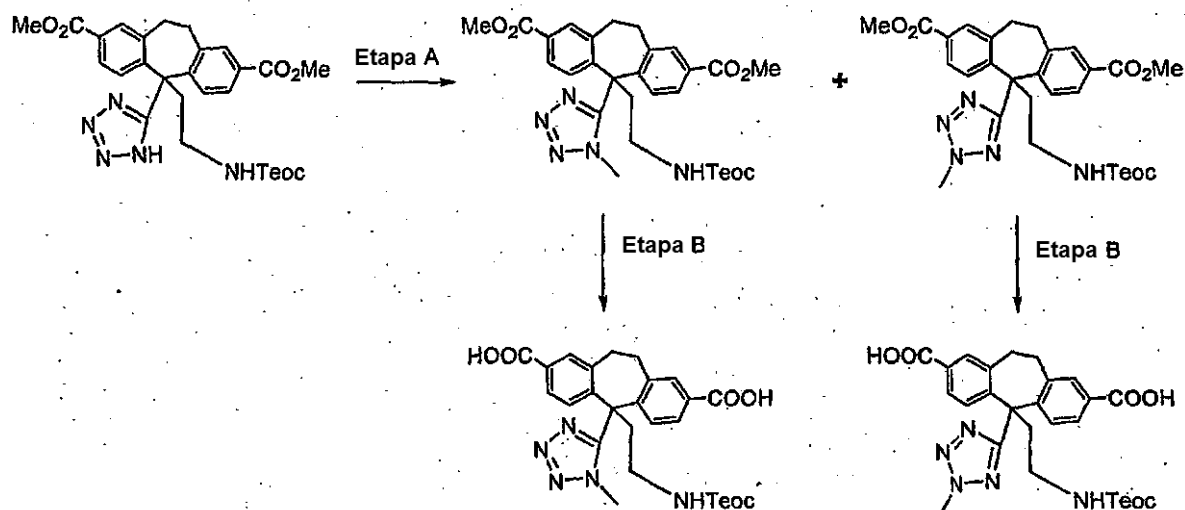
Etapa A

- 5 El producto de *N*-hidroxiamidina del ejemplo preparativo 66 etapa A (300 mg) se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml), la disolución se enfrió a 0°C y se añadieron trietilamina (147  $\mu$ l) y anhídrido trifluoroacético (103  $\mu$ l). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. Debido a la conversión incompleta, se añadieron trietilamina (221  $\mu$ l) y anhídrido trifluoroacético (155  $\mu$ l) a 0°C y se continuó agitando a t.a. durante 3 d. Se añadieron diclorometano (9 ml) y agua (10 ml) a la mezcla agitada. Después de 5 min, la fase orgánica separada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2 -> 7:3) para dar los compuestos del título A (267 mg, 68%,  $MNa^+ = 766$ ) y B (36 mg, 10%,  $MNa^+ = 670$ ).

Etapa B

- 15 Los compuestos del título A (267 mg;  $MNa^+ = 766$ ) y B (36 mg,  $MNa^+ = 670$ ) de la etapa A anterior se disolvieron en dioxano (11 ml) y se añadió agua (11 ml). La suspensión resultante se trató con NaOH 1 M (3,6 ml). Después de agitar a t.a. durante la noche, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M a pH 2-3, se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (282 mg, cuant.,  $MNa^+ = 642$ ).

Ejemplo preparativo 69



20 Etapa A

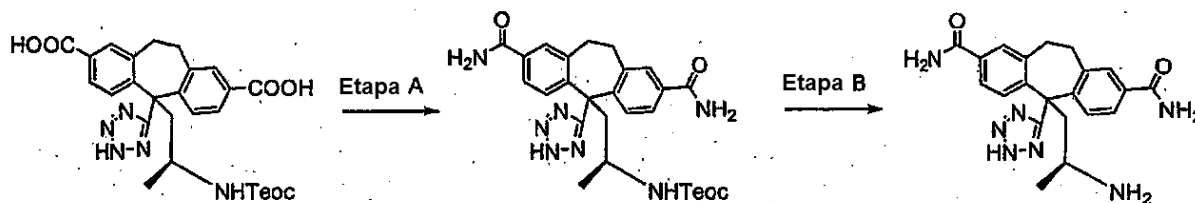
Al compuesto del título del ejemplo preparativo 61 etapa A (500 mg) en DMF anhidra (10 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (123 mg). Después de enfriar a 0°C, se añadió gota a gota yoduro de metilo (75  $\mu$ l) a la mezcla agitada. Después de 10 min, la mezcla se dejó llegar a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con disolución acuosa saturada de NaCl acidificada (pH 2-3) y se añadió a EtOAc (150 ml). La fase orgánica separada

se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 8:2  $\rightarrow$  7:3) para dar los compuestos del título: el 1-Me-tetrazol (170 mg, 33%,  $\text{MH}^+ = 580$ ) y el 2-Me-tetrazol (163 mg, 32%,  $\text{MH}^+ = 580$ ).

#### Etapa B

- 5 Los compuestos del título de la etapa A anterior (170 mg del 1-Me-tetrazol y 163 mg del 2-Me-tetrazol) se disolvieron por separado en dioxano (5,5 ml) y se trataron con  $\text{KOH}$  1 M (1,5 ml) cada uno. Después de agitar a t.a. durante 3 h, las mezclas de reacción se concentraron hasta 1/3 de sus volúmenes y el pH se ajustó a 3 con  $\text{HCl}$  1 M. La suspensión acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar los compuestos del título: el 1-Me-tetrazol (171 mg, cuant.,  $\text{M}^+ - 27 = 524$ ) y el 2-Me-tetrazol (172 mg, cuant.,  $\text{M}^+ - 27 = 524$ ).

#### Ejemplo preparativo 70



#### Etapa A

- 15 El compuesto del título del ejemplo preparativo 61 (2 g) se disolvió en THF (75 ml) y se añadieron  $\text{CH}_3\text{CN}$  (75 ml) y trietilamina (4 ml). La mezcla se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente clorofornato de etilo (2,3 ml). La mezcla se agitó a  $-25^\circ\text{C}$  durante 1 h, se filtró y las sales se lavaron con 35 ml de THF. El filtrado se puso en un baño de enfriamiento ( $-20^\circ\text{C}$ ) y se añadió una disolución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 33% (30 ml). La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 30 min y 15 min a t.a. Puesto que el LC-MS indicaba que la conversión no era completa, la mezcla se concentró. La reacción se repitió usando las mismas condiciones de reacción. Después de la segunda reacción, la LC-MS indicaba que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título bruto junto con sales de la reacción ( $\text{MNa}^+ = 572$ ).

#### Etapa B

- 25 El compuesto del título bruto de la etapa A anterior se suspendió en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) y la mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . A  $0^\circ\text{C}$  se añadió TFA (25 ml) y se continuó agitando a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml). El pH se ajustó a  $\text{pH} = 7,0$  por adición de  $\text{NaOH}$  10% y la disolución neutra se cargó en una columna de RP (Merck; gel de sílice 60 RP-18, 40-63  $\mu\text{m}$ ). La columna se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  para separar las sales, seguido de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) para eluir el compuesto del título (1,3 g, 88%,  $\text{MH}^+ = 406$ ).

#### Ejemplo preparativo 71-87


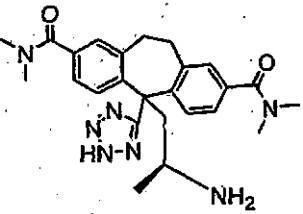

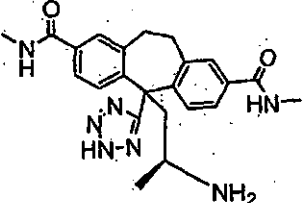

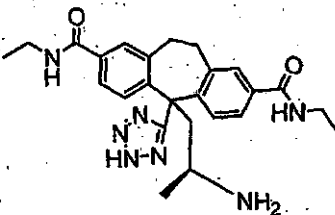
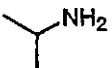
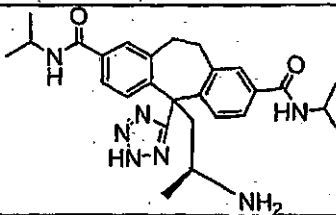
- 30 Por tratamiento de los compuestos de los ejemplos preparativos con las aminas indicadas en la siguiente tabla, de acuerdo con un procedimiento modificado como se describe en el ejemplo preparativo 70, se obtuvieron los compuestos del título en forma de sales de  $\text{HCl}$ :


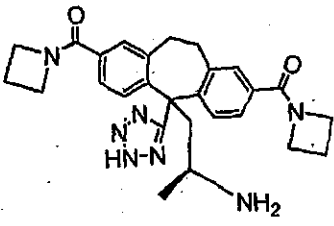
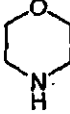
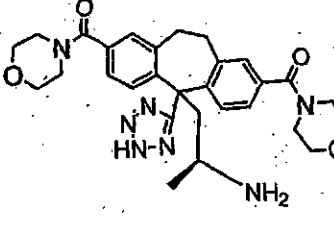

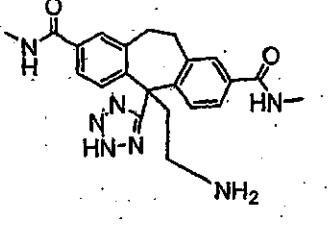

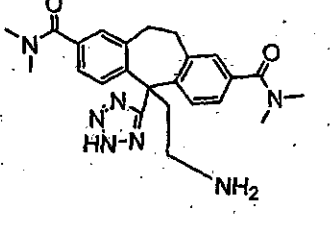

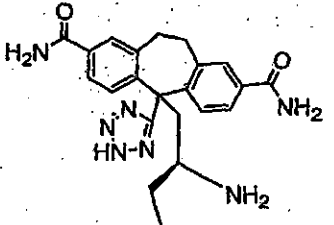

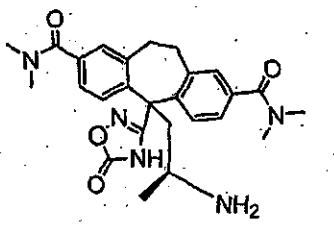
#### Modificaciones:


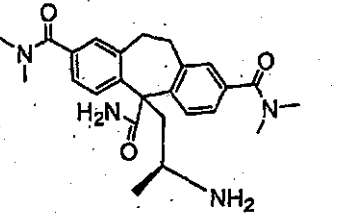

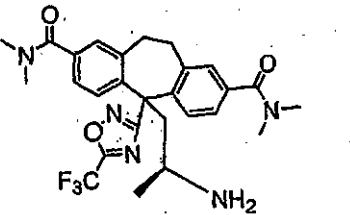

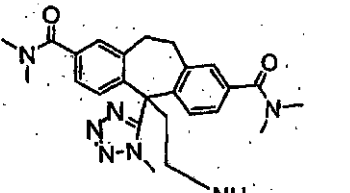

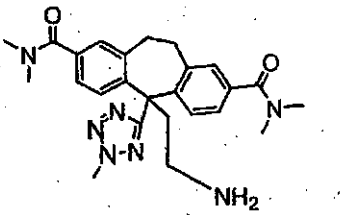
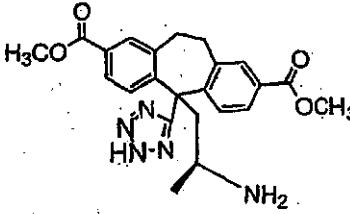
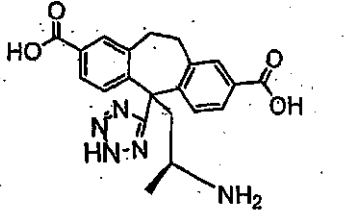
- 35 - Etapa A: La mezcla bruta de la etapa A se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  y el pH se ajustó a  $\text{pH} = 4,0$  por adición de  $\text{HCl}$  1 M. La mezcla después se extrajo con EtOAc, se separó la fase orgánica, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se separaron los disolventes.

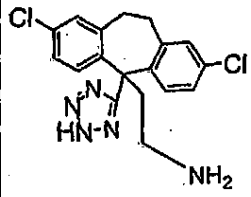
- Etapa B: El residuo después de separar el grupo protector Teoc se diluyó con  $\text{HCl}$  1 M y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La concentración de la fase acuosa dio el compuesto del título como sal de  $\text{HCl}$ .



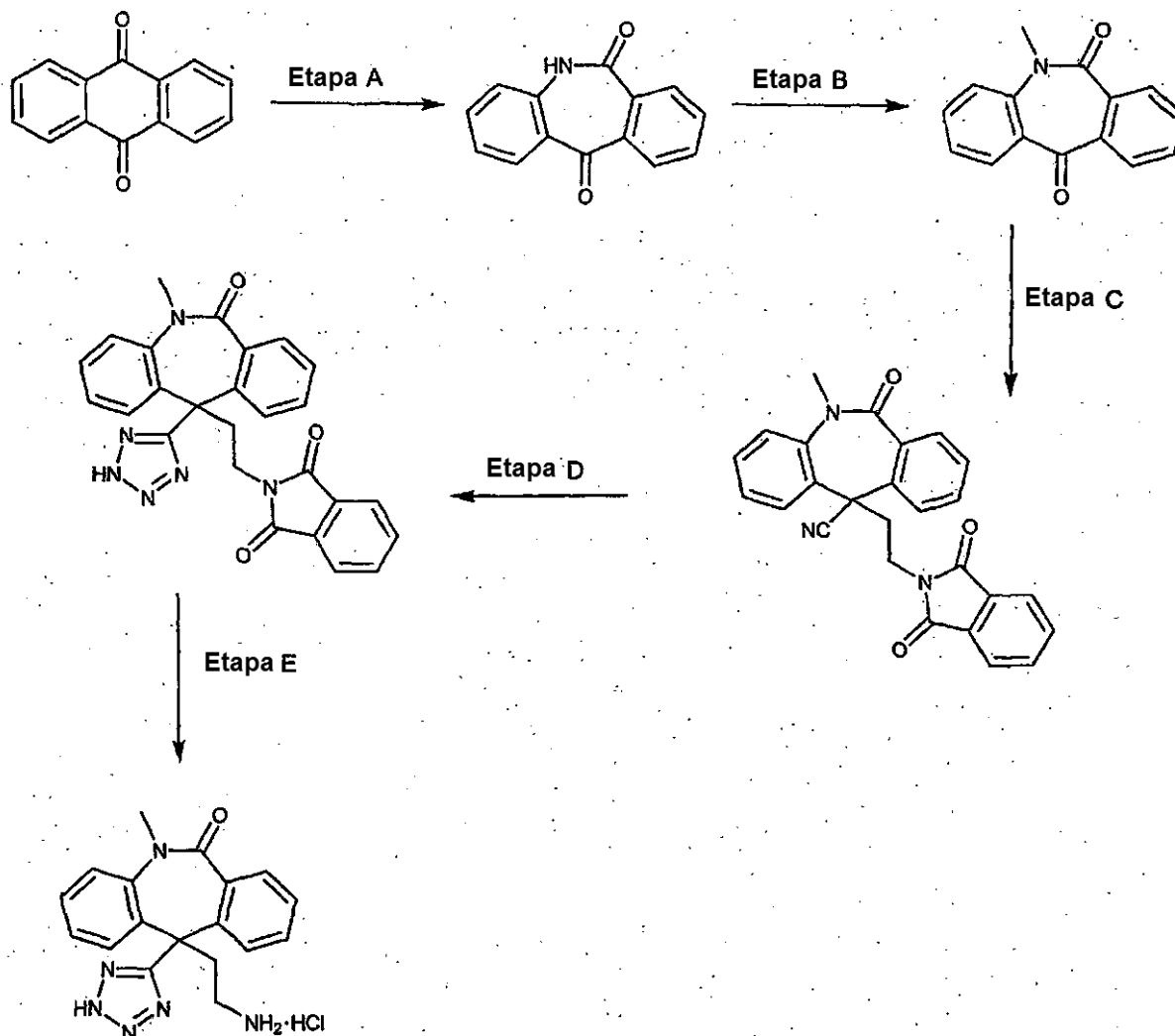
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Aminas	Compuesto del titulo	MH <sup>+</sup>
71	61			462
72	61			434
73	61			462
74	61			490

75	61			486
76	61			546
77	62			420
78	62			447
79	63			420
80	66			478

81	67			437
82	68			530
83	69 1-Me-tetrazol			406
84	69 2-Me-tetrazol			406
85	61 Etapa B	ninguna		436
86	61	ninguna		408

87	64	ninguna		374
----	----	---------	--	-----

## Ejemplo preparativo 88



## Etapa A

- 5 Se suspendió antraquinona (8,0 g) disponible en el comercio en CHCl<sub>3</sub> (100 ml) y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (20 ml). El sistema bifásico resultante se agitó rápidamente y se añadió NaN<sub>3</sub> (3,1 g) en porciones a t.a. La mezcla se agitó durante 1 h a t.a. y a 30-40°C (baño de agua) durante otras 3 h. Después de añadir agua helada (80 ml), el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (8,40 g; 97%; MH<sup>+</sup> = 224).

## Etapa B

- 10 El compuesto del título de la etapa A anterior (8,0 g) se disolvió en DMSO (140 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 10°C. Después de añadir KO<sup>t</sup>Bu (5,7 g), la mezcla se agitó durante 15 min a esa temperatura. Después de la adición de CH<sub>3</sub>I (4,2 ml), la mezcla se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 2 h. Después de añadir HCl 1 M (130 ml) y EtOAc (100 ml), se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (4,88 g; 61%; MH<sup>+</sup> =
- 15

238).

## Etapa C

Se disolvió isocianuro de tosilmetilo en DMSO (10 ml) en atmósfera de  $N_2$  a  $10^\circ C$  y se añadió KO<sup>t</sup>Bu (1,36 g). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió MeOH (0,173 ml). El compuesto del título de la etapa B anterior (0,8 g) se añadió inmediatamente a la mezcla. Después de 10 min, se añadió dibromoetano (1,51 ml) y se continuó agitando durante 1 h a t.a. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se añadió disolución saturada de  $NH_4Cl$  (30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF (40 ml) y se añadió ftalimida potásica (3,13 g) La mezcla resultante se calentó a  $60^\circ C$  durante 3 h y se concentró. El residuo se suspendió en  $CHCl_3$  y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto del título (612 mg; 43%;  $MH^+ = 422$ ).

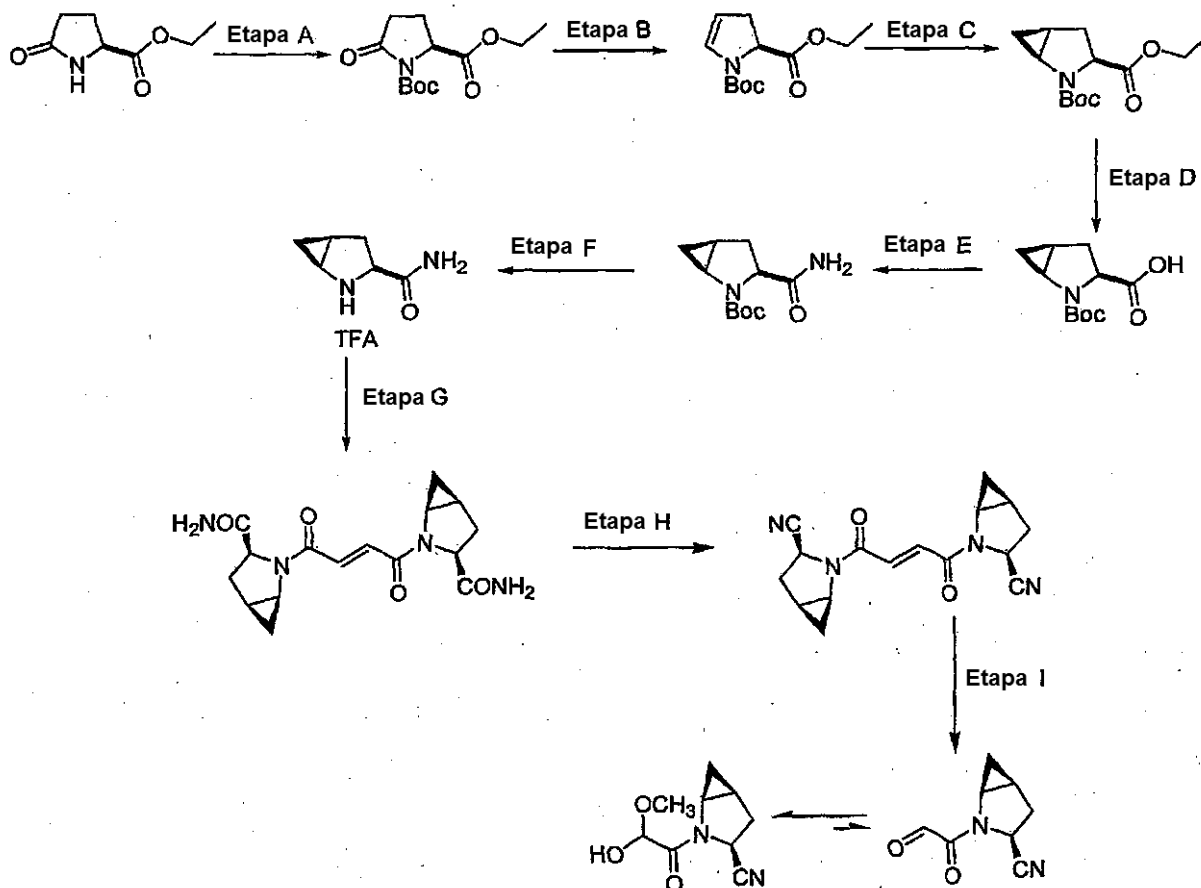
## Etapa D

El compuesto del título de la etapa C anterior (0,6 g) se disolvió en tolueno (30 ml) en atmósfera de  $N_2$  y se añadieron óxido de dibutilestaño (1,68 g) y trimetilsililazida (8,9 ml). La mezcla después se calentó a  $75^\circ C$  durante 24 h. La mezcla se concentró, el residuo se suspendió en EtOAc (40 ml) y HCl 1 M (40 ml) y se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió MeOH (10 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (MeOH/ $CH_2Cl_2$ ) para dar el compuesto del título (565 mg; 84%;  $MH^+ = 465$ ).

## Etapa E

El compuesto del título de la etapa D anterior (0,22 g) se disolvió en EtOH (7 ml) y  $CHCl_3$  (3 ml) y la mezcla se calentó a  $80^\circ C$ . Se añadió hidrazina monohidrato (0,108 g) y la mezcla se agitó a  $80^\circ C$  durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a t.a. en 1 h. El precipitado se separó por filtración y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró y se disolvió en  $CHCl_3$  (20 ml) y HCl 1 M (10ml). La fase acuosa se separó, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (85 mg; 48%;  $MH^+ = 335$ ).

## Ejemplo preparativo 89



## Etapa A

5 A una disolución del éster etílico del ácido L-piroglutámico (15,7 g) disponible en el comercio en cloruro de metileno (90 ml) se añadió secuencialmente a t.a. dicarbonato de di-terc-butilo (24 g) y una cantidad catalítica de DMAP (120 mg). Después de agitar durante 6 h a t.a. la mezcla de reacción se inactivó con salmuera saturada y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar el compuesto del título (16,3 g, 63%,  $\text{MNa}^+ = 280$ ).

## Etapa B

10 Una disolución del compuesto del título de la etapa A anterior (16,3 g) en tolueno (100 ml) se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota borohidruro de trietilo (67 ml de una disolución 1,0 M en THF) a lo largo de 90 min. Después de 3 h, se añadió gota a gota 2,6-lutidina (43 ml) seguido de DMAP (20 mg). A esta mezcla se añadió TFAA (11 ml) y la reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente a lo largo de 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua y las capas orgánicas se lavaron con HCl 3 N, agua, bicarbonato acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 5:1) para dar el compuesto del título (10,9 g, 72%,  $\text{MNa}^+ = 264$ ).

## 15 Etapa C

20 Una disolución del compuesto del título de la etapa B anterior (3,5 g) en 1,2-dicloroetano (75 ml) se enfrió a  $-15^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (25 ml de una disolución 1,0 M en THF). A esta mezcla se añadió gota a gota  $\text{ClCH}_2\text{I}$  (4,5 ml) a lo largo de 30 min. Después de agitar durante 18 h a  $-15^\circ\text{C}$ , la mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de bicarbonato y el disolvente se evaporó y la reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con salmuera.

La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 4:1) para dar el compuesto del título diastereoisómero puro (1,5 g, 41%,  $\text{MNa}^+ = 278$ ).

## Etapa D

25 Una disolución del compuesto del título de la etapa C anterior (1,4 g) en MeOH (40 ml) y THF (20 ml) se trató con LiOH 1 N (10 ml) y se agitó durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con HCl 2 N y se agitó durante 15 min a t.a. La mezcla después se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el compuesto del título (1,2 g, 96%,  $\text{MNa}^+ = 250$ ).

## Etapa E

30 A una disolución del compuesto del título de la etapa D anterior (1,2 g) en THF (20 ml) se añadió a  $-15^\circ\text{C}$  4-metilmorfolina (710  $\mu\text{l}$ ) y después cloroformiato de isobutilo (780  $\mu\text{l}$ ) a lo largo de 5 min y después se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a  $-30^\circ\text{C}$  y se trató con una disolución de  $\text{NH}_3$  en dioxano (25 ml, 0,5 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se calentó a t.a. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4,5 con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con éter (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (ciclohexano/EtOAc 1:10) para dar el compuesto del título (1,0 g, 84%,  $\text{MNa}^+ = 248$ ).

## Etapa F

A una disolución agitada del compuesto del título de la etapa E anterior (0,9 g) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió secuencialmente a  $0^\circ\text{C}$  TFA (5 ml). Después de agitar durante 12 h a  $0^\circ\text{C}$  la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,9 g, 100%,  $\text{MH}^+ = 127$ ).

## 40 Etapa G

El compuesto del título de la etapa F anterior (450 mg) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 ml) y trietilamina (0,4 ml). La mezcla se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió DMAP (25 mg) seguido de cloruro de fumarilo (0,099 ml). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  y se dejó calentar a t.a. durante la noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título bruto ( $\text{MH}^+ = 333$ ).

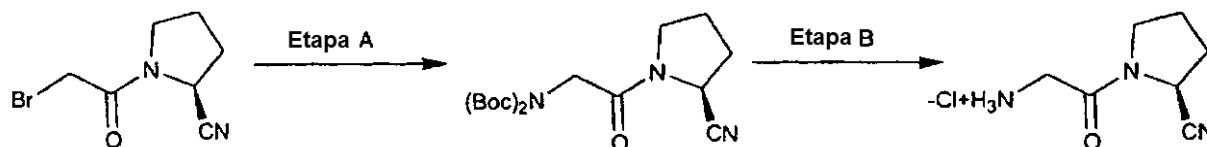
## 45 Etapa H

50 A una disolución enfriada ( $0^\circ\text{C}$ ) de DMF (4 ml) se añadió con cuidado cloruro de oxalilo (0,32 ml). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 5 min. Después se añadió piridina (0,6 ml) seguido de una disolución del compuesto del título bruto de la etapa G anterior en DMF (2 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). La mezcla después se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5) para dar el compuesto del título (250 mg, 92%,  $\text{MH}^+ = 297$ ).

## Etapa I

El compuesto del título de la etapa H anterior (328 mg) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (3 ml) y MeOH (3 ml). La mezcla después se trató con ozono de acuerdo con el ejemplo preparativo 2 etapa C para dar el compuesto del título (350 mg, 80%,  $\text{MH}^+ = 165$  (aldehído);  $\text{MH}^+ = 219$  (hemiacetal)).

## 5 Ejemplo preparativo 90



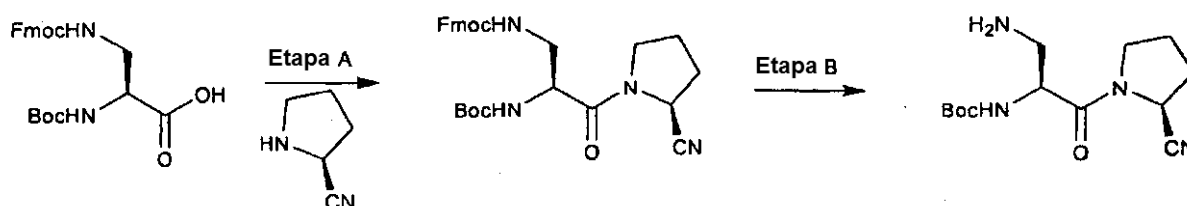
## Etapa A

A una disolución agitada de hidróxido potásico (1,2 g) en etanol (10 ml) se añadió secuencialmente a t.a. bis(terc-butildicarbonil)amina (4,5 g) disponible en el comercio. Después de agitar durante 1 h a t.a. la mezcla de reacción se inactivó con éter y el precipitado se filtró y se lavó con éter (3x10 ml) para dar el compuesto del título (3,4 g)

## Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (95 mg) se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (2,25 ml) y se añadió 1,3-dimetoxibenceno (0,18 ml). A la mezcla después se añadió TFA (0,75 ml) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró, se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml) y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en HCl 100 mM (3 ml) y EtOAc (3 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con EtOAc (2 ml) y se concentró. El residuo se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,5 ml), se trató con ultrasonidos durante 1 min y el  $\text{CH}_3\text{CN}$  se separó con jeringa. El residuo después se secó en HV para dar el compuesto del título (42 mg, 84%,  $\text{MH}^+ = 154$ ).

## Ejemplo preparativo 111



## 20 Etapa A

Se suspendió resina de N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil-poliestireno (1,9 g) disponible en el comercio en 5 ml de diclorometano y se agitó durante 5 min. El aminoácido (468 mg) disponible en el comercio y la amina (86 mg), preparada a partir del hidrocloreuro disponible en el comercio por adición de 1 eq. de piridina, se disolvieron en 1,5 ml dimetilformamida y se añadieron a la resina anterior. La mezcla se agitó durante 16 h, se filtró y la resina se lavó con 2 x 5 ml diclorometano y 5 ml de metanol. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1) para dar el compuesto del título (500 mg; 91%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (9H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 3,25-3,40 (1H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,55-4,65 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 5,50-5,60 (2H, m), 7,25-7,40 (4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,70-7,80 (2H, m).

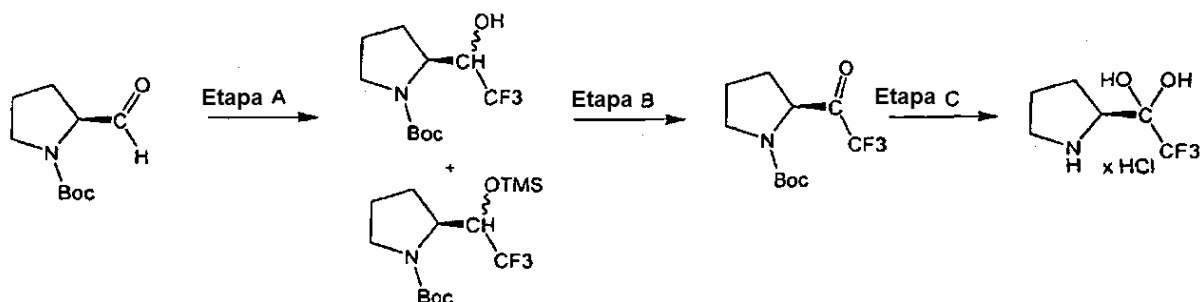
## 30 Etapa B

El compuesto del título de la etapa A anterior (500 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con dietilamina (10 ml). Después de 2 h la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 4:1) para dar el compuesto del título (224 mg; 80%).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,45 (9H, s), 1,70 (2H, s), 2,05-2,30 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,70- 3,85 (2H, m), 4,35-4,50 (1H, m), 4,75-4,85 (1H, m), 5,50-5,60 (1H, m).

Los ejemplos preparativos 126-129 se han excluido a propósito.

## Ejemplo preparativo 130



## Etapa A

5 El éster terc-butílico del ácido 2-formil-pirrolidina-1-carboxílico (330 mg) disponible en el comercio en THF anhidro (5 ml) se enfrió a 0°C y se añadió trimetil-trifluorometilsilano (300 µl), seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (60 µl; 1 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. y después se agitó durante 1 h. Después de dilución con éter dietílico, la fase orgánica se lavó con salmuera y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar los compuestos del título como una mezcla 1:1 de alcohol y éter de TMS (490 mg, 97%, [MH-Boc]<sup>+</sup> = 242 (éter de TMS); [MH-Boc]<sup>+</sup> = 170 (alcohol)).

## Etapa B

15 Los compuestos del título de la etapa A anterior (721 mg) en diclorometano (5 ml) se añadieron a periodinano de Dess Martin (2,32 g) en diclorometano (15 ml) mientras se agitaba. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (410 µl) y la mezcla de reacción turbia se agitó durante 17 h a t.a., después de lo cual se recubrió directamente en sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, ciclohexano/EtOAc 90:10 -> 80:20) para dar el compuesto del título (301 mg, 45%, [MH-Boc]<sup>+</sup> = 168).

## Etapa C

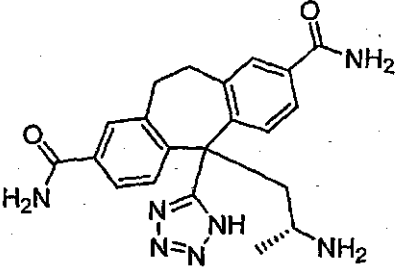
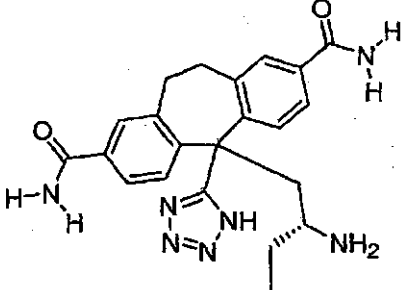
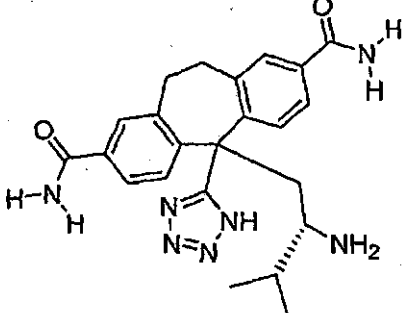
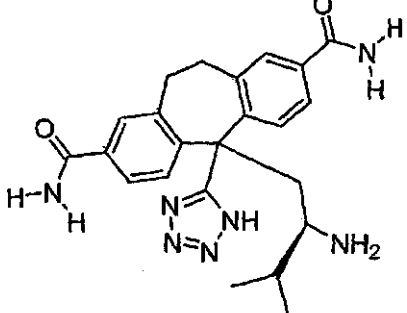
20 Al compuesto del título de la etapa B anterior (106 mg) en dioxano (500 µl) se añadió HCl 4 M en dioxano (500 µl) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a t.a. Se añadió éter dietílico (2 ml) y la suspensión se filtró. El precipitado se secó y se obtuvo el compuesto del título en forma de su sal de HCl (81 mg, 91%, MH<sup>+</sup> = 186).

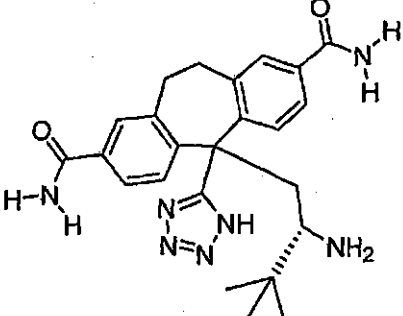
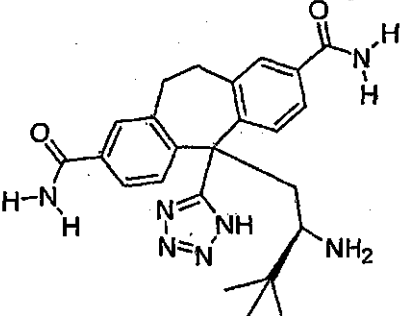
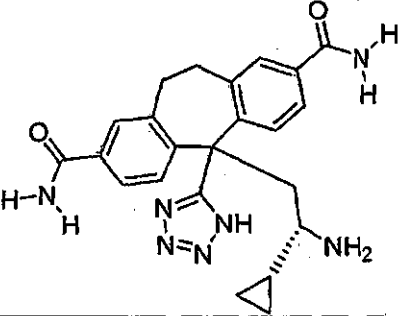
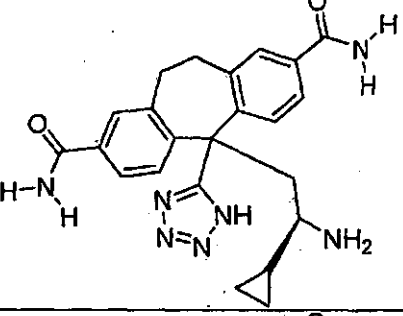
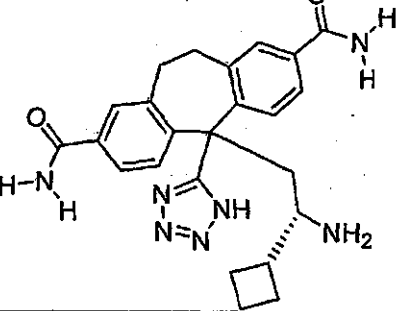
Los ejemplos preparativos 131-199 se han excluido a propósito.

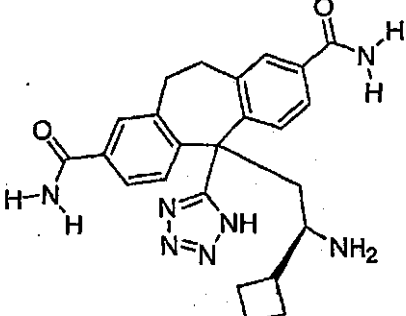
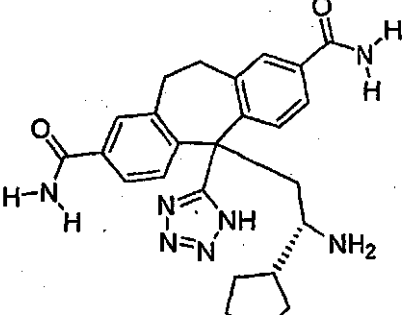
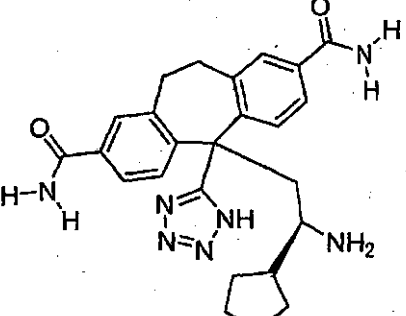
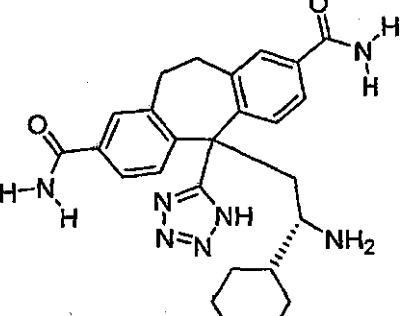
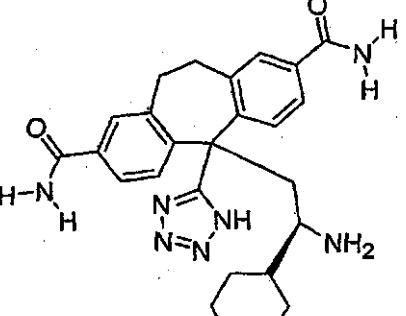
## Ejemplo preparativo 200-294

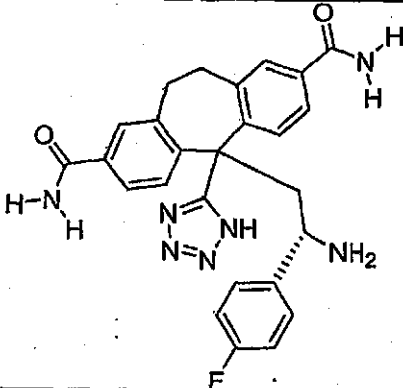
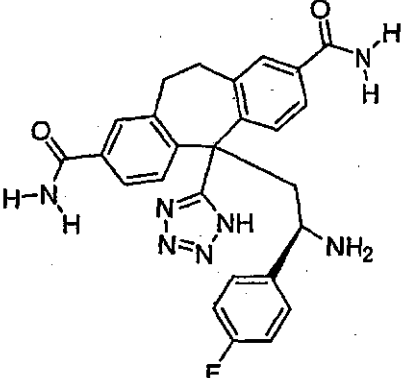
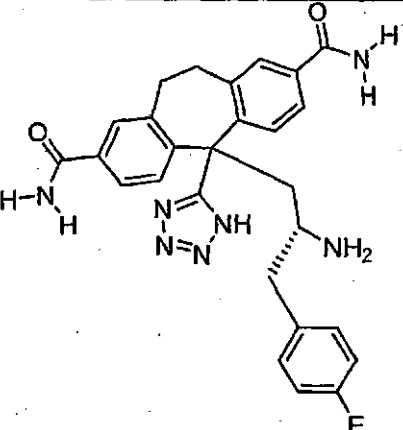
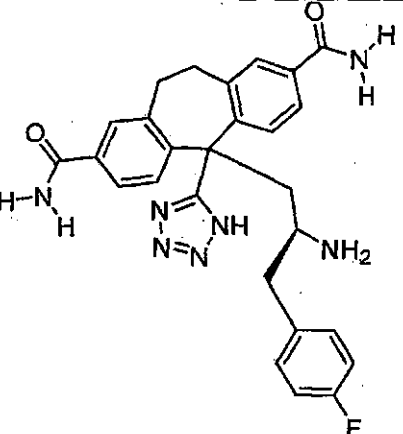
25 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 61 y en el ejemplo preparativo 44, excepto que se usan los sulfamidatos indicados en la siguiente tabla en la etapa A del ejemplo preparativo 61, se obtienen los compuestos del título, listados en la siguiente tabla en la columna producto.

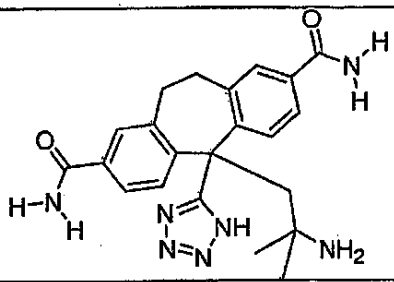
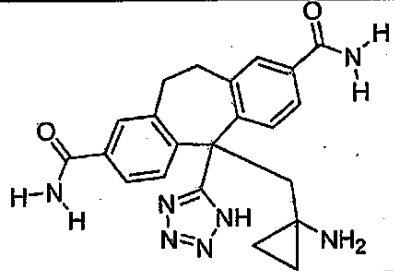
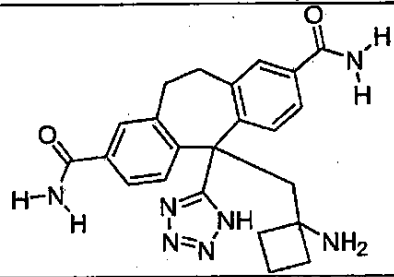
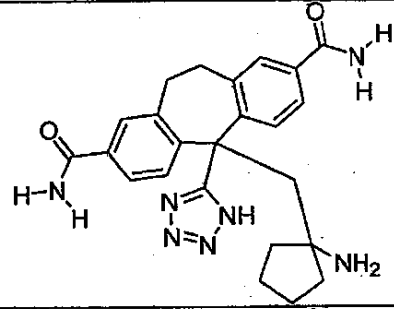
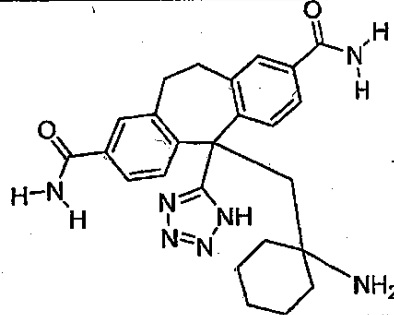
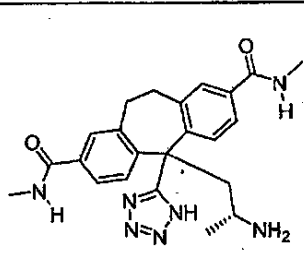


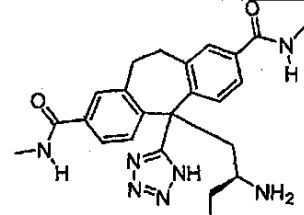
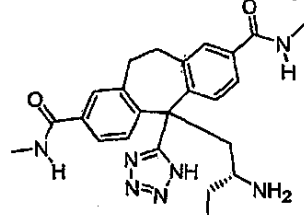
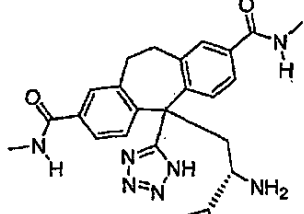
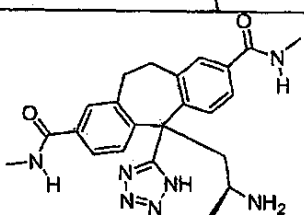
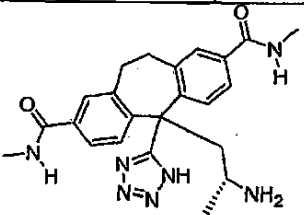
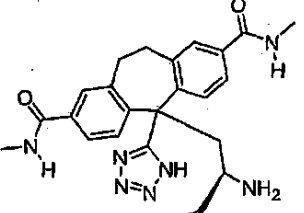
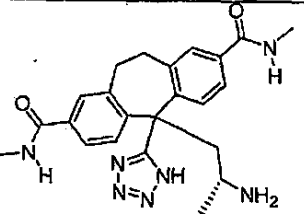
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo Sulfamidato	Producto
200	24	
201	25	
202	26	
203	27	

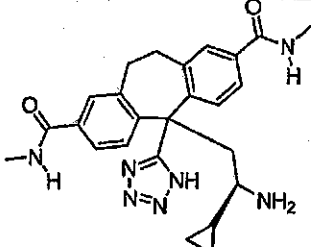
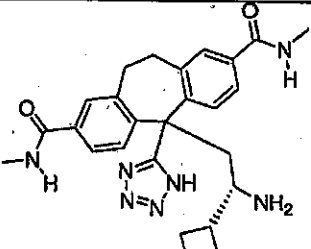
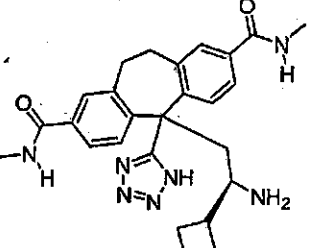
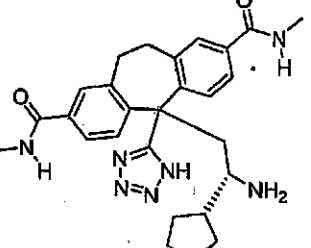
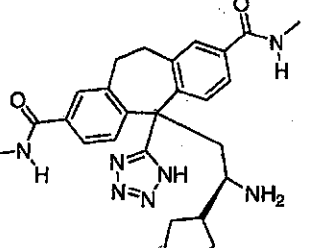
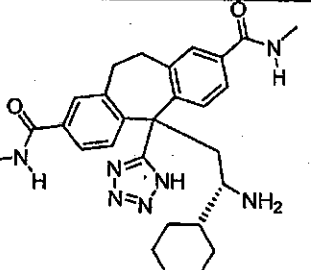
<p>204</p>	<p>28</p>	
<p>205</p>	<p>29</p>	
<p>206</p>	<p>30</p>	
<p>207</p>	<p>31</p>	
<p>208</p>	<p>32</p>	

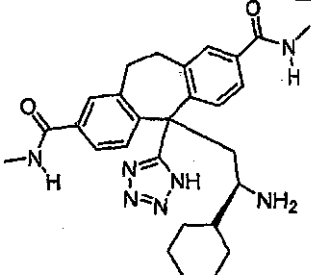
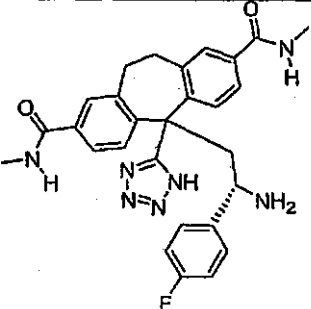
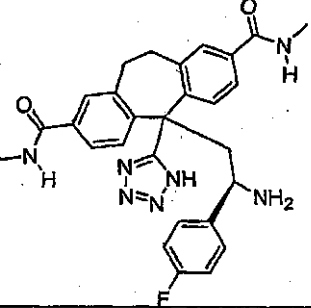
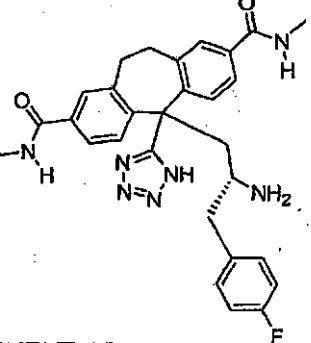
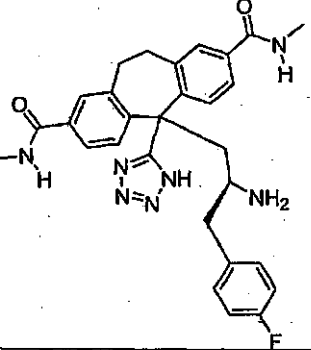
<p>209</p>	<p>33</p>	
<p>210</p>	<p>34</p>	
<p>211</p>	<p>35</p>	
<p>212</p>	<p>36</p>	
<p>213</p>	<p>37</p>	

214	38	
215	39	
216	40	
217	41	

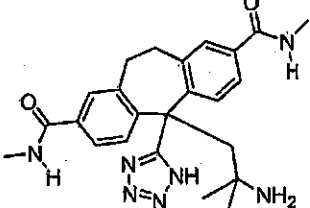
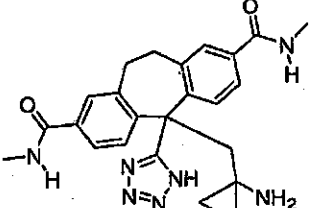
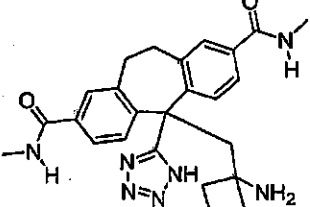
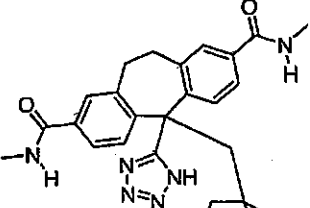
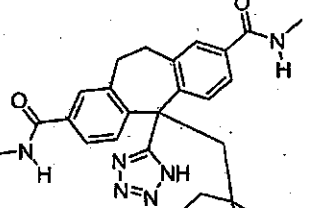
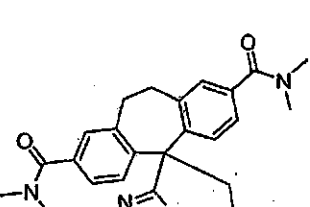
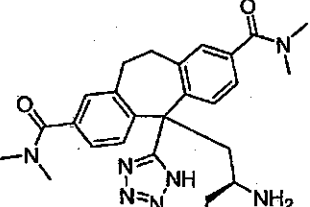
218	42	
219	43	
220	44	
221	45	
222	46	
223	24	

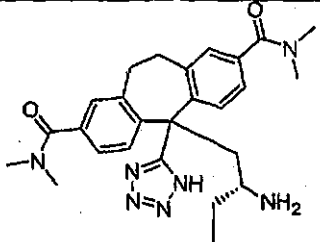
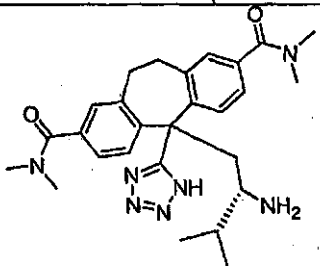
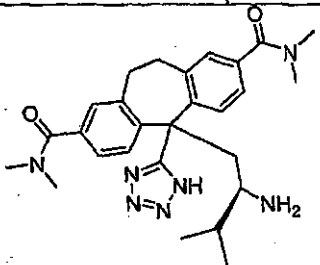
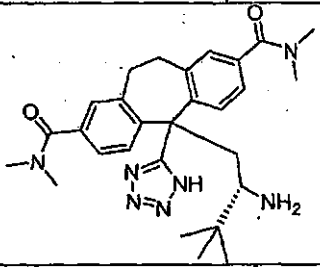
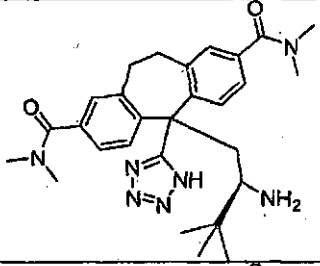
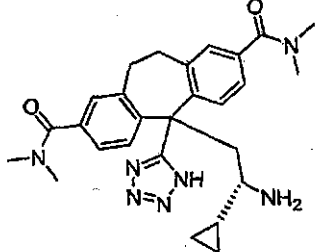
224	23	
225	25	
226	26	
227	27	
228	28	
229	29	
230	30	

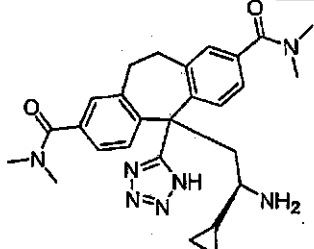
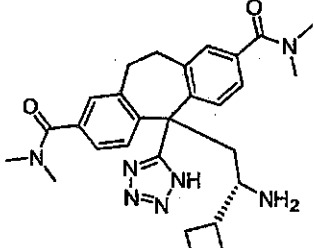
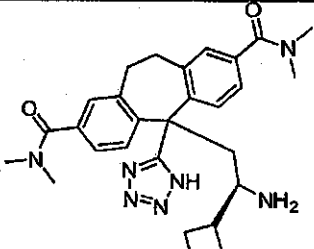
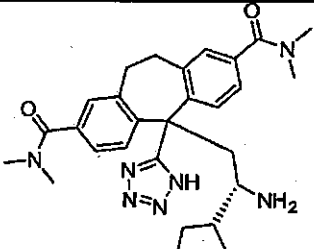
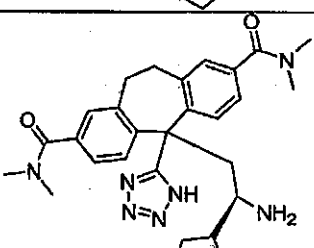
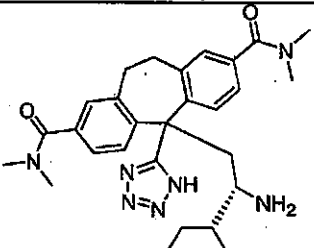
231	31	
232	32	
233	33	
234	34	
235	35	
236	36	

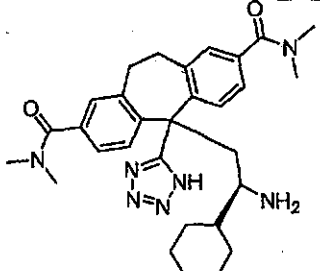
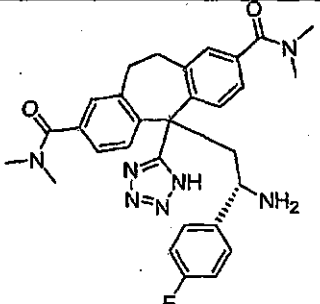
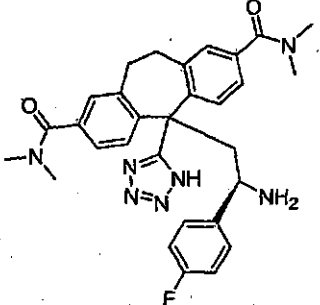
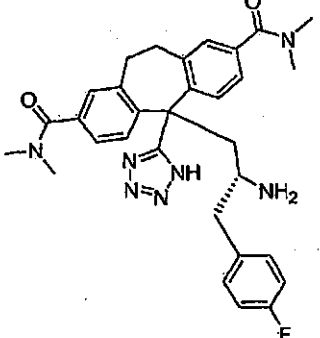
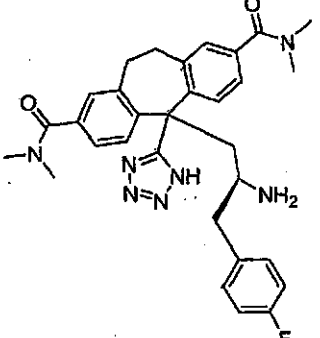
<p>237</p>	<p>37</p>	
<p>238</p>	<p>38</p>	
<p>239</p>	<p>39</p>	
<p>240</p>	<p>40</p>	
<p>241</p>	<p>41</p>	

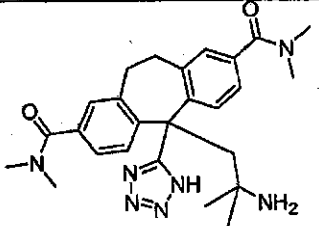
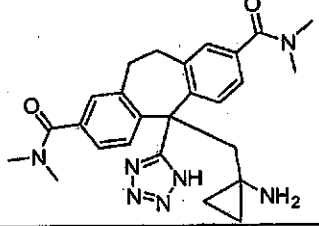
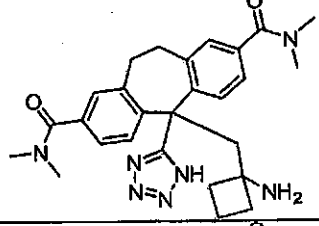
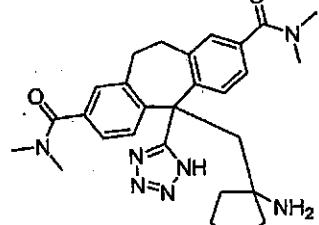
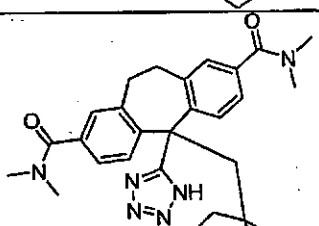
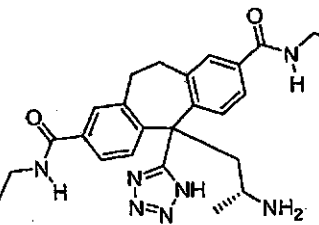


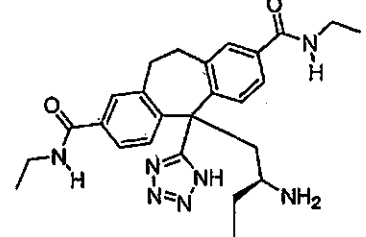
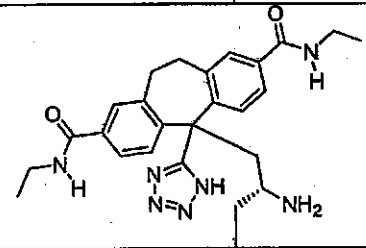
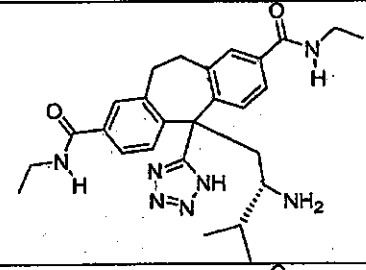
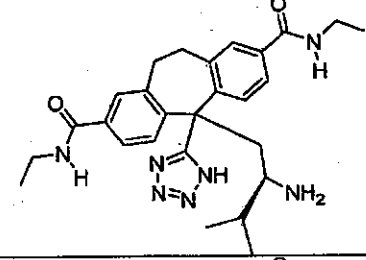
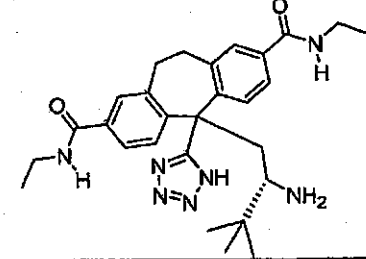
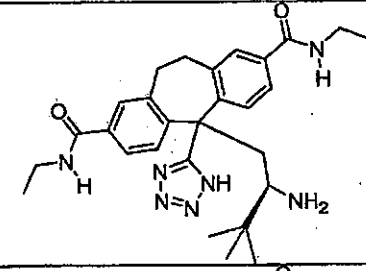
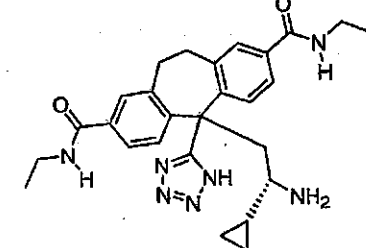
242	42	
243	43	
244	44	
245	45	
246	46	
247	24	
248	23	

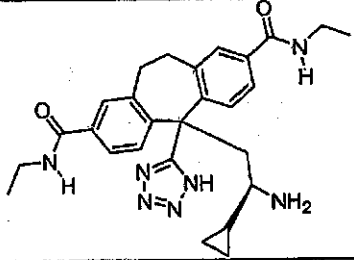
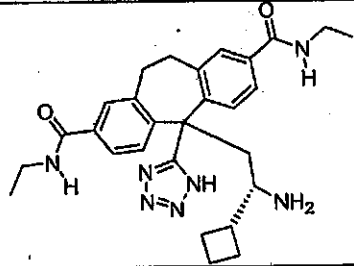
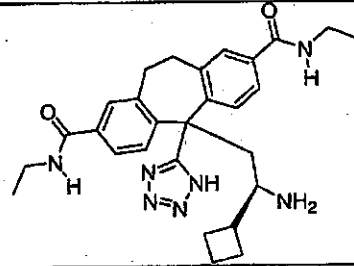
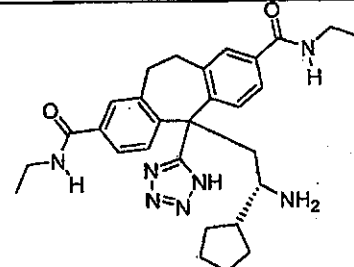
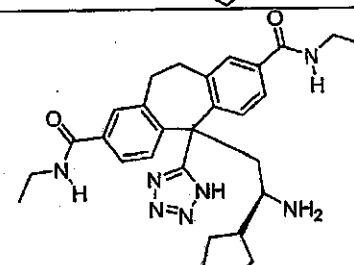
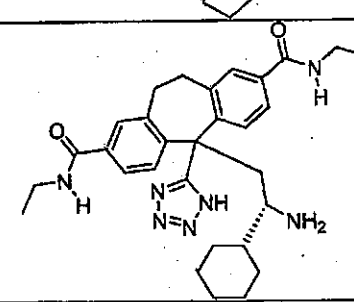
249	25	
250	26	
251	27	
252	28	
253	29	
254	30	

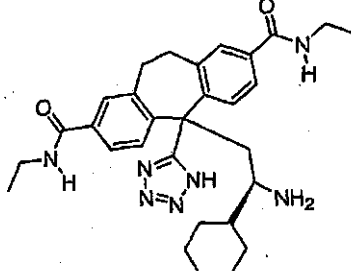
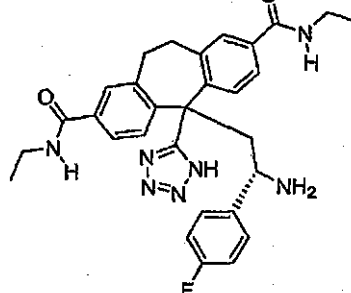
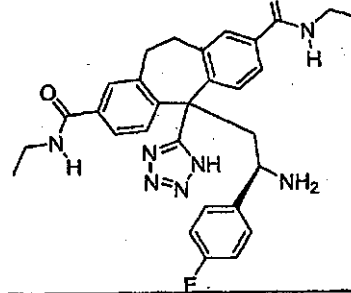
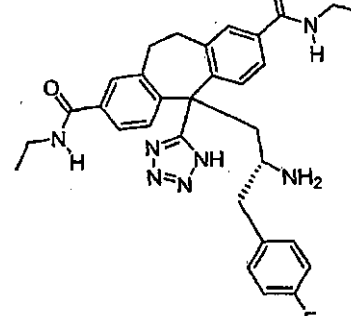
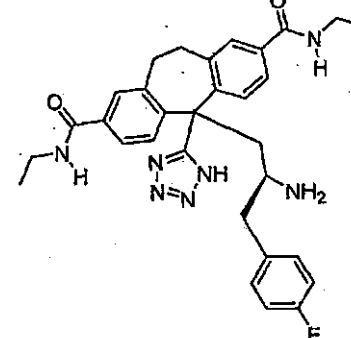
255	31	
256	32	
257	33	
258	34	
259	35	
260	36	

261	37	
262	38	
263	39	
264	40	
265	41	

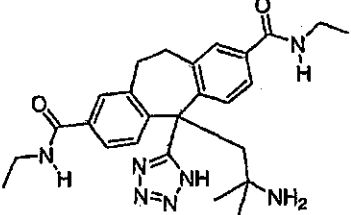
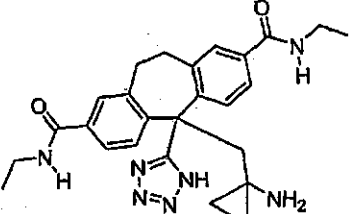
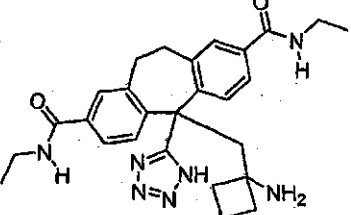
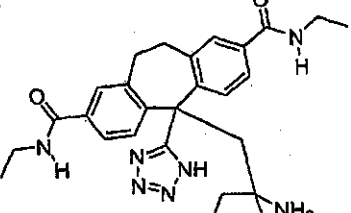
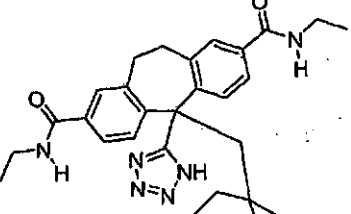
266	42	
267	43	
268	44	
269	45	
270	46	
271	24	

272	23	
273	25	
274	26	
275	27	
276	28	
277	29	
278	30	

279	31	
280	32	
281	33	
282	34	
283	35	
284	36	

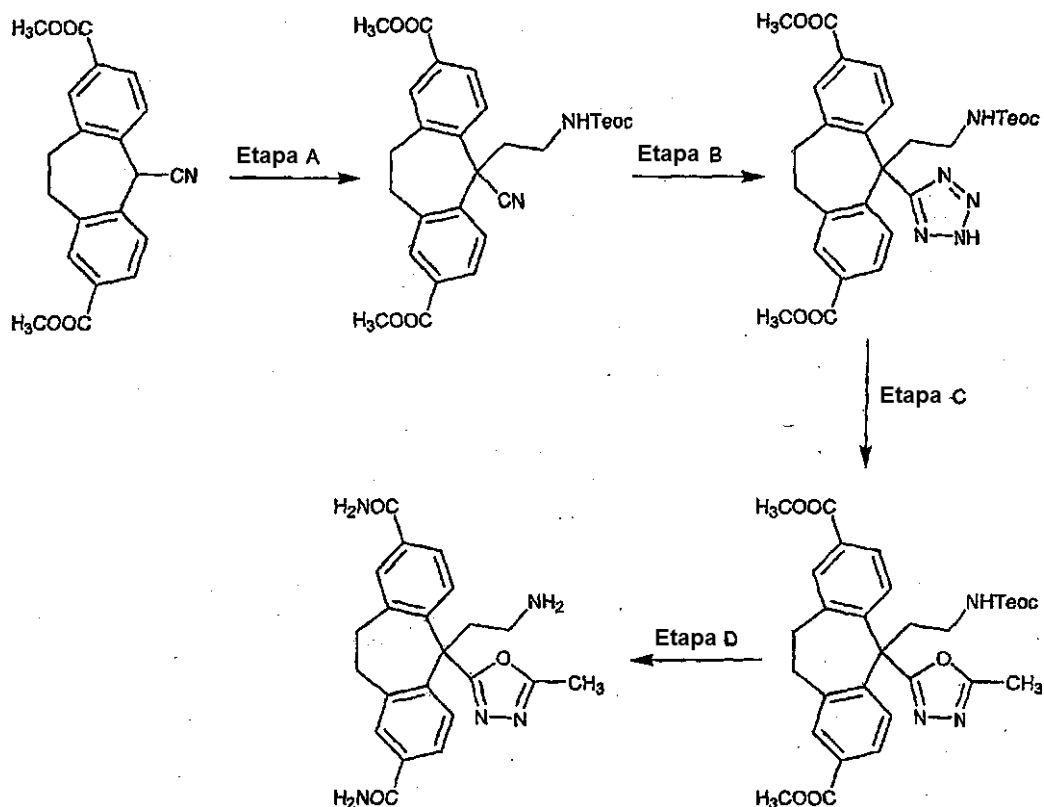
285	37	
286	38	
287	39	
288	40	
289	41	



290	42	
291	43	
292	44	
293	45	
294	46	

Los ejemplos 295-299 se han excluido a propósito.

Ejemplo preparativo 300



Etapa A

- 5 Si se trata el compuesto del ejemplo preparativo 59 con el sulfamidato del ejemplo preparativo 22 de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 61 etapa A, se obtiene el compuesto del título.

Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior con NaN<sub>3</sub> como se describe en el ejemplo preparativo 61, etapa B, se obtiene el compuesto del título.

Etapa C

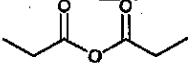
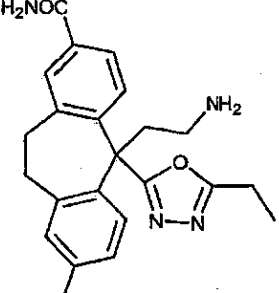
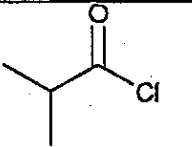
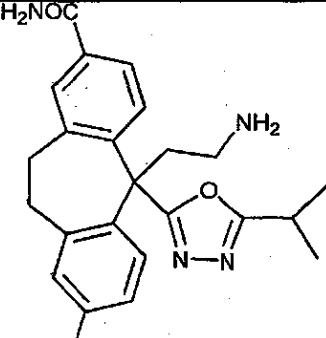
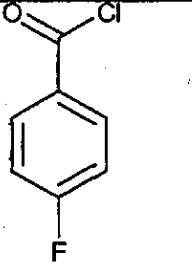
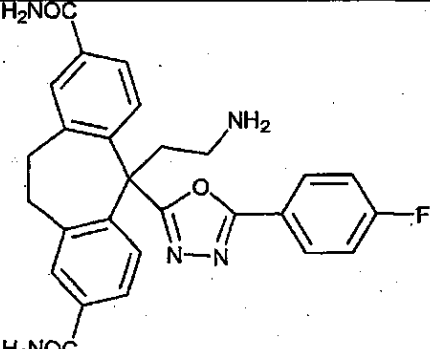
- 10 Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior con anhídrido de ácido acético en piridina a 100°C durante 2 h, después de separación de la piridina a presión reducida y después de cromatografía en columna, se obtiene el compuesto del título.

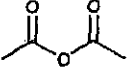
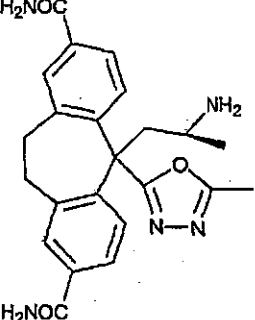
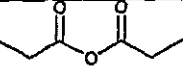
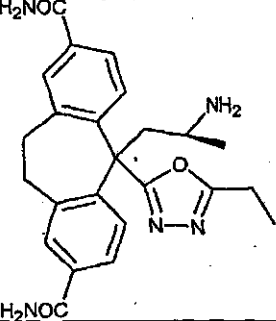
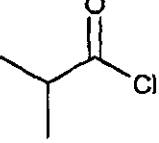
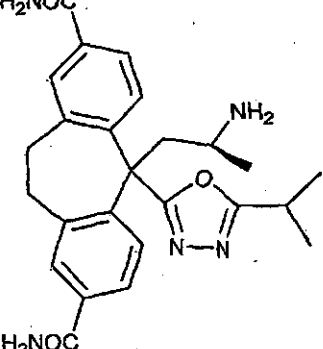
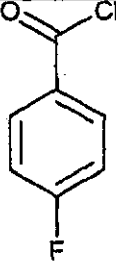
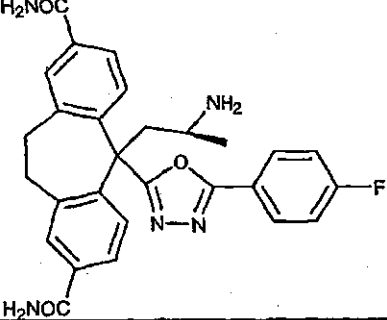
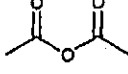
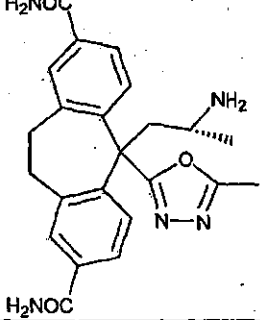
Etapa D

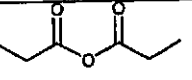
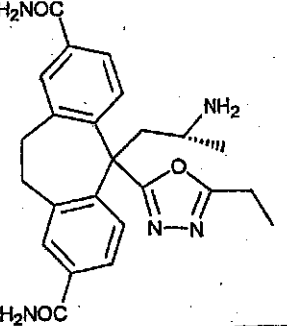
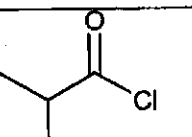
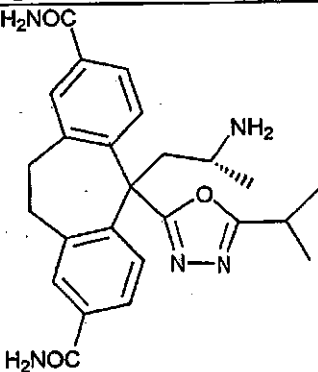
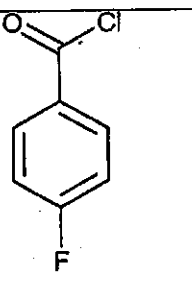
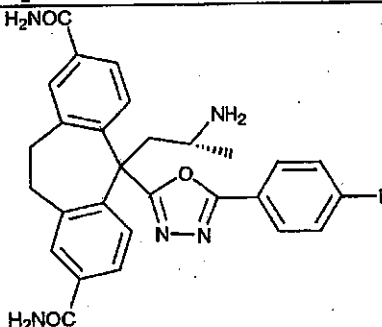
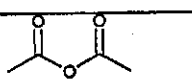
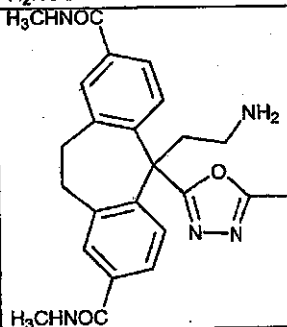
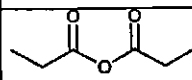
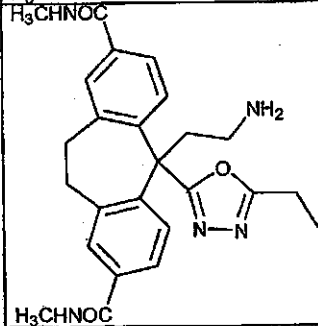
- 15 Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo preparativo 70, se obtiene el compuesto del título.

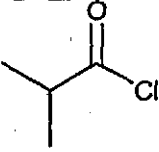
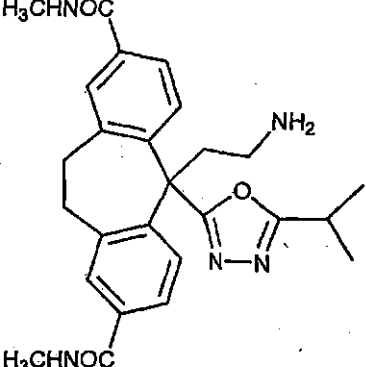
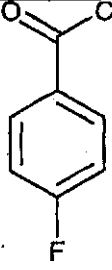
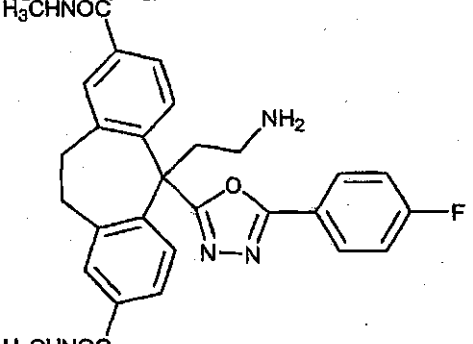
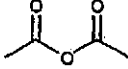
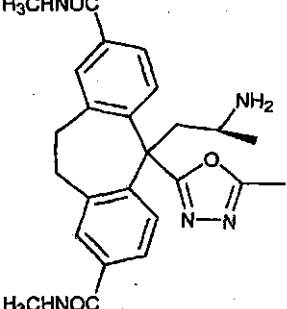
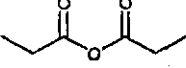
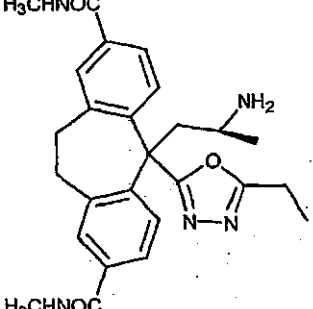
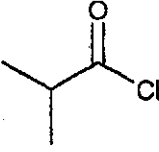
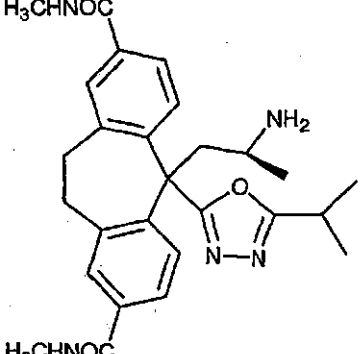
Ejemplo preparativo 301-335

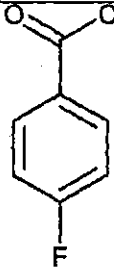
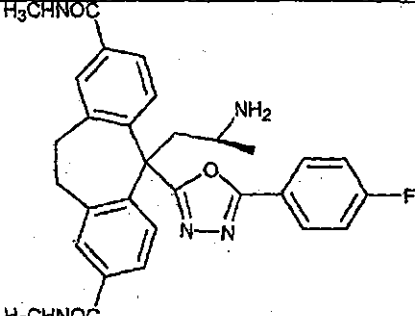
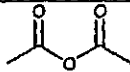
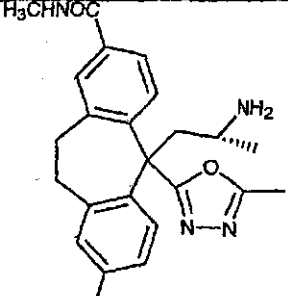

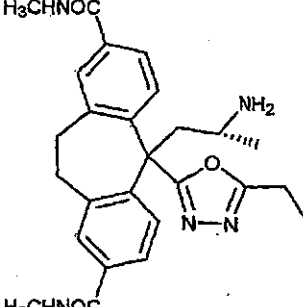
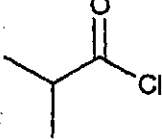
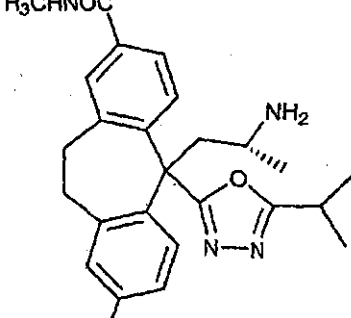
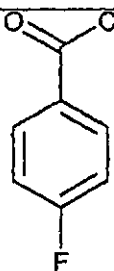
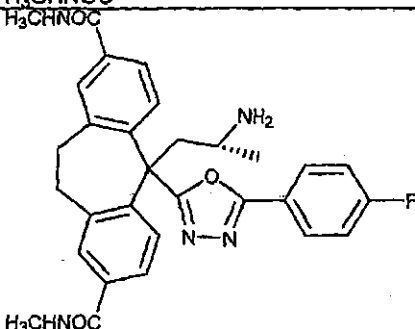
Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 300, excepto que se usa el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos y anhídridos o cloruros de ácido y aminas indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

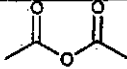
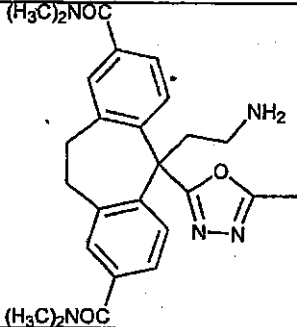

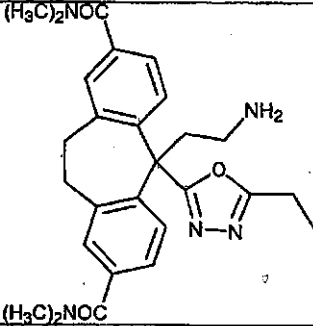
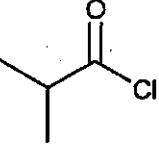
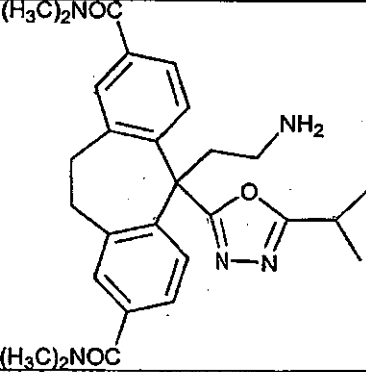
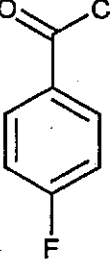
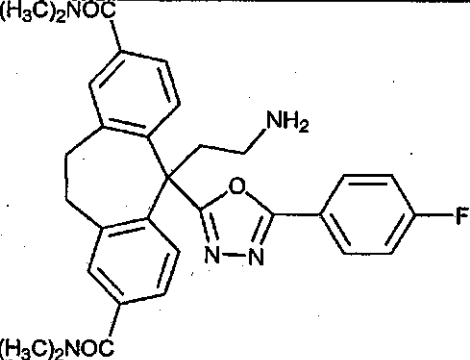
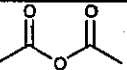
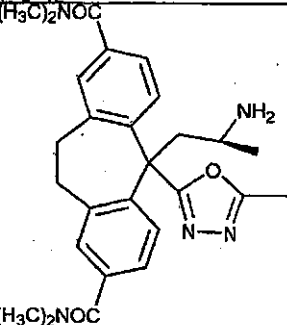
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Cloruro/anhidrido de ácido	Amina	Producto
301	300		NH <sub>3</sub>	
302	300		NH <sub>3</sub>	
303	300		NH <sub>3</sub>	

304	61		NH <sub>3</sub>	
305	61		NH <sub>3</sub>	
306	61		NH <sub>3</sub>	
307	61		NH <sub>3</sub>	
308	65		NH <sub>3</sub>	


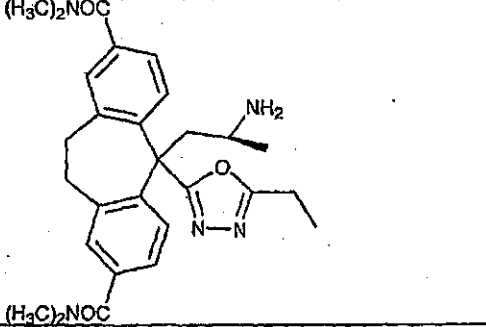
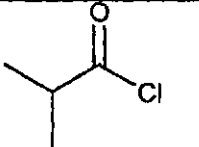
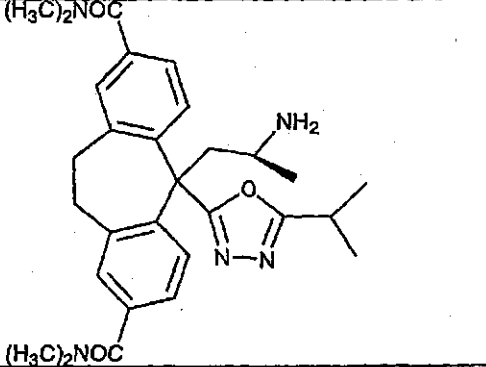
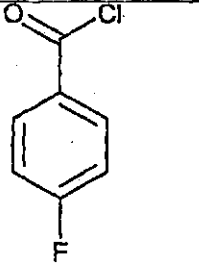
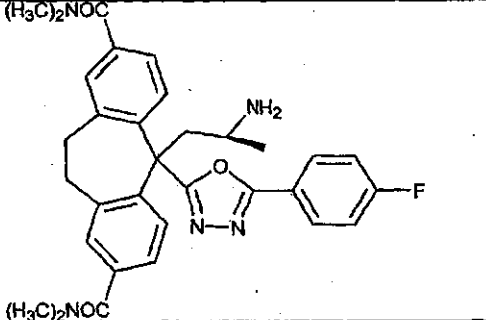
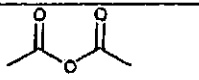
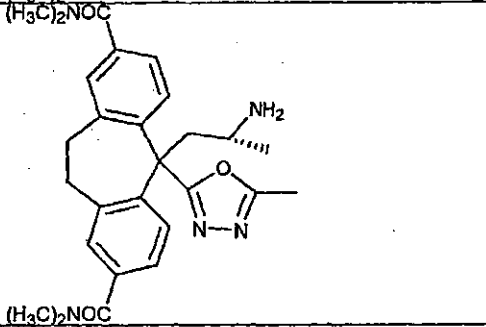

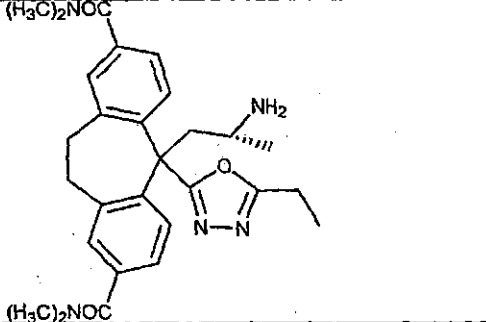
309	65		NH <sub>3</sub>	
310	65		NH <sub>3</sub>	
311	65		NH <sub>3</sub>	
312	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
313	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

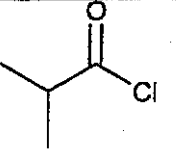
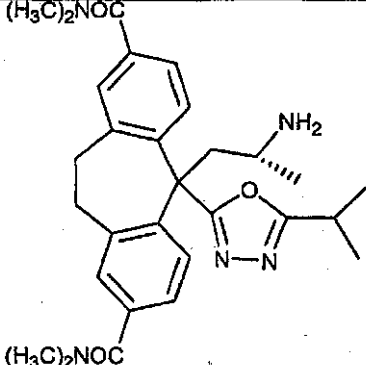
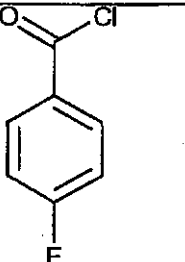
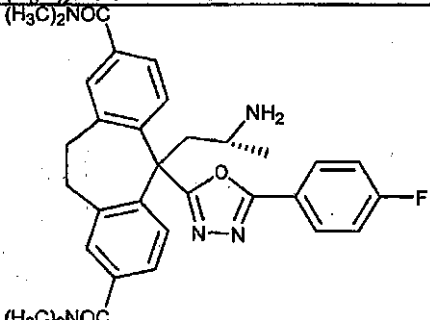
314	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
315	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
316	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
317	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
318	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

319	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
320	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
321	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
322	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
323	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

324	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
325	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
326	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
327	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
328	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	



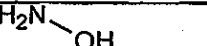
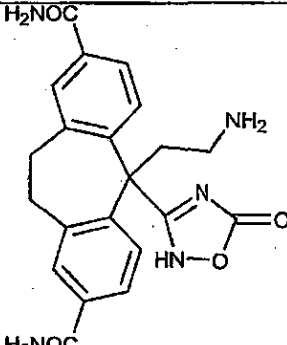
329	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
330	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
331	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
332	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
333	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

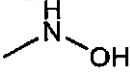
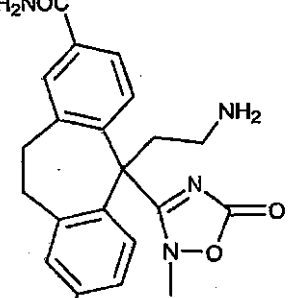
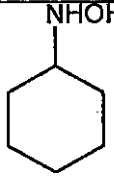
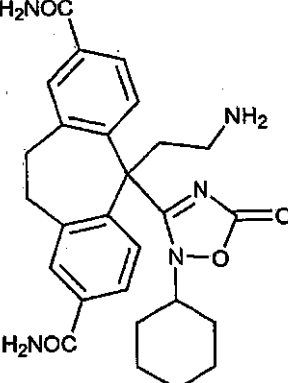
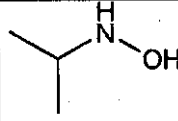
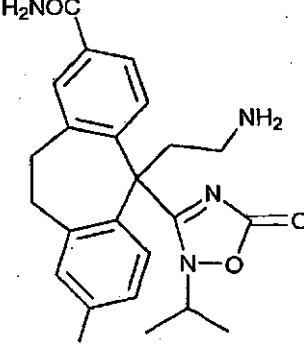
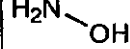
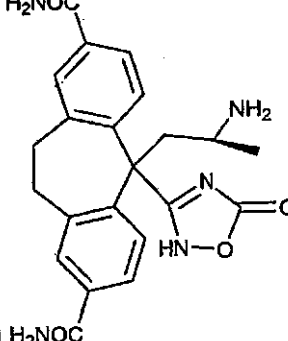
334	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
335	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

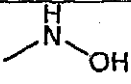
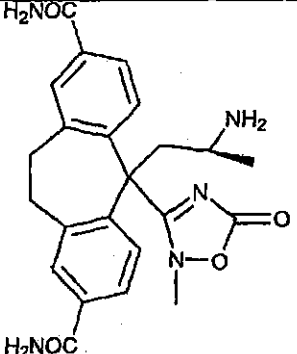
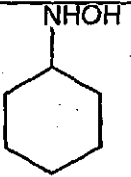
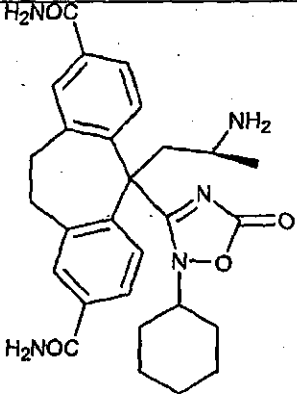
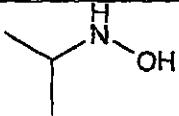
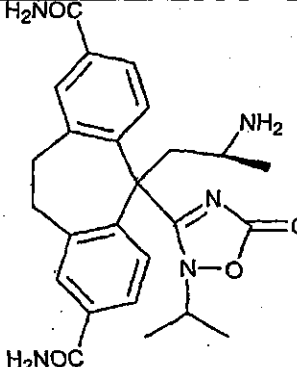
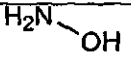
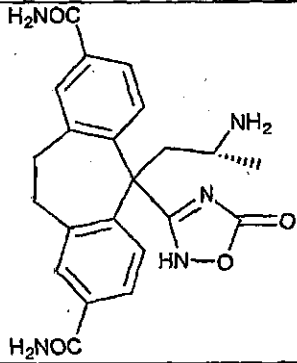
Los números de ejemplo 336-399 se excluyeron a propósito.

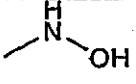
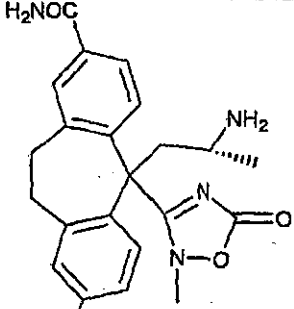
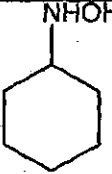
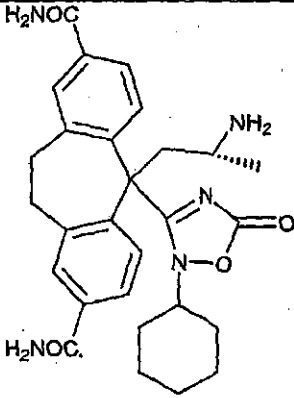
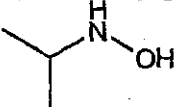
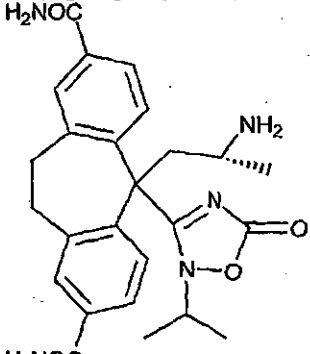
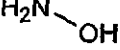
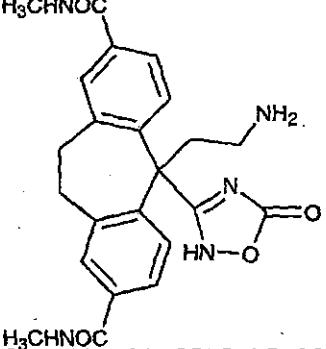
Ejemplo preparativo 400-434

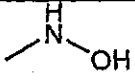
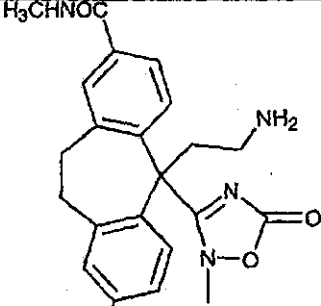
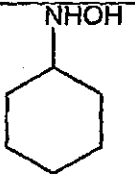
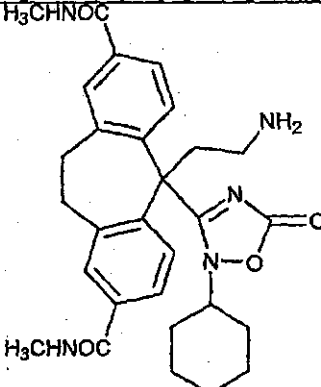
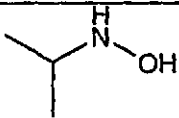
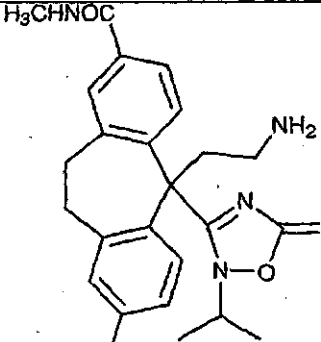
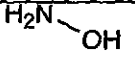
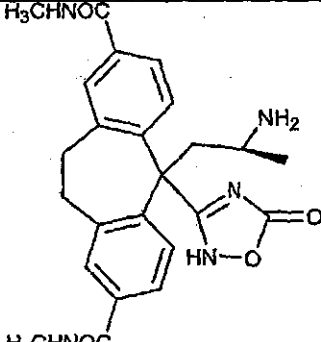
- 5 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 66, excepto que se usa el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos y los hidroccloruros de hidroxilamina y aminas indicados en la siguiente tabla, y se tratan los productos de acuerdo con el ejemplo preparativo 70, se obtienen los productos de amina deseados.

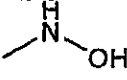
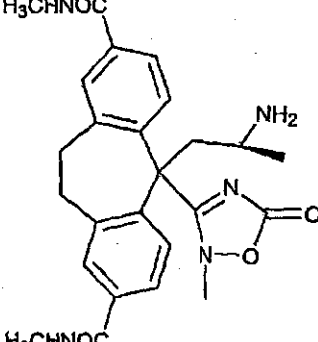
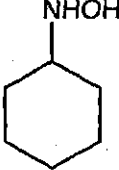
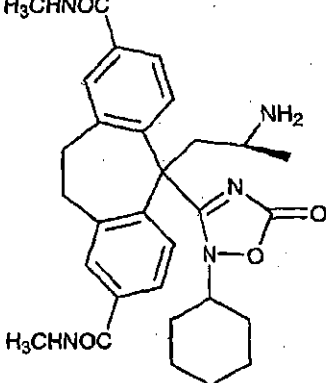
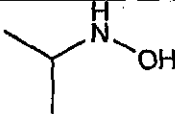
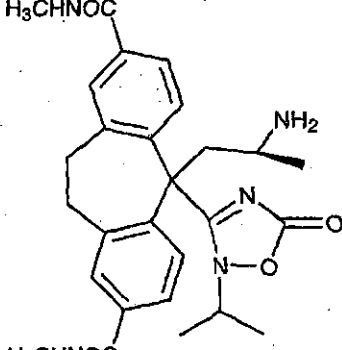
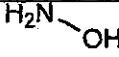
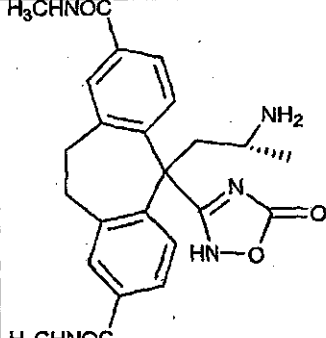
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Hidroccloruro de hidroxilamina	Amina	Producto
400	300		$\text{NH}_3$	

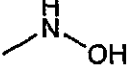
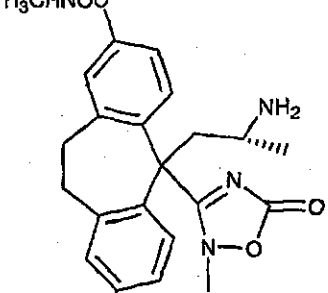
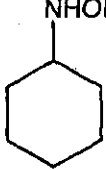
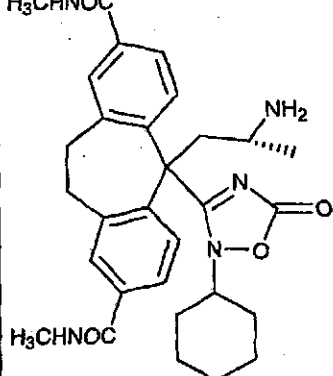
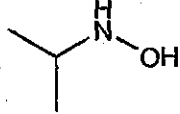
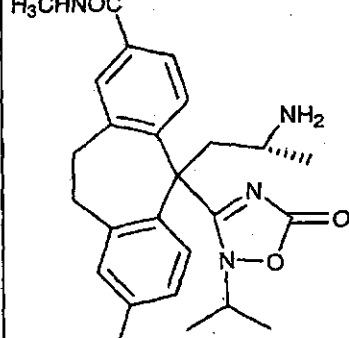
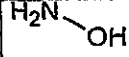
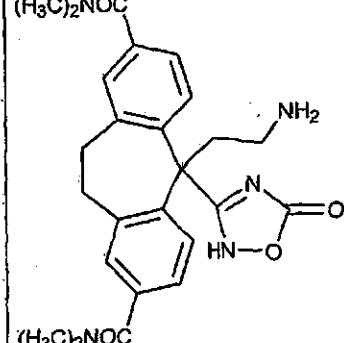
401	300		NH <sub>3</sub>	
402	300		NH <sub>3</sub>	
403	300		NH <sub>3</sub>	
404	61		NH <sub>3</sub>	

405	61		NH <sub>3</sub>	
406	61		NH <sub>3</sub>	
407	61		NH <sub>3</sub>	
408	65		NH <sub>3</sub>	

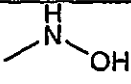
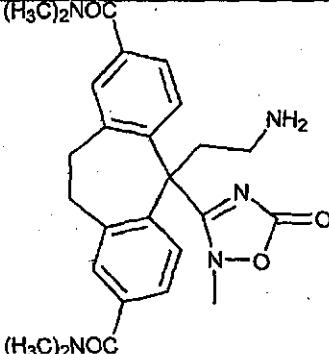
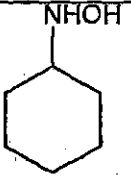
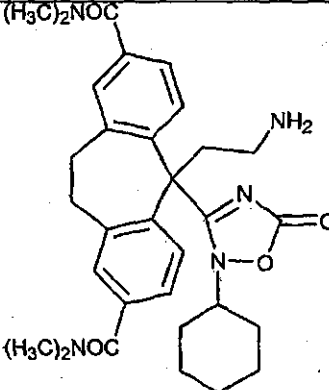
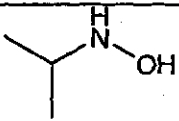
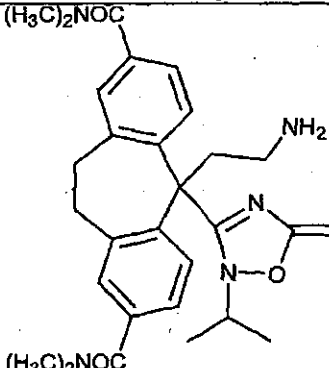
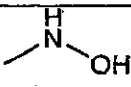
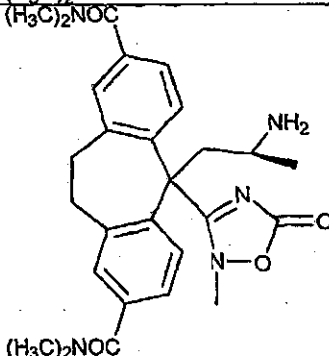
409	65		NH <sub>3</sub>	
410	65		NH <sub>3</sub>	
411	65		NH <sub>3</sub>	
412	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

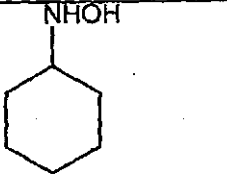
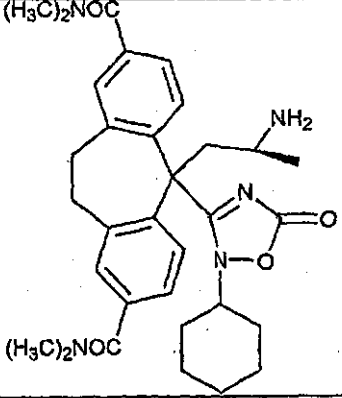
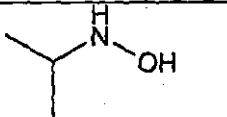
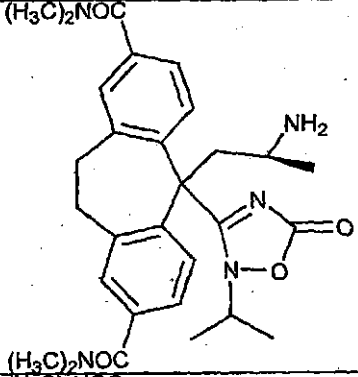
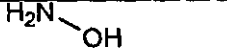
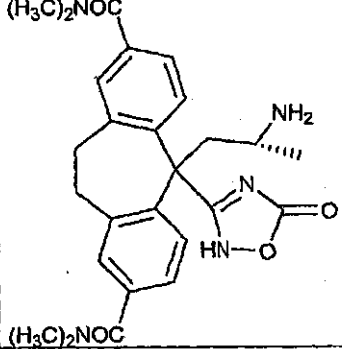
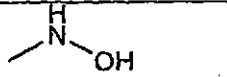
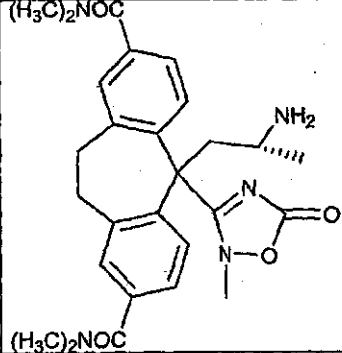
413	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
414	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
415	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
416	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

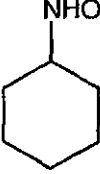
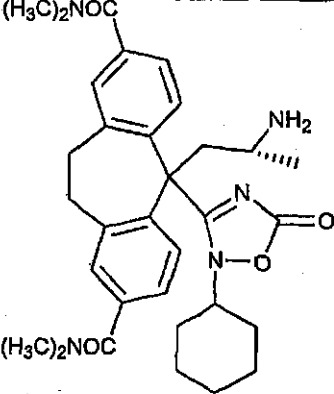
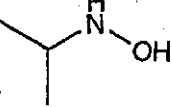
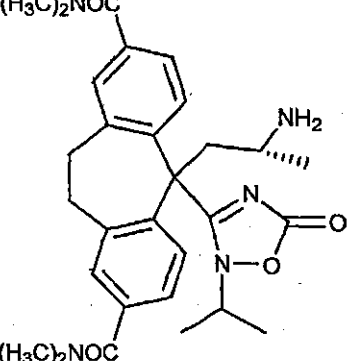
417	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
418	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
419	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
420	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

421	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
422	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
423	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
424	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	



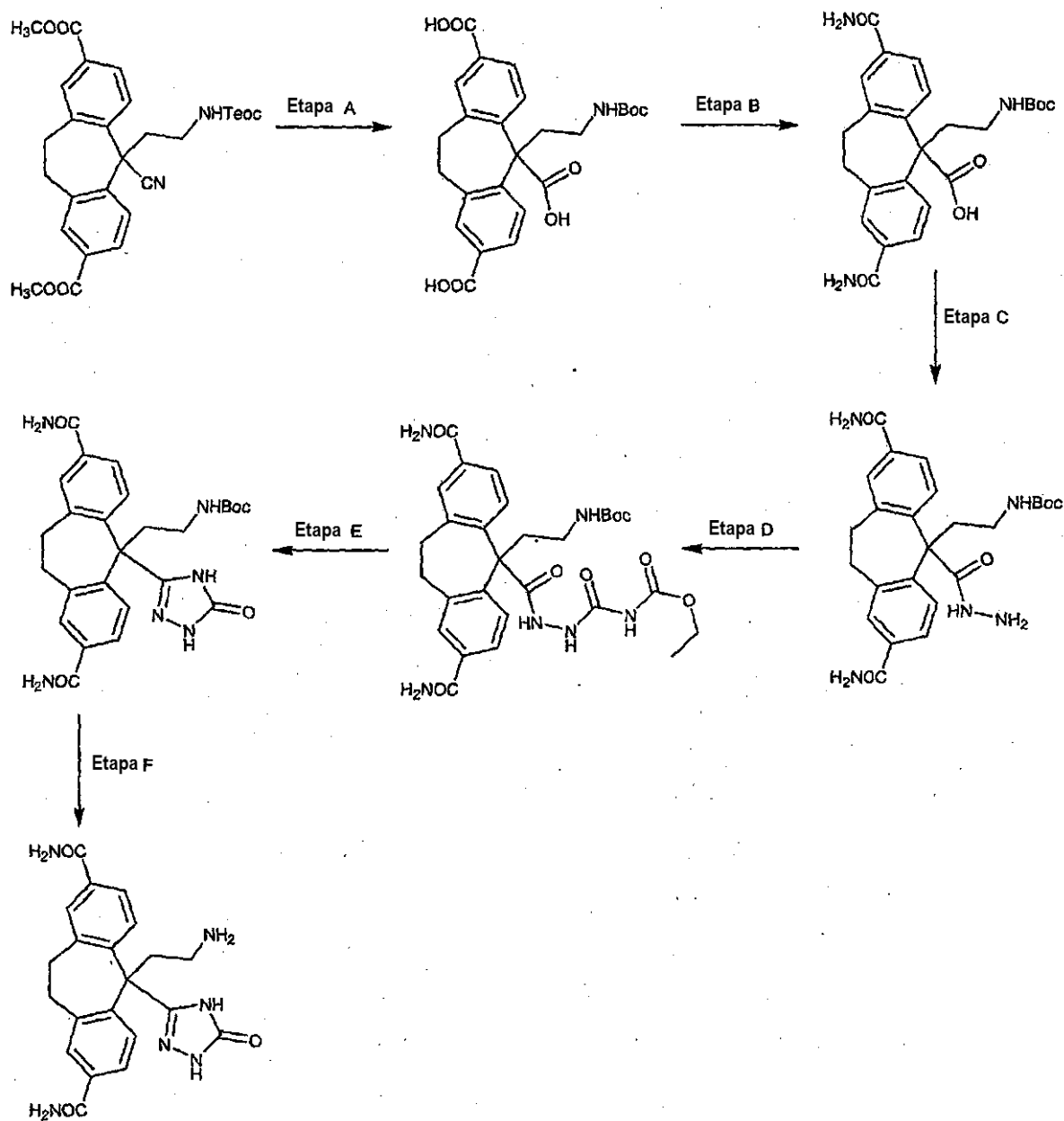
425	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
426	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
427	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
428	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

429	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
430	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
431	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
432	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

433	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
434	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Los números de ejemplo 435-466 se excluyeron a propósito.

## Ejemplo preparativo 500



## Etapa A

- 5 Si se trata el compuesto del ejemplo preparativo 300 etapa A con HCl concentrado en ácido acético de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa J, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 70 etapa A, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa C

- 10 Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 70 etapa A, pero usando hidrazina en lugar de una amina, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa D

Si se agita el compuesto del título de la etapa C anterior con 1 eq de isocianato de etilo en DMA, después de separar la DMA, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa E

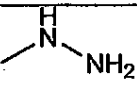
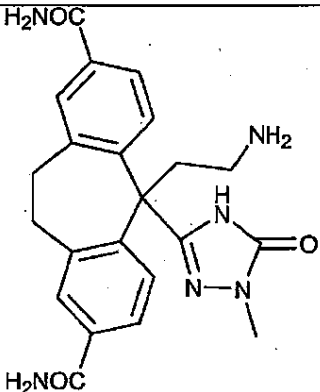
Si se trata el compuesto del título de la etapa D anterior con una disolución acuosa de NaOH al 2% a 100°C durante varias horas, después de neutralización, precipitación y recristalización en etanol, se obtiene el compuesto del título.

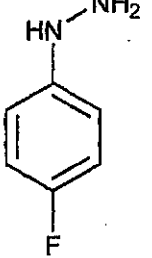
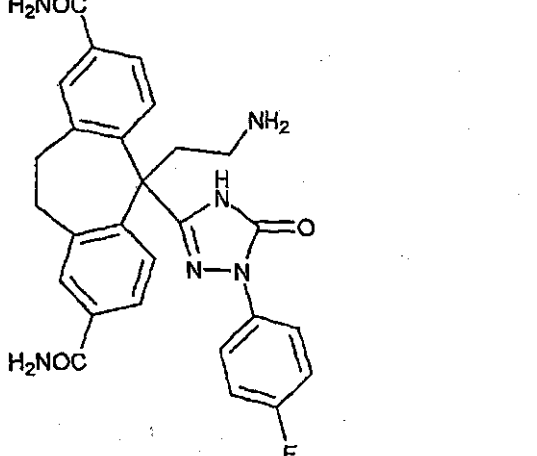
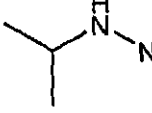
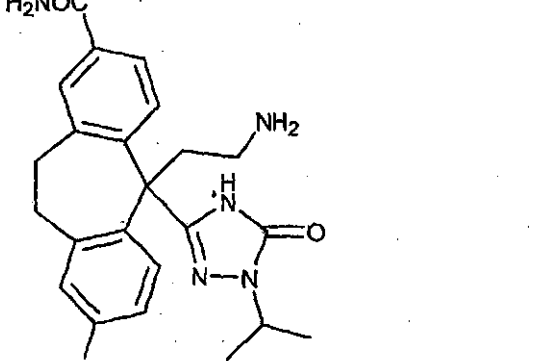
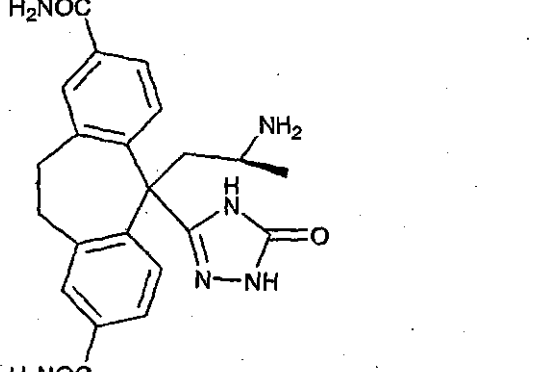
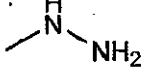
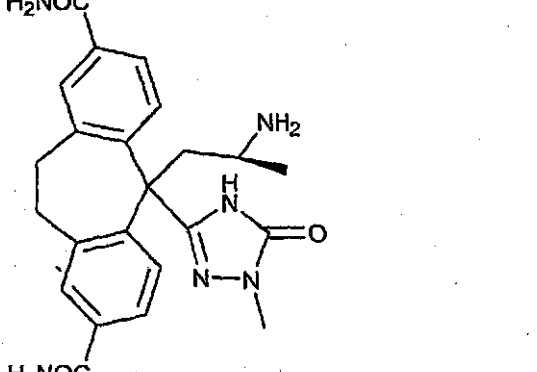
## Etapa F

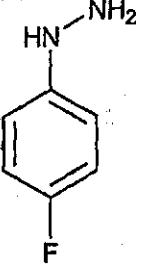
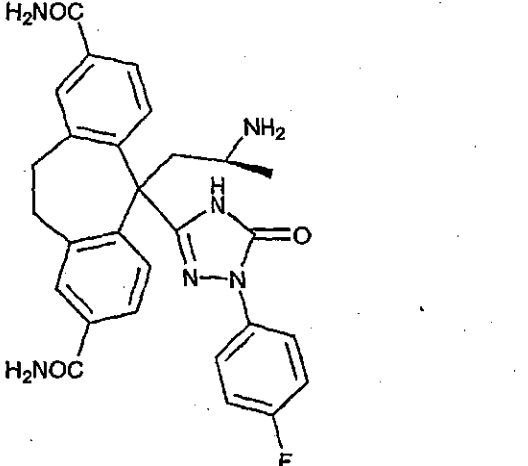
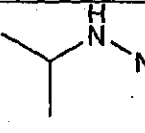
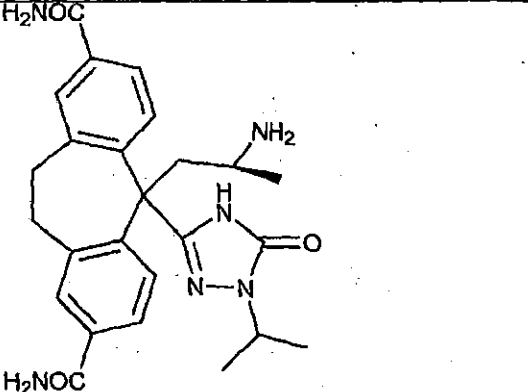
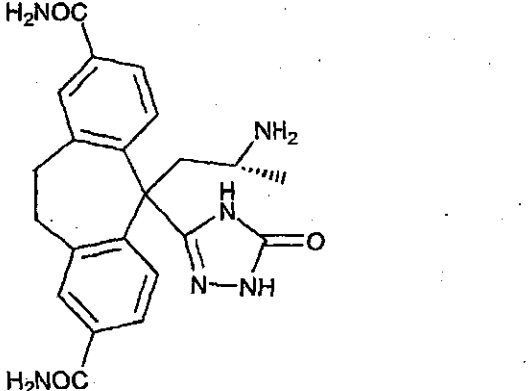
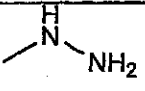
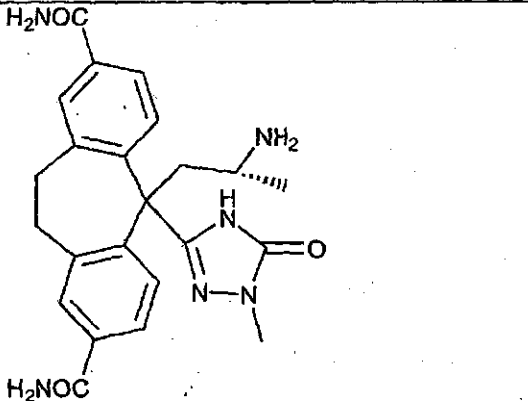
- 5 Si se trata el compuesto del título de la etapa E anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 70 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

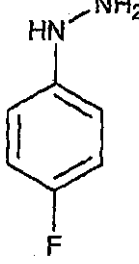
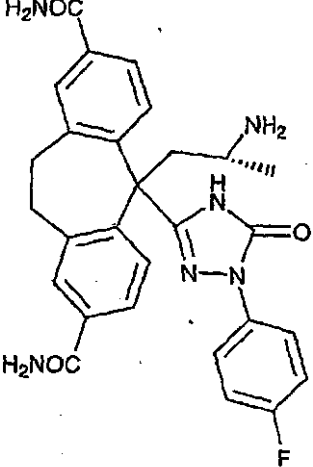
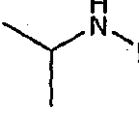
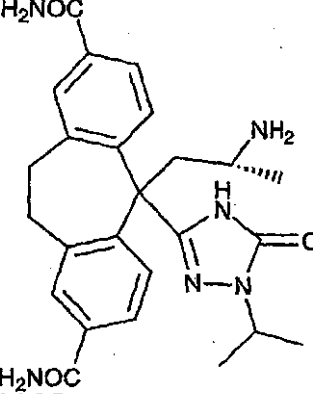
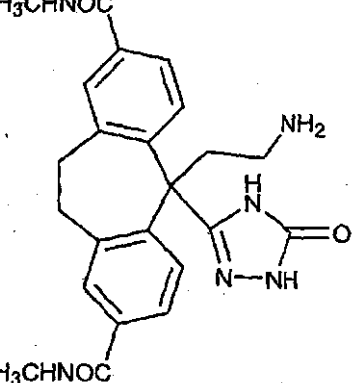
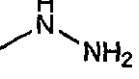
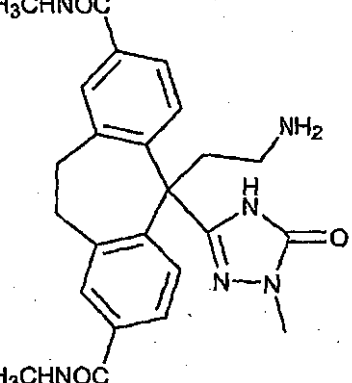
## Ejemplo preparativo 501-535

- 10 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 500, excepto que se usa el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos y las hidrazinas y aminas indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

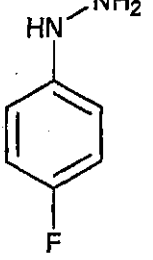
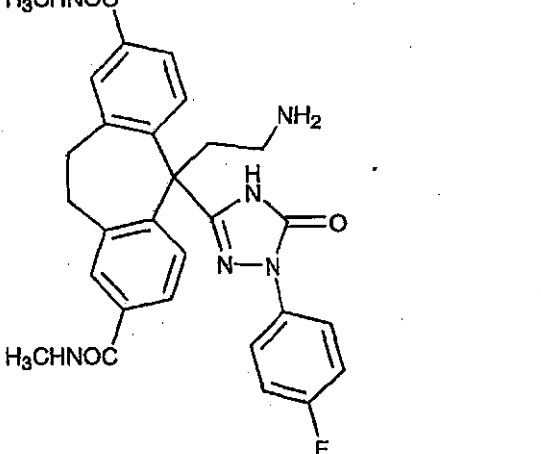
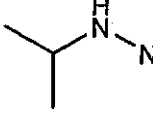
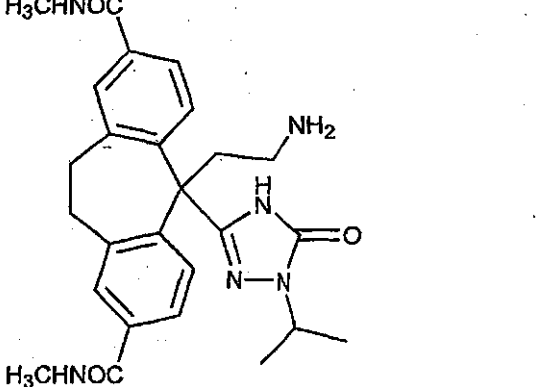
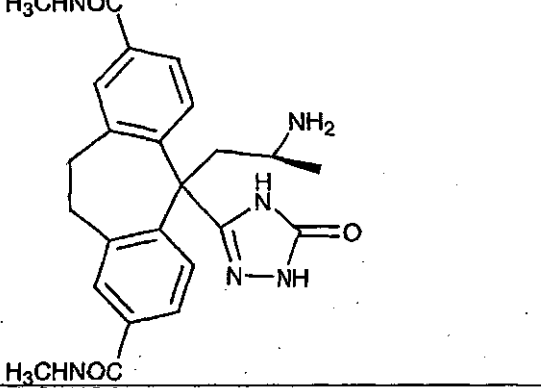
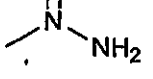
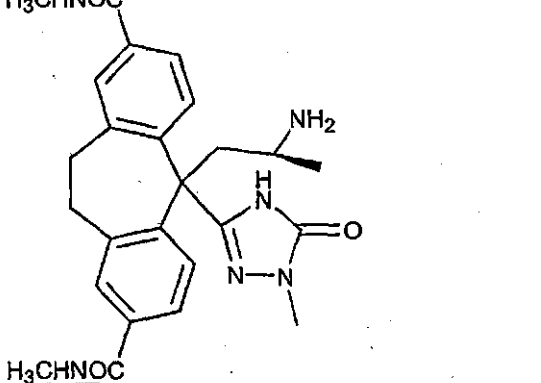
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Hidrazina	Amina	Producto
501	300		NH <sub>3</sub>	

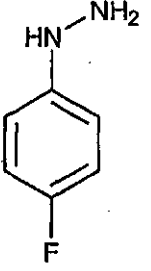
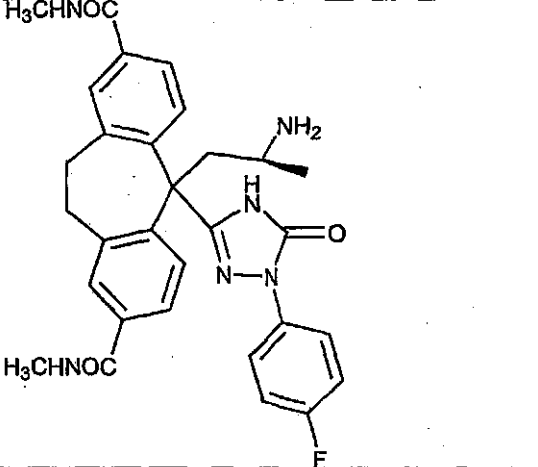
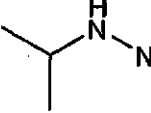
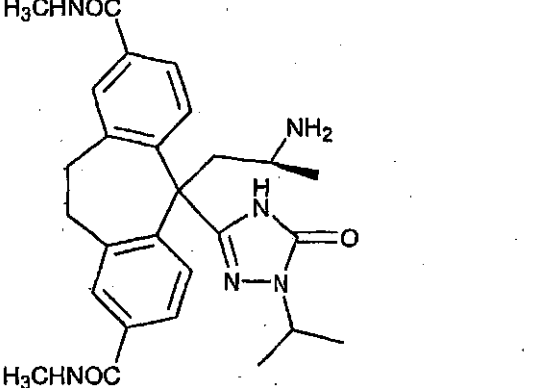
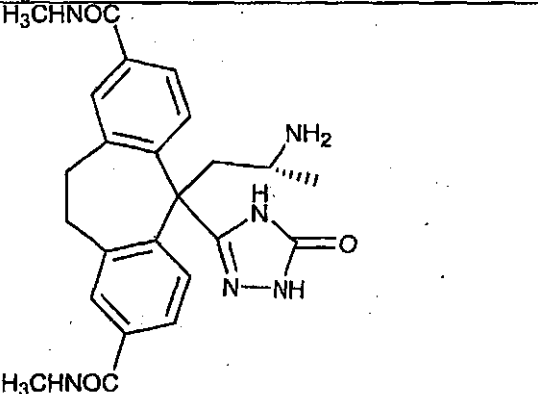
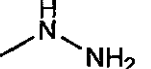
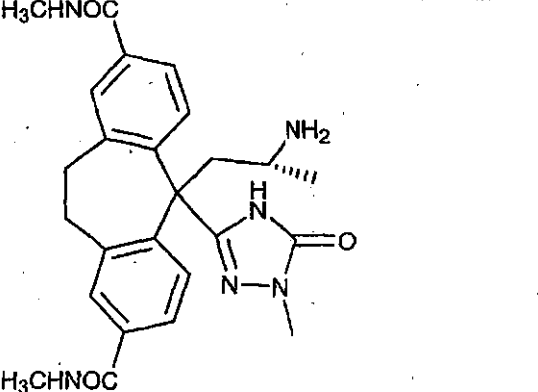
502	300		NH <sub>3</sub>	
503	300		NH <sub>3</sub>	
504	61	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>3</sub>	
505	61		NH <sub>3</sub>	

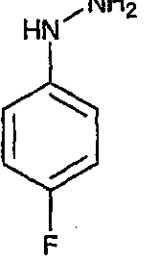
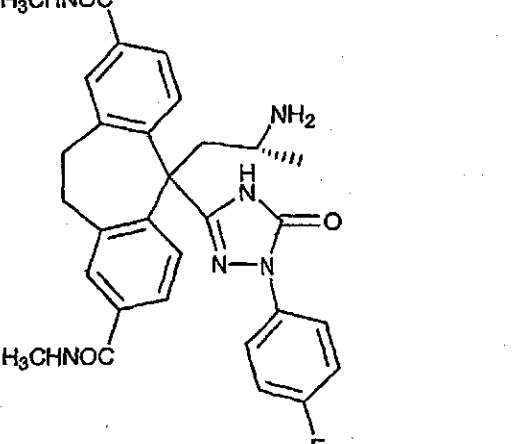
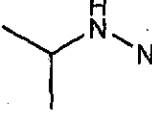
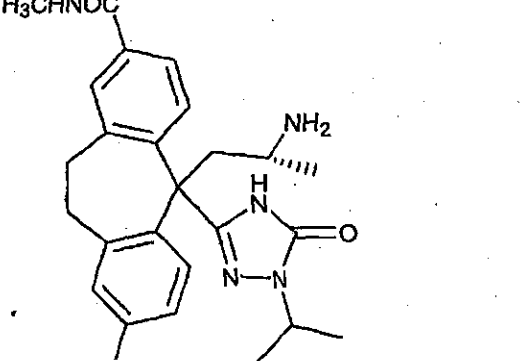
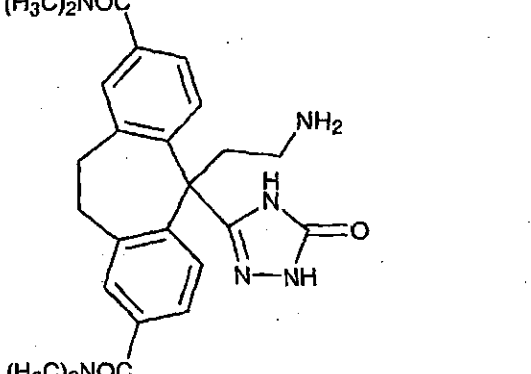
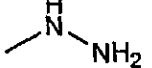
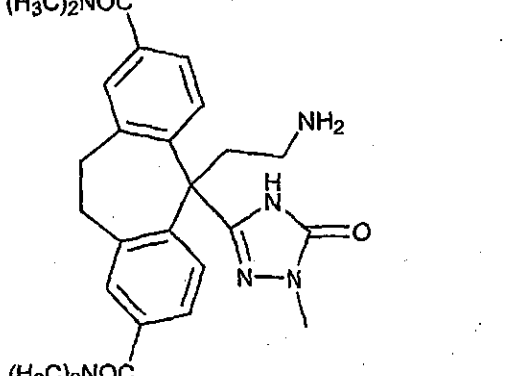
506	61		NH <sub>3</sub>	
507	61		NH <sub>3</sub>	
508	65	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	NH <sub>3</sub>	
509	65		NH <sub>3</sub>	

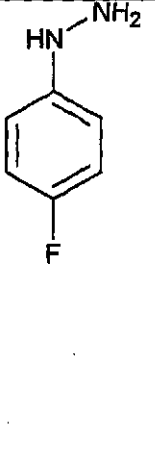
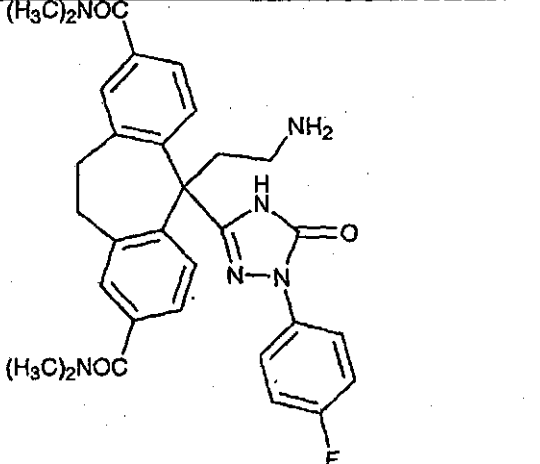

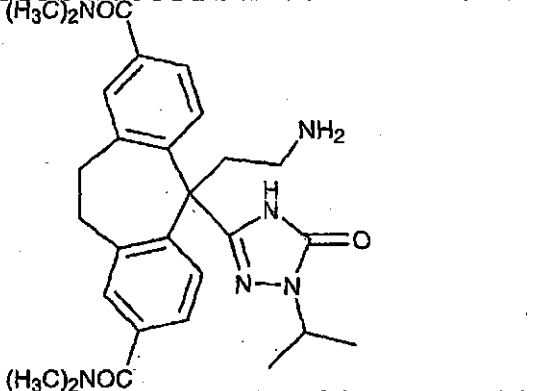
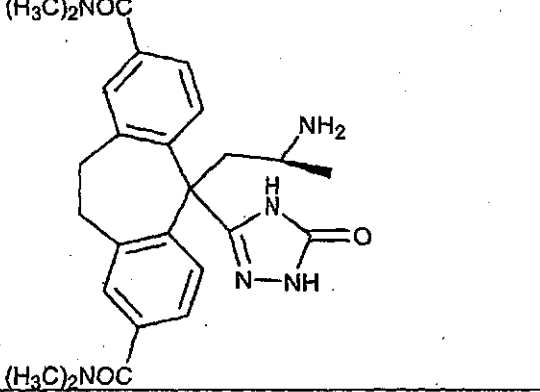

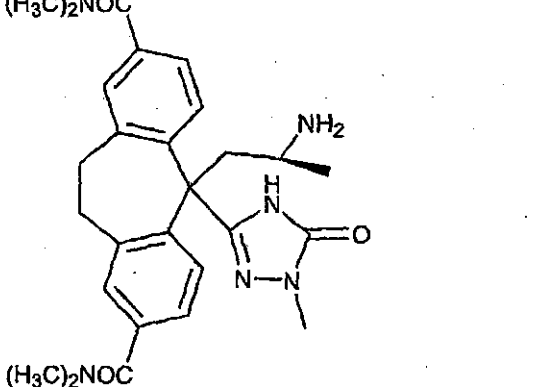
510	65		NH <sub>3</sub>	
511	65		NH <sub>3</sub>	
512	300	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
513	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

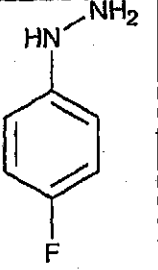
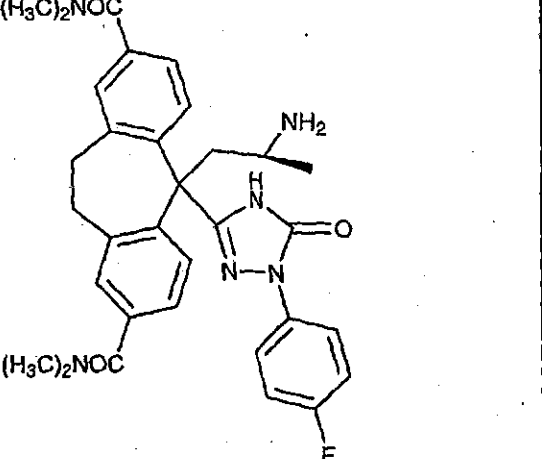
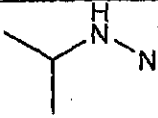
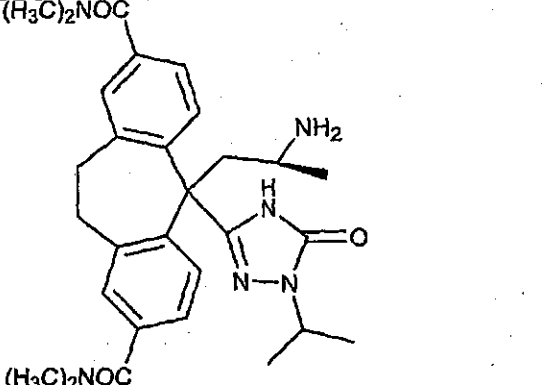
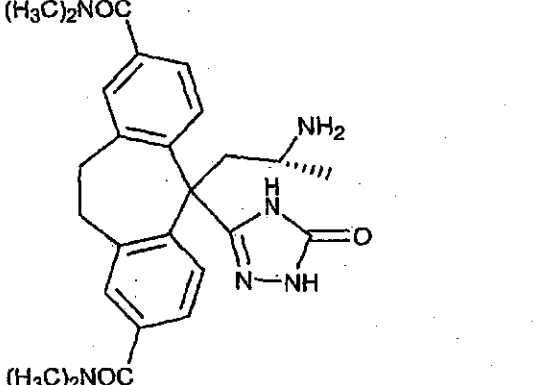
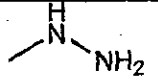
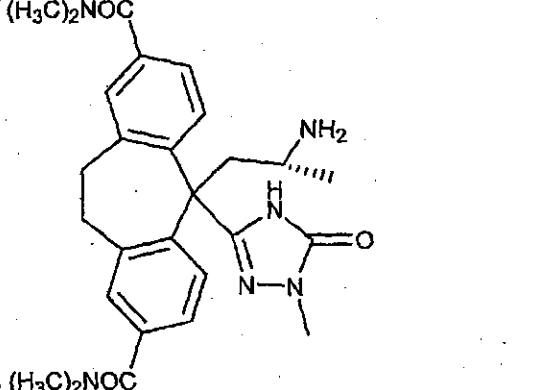


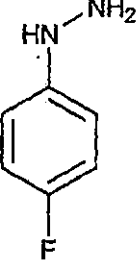
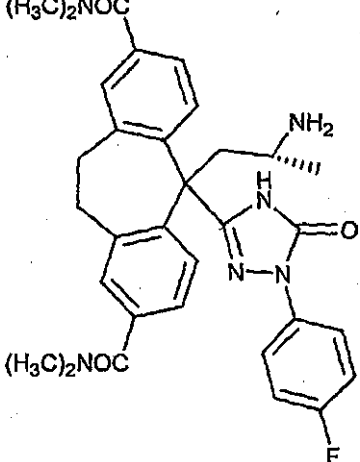
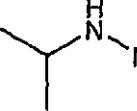
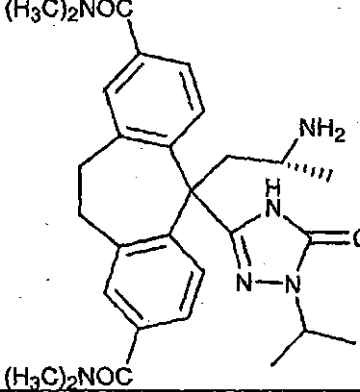
514	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
515	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
516	61	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
517	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

518	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
519	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
520	65	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
521	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

522	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
523	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
524	300	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
525	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

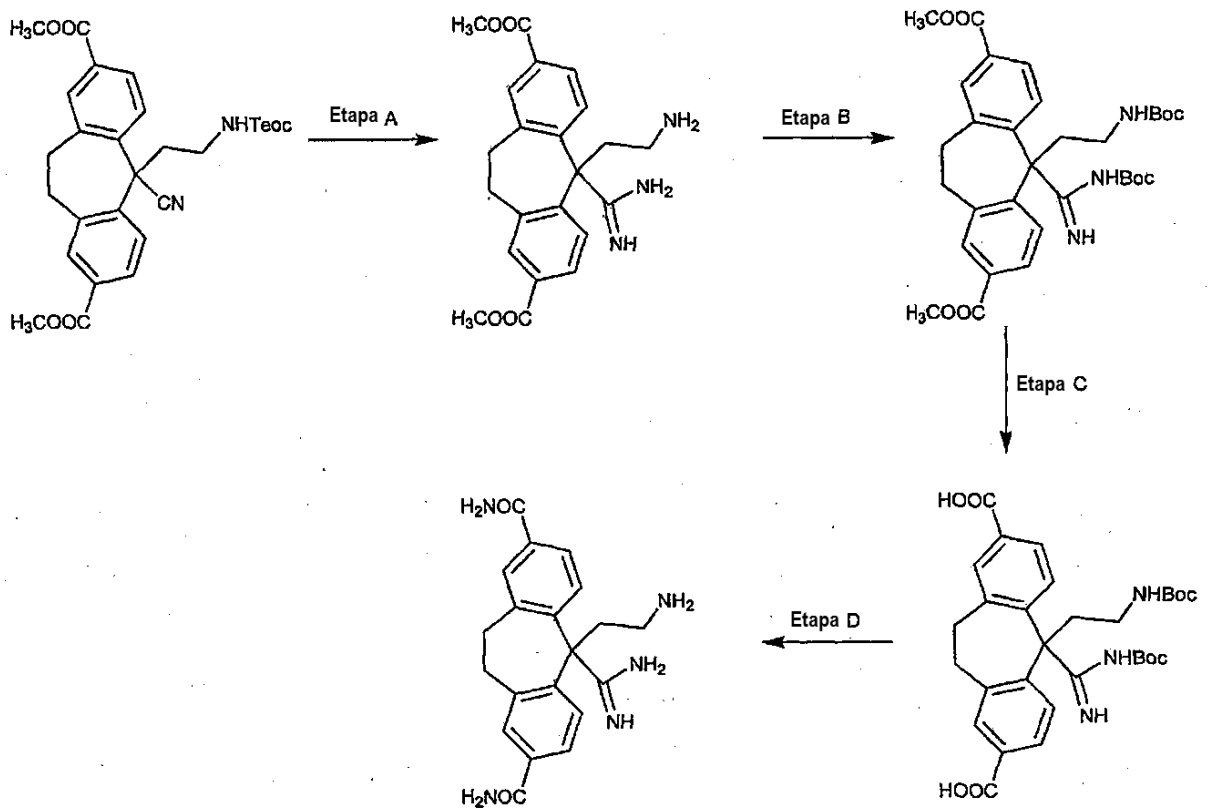
526	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
527	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
528	61	$\text{N}_2\text{H}_4$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
529	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

530	61	 <chem>Nc1ccc(cc1)NN</chem>	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
531	61	 <chem>CC(C)NN</chem>	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
532	65	$\text{N}_2\text{H}_4$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
533	65	 <chem>CNN</chem>	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

534	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
535	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

Los números de ejemplo 536-599 se excluyeron a propósito.

Ejemplo preparativo 600



## Etapa A

Si se trata el compuesto intermedio del ejemplo preparativo 300 etapa A con HCl gaseoso seco en EtOH/CHCl<sub>3</sub> a 0°C y se deja durante 10 días, después de eliminación de los disolventes, se obtiene el hidrocloreto del imidato. Si se trata el hidrocloreto del imidato con NH<sub>3</sub> en EtOH seco y se calienta a reflujo durante 3 h, después de filtración y evaporación del filtrado seguido de recristalización, se obtiene el compuesto del título.

5

## Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior con Boc<sub>2</sub>O de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 49 etapa J pero sin el tratamiento con ácido, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa C

10 Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior de acuerdo con el ejemplo preparativo 61 etapa C, se obtiene el compuesto del título.

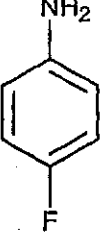
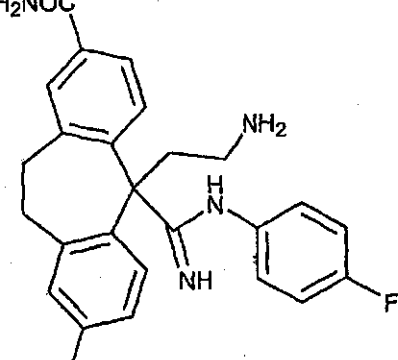
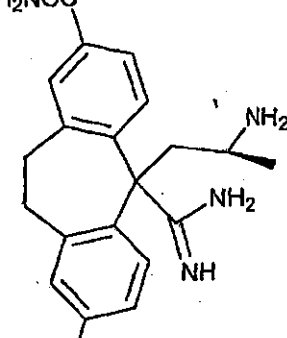
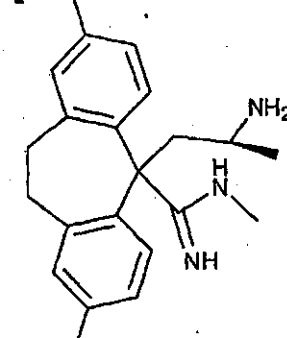
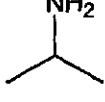
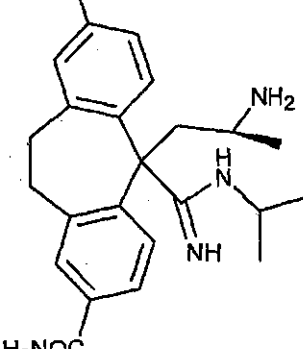
## Etapa D

Si se trata el compuesto del título de la etapa C anterior de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo preparativo 70, se obtiene el compuesto del título.

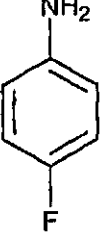
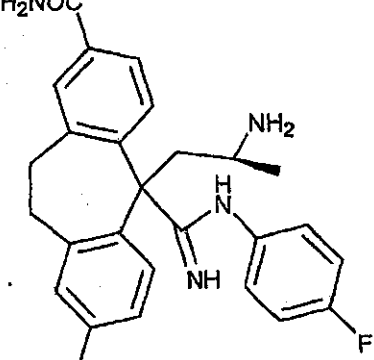
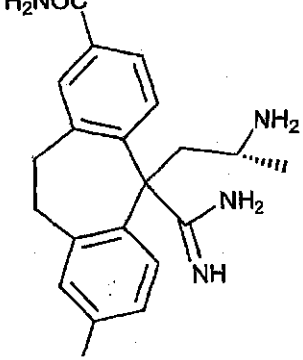
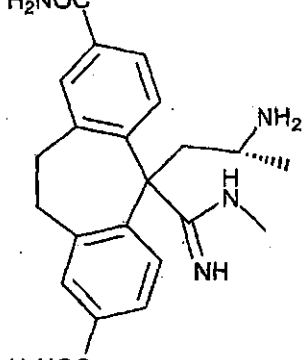
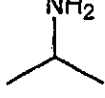
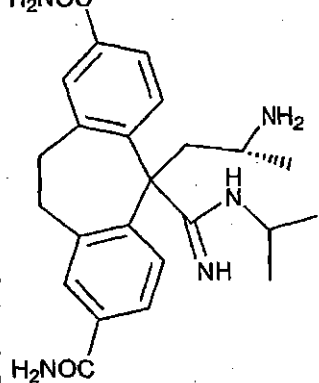
15 Ejemplo preparativo 601-635

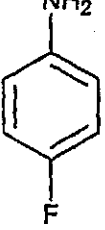
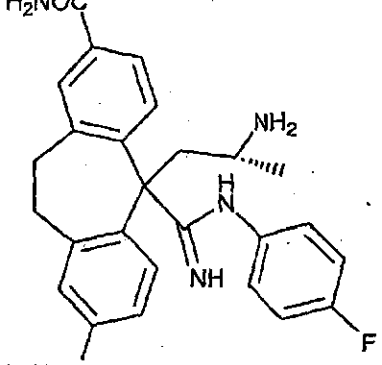
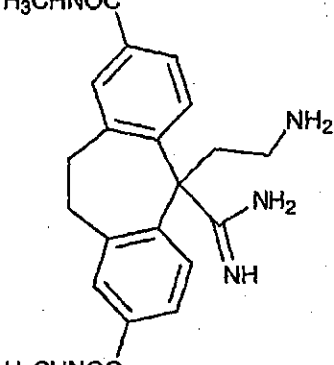
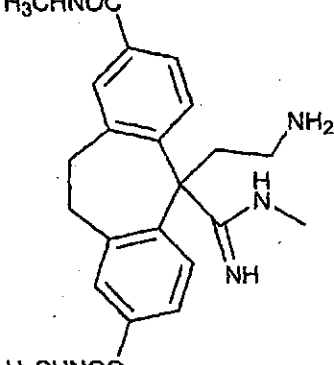
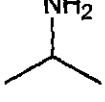
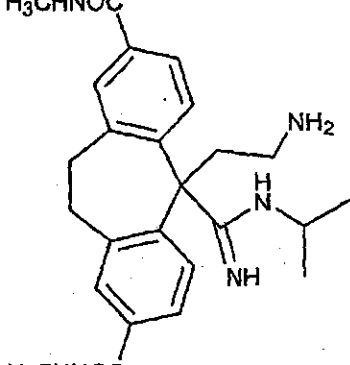
Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 600, excepto que se usan las aminas y el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

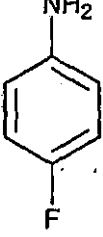
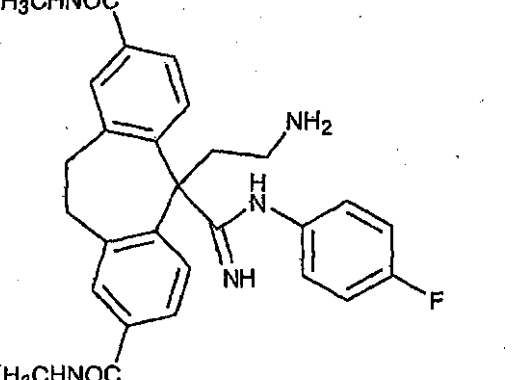
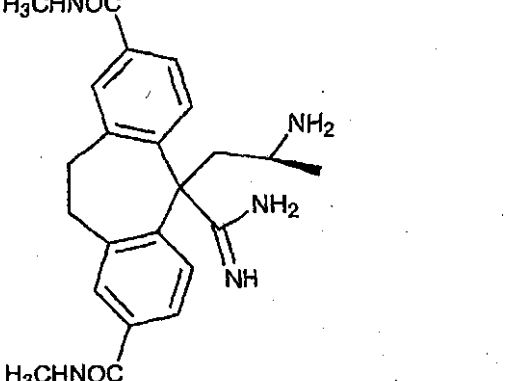
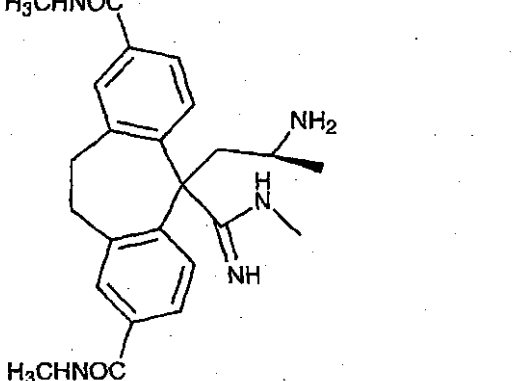
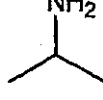
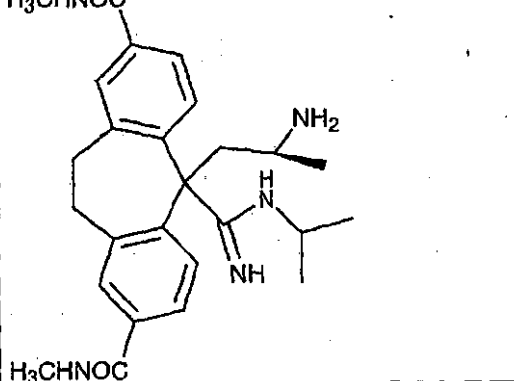
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Amina Etapa A	Amina Etapa B	Producto
601	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	
602	300		NH <sub>3</sub>	


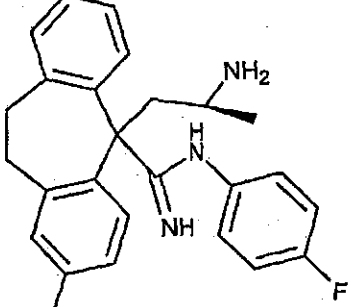
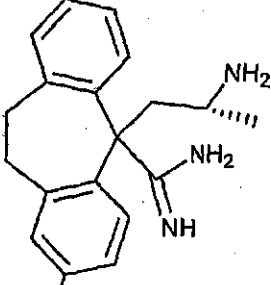
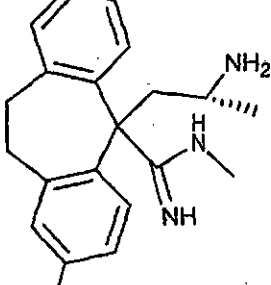
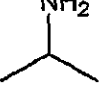
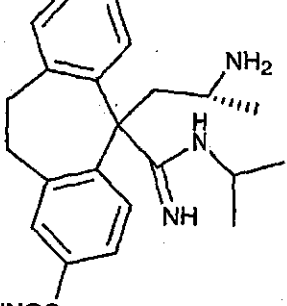
603	300		NH <sub>3</sub>	
604	61	NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	
605	61	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	
606	61		NH <sub>3</sub>	

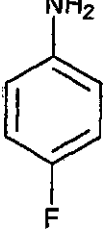
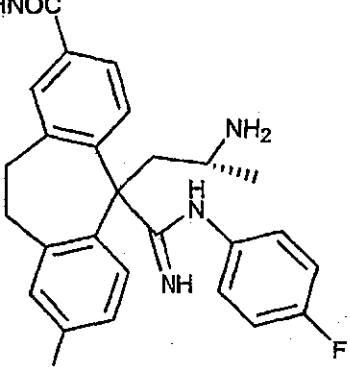
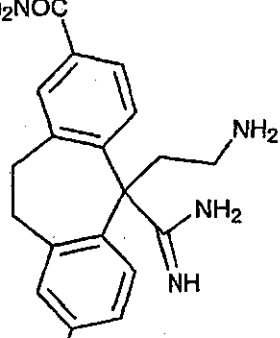
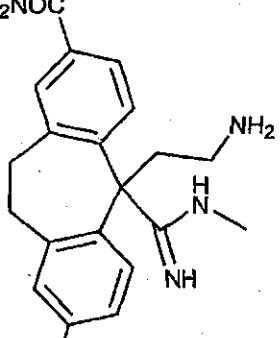
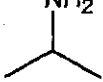
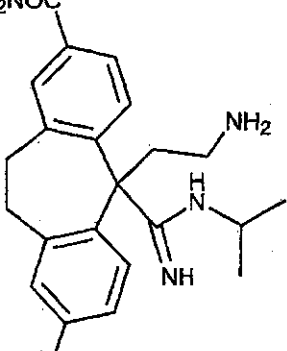


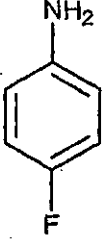
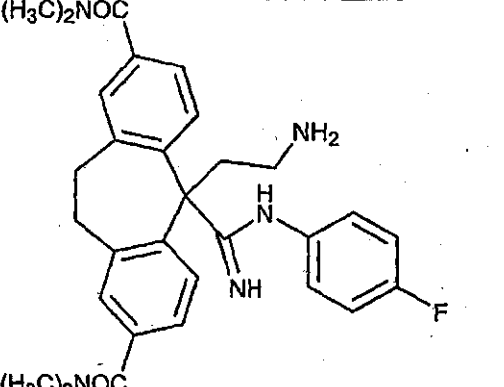
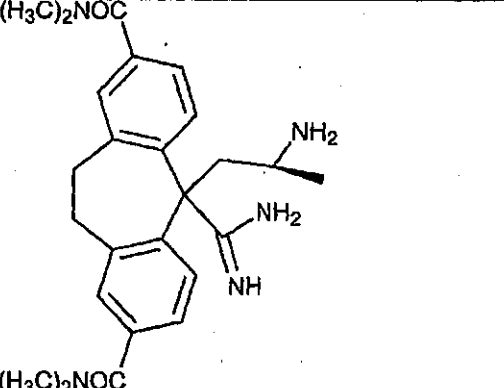
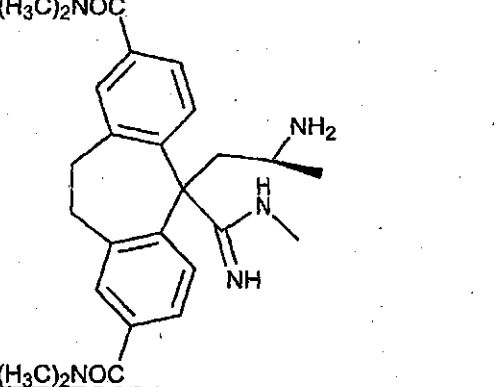
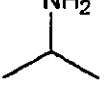
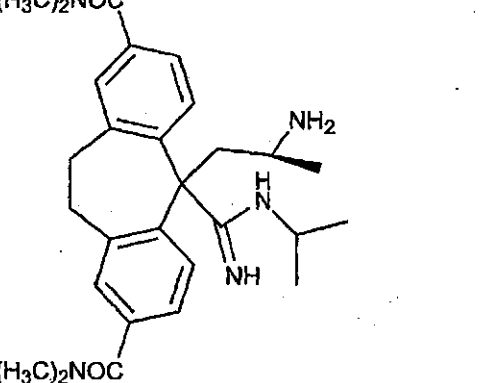
607	61		NH <sub>3</sub>	
608	65	NH <sub>3</sub>	NH <sub>3</sub>	
609	65	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	NH <sub>3</sub>	
610	65		NH <sub>3</sub>	

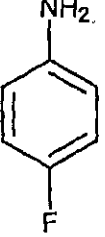
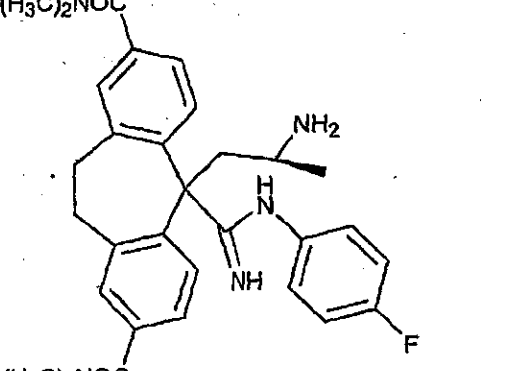
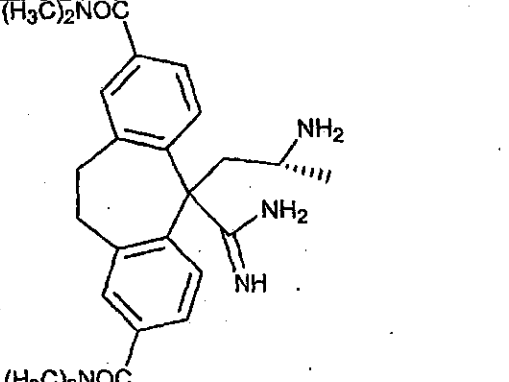
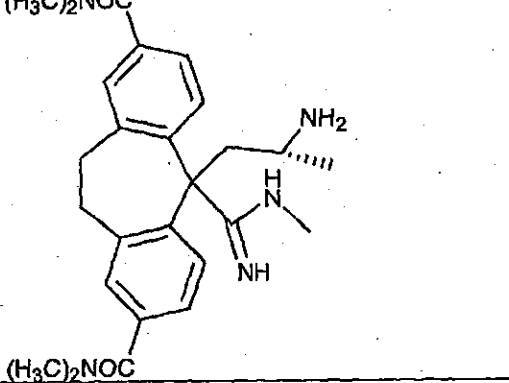
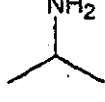
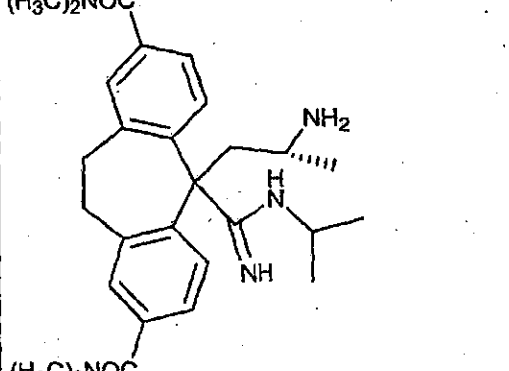
611	65		NH <sub>3</sub>	
612	300	NH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
613	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
614	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

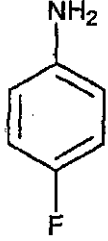
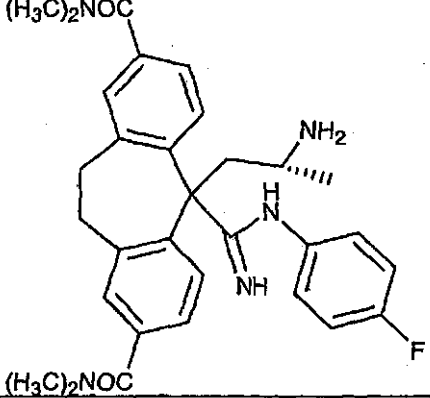
615	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
616	61	NH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
617	61	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
618	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

619	61	$\text{NH}_2$ 	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{H}_3\text{CHNOC}$ 
620	65	$\text{NH}_3$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{H}_3\text{CHNOC}$ $\text{H}_3\text{CHNOC}$ 
621	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{H}_3\text{CHNOC}$ $\text{H}_3\text{CHNOC}$ 
622	65	$\text{NH}_2$ 	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$\text{H}_3\text{CHNOC}$ $\text{H}_3\text{CHNOC}$ 

623	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
624	300	NH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
625	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
626	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

627	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
628	61	$\text{NH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
629	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
630	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

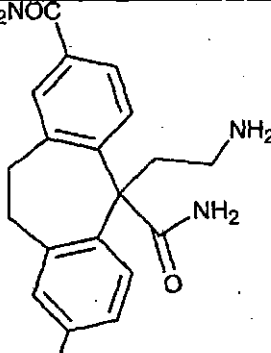
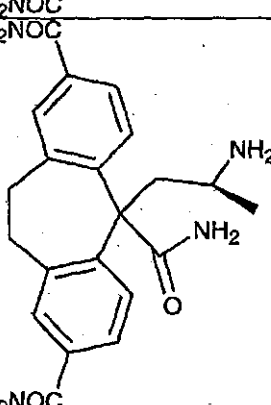
631	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
632	65	$\text{NH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
633	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
634	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

635	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
-----	----	---	------------------------------------	--

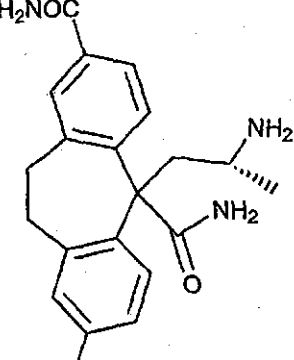
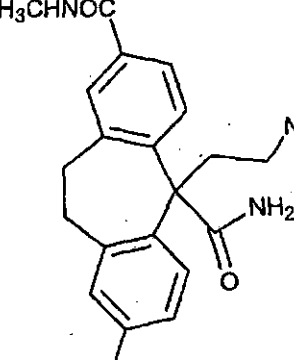
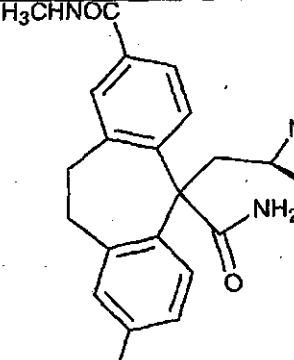
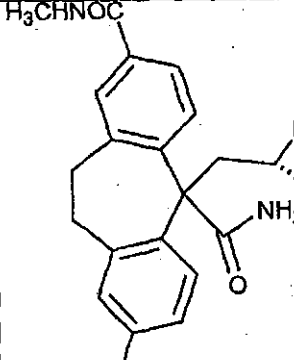
Los números de ejemplo 636-679 se excluyeron a propósito.

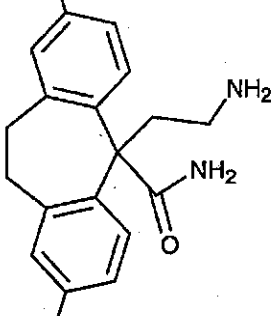
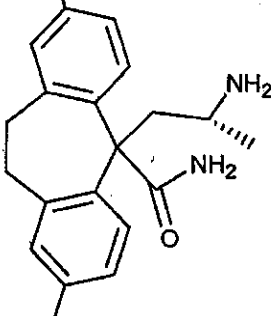
Ejemplo preparativo 680-687

- 5 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 67 y 70, excepto que se usa el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos y las aminas indicadas en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Amina	Producto
680	300	NH <sub>3</sub>	
681	61	NH <sub>3</sub>	

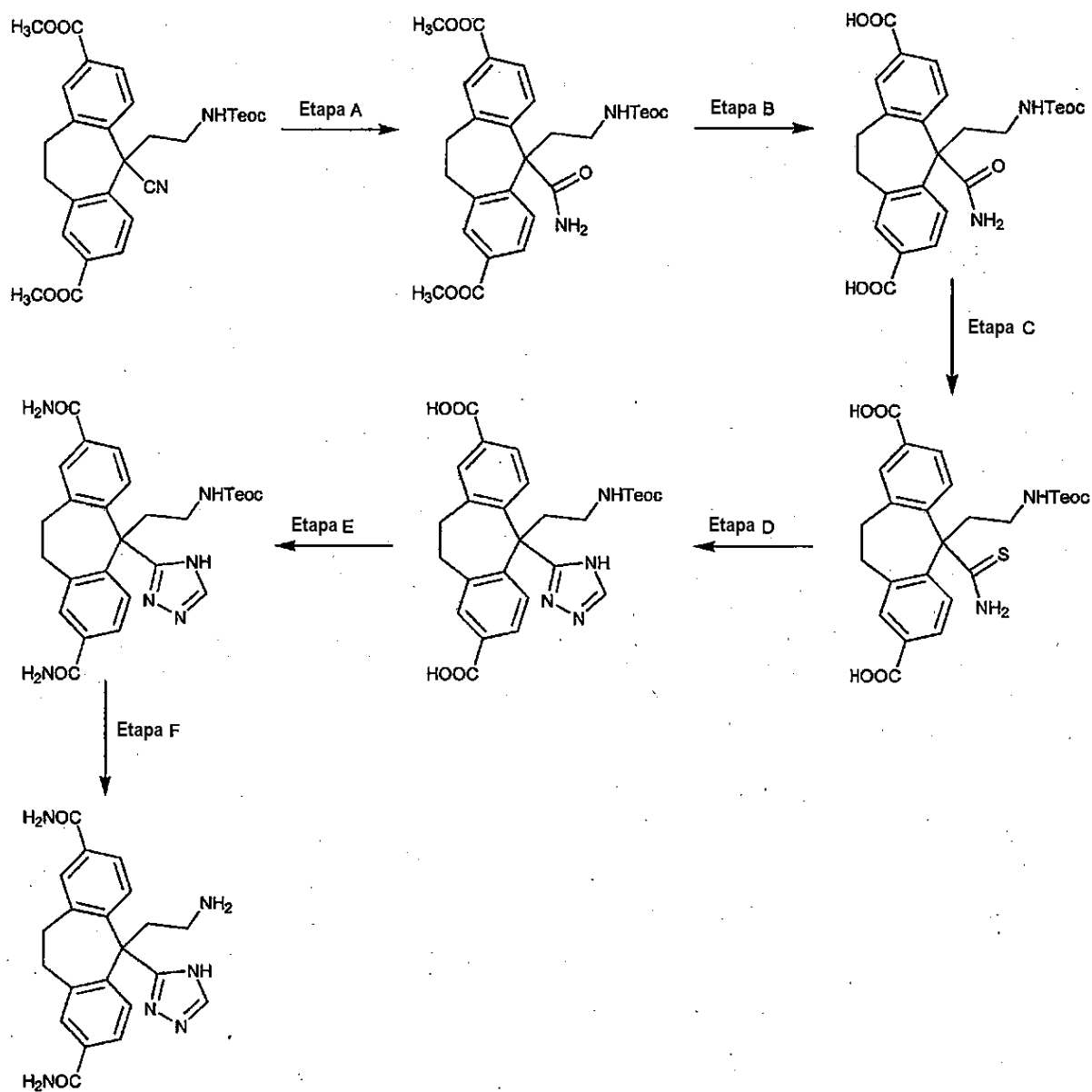


682	65	NH <sub>3</sub>	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide (8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide) with a benzamide side chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a nitro group (-NO<sub>2</sub>) attached to the benzene ring.</p>
683	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide (8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide) with a benzamide side chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a methylamino group (-NHCH<sub>3</sub>) attached to the benzene ring.</p>
684	61	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide (8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide) with a benzamide side chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a methylamino group (-NHCH<sub>3</sub>) attached to the benzene ring.</p>
685	65	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	 <p>Chemical structure of a bicyclic amide (8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide) with a benzamide side chain (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) and a methylamino group (-NHCH<sub>3</sub>) attached to the benzene ring.</p>

686	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ 
687	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$ $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$  $(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}$

Los números de ejemplo 688-699 se excluyeron a propósito.

## Ejemplo preparativo 700



## Etapa A

- 5 Si se trata el compuesto del ejemplo preparativo 300 etapa A con hidrocloreuro de hidroxilamina y base de acuerdo con el ejemplo preparativo 67 etapa A, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior de acuerdo con el ejemplo preparativo 67 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa C

- 10 Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior con reactivo de Lawesson en tolueno y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h, después de cromatografía en columna se obtiene el compuesto del título.

## Etapa D

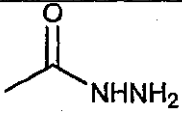
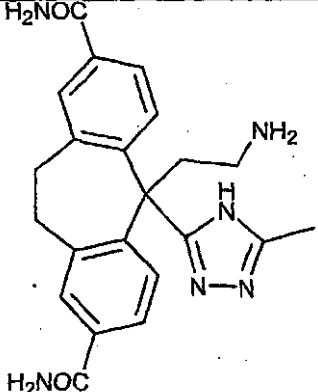
Si se trata el compuesto del título de la etapa C anterior con hidrazida de ácido fórmico (Síntesis de Pellizzari), se obtiene el compuesto del título.

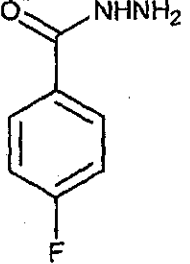
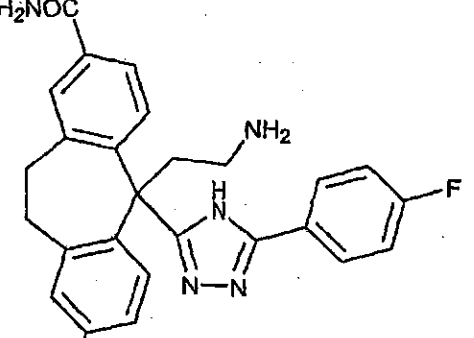
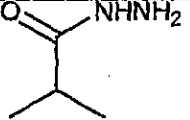
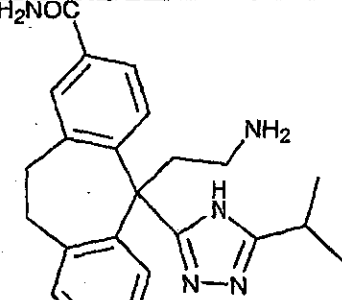
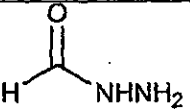
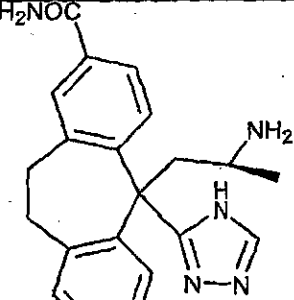
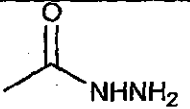
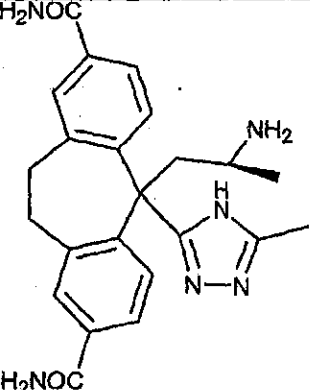
## Etapa E

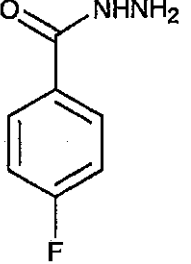
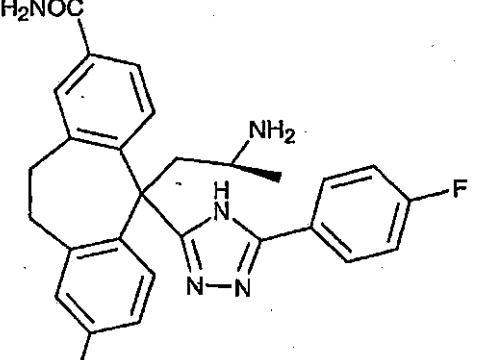
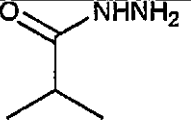
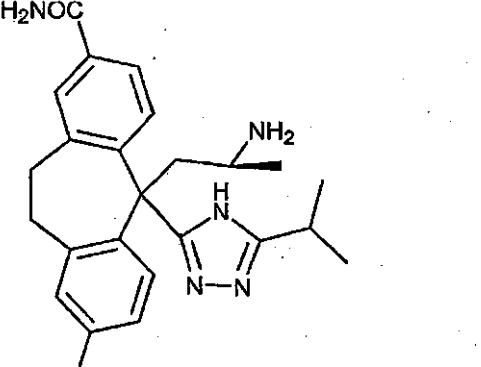
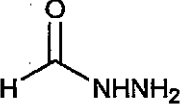
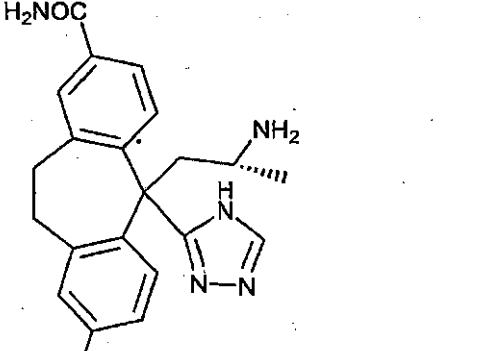
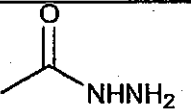
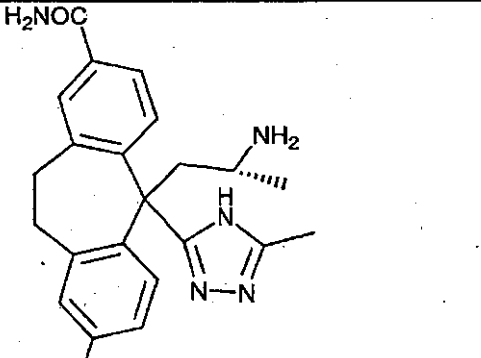
Si se trata el compuesto del título de la etapa D anterior de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo preparativo 70, se obtiene el compuesto del título.

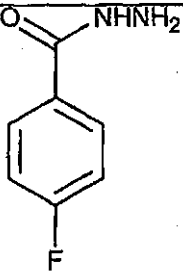
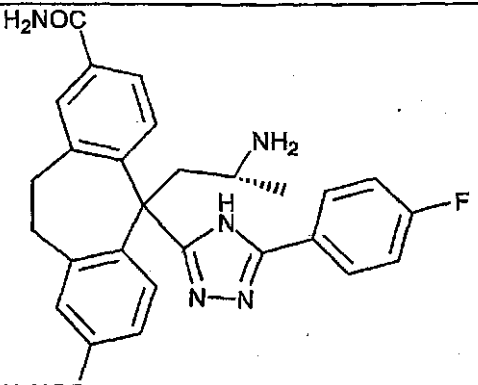
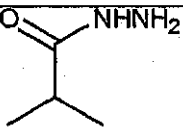
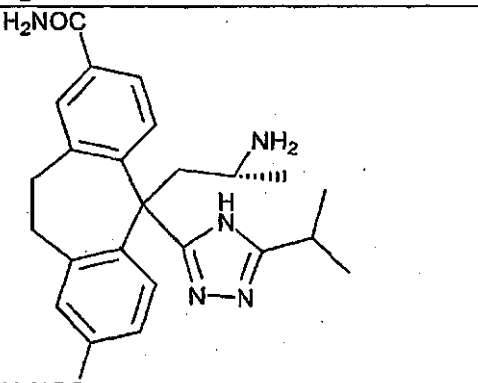
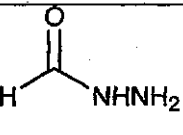
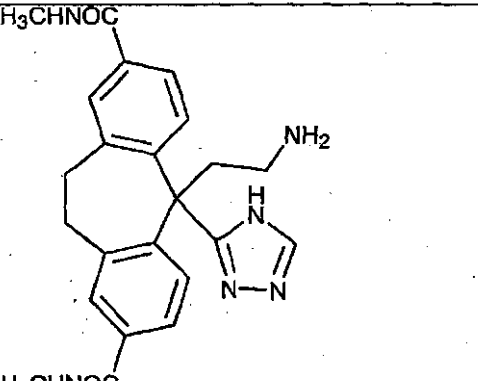
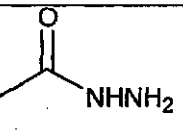
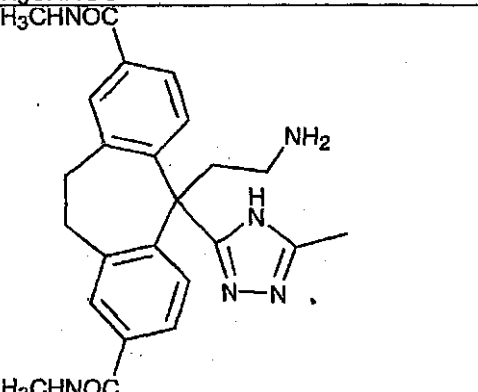
## Ejemplo preparativo 701-735

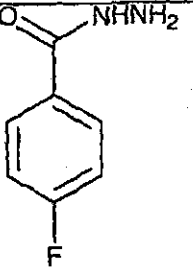
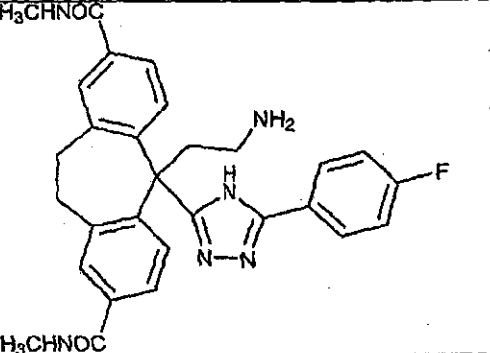
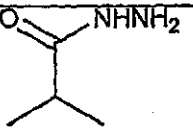
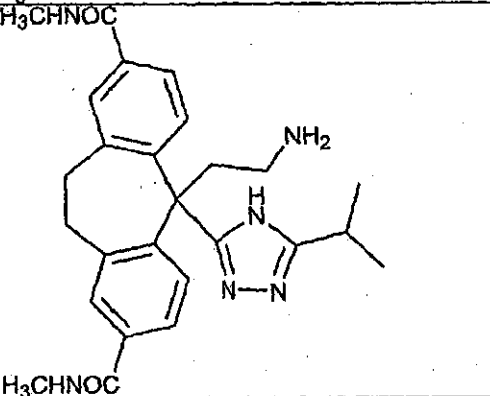
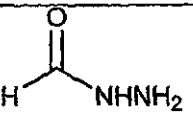
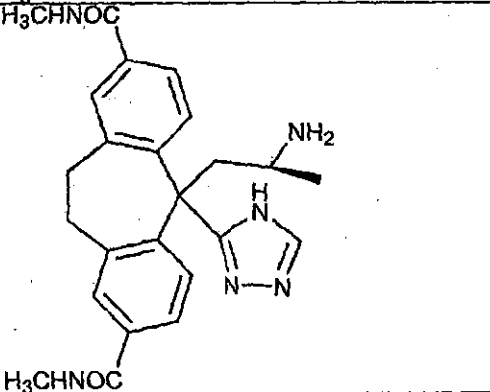
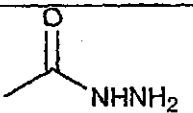
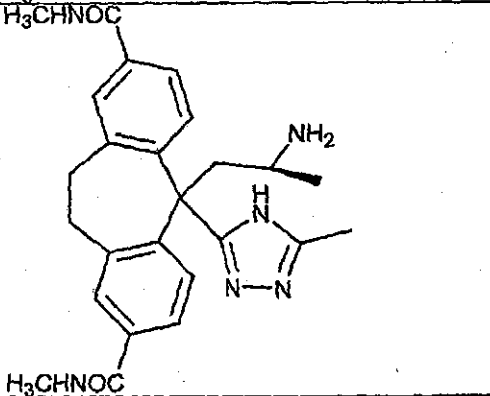
- 5 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 700, excepto que se usan el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos, hidrazidas de ácido y aminas indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Hidrazida de ácido	Amina	Producto
701	300		NH <sub>3</sub>	

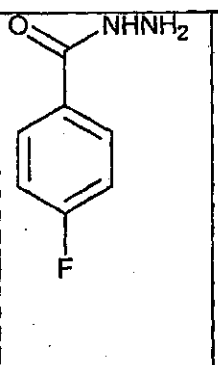
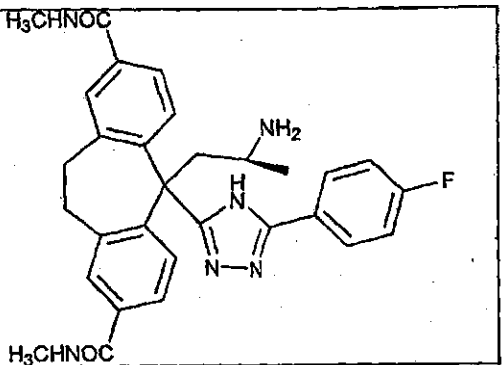
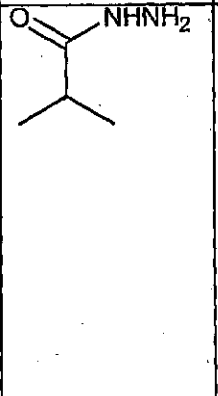
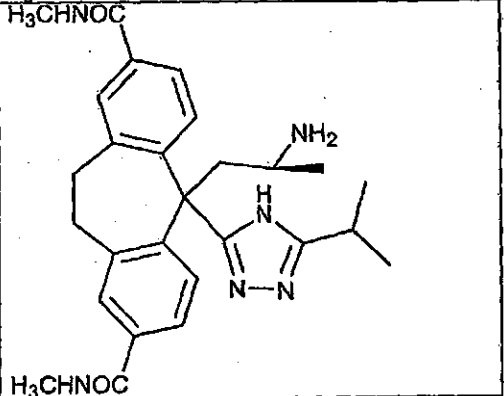
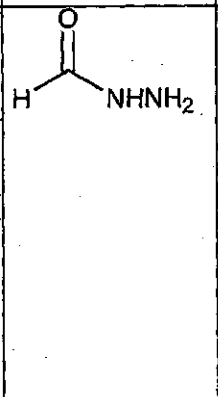
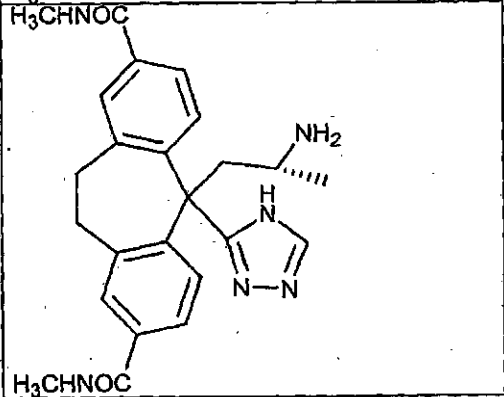
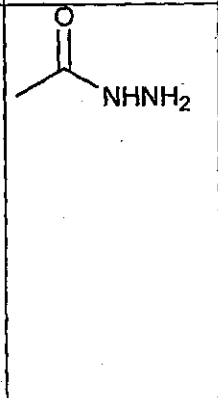
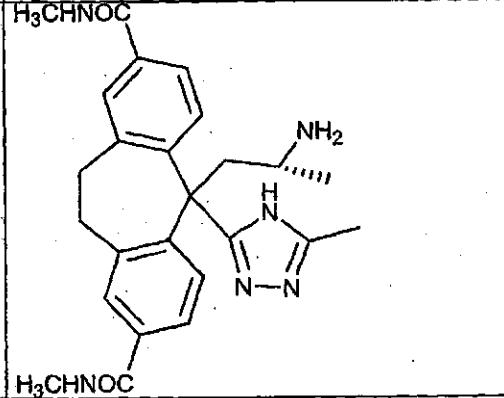
702	300		NH <sub>3</sub>	
703	300		NH <sub>3</sub>	
704	61		NH <sub>3</sub>	
705	61		NH <sub>3</sub>	

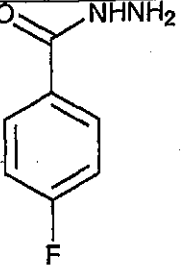
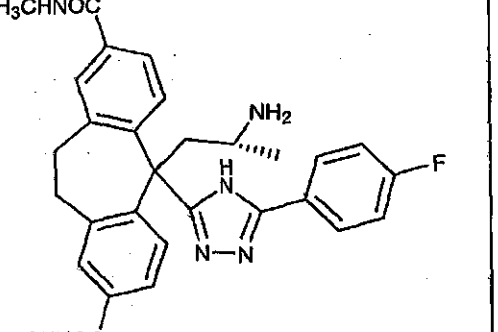
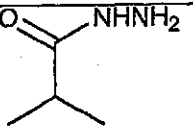
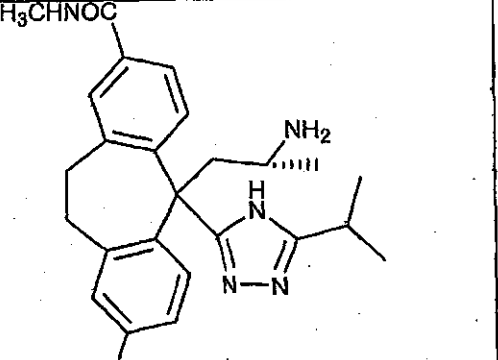
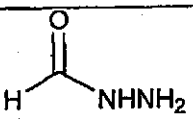
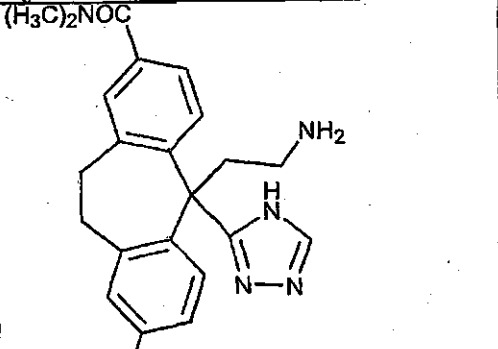
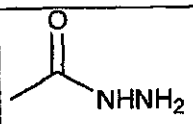
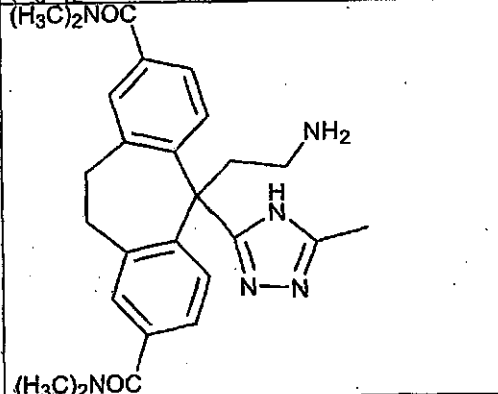
706	61		NH <sub>3</sub>	
707	61		NH <sub>3</sub>	
708	65		NH <sub>3</sub>	
709	65		NH <sub>3</sub>	

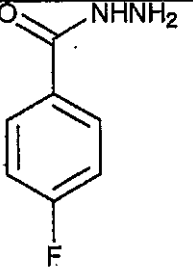
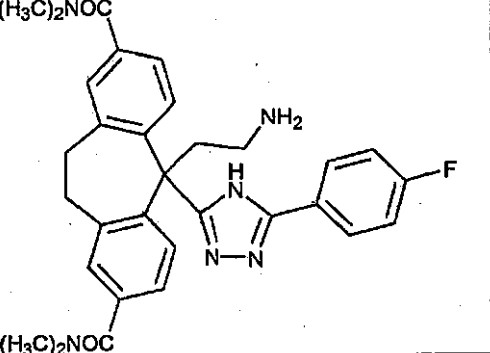
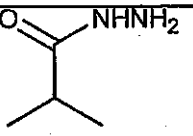
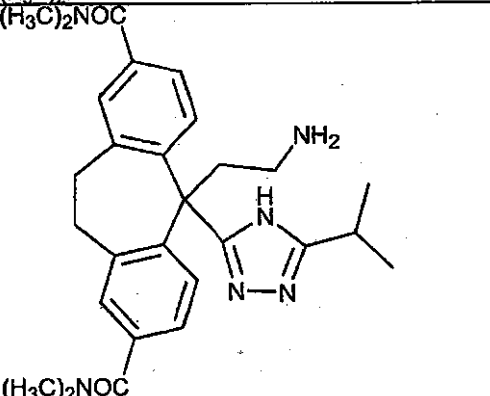
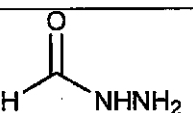
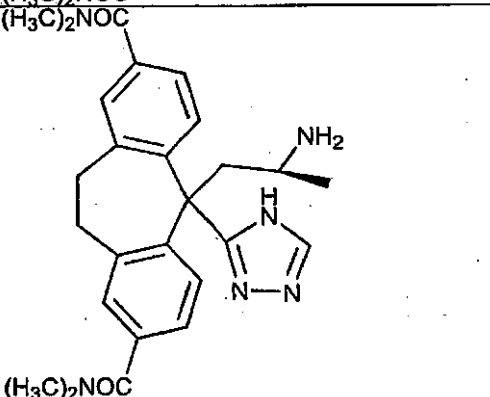
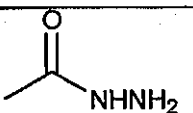
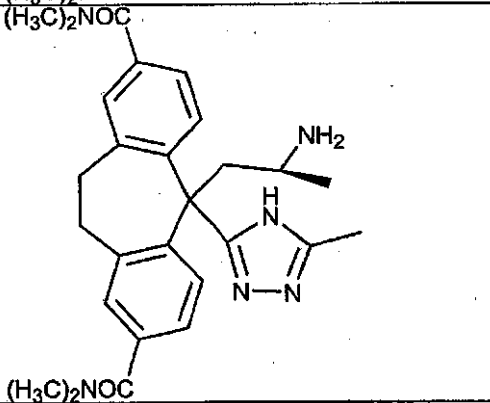
710	65		NH <sub>3</sub>	
711	65		NH <sub>3</sub>	
712	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
713	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

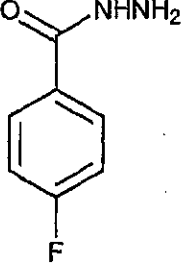
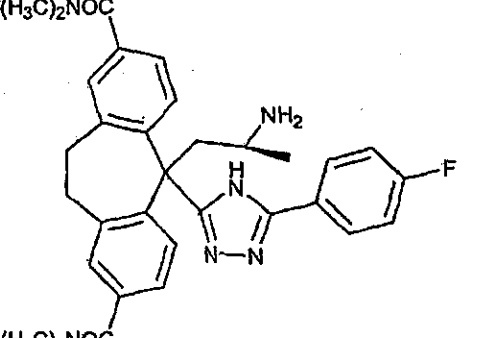
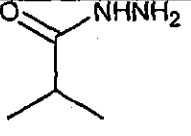
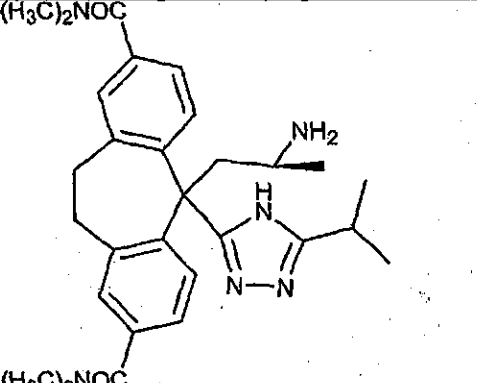
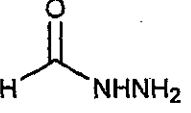
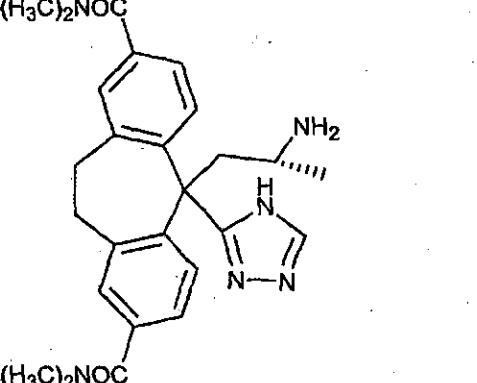
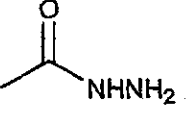
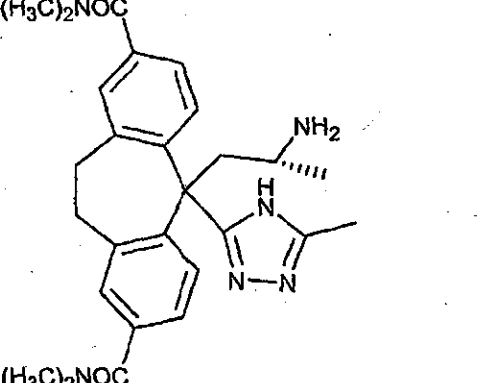
714	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
715	300		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
716	61		CH <sub>3</sub> NH	
717	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	



718	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
719	61		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
720	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
721	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

722	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
723	65		CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
724	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
725	300		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

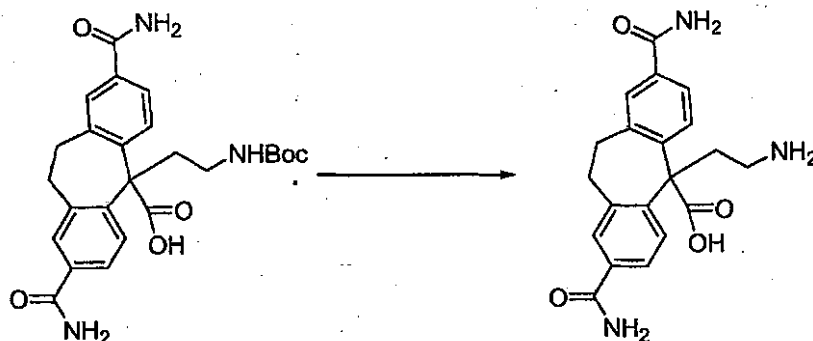
726	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
727	300		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
728	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
729	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

730	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
731	61		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
732	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
733	65		$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

734	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
735	65		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

Los números de ejemplo 736-779 se excluyeron a propósito.

Ejemplo preparativo 780

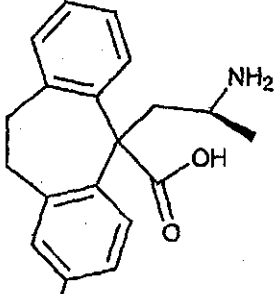
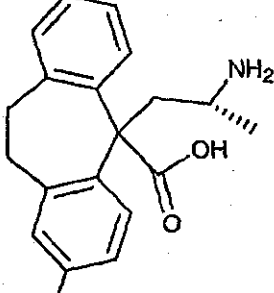
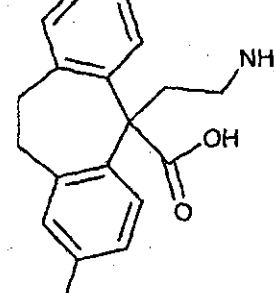
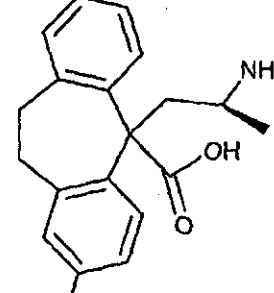


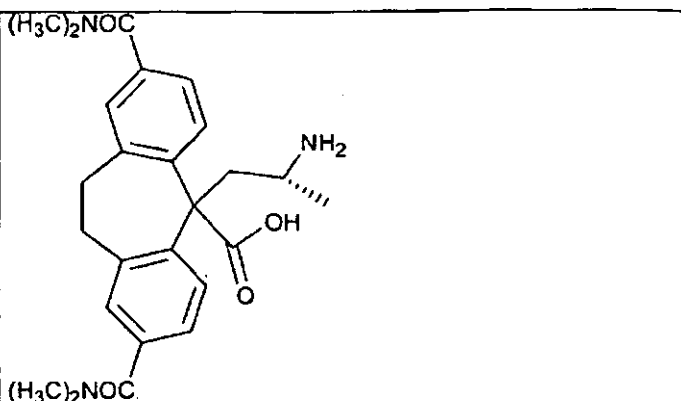
- 5 Si se trata el material de partida, que se obtuvo por tratamiento del compuesto del título del ejemplo preparativo 300 etapa A de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo preparativo 500 etapa A-C, de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo preparativo 70 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo preparativo 781-788

- 10 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 780, excepto que se usan el compuesto intermedio adecuado de los ejemplos preparativos y las aminas indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

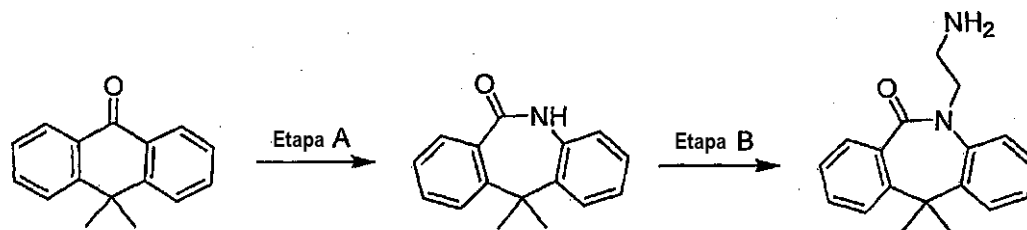
Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Amina	Producto
781	61	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p> <p>H<sub>2</sub>NOC</p>
782	65	NH <sub>3</sub>	<p>H<sub>2</sub>NOC</p> <p>H<sub>2</sub>NOC</p>
783	300	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	<p>H<sub>3</sub>CHNOC</p> <p>H<sub>3</sub>CHNOC</p>

784	61	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	<p><math>\text{H}_3\text{CHNOC}</math></p> 
785	65	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	<p><math>\text{H}_3\text{CHNOC}</math> <math>\text{H}_3\text{CHNOC}</math></p> 
786	300	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	<p><math>\text{H}_3\text{CHNOC}</math> <math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></p> 
787	61	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	<p><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math> <math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></p>  <p><math>(\text{H}_3\text{C})_2\text{NOC}</math></p>

788	65	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
-----	----	----------------------------	--

Los números de ejemplo 789-799 se excluyeron a propósito.

Ejemplo preparativo 810



5 Etapa A

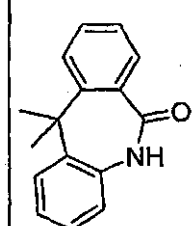
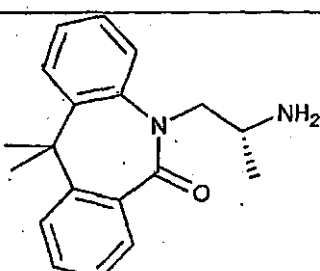
Si se trata la 10,10-dimetil-10H-antracen-9-ona disponible en el comercio y ácido sulfúrico concentrado en cloroformo en un matraz equipado con un refrigerante de reflujo con azida sódica a temperatura ambiente, seguido de calentamiento de esta mezcla a 50°C y posteriormente se vierte sobre hielo triturado seguido de neutralización con disolución acuosa concentrada de amoníaco, separación y evaporación de la fase orgánica, se obtiene el compuesto del título.

Etapa B

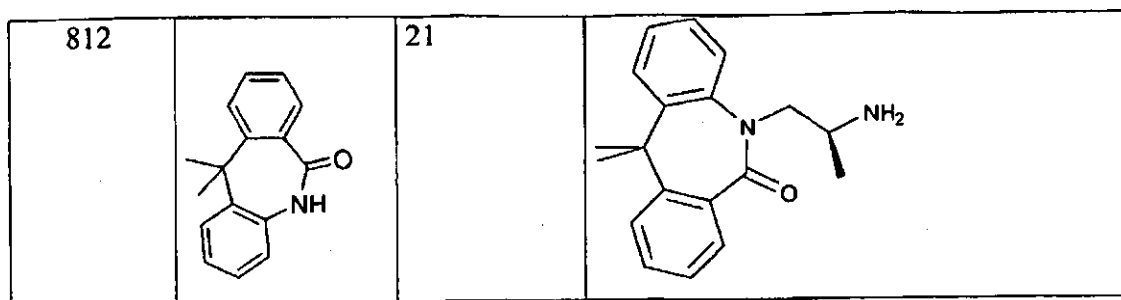
Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior con el sulfamidato del ejemplo preparativo 22 como se describe en el ejemplo preparativo 800, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo preparativo 811-812

15 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 810, excepto que se usan las azepinas y los sulfamidatos indicados en la siguiente tabla, se obtienen los productos de amina deseados.

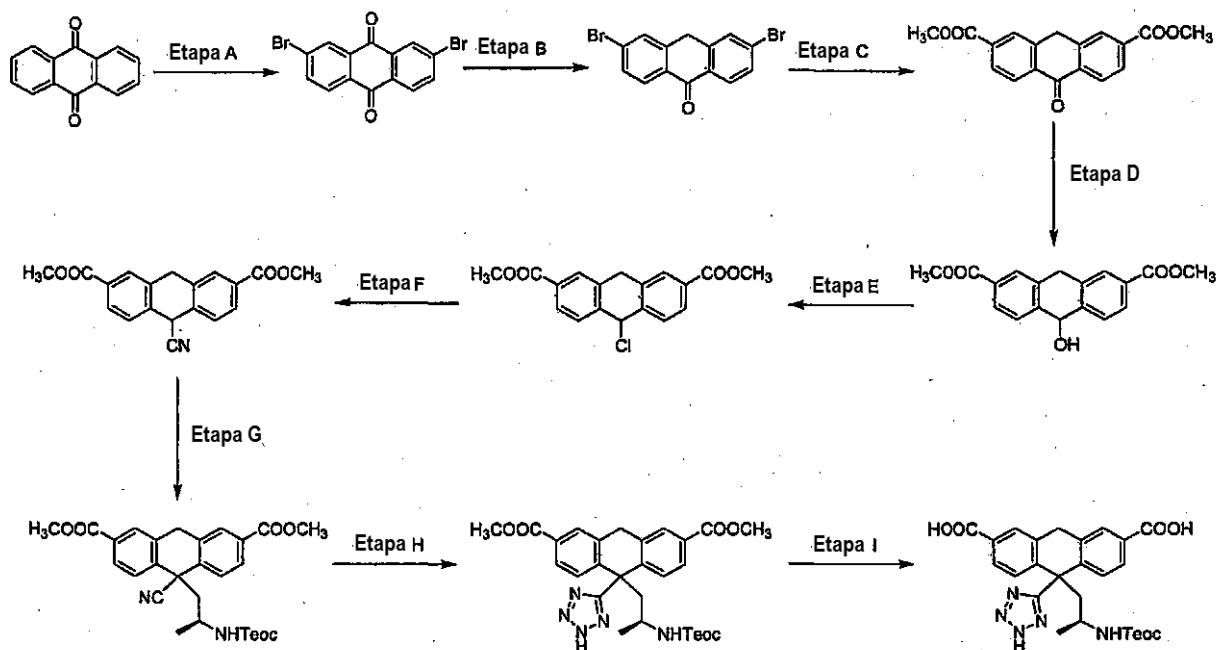
Ejemplo preparativo	Azepina	Sulfamidato	Producto
811		24	





Los ejemplos 813-829 se han excluido a propósito.

Ejemplo preparativo 1300



5 Etapa A

Si se trata antraquinona disponible en el comercio con 1,5-2 equivalentes de bromo y algo de yodo a 160°C, y después se trata la mezcla con disolución acuosa de hidróxido sódico a reflujo, se obtiene el compuesto del título después de cristalización en ácido acético glacial.

Etapa B

10 Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado caliente, se trata la disolución obtenida con Al en polvo a t.a. y se agita la mezcla a t.a. durante 3 h, se obtiene el compuesto del título, después de tratamiento acuoso y cromatografía en gel de sílice.

Etapa C

15 Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa D, etapa E y etapa F, se obtiene el compuesto del título.

Etapa D

Si se trata el compuesto del título de la etapa C anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa G, se obtiene el compuesto del título.

Etapa E

20 Si se trata el compuesto del título de la etapa D anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa H, se obtiene el compuesto del título.

Etapa F

Si se trata el compuesto del título de la etapa E anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa I, se obtiene el compuesto del título.

Etapa G

- 5 Si se trata el compuesto del título de la etapa F anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa A, se obtiene el compuesto del título.

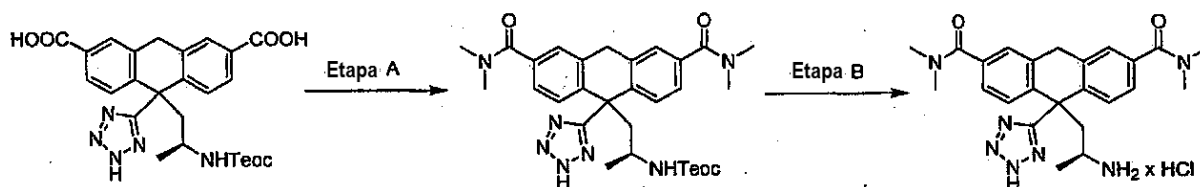
Etapa H

Si se trata el compuesto del título de la etapa G anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

- 10 Etapa I

Si se trata el compuesto del título de la etapa H anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa C, se obtiene el compuesto del título

Ejemplo preparativo 1301



- 15 Etapa A

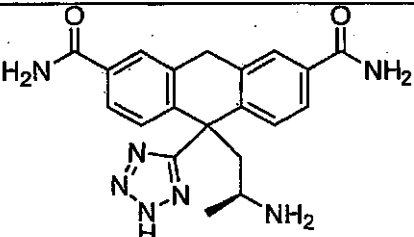
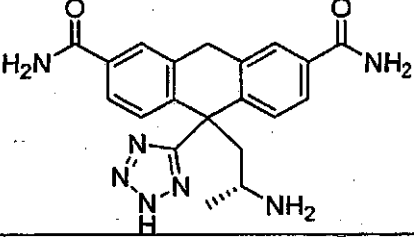
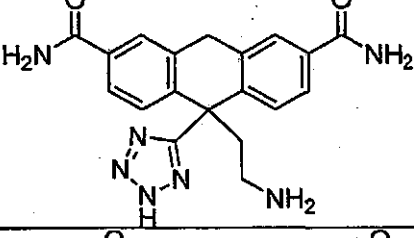
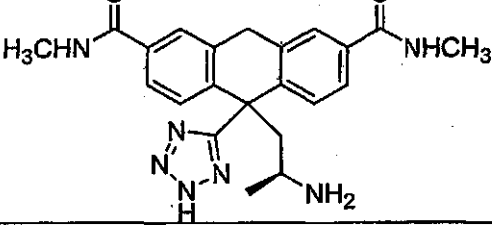
Si se trata el compuesto del título del ejemplo preparativo 1300 como se describe en el ejemplo preparativo 71 etapa A se obtiene el compuesto del título.

Etapa B

- 20 Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior como se describe en el ejemplo preparativo 71 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

Ejemplo preparativo 1302-1309

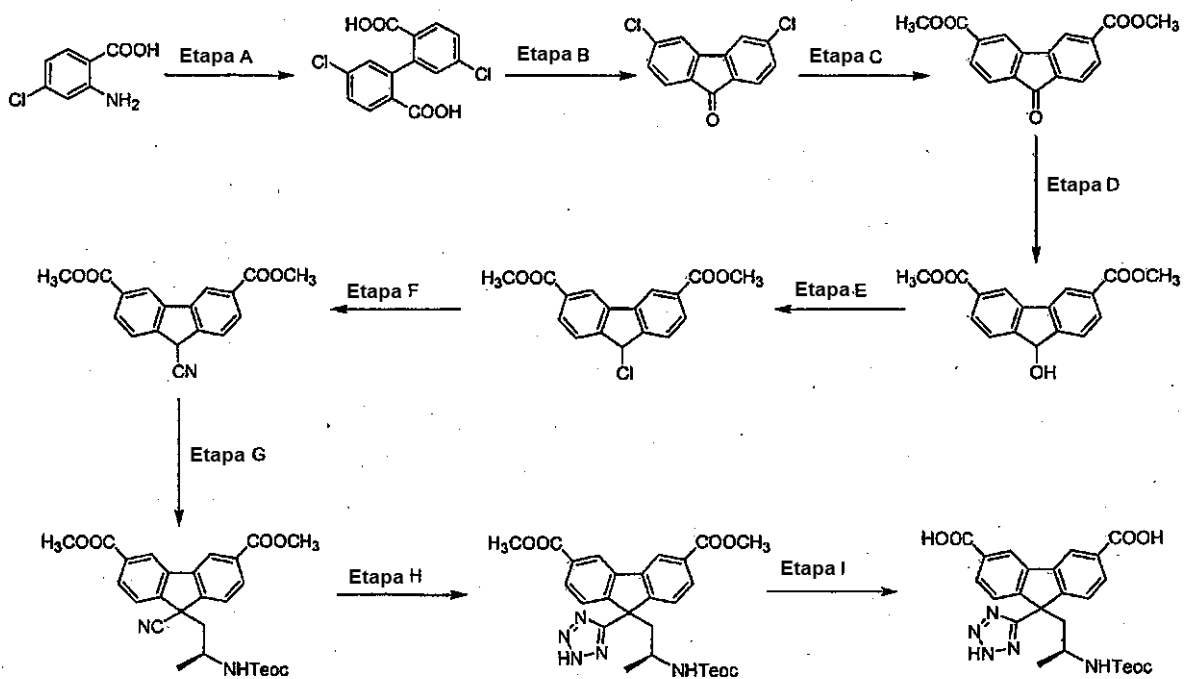
Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 1300, excepto que se usan los sulfamidatos en la etapa G, y el producto obtenido se trata de acuerdo con el ejemplo preparativo 1301 con la amina indicada en la siguiente tabla, se obtiene el compuesto del título deseado como la sal de HCl.

Ejemplo preparativo	Sulfamidato	Amina	Compuesto del título
1302	21	NH <sub>3</sub>	
1303	24	NH <sub>3</sub>	
1304	22	NH <sub>3</sub>	
1305	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

1306	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1307	22	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1308	24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
1309	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

Los ejemplos 1310-1349 se han excluido a propósito.

Ejemplo preparativo 1350



## Etapa A

5 Si se trata una disolución de ácido 4-cloroantranílico disponible en el comercio en agua y ácido clorhídrico concentrado a 0°C, con una disolución de nitrato sódico en agua a lo largo de 45 min y se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, se obtiene la disolución de la sal de diazonio después de filtración. Si se trata una disolución de hidroxilamina disponible en el comercio en agua a 10°C con una disolución acuosa de hidróxido sódico y se vierte con cuidado la mezcla en una disolución acuosa de sulfato de cobre (II) hidratado y disolución de amoniaco concentrado, se obtiene una disolución azul después de filtración. Si se añade con cuidado la disolución de la sal de diazonio anterior a la disolución azul a lo largo de un periodo de 1 h, y después se calienta la mezcla a reflujo, seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado, se obtiene un precipitado después de 3 h. Si se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua y se disuelve en una disolución de bicarbonato sódico, se obtiene una disolución transparente después de tratamiento con carbón y filtración. Si se añade un exceso de ácido clorhídrico acuoso 6 M y se recoge el precipitado, se obtiene el compuesto del título después de cristalización en EtOH.

## Etapa B

15 Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior a 400°C durante 25 min y después se sublima la mezcla a 250°C a una presión de 2 mm, se obtiene el compuesto del título después de cristalización en benceno.

## Etapa C

Si se trata el compuesto del título de la etapa B anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa D, etapa E y etapa F, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa D

20 Si se trata el compuesto del título de la etapa C anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa G, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa E

25 Si se trata el compuesto del título de la etapa D anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa H, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa F

Si se trata el compuesto del título de la etapa E anterior como se describe en el ejemplo preparativo 59 etapa I, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa G

30 Si se trata el compuesto del título de la etapa F anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa A, se obtiene el compuesto del título.

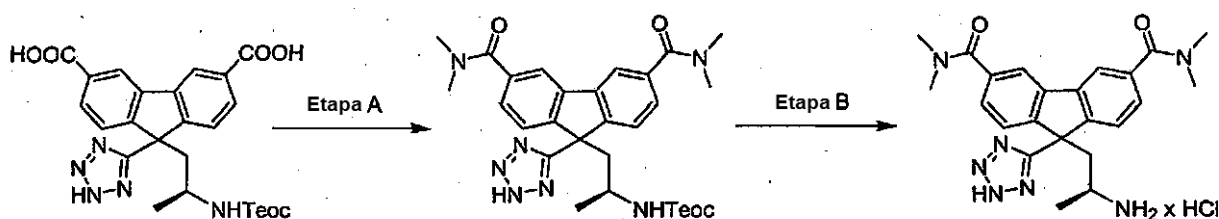
## Etapa H

Si se trata el compuesto del título de la etapa G anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa I

35 Si se trata el compuesto del título de la etapa H anterior como se describe en el ejemplo preparativo 61 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

## Ejemplo preparativo 1351



## Etapa A

40 Si se trata el compuesto del título del ejemplo preparativo 1350 como se describe en el ejemplo preparativo 71 etapa

A se obtiene el compuesto del título.

Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior como se describe en el ejemplo preparativo 71 etapa B, se obtiene el compuesto del título.

5 Ejemplo preparativo 1352-1359

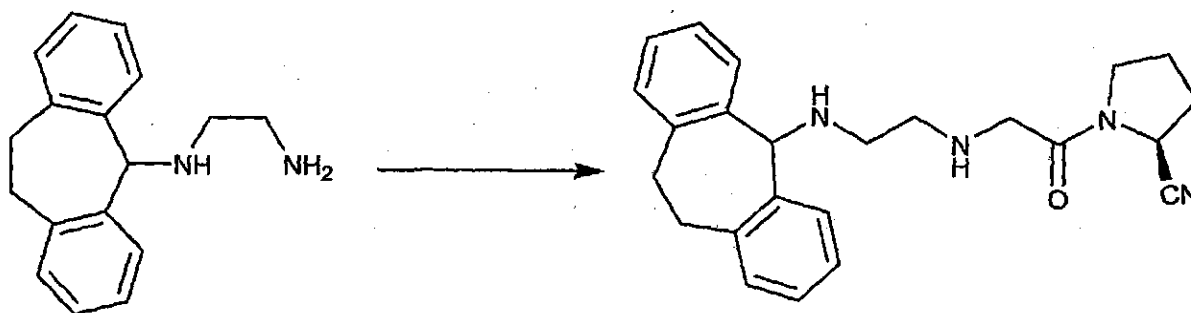
Si se sigue un procedimiento similar al descrito en el ejemplo preparativo 1350, excepto que se usan los sulfamidatos en la etapa G, y se trata el producto obtenido de acuerdo con el ejemplo preparativo 1351 con la amina indicada en la siguiente tabla, se obtiene el compuesto del título deseado en forma de la sal de HCl.

Ejemplo preparativo	Sulfamidato	Amina	Compuesto del título
1352	21	NH <sub>3</sub>	
1353	24	NH <sub>3</sub>	
1354	22	NH <sub>3</sub>	
1355	21	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1356	24	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
1357	22	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

1358	24	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	
1359	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	

Los ejemplos 1360-1399 se han excluido a propósito.

Ejemplo 1



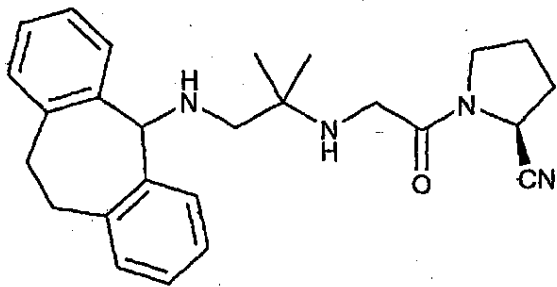
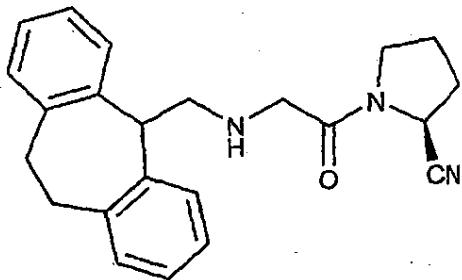
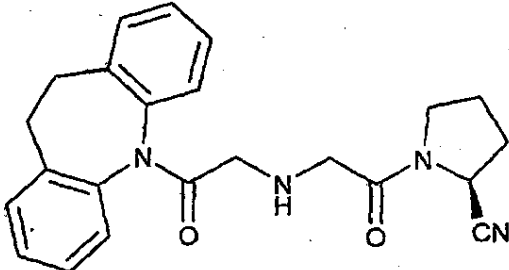
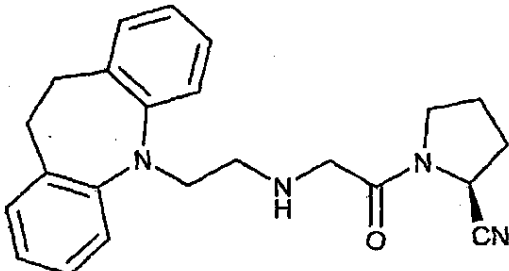
- 5 El compuesto del título del ejemplo preparativo 5 (378 mg) y 419 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> se suspendieron en 3 ml THF y se enfriaron a 0°C. Se añadió lentamente una disolución del ejemplo preparativo 1 (109 mg) en 1 ml de THF y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc y 10 ml de H<sub>2</sub>O, las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 4:1) para dar el compuesto del título (66 mg; 39 %; MH<sup>+</sup> = 389).

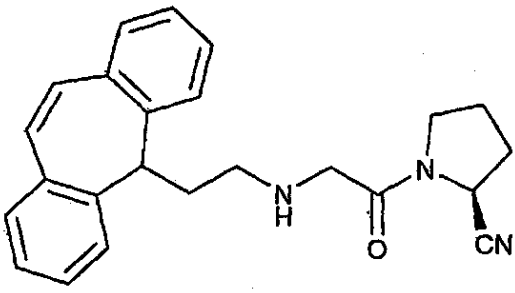
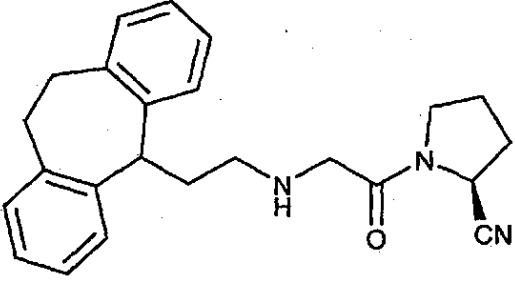
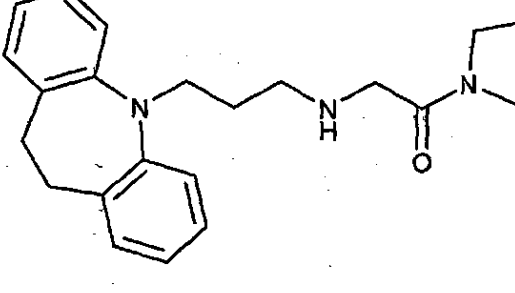
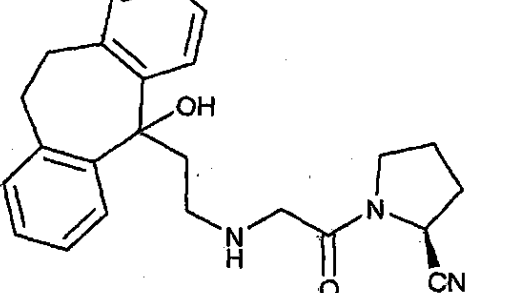
10 Ejemplo 2-14

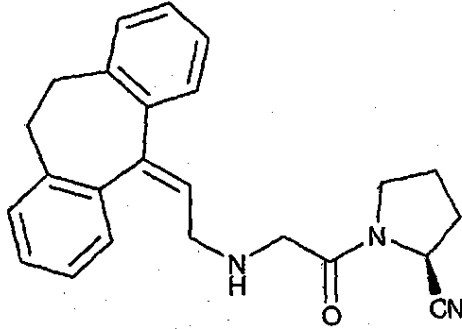
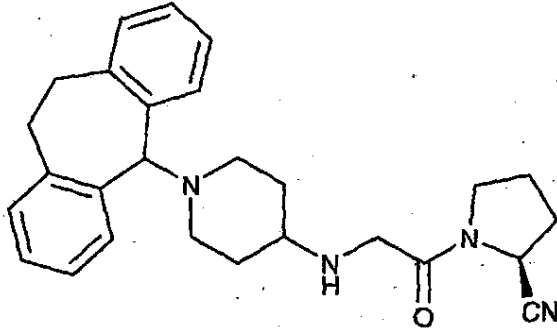
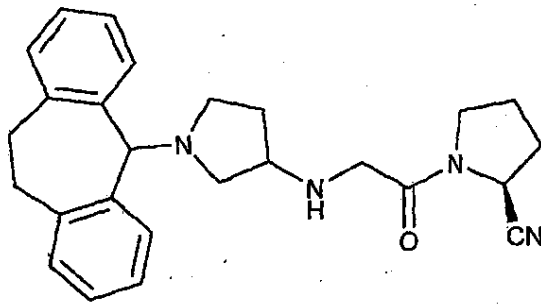
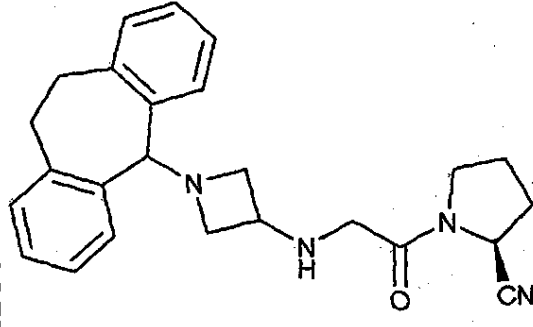
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, excepto que se usan los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Compuesto del ejemplo preparativo	Compuesto del ejemplo preparativo	Producto	1. Rendimiento 2. MH <sup>+</sup>
2	1	6		1. 17 % 2. 346

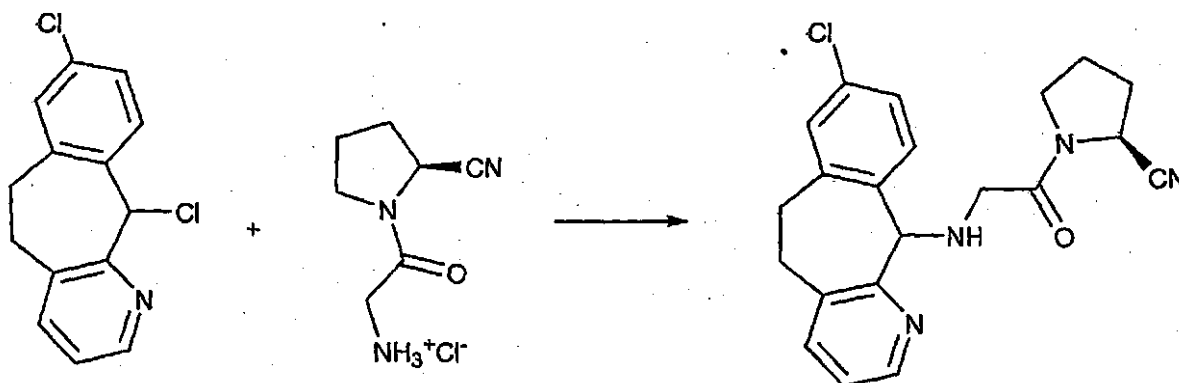


3	1	7		1.8 % 2.417
4	1	13		1.19 % 2.360
5	1	14 Etapa B		1.18 % 2.389
6	1	14		1.15 % 2.375

7	1	15 Etapa C		1.8 % 2.372
8	1	15		1.8 % 2.374
9	1	16		1.16 % 2.389
10	1	17 Etapa D		1.7 % 2.390

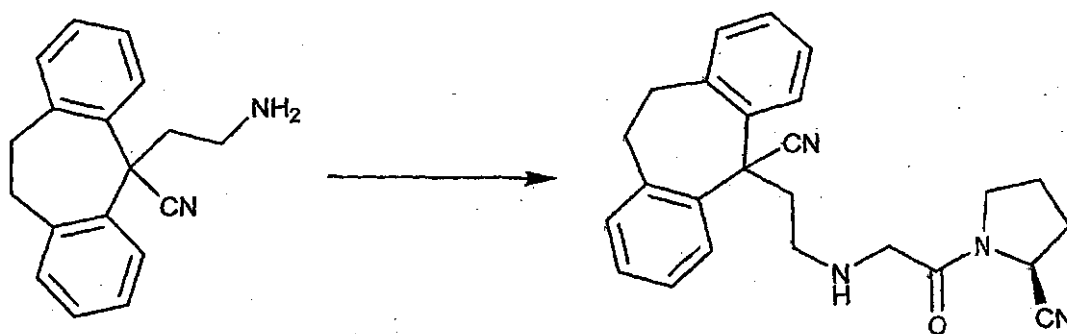
11	1	17		1.8 % 2.372
12	1	10		1.16 % 2.429
13	1	11		1.19 % 2.415
14	1	12		1.19 % 2.401

## Ejemplo 15



5 Se tomó una parte alícuota del compuesto del título del ejemplo preparativo 3 y se separó el disolvente. El residuo (67 mg) se disolvió en DMF (2 ml) y trietilamina (0,1 ml). El compuesto del título del ejemplo preparativo 90 (71 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. El disolvente se separó y el residuo se purificó por TLC preparativa TLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH (+ trietilamina al 0,1%), 4:1) para dar el compuesto del título (12 mg; 13 %; MH<sup>+</sup> = 381).

## Ejemplo 16



10 El compuesto del título del ejemplo preparativo 18 etapa B (100 mg) y el ejemplo preparativo 2 (68 mg) se disolvieron en 2 ml de EtOH y 1 ml de H<sub>2</sub>O. El pH de la disolución se ajustó a pH ~ 6 por adición de disolución de HCl 0,1 M y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Después de añadir NaCNBH<sub>3</sub> (24 mg) el pH se mantuvo a pH ~ 6 por adición de HCl 0,1 M y la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla se diluyó con 30 ml de EtOAc y 15 ml de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>/salmuera (1:1), las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y  
15 se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) para dar el compuesto del título (25.9 mg; 17 %; M<sup>+</sup> = 399).

## Ejemplo 17-47

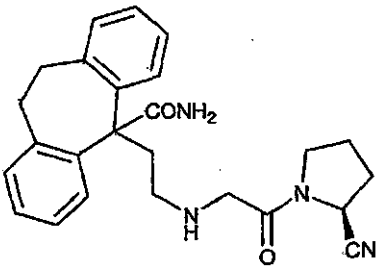
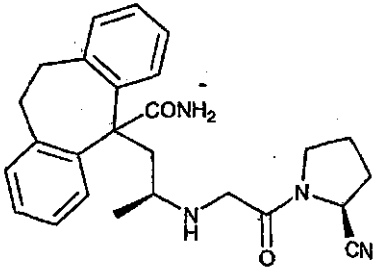
20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 16, disolviendo la amina en una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O o MeOH/H<sub>2</sub>O y ajustando el pH a pH ~ 6-8 mediante HCl 0,1 M, NaOAc 3 M o NaOH 1 M, excepto que se usaron los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos. En el caso de que la reacción no se completara en 24 h, evaluado por HPLC, se añadieron aldehído del ejemplo preparativo 2 u 89 y NaCNBH<sub>3</sub> adicionales, y la reacción se continuó durante otros 1-3 días.

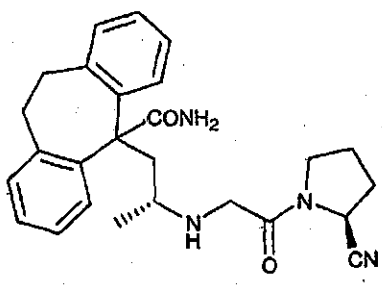
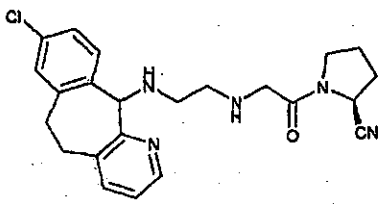
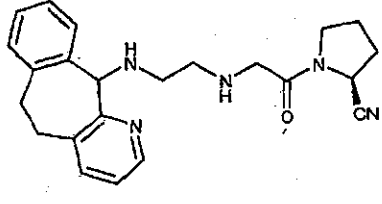
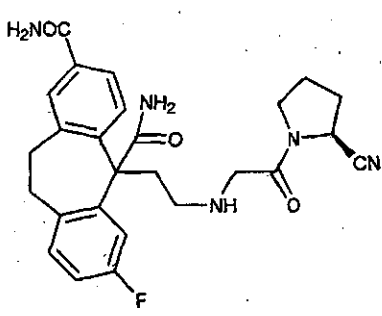
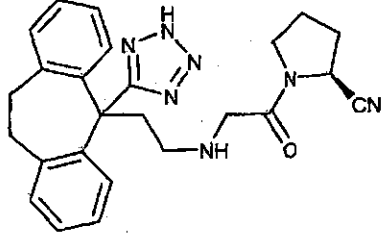
Para los productos obtenidos, se usaron los siguientes métodos de purificación:

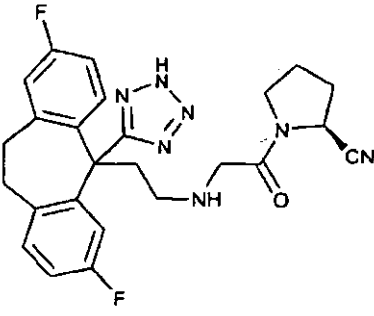
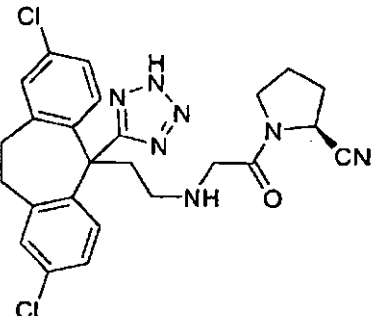
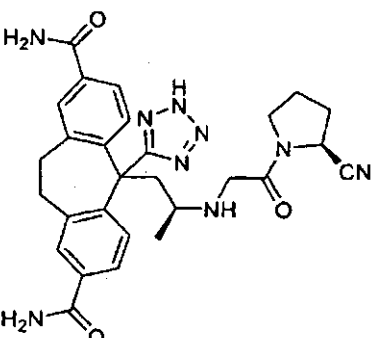
Método A: cromatografía en sílice usando mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH; o

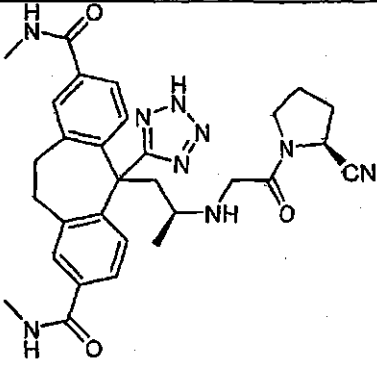
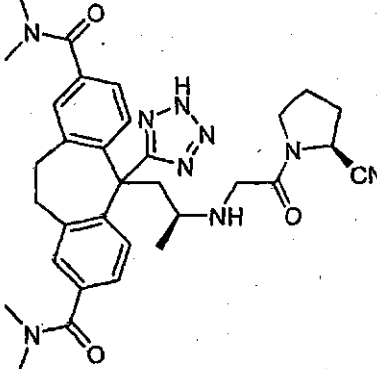
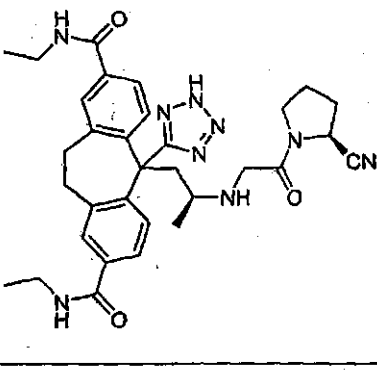
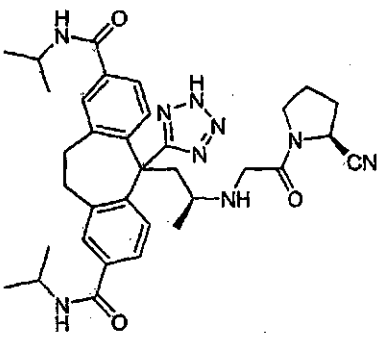
25 Método B: el producto precipitó en la mezcla de reacción por adición de HCl 1 M a pH 1-3 y el precipitado se lavó con MeOH; o

30 Método C: la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen y el producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (21,5 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 μM; flujo = 15 ml/min o 10 x 250 mm, Phenomenex, Luna C-18 (2), 5 μM; flujo = 3 ml/min) usando acetonitrilo (disolvente B; ácido fórmico al 0,1%) y H<sub>2</sub>O (disolvente A; ácido fórmico al 0,1%) como eluyentes y un gradiente adecuado, que aumenta el disolvente B de 0% a 100% a lo largo de un periodo de 18 min.

Ejemplo:	Compuesto del ejemplo preparativo	Compuesto del ejemplo preparativo	Método de purificación	Producto	1.Rendimiento 2. MH <sup>+</sup>
17	2	18	A		1. 17 % 2. 417
18	2	47	A		1. 41 % 2. 431

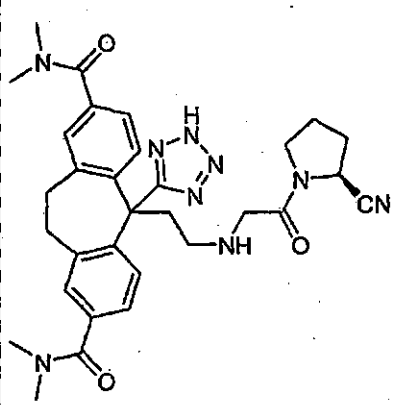
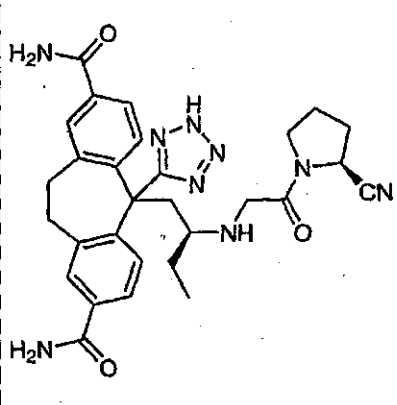
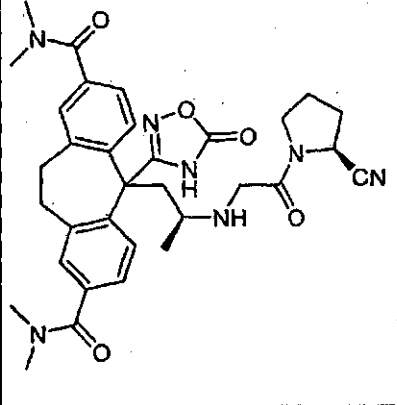
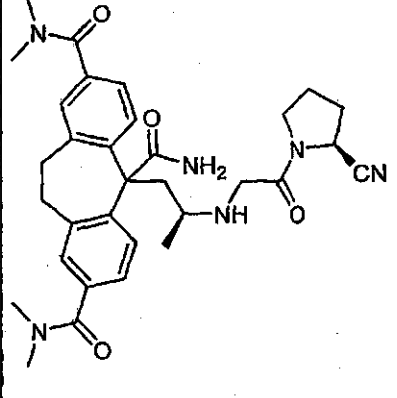
19	2	48	A		1.18 % 2.431
20	2	8	A		1.25 % 2.424
21	2	9	A		1.18 % 2.390
22	2	49	A		1.21 % 2.478
23	2	50	B		1.30 % 2.442

24	2	51	B		1.5 % 2.478
25	2	87	B		1.46 % 2.510
27	2	70	C		1.36 % 2.542
28	2	72	C		1.14 % 2.570

					
29	2	71	C		1.38 % 2.598
30	2	73	C		1.21 % 2.598
31	2	74	C		1.8 % 2.626



32	2	75	C		1.58 % 2.622
33	2	76	C		1.9 % 2.682
34	2	56	C		1.11 % 2.528
35	2	77	C		1.7 % 2.556

36	2	78	C		1.10 % 2.584
37	2	79	C		1.12 % 2.556
38	2	80	C		1.43 % 2.614
39	2	81	C		1.2 % 2.573


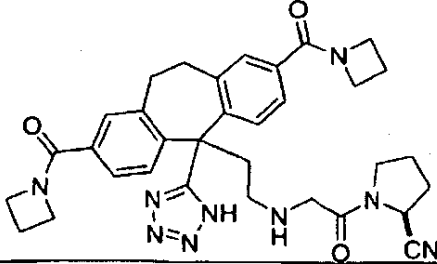
40	2	82	C		1.26 % 2.666
41	2	83	C		1.12 % 2.542
42	2	84	C		1.10 % 2.542
43	2	85	C		1.60 % 2.572

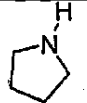
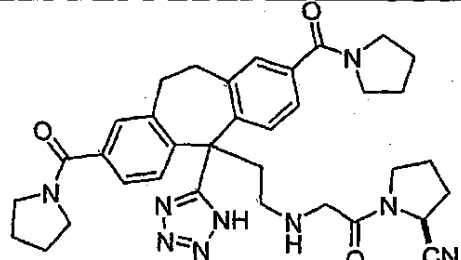
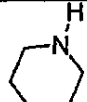
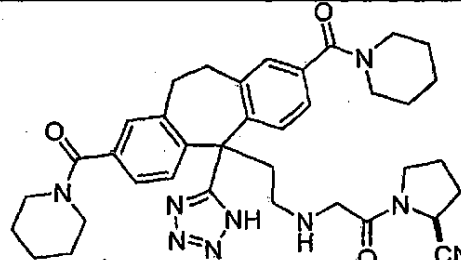

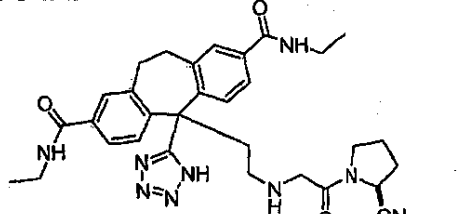

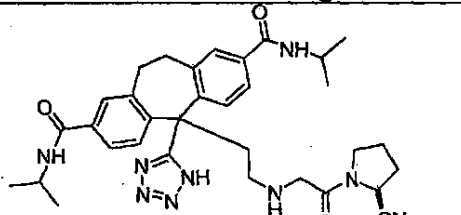

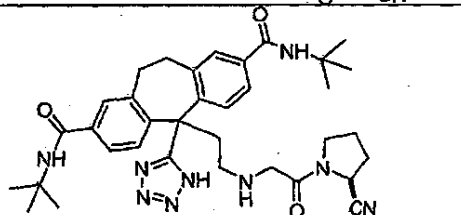
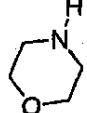
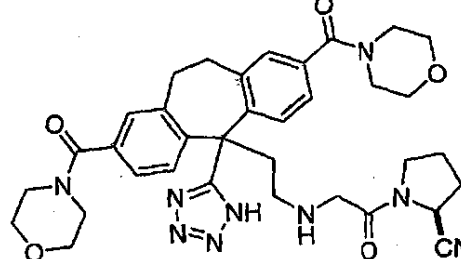
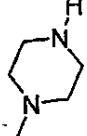
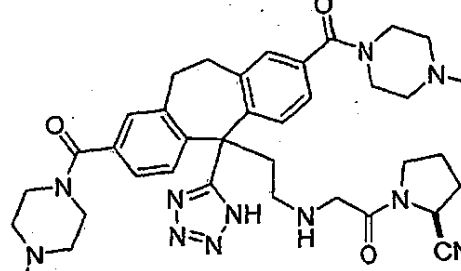
44	2	86	C		1.28 % 2.544
45	2	52	C		1.14 % 2.503
46	2	88	C		1.2 % 2.471
47	89	56	C		1.9 % 2.540

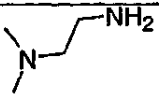
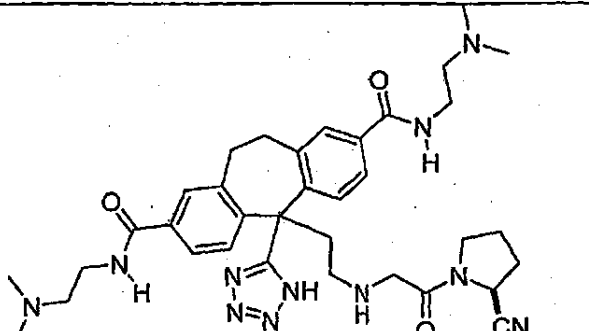
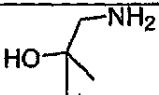
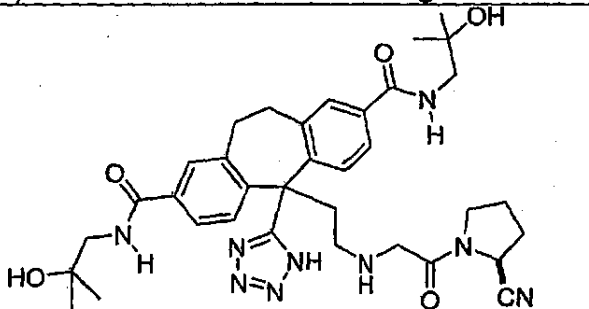
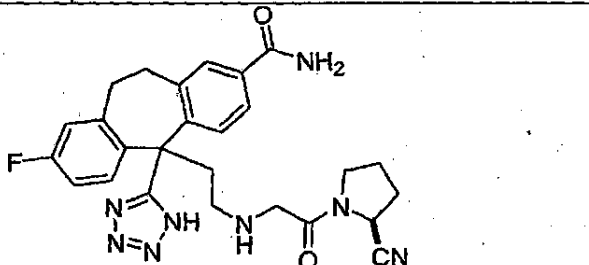
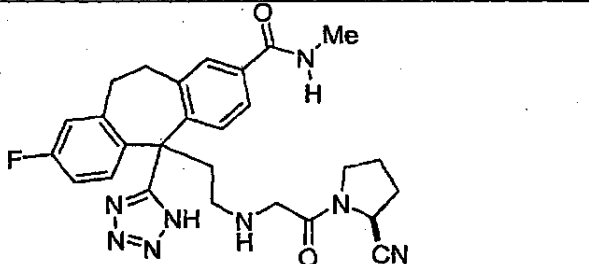
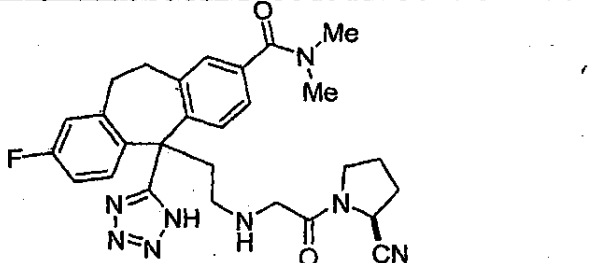
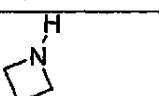
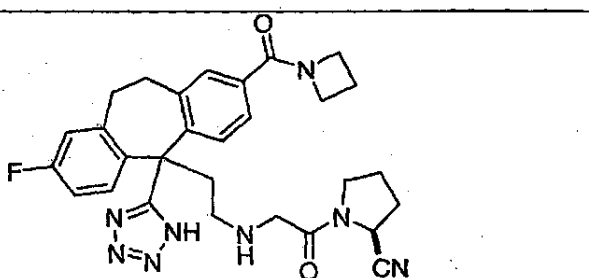
## Ejemplo 100-184

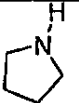
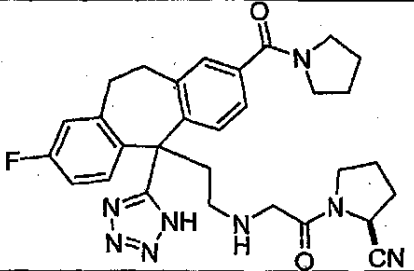
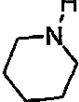
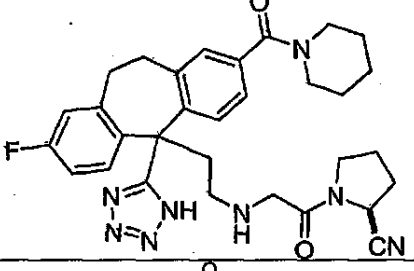

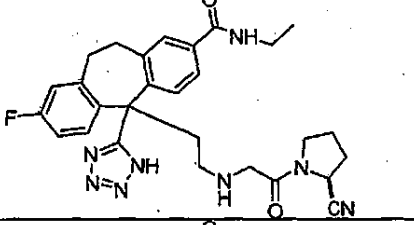

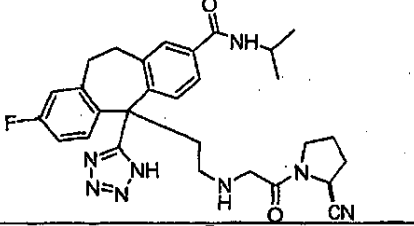

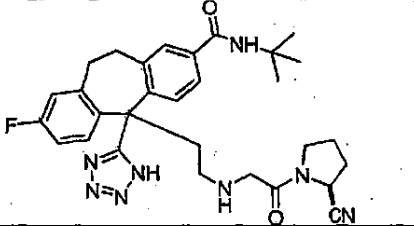
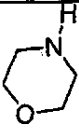
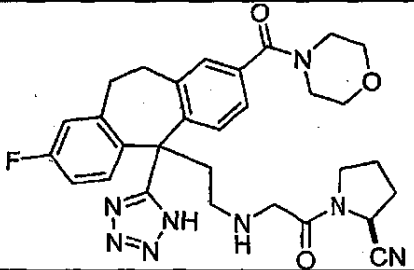
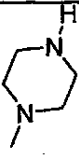
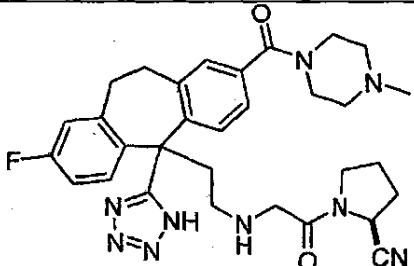
Si se siguen los procedimientos indicados en el ejemplo preparativo 71 y ejemplos 28 o 29 pero usando las aminas, ácidos carboxílicos y aldehídos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtiene el producto indicado.

5

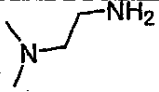
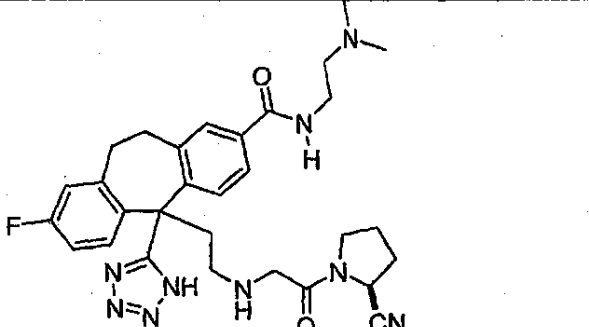
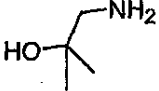
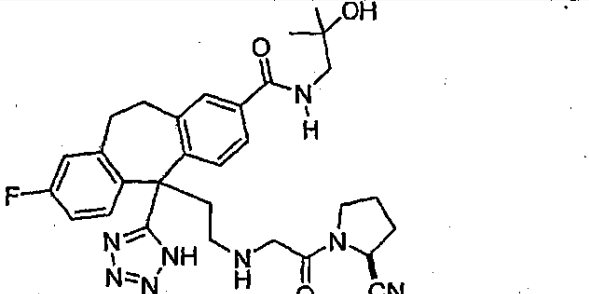

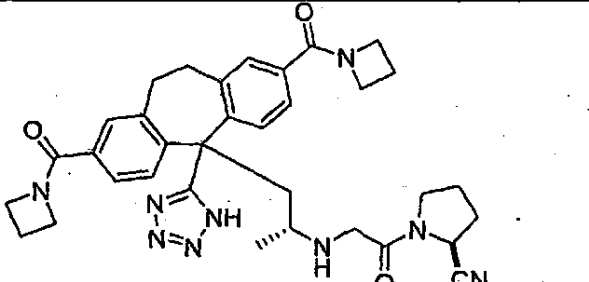

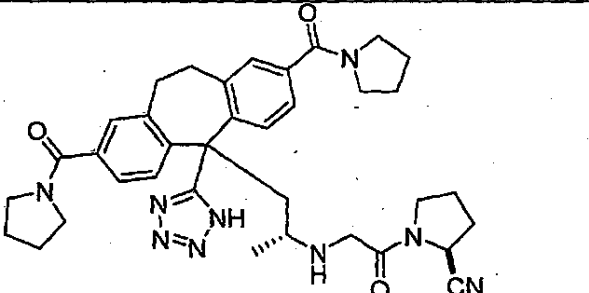

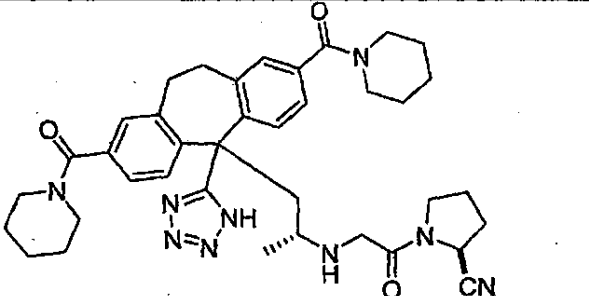

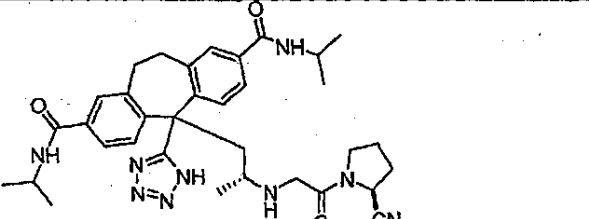
Ejemplo n°	Amina	Ácido carboxílico	Aldehído	Producto
100		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	

101		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
102		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
103		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
104		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
105		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
106		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
107		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	

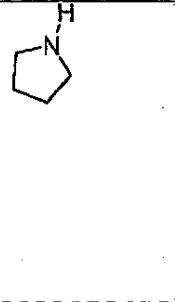
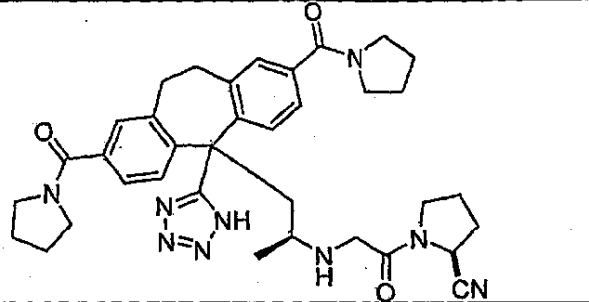
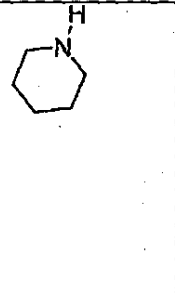
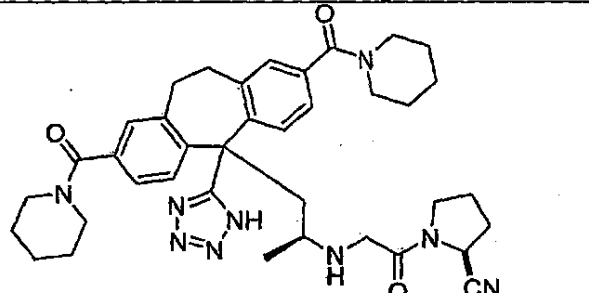
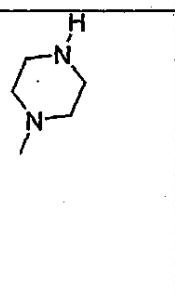
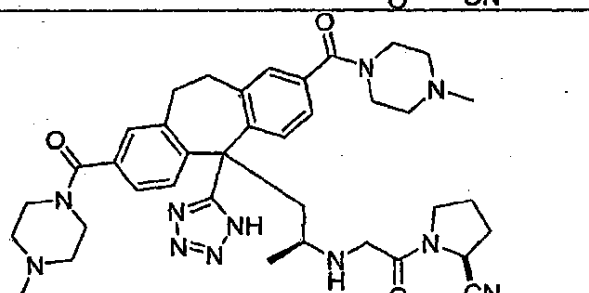
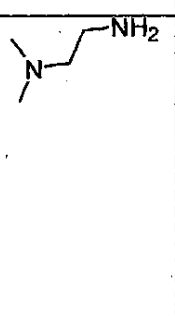
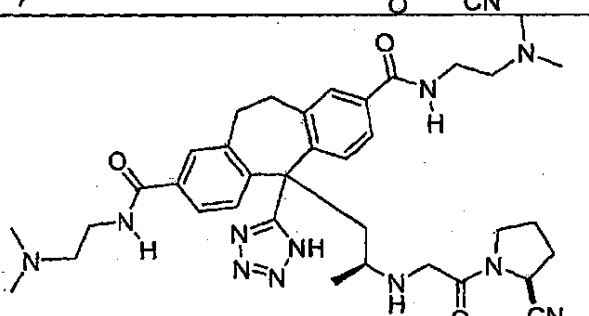

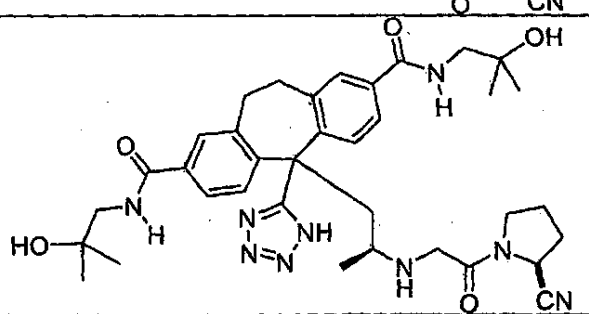
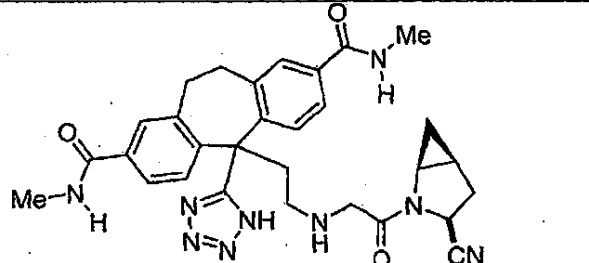
108		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
109		Ej. prep. 62	Ej. prep. 2	
110	$\text{NH}_3$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
111	$\text{MeNH}_2$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
112	$(\text{Me})_2\text{NH}$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
113		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	

114		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
115		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
116		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
117		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
118		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
119		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
120		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	

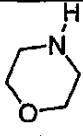
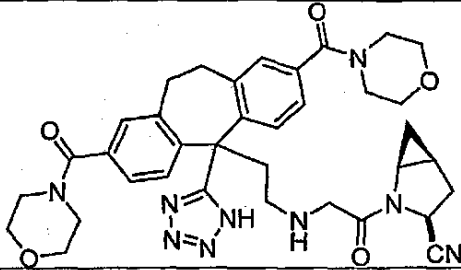
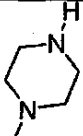
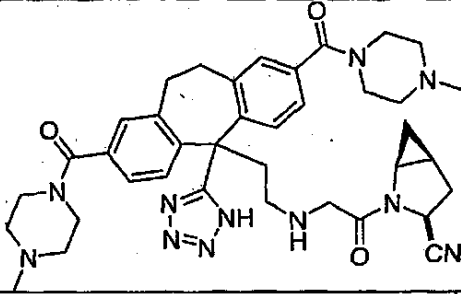
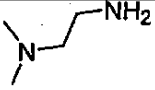
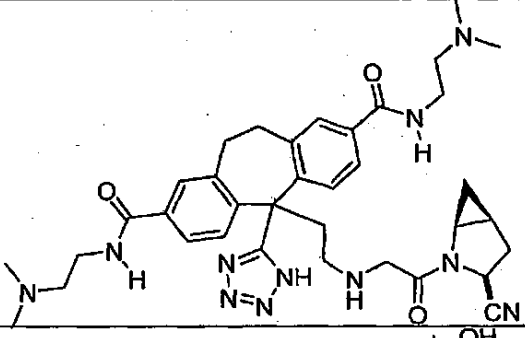
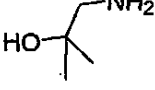
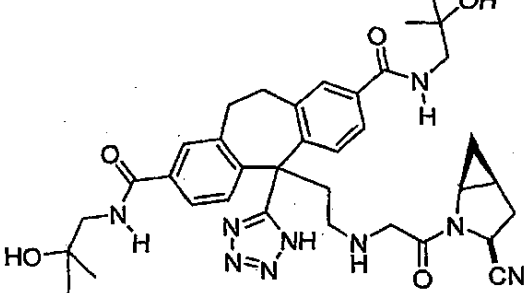
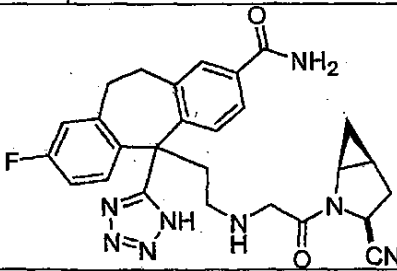
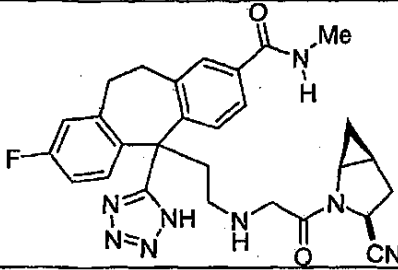


121		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
122		Ej. prep. 55	Ej. prep. 2	
123		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
124		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
125		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
126		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	

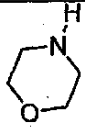
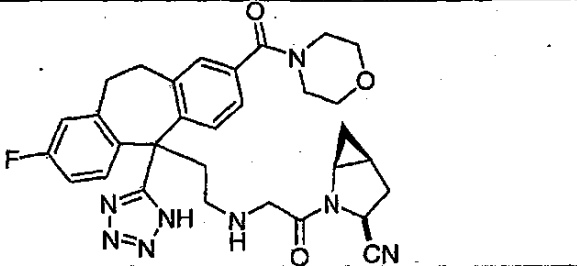
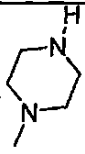
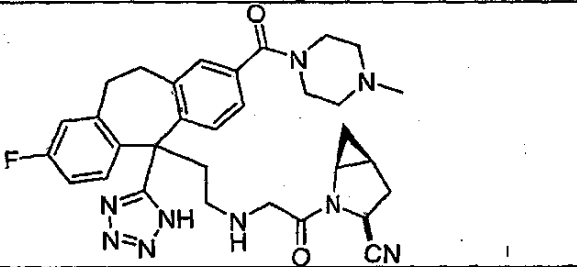
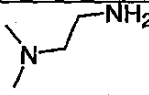
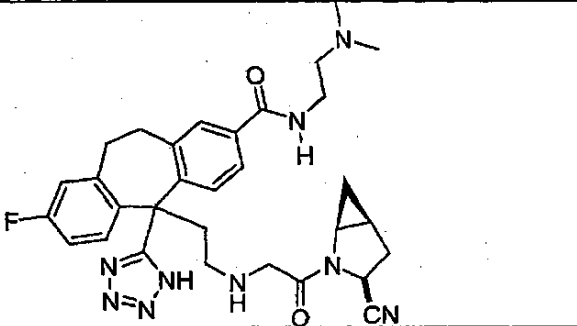
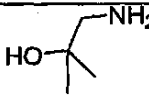
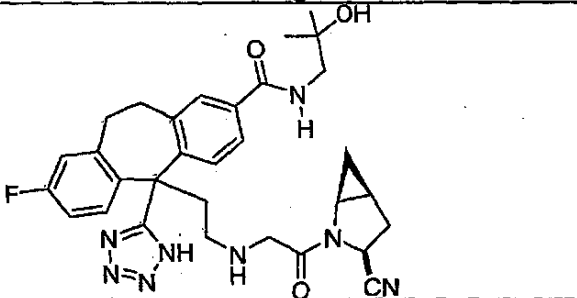
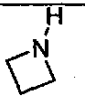
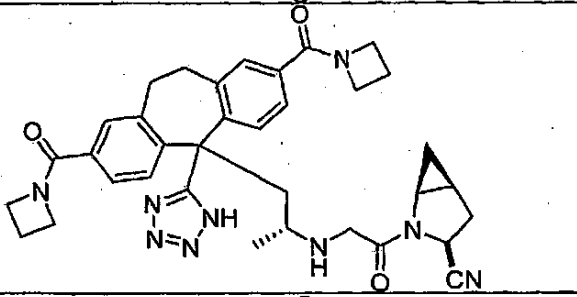
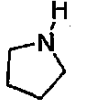
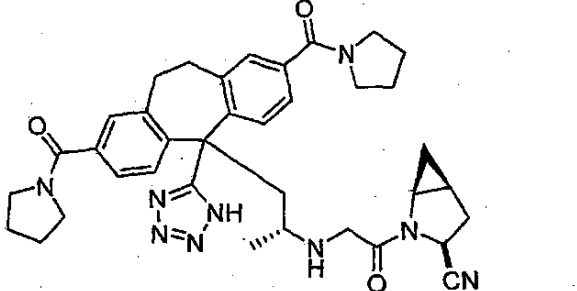
127		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
128		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
129		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
130		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
131		Ej. prep. 65	Ej. prep. 2	
132		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	

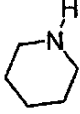
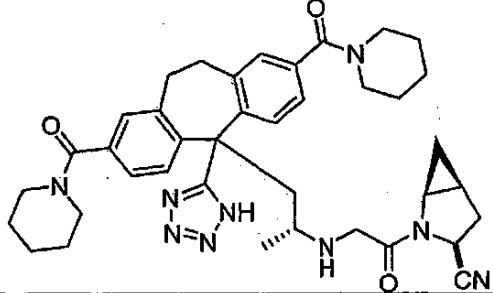

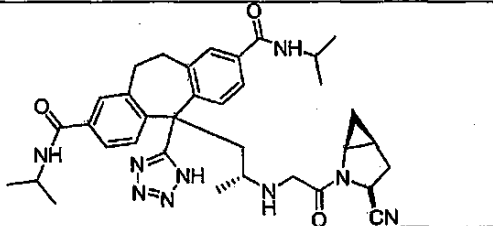
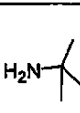
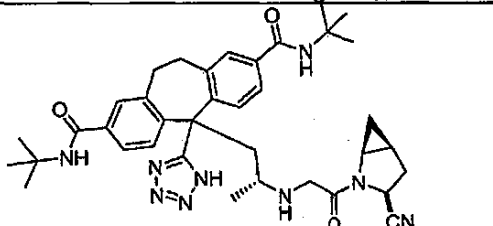
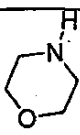
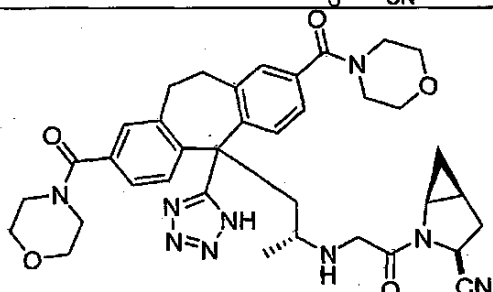
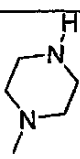
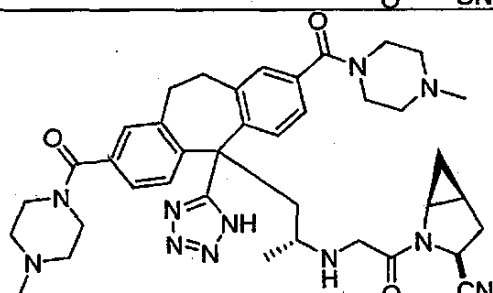
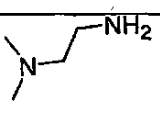
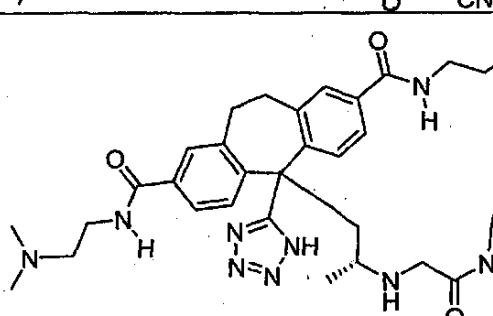
133		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	
134		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	
135		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	
136		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	
137		Ej. prep. 61	Ej. prep. 2	
138	MeNH <sub>2</sub>	Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	

139	$(\text{Me})_2\text{NH}$	Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
140		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
141		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
142		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
143	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
144	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
145	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	

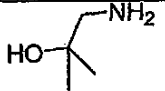
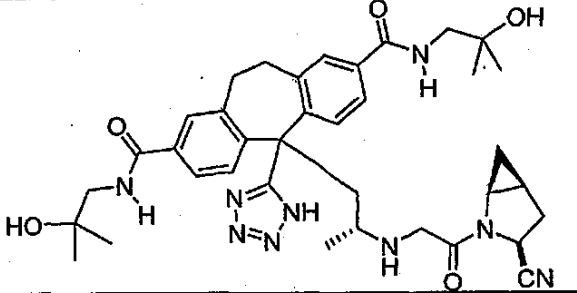
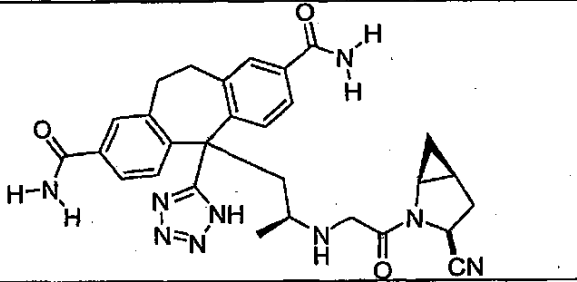
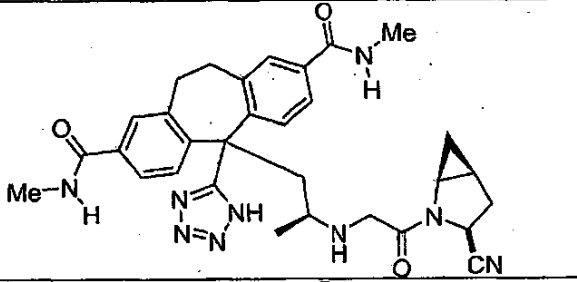
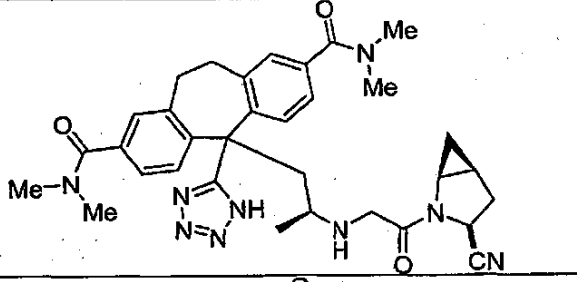
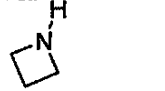
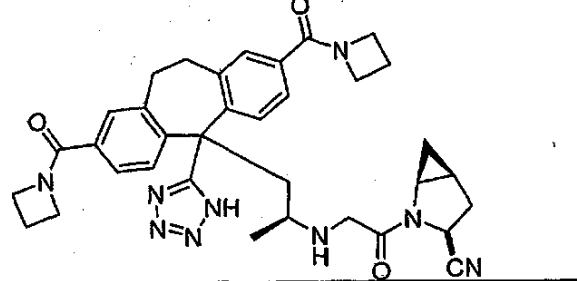
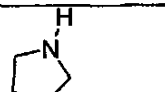
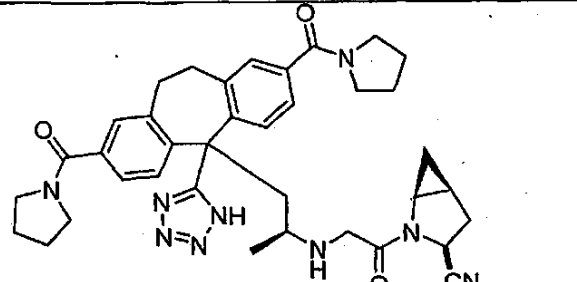
146		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
147		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
148		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
149		Ej. prep. 62	Ej. prep. 89	
150	$\text{NH}_3$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
151	$\text{MeNH}_2$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	

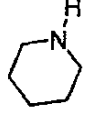
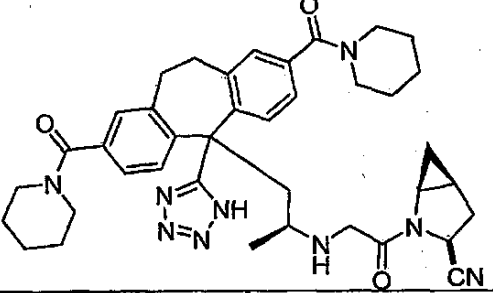

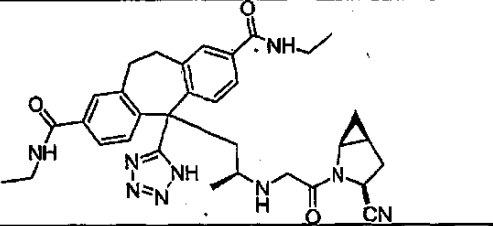

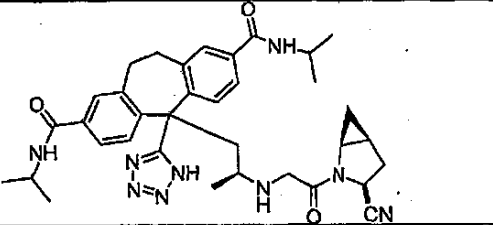
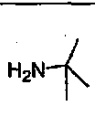
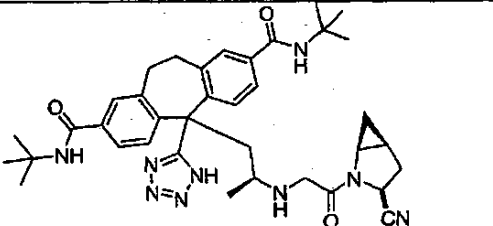
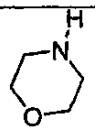
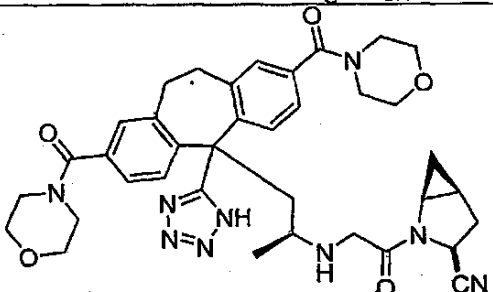
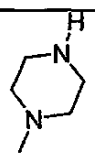
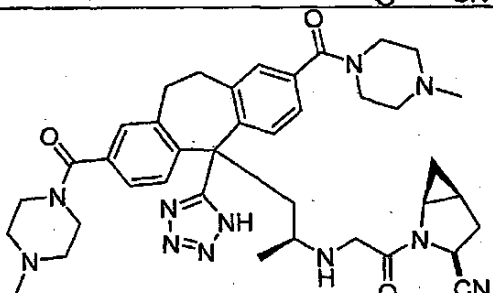
152	$(\text{Me})_2\text{NH}$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
153		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
154		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
155		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
156	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
157	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
158	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	

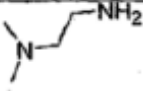
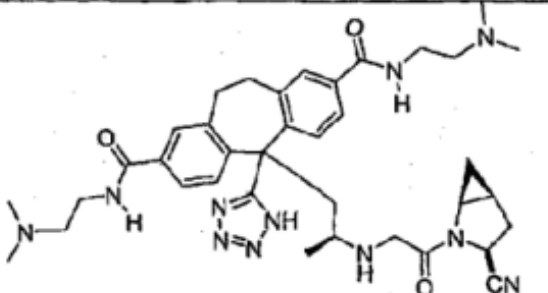
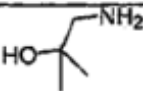
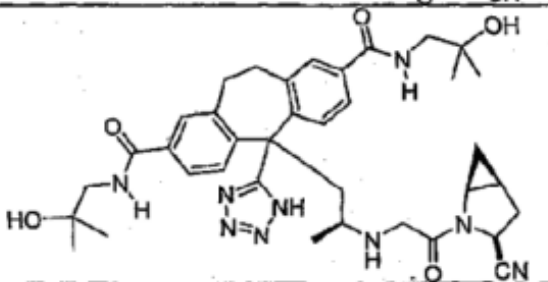
159		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
160		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
161		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
162		Ej. prep. 55	Ej. prep. 89	
163		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
164		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	

165		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
166		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
167		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
168		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
169		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
170		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	



171		Ej. prep. 65	Ej. prep. 89	
172	$\text{NH}_3$	Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
173	$\text{MeNH}_2$	Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
174	$(\text{Me})_2\text{NH}$	Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
175		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
176		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	

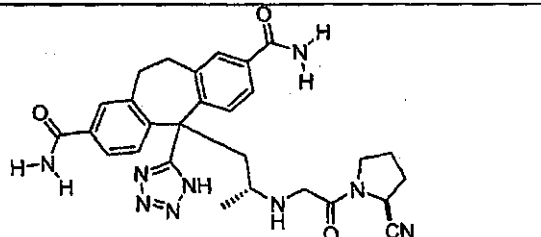
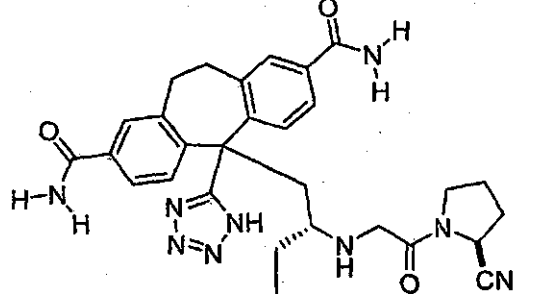
177		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
178		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
179		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
180		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
181		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
182		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	

183		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	
184		Ej. prep. 61	Ej. prep. 89	

Los ejemplos 185-199 se han excluido a propósito.

Ejemplo 200-389

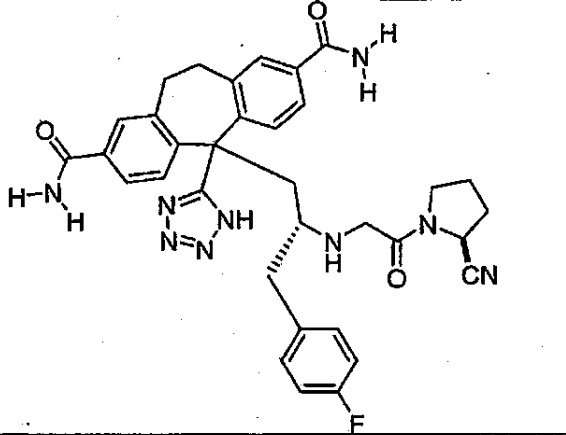
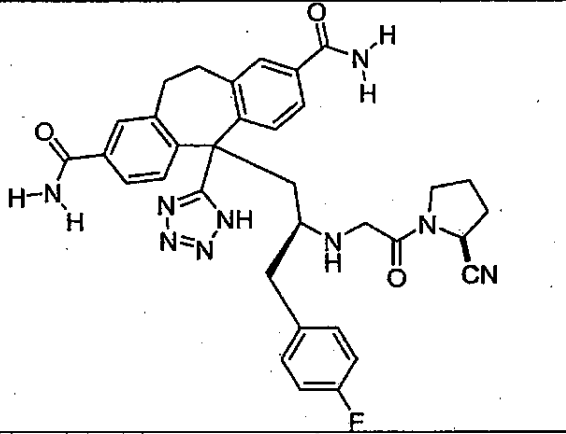
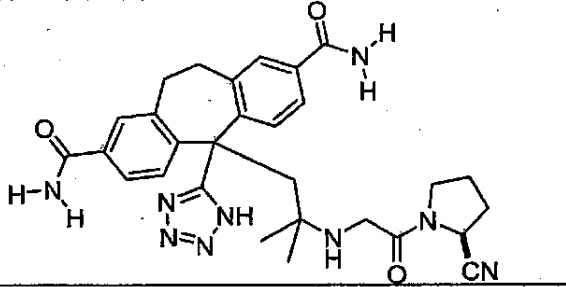
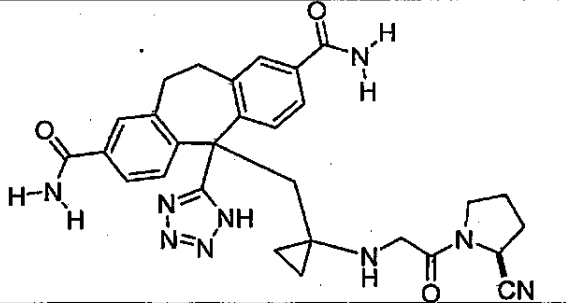
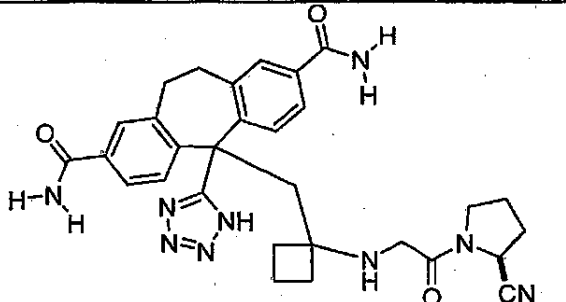
5 Si se siguen los procedimientos indicados en los ejemplos 28 o 29, excepto que se usan los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtiene el producto indicado.

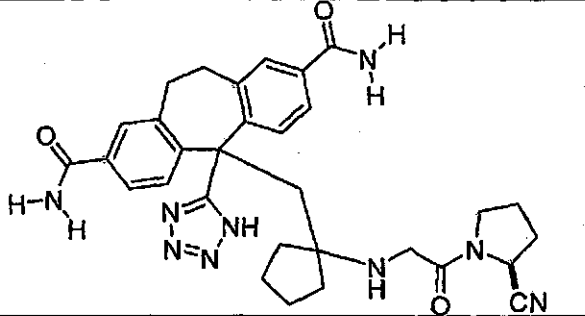
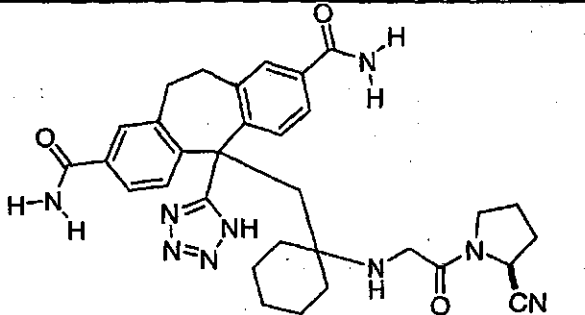
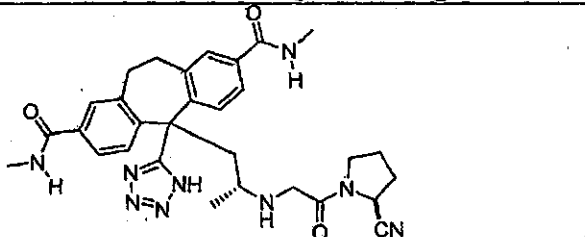
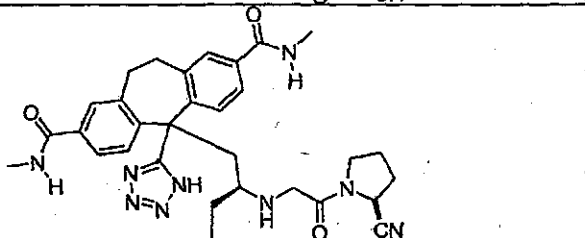
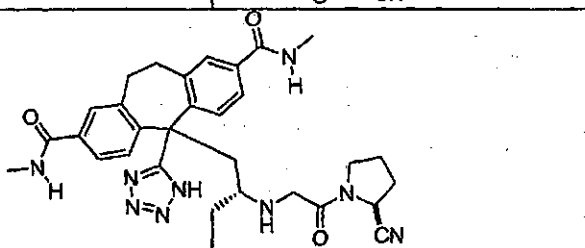
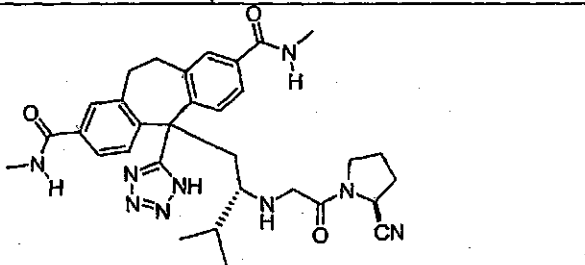
Ejemplo	Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Producto
200	200	2	
201	201	2	

202	202	2	
203	203	2	
204	204	2	
205	205	2	
206	206	2	

207	207	2	
208	208	2	
209	209	2	
210	210	2	
211	211	2	

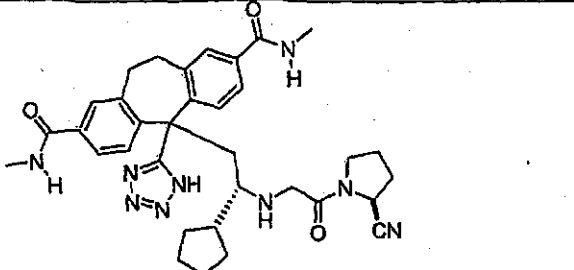
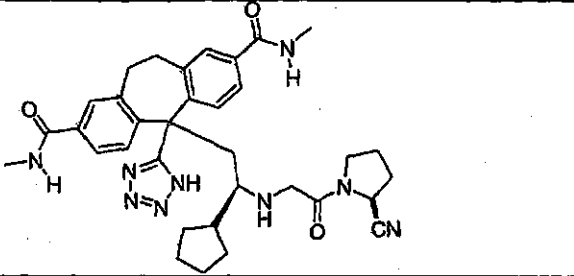
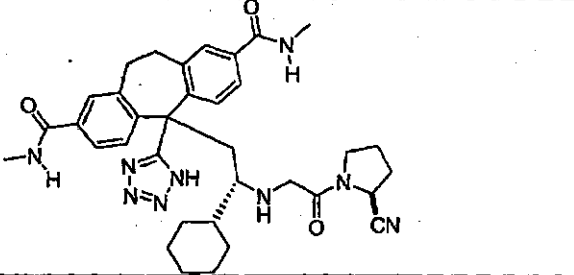
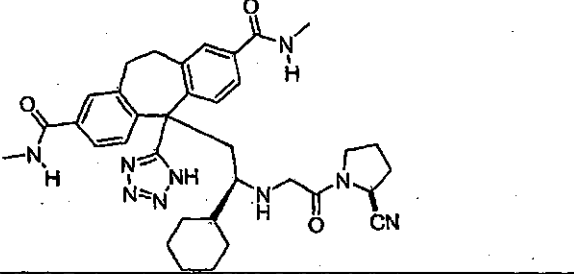
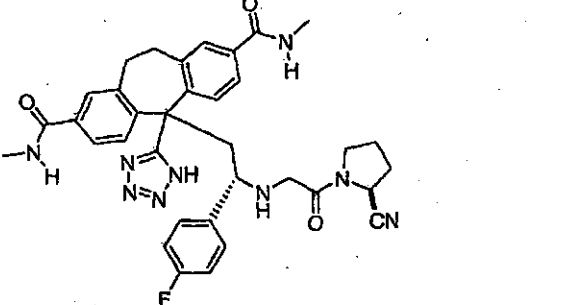
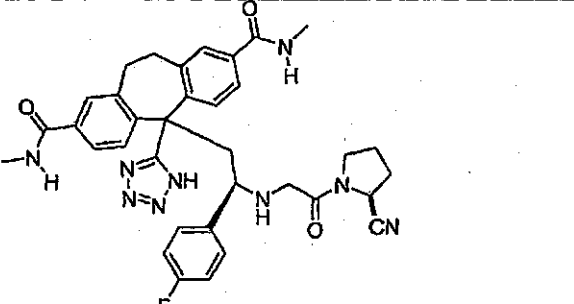
212	212	2	
213	213	2	
214	214	2	
215	215	2	

216	216	2	
217	217	2	
218	218	2	
219	219	2	
220	220	2	

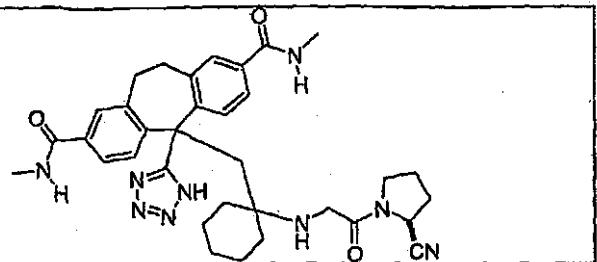
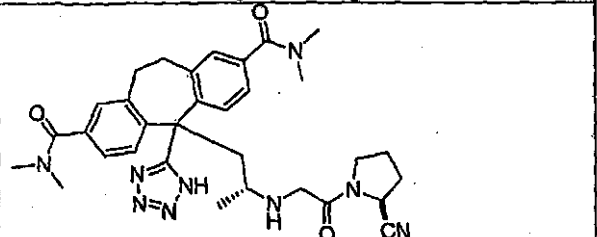
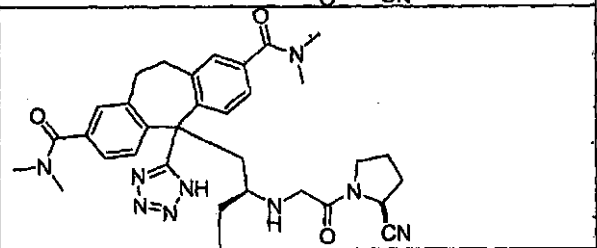
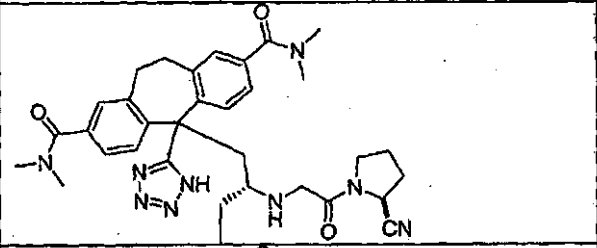
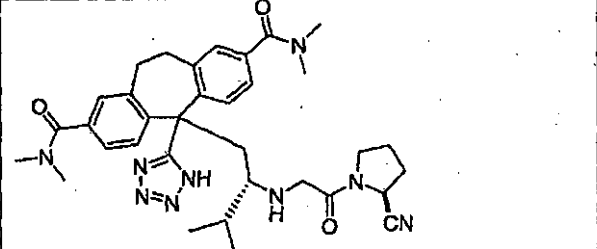
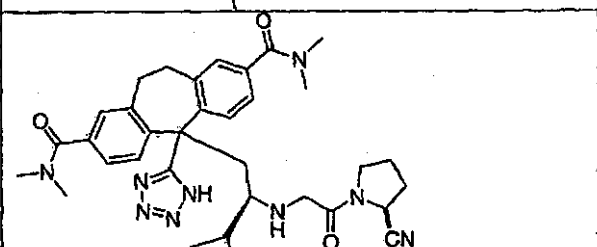
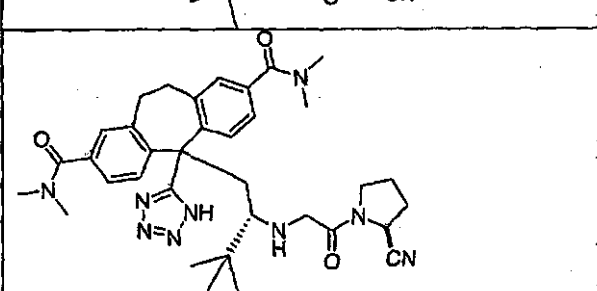
221	221	2	
222	222	2	
223	223	2	
224	224	2	
225	225	2	
226	226	2	



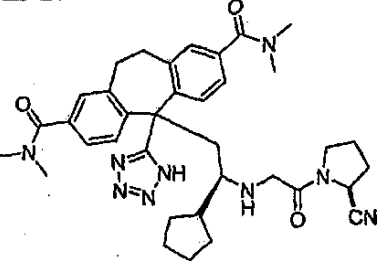
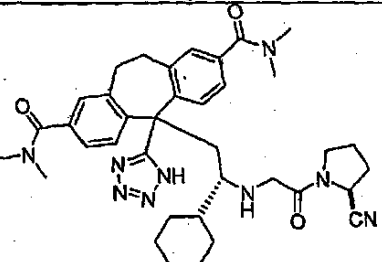
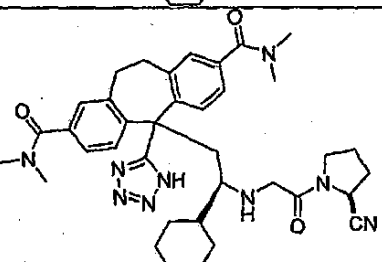
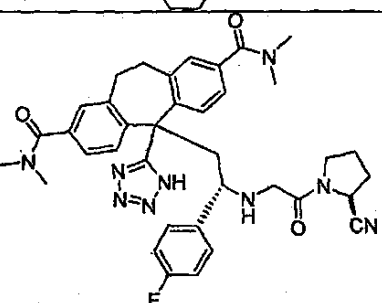
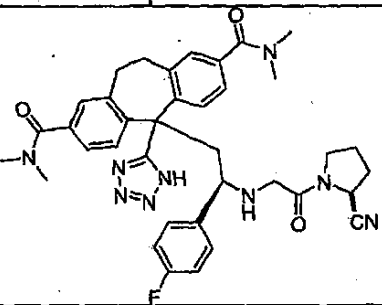
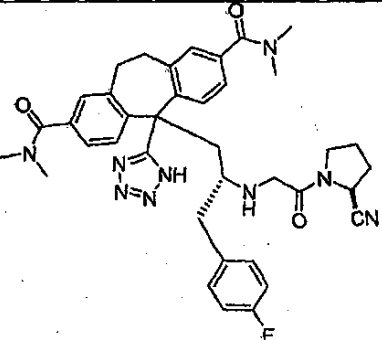
227	227	2	
228	228	2	
229	229	2	
230	230	2	
231	231	2	
232	232	2	
233	233	2	

234	234	2	
235	235	2	
236	236	2	
237	237	2	
238	238	2	
239	239	2	

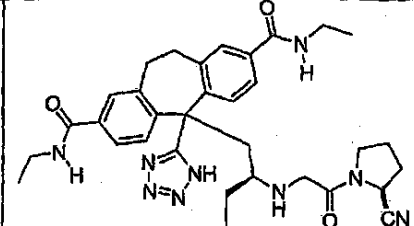
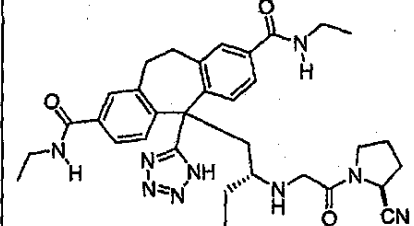
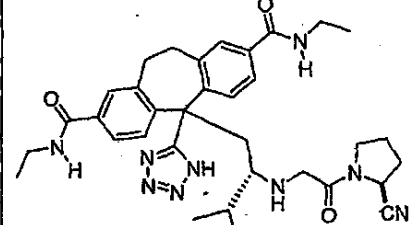
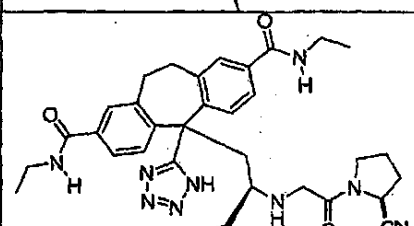
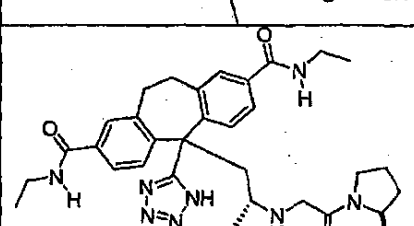
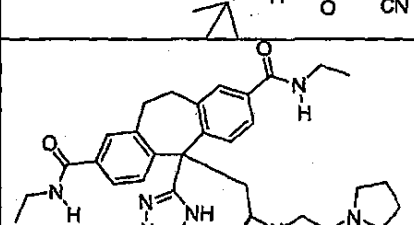
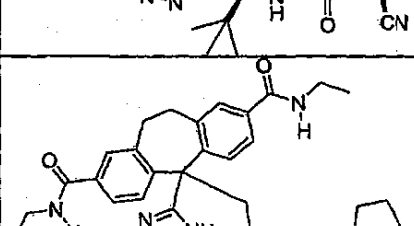
240	240	2	
241	241	2	
242	242	2	
243	243	2	
244	244	2	
245	245	2	

246	246	2	
247	247	2	
248	248	2	
249	249	2	
250	250	2	
251	251	2	
252	252	2	

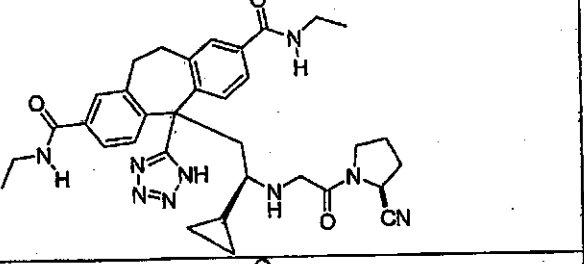
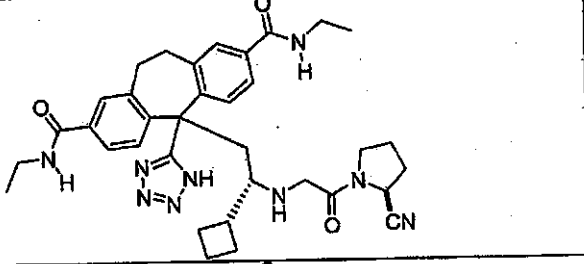
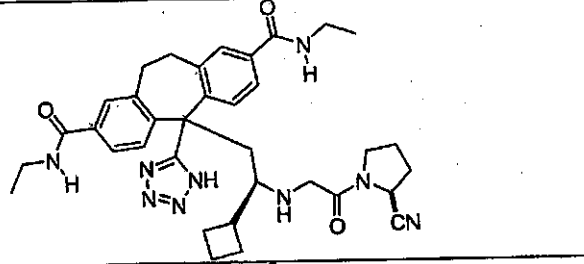
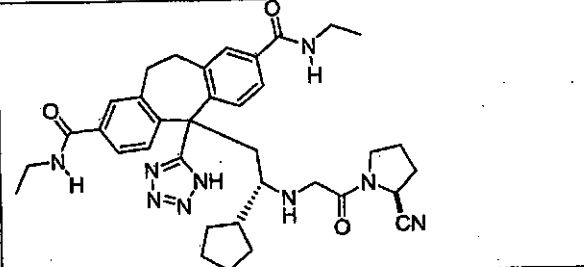
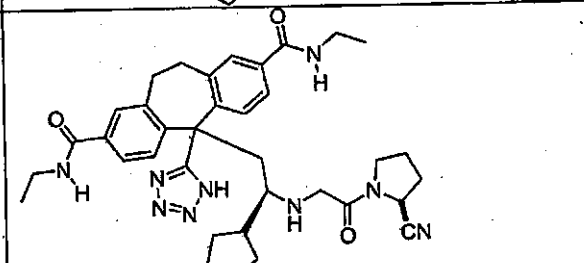
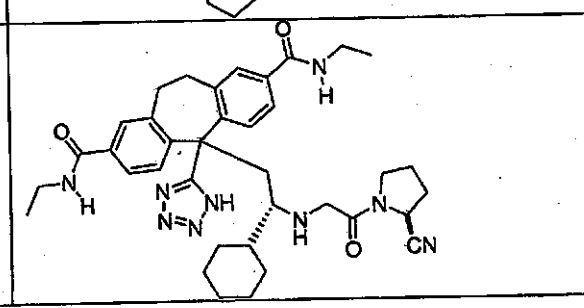
253	253	2	
254	254	2	
255	255	2	
256	256	2	
257	257	2	
258	258	2	

259	259	2	
260	260	2	
261	261	2	
262	262	2	
263	263	2	
264	264	2	

265	265	2	
266	266	2	
267	267	2	
268	268	2	
269	269	2	
270	270	2	
271	271	2	

272	272	2	
273	273	2	
274	274	2	
275	275	2	
276	276	2	
277	277	2	
278	278	2	



279	279	2	
280	280	2	
281	281	2	
282	282	2	
283	283	2	
284	284	2	

285	285	2	
286	286	2	
287	287	2	
288	288	2	
289	289	2	

290	290	2	
291	291	2	
292	292	2	
293	293	2	
294	294	2	
295	200	89	
296	201	89	

297	202	89	
298	203	89	
299	204	89	
300	205	89	
301	206	89	
302	207	89	
303	208	89	

304	209	89	
305	210	89	
306	211	89	
307	212	89	
308	213	89	
309	214	89	

310	215	89	
311	216	89	
312	217	89	
313	218	89	
314	219	89	
315	220	89	

316	221	89	
317	222	89	
318	223	89	
319	224	89	
320	225	89	
321	226	89	
322	227	89	

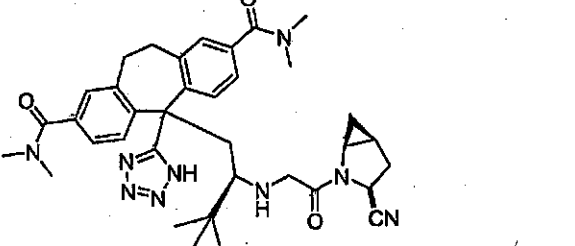
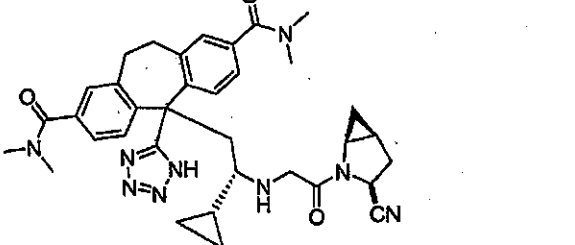
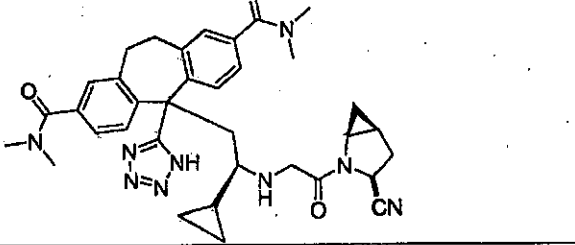
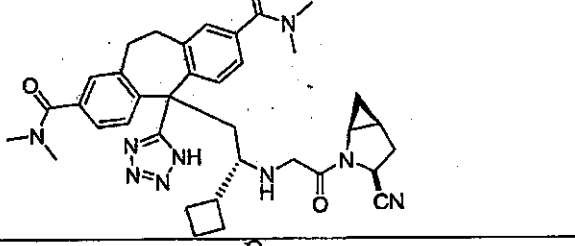
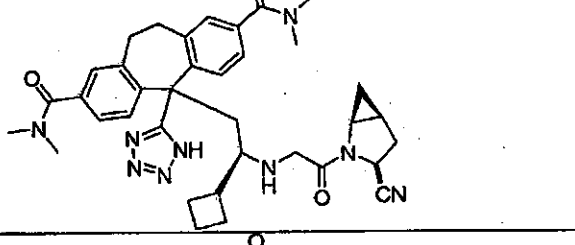
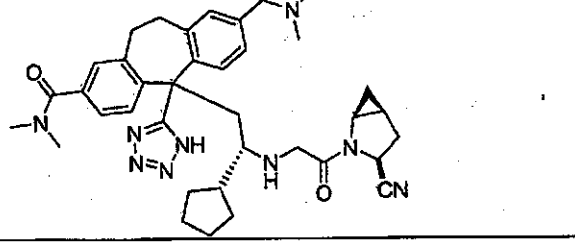
323	228	89	
324	229	89	
325	230	89	
326	231	89	
327	232	89	
328	233	89	

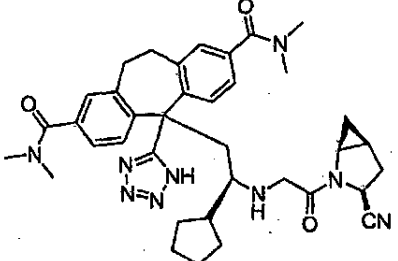
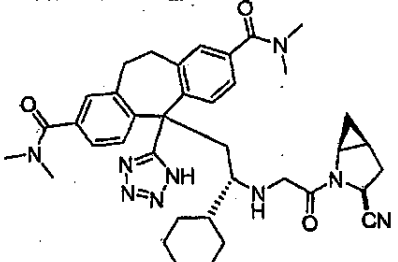
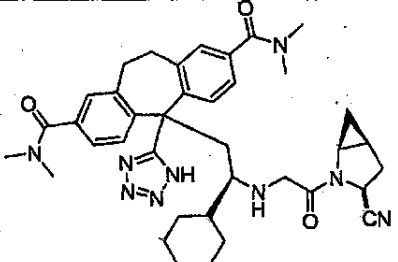
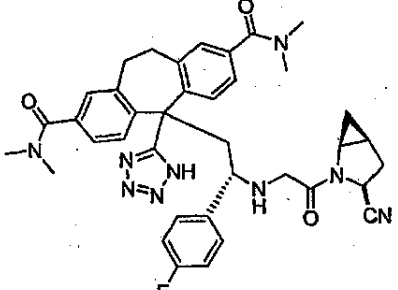
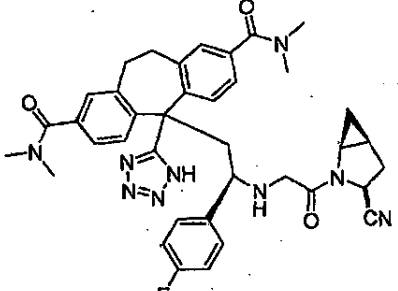
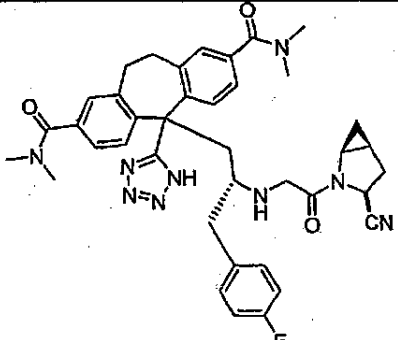


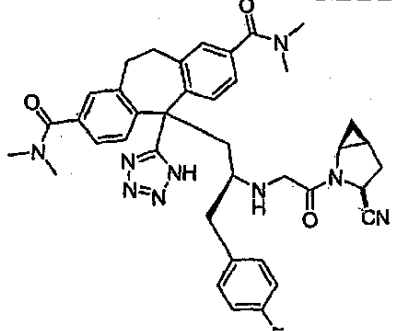
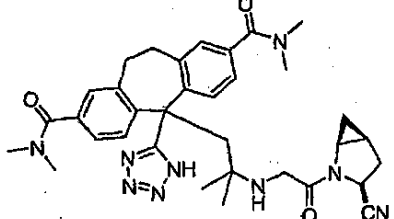
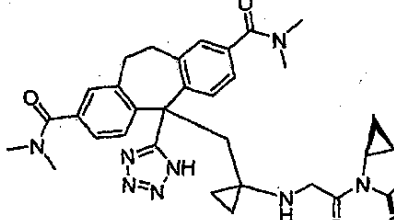
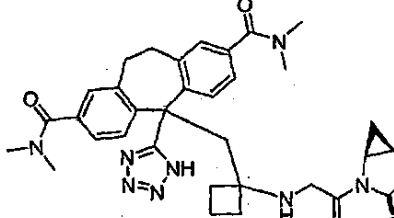
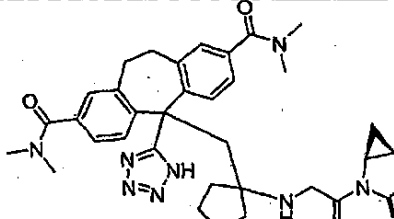
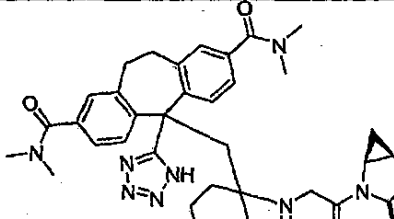
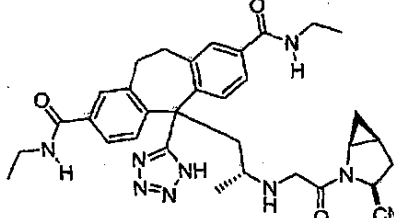
329	234	89	
330	235	89	
331	236	89	
332	237	89	
333	238	89	
334	239	89	

335	240	89	
336	241	89	
337	242	89	
338	243	89	
339	244	89	
340	245	89	

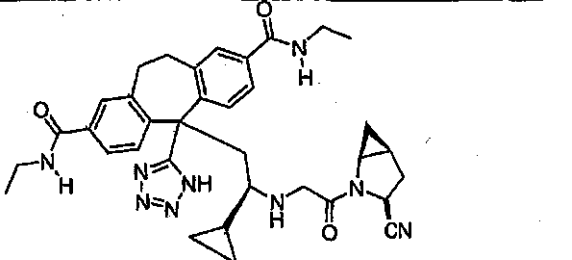
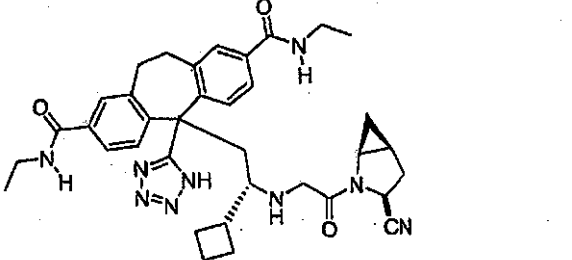
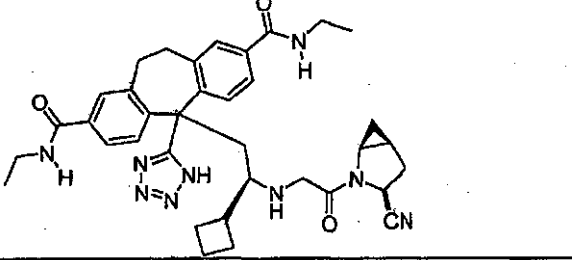
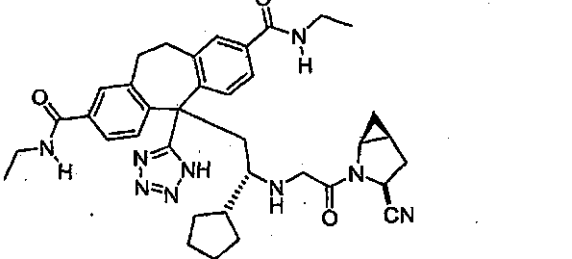
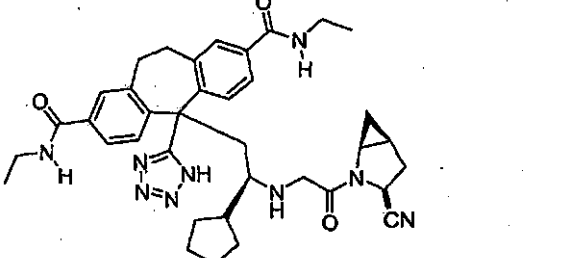
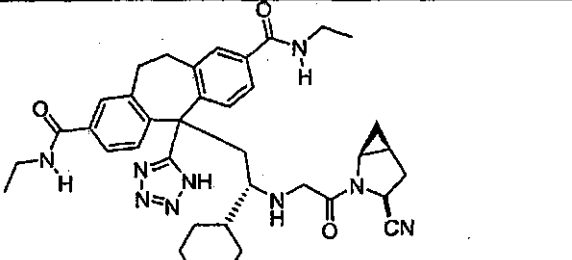
341	246	89	
342	247	89	
343	248	89	
344	249	89	
345	250	89	
346	251	89	
347	252	89	

348	253	89	
349	254	89	
350	255	89	
351	256	89	
352	257	89	
353	258	89	

354	259	89	
355	260	89	
356	261	89	
357	262	89	
358	263	89	
359	264	89	

360	265	89	
361	266	89	
362	267	89	
363	268	89	
364	269	89	
365	270	89	
366	271	89	

367	272	89	
368	273	89	
369	274	89	
370	275	89	
371	276	89	
372	277	89	
373	278	89	

374	279	89	 <p>Chemical structure of compound 374: A complex molecule featuring a central benzotriazole ring system. It is substituted with an ethylamide group (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) and a propyl chain. The propyl chain is further substituted with a cyclopropylmethyl group and a side chain containing a secondary amide and a 2-cyano-1-methylpyrrolidine ring.</p>
375	280	89	 <p>Chemical structure of compound 375: Similar to 374, but the propyl chain is substituted with a cyclobutylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group.</p>
376	281	89	 <p>Chemical structure of compound 376: Similar to 374, but the propyl chain is substituted with a cyclopentylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group.</p>
377	282	89	 <p>Chemical structure of compound 377: Similar to 374, but the propyl chain is substituted with a cyclohexylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group.</p>
378	283	89	 <p>Chemical structure of compound 378: Similar to 374, but the propyl chain is substituted with a cycloheptylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group.</p>
379	284	89	 <p>Chemical structure of compound 379: Similar to 374, but the propyl chain is substituted with an octylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group.</p>



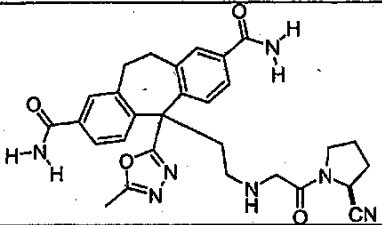
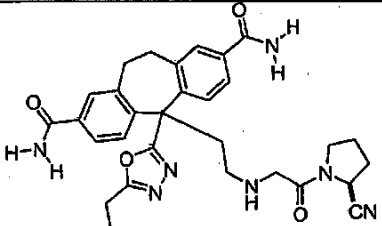
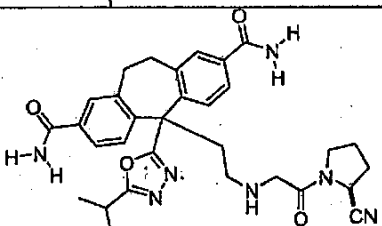
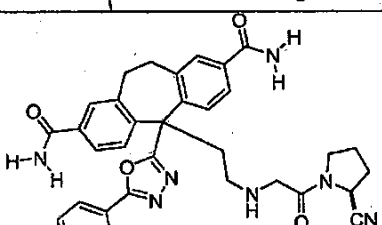
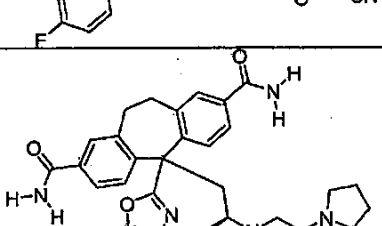
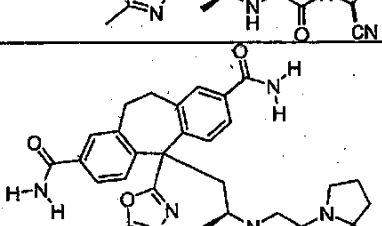
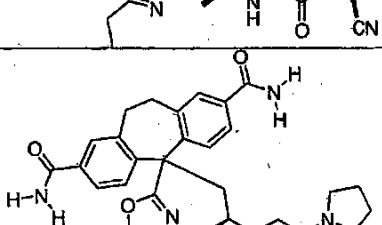
380	285	89	
381	286	89	
382	287	89	
383	288	89	
384	289	89	

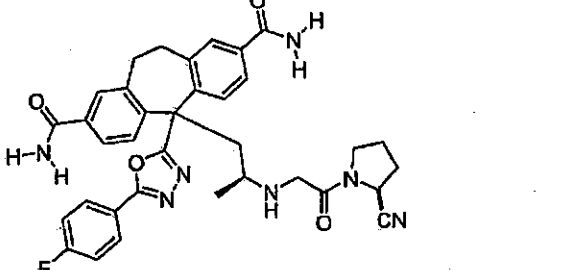
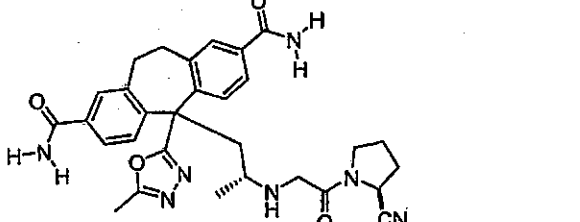
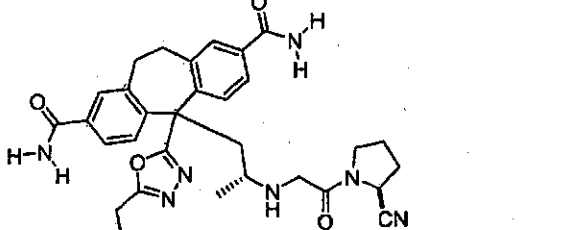
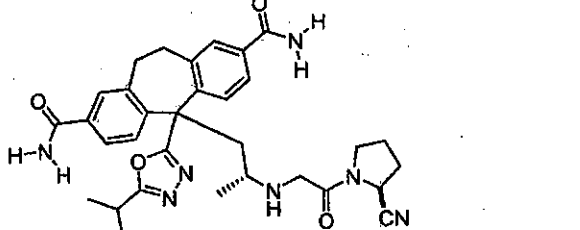
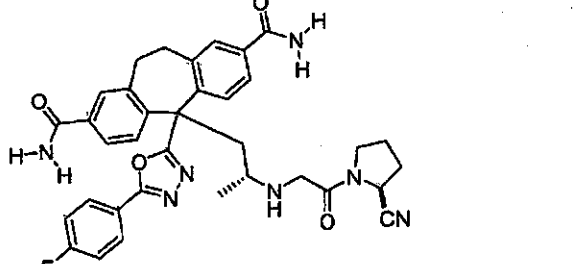
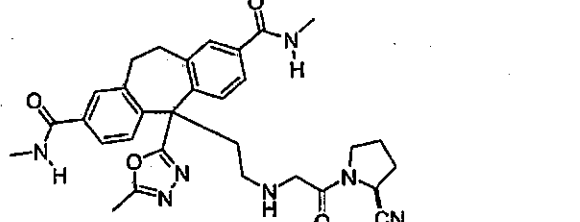
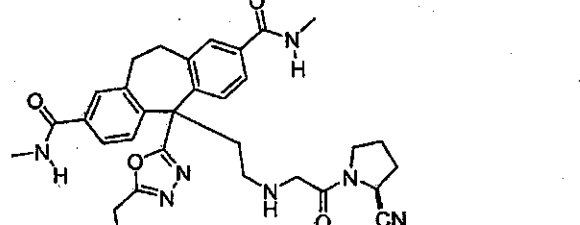
385	290	89	
386	291	89	
387	292	89	
388	293	89	
389	294	89	

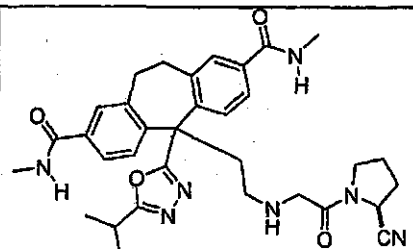
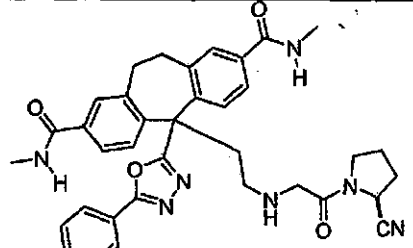
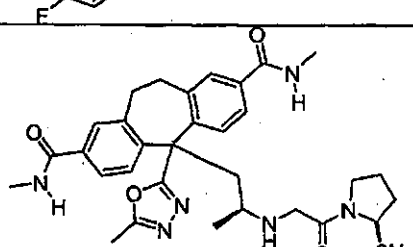
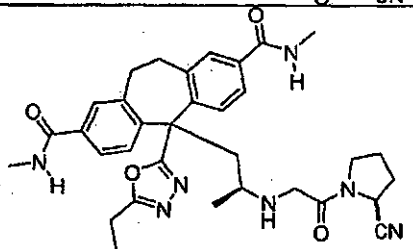
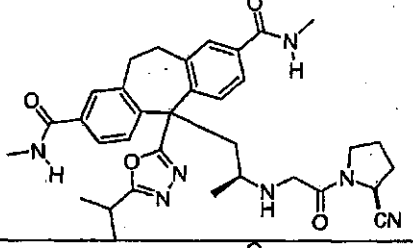
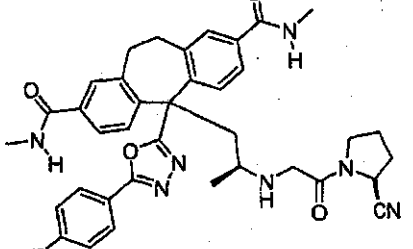
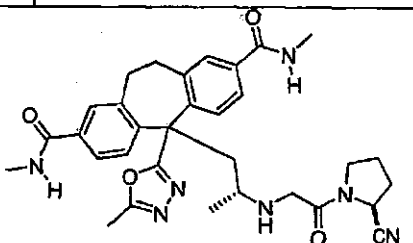
Los ejemplos 390-399 se han excluido a propósito.

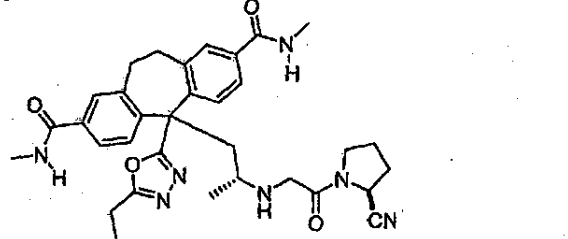
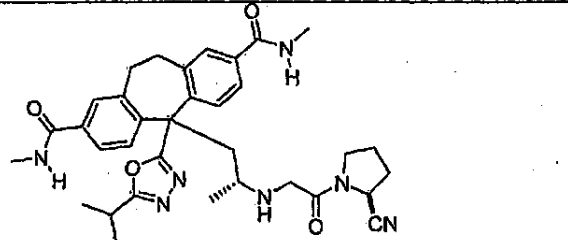
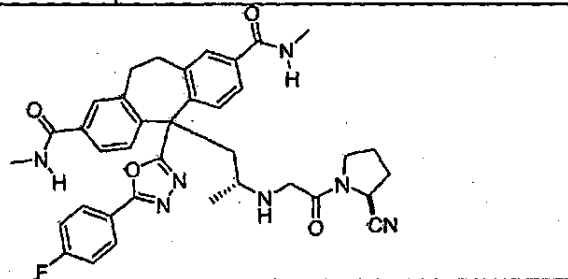
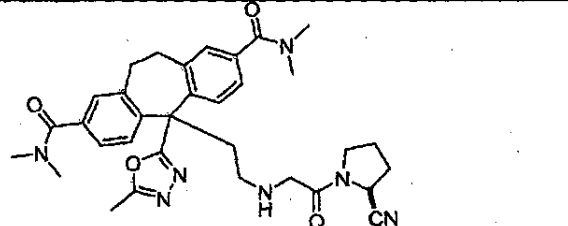
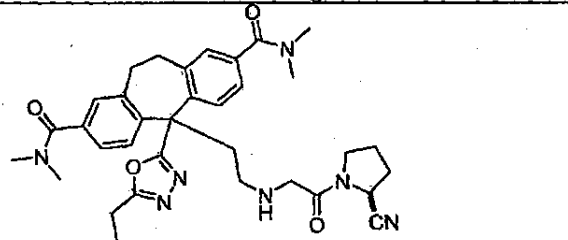
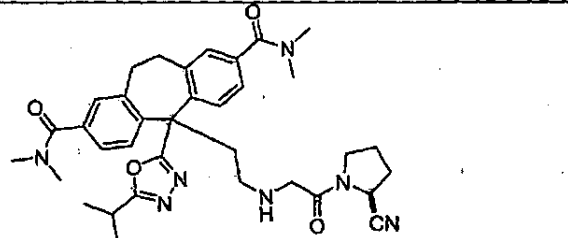
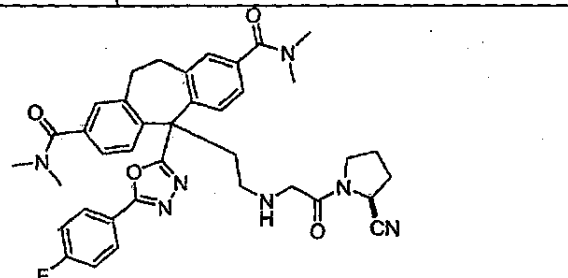
Ejemplo 400-595

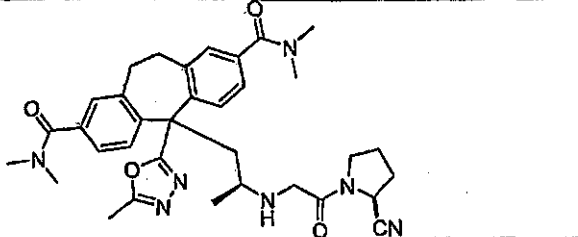
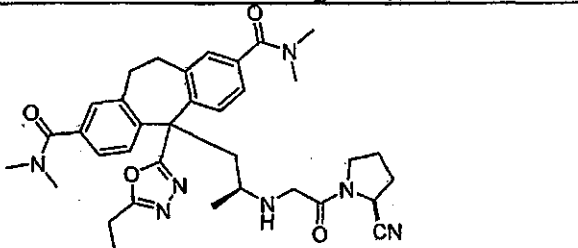
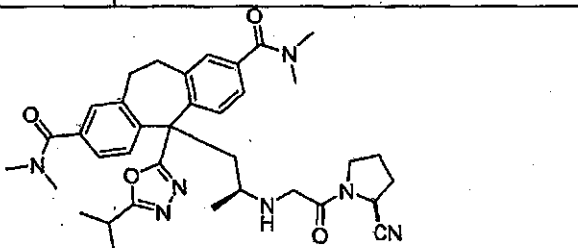
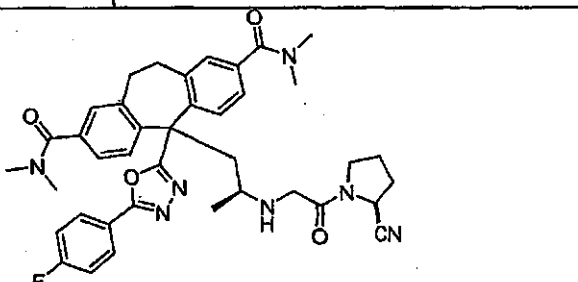
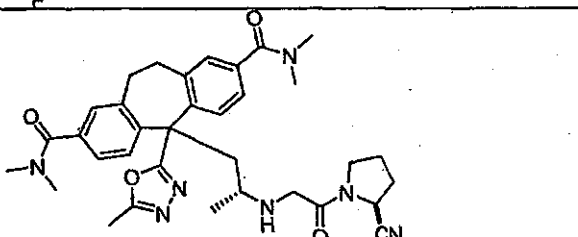
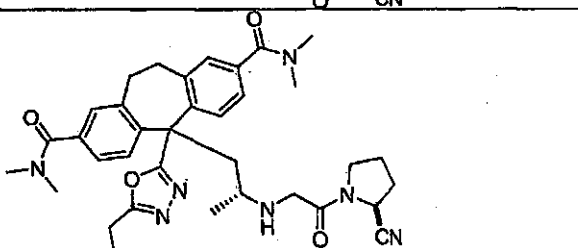
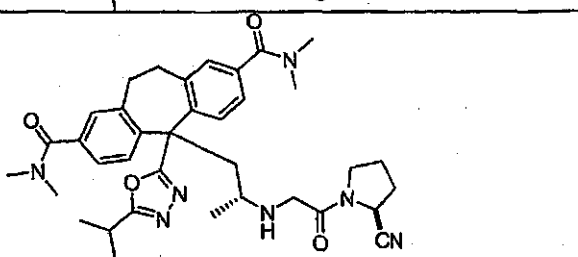
5 Si se siguen los procedimientos indicados en los ejemplos 28 o 29, excepto que se usan los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtiene el producto indicado.

Ejemplo	Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Producto
400	300	2	
401	301	2	
402	302	2	
403	303	2	
404	304	2	
405	305	2	
406	306	2	

407	307	2	
408	308	2	
409	309	2	
410	310	2	
411	311	2	
412	312	2	
413	313	2	

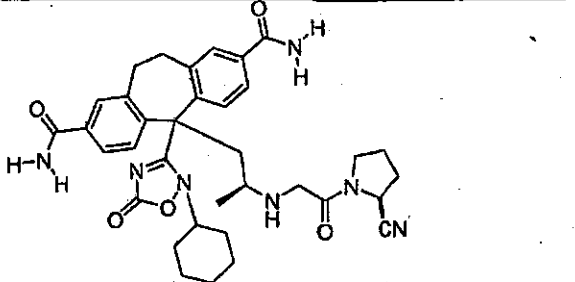
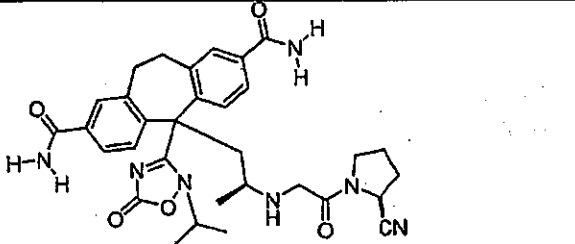
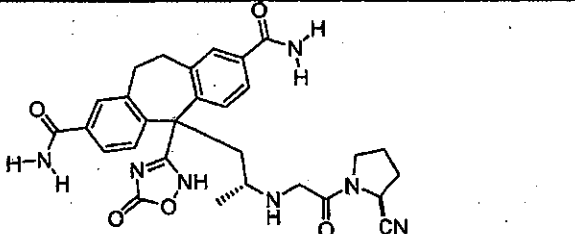
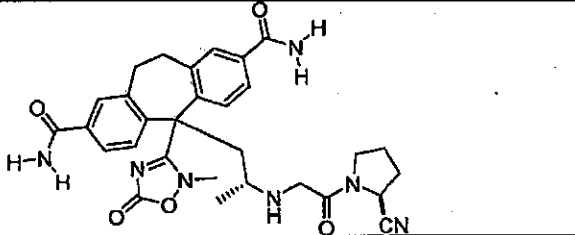
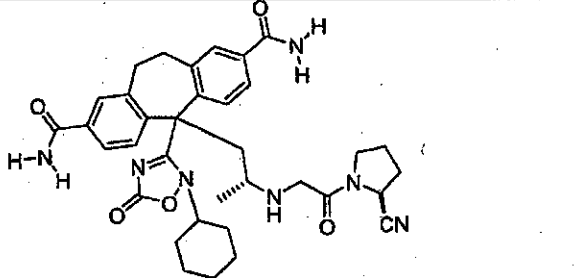
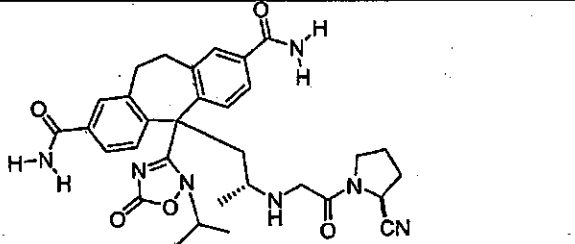
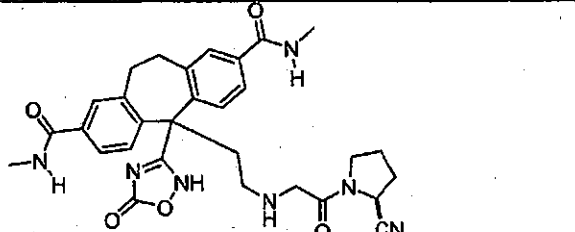
414	314	2	
415	315	2	
416	316	2	
417	317	2	
418	318	2	
419	319	2	
420	320	2	

421	321	2	
422	322	2	
423	323	2	
424	324	2	
425	325	2	
426	326	2	
427	327	2	

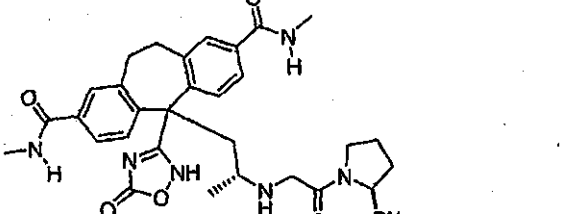
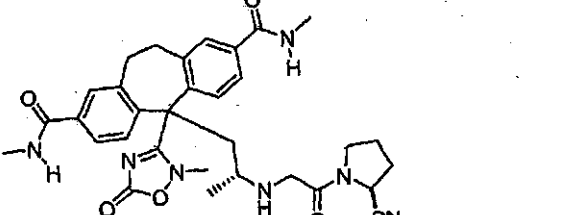
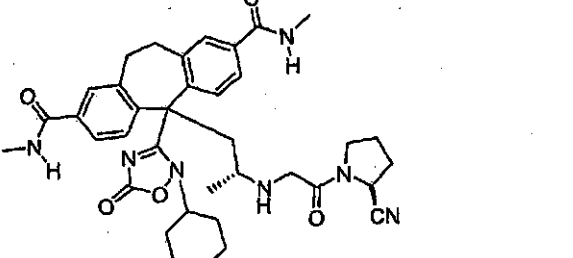
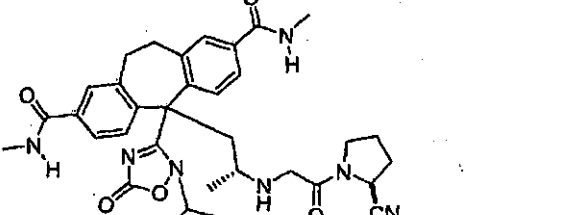
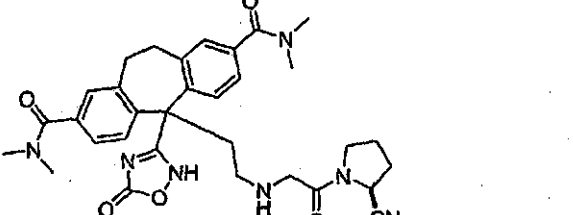
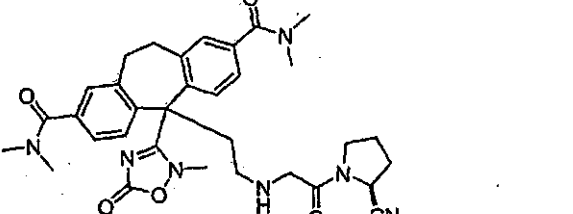
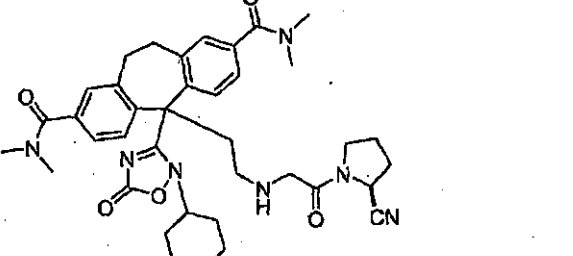
428	328	2	
429	329	2	
430	330	2	
431	331	2	
432	332	2	
433	333	2	
434	334	2	

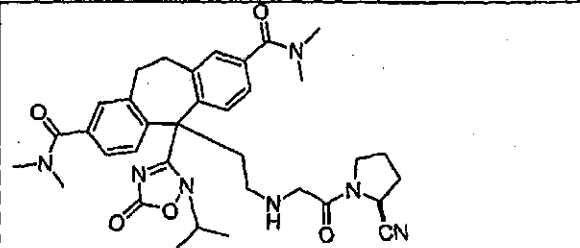
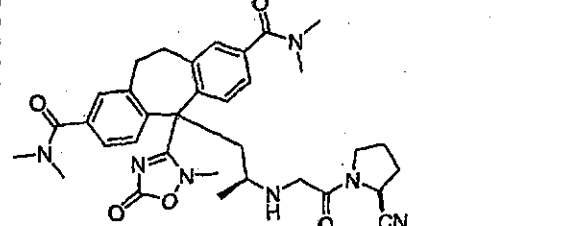
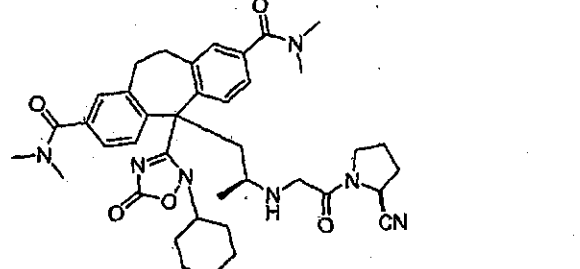
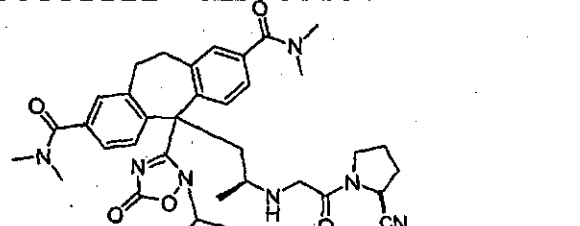
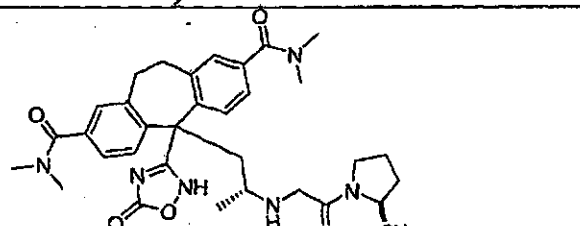
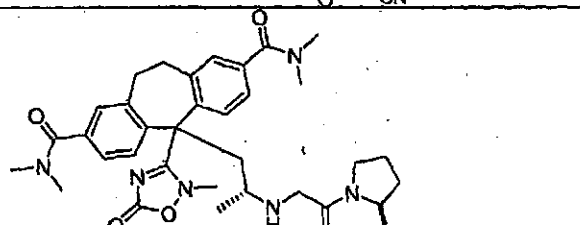
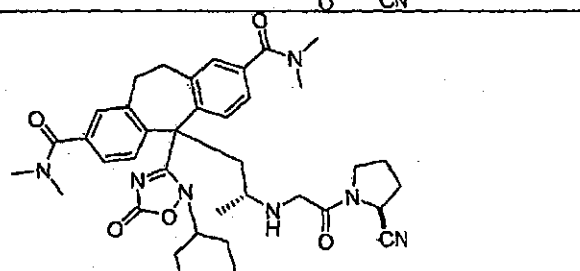
435	335	2	
436	400	2	
437	401	2	
438	402	2	
439	403	2	
440	404	2	
441	405	2	

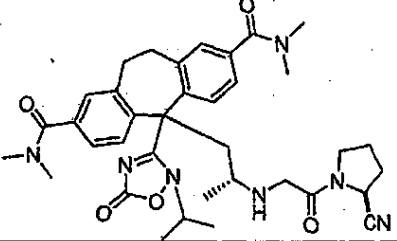
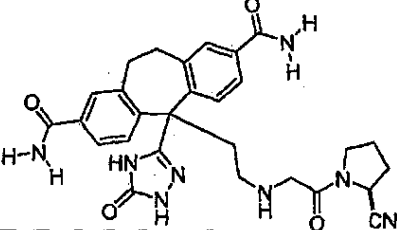
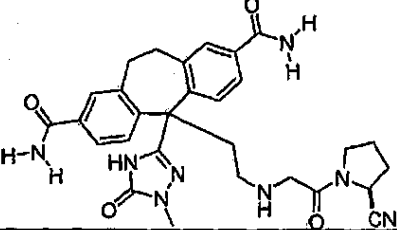
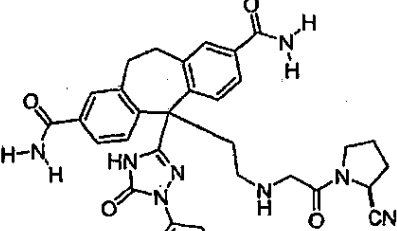
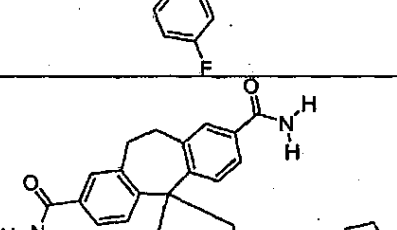
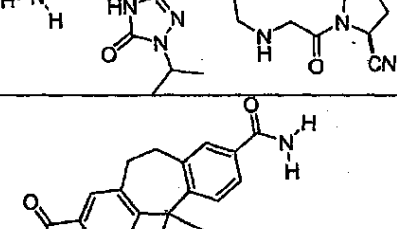
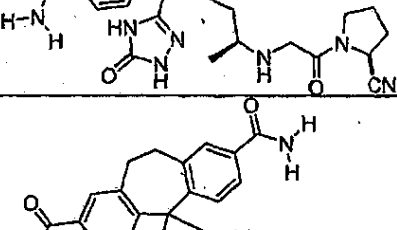


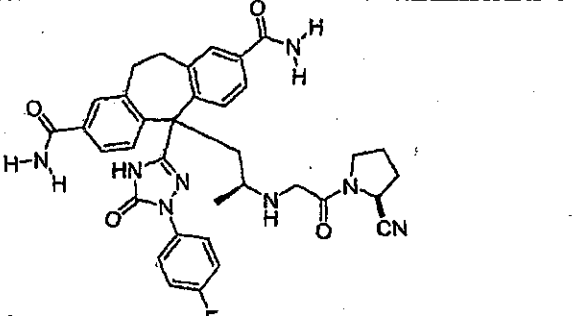
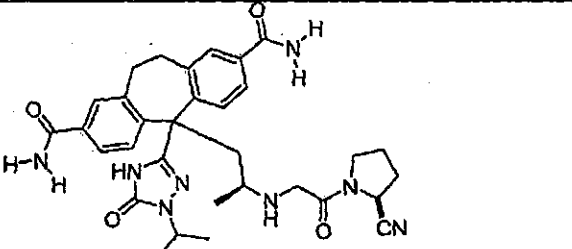
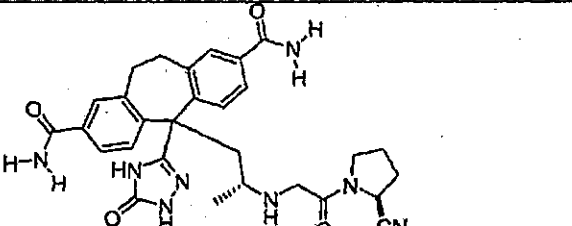
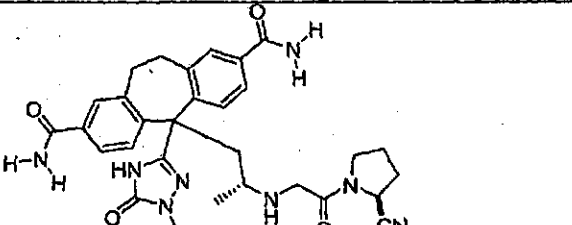
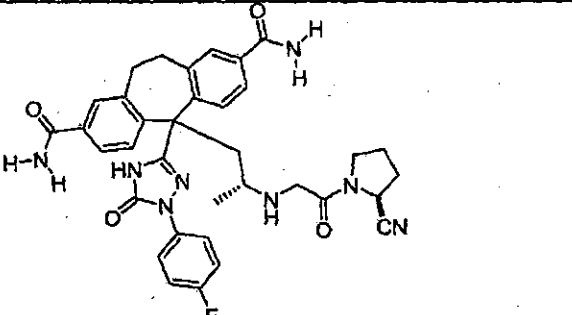
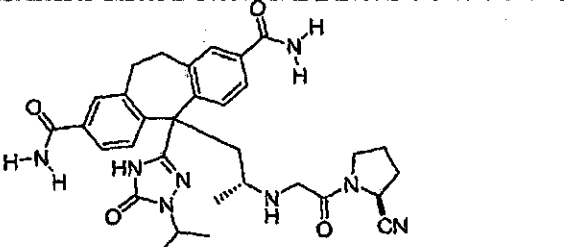
442	406	2	
443	407	2	
444	408	2	
445	409	2	
446	410	2	
447	411	2	
448	412	2	



456	420	2	
457	421	2	
458	422	2	
459	423	2	
460	424	2	
461	425	2	
462	426	2	

463	427	2	
464	428	2	
465	429	2	
466	430	2	
467	431	2	
468	432	2	
469	433	2	

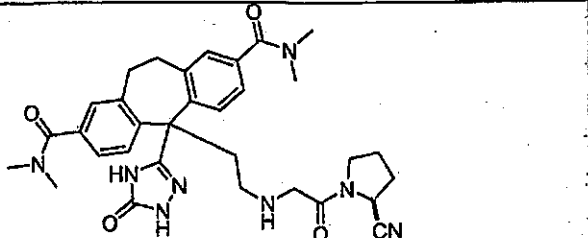
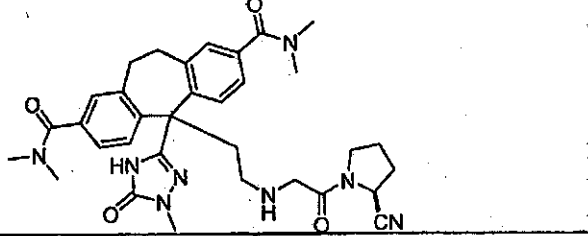
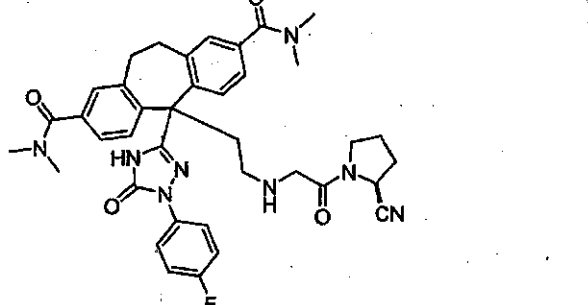
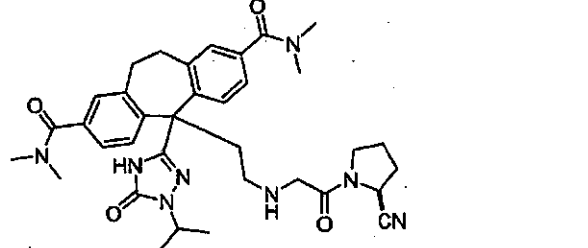
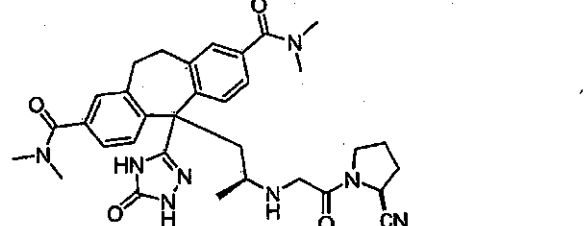
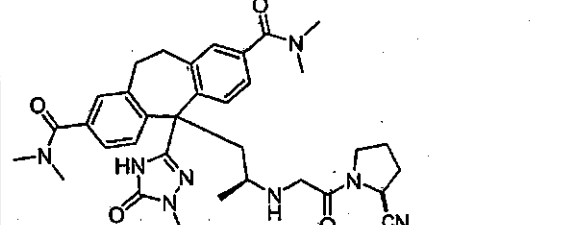
470	434	2	
471	500	2	
472	501	2	
473	502	2	
474	503	2	
475	504	2	
476	505	2	

477	506	2	
478	507	2	
479	508	2	
480	509	2	
481	510	2	
482	511	2	

483	512	2	
484	513	2	
485	514	2	
486	515	2	
487	516	2	
488	517	2	

489	518	2	
490	519	2	
491	520	2	
492	521	2	
493	522	2	
494	523	2	

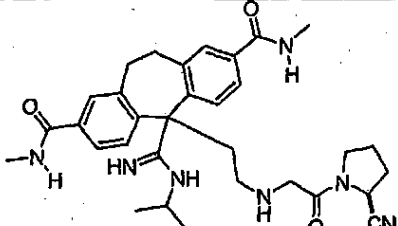
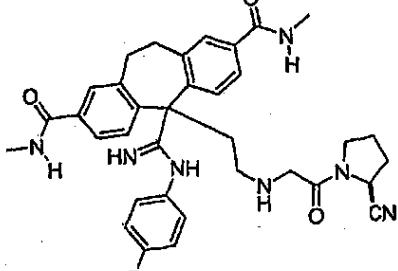
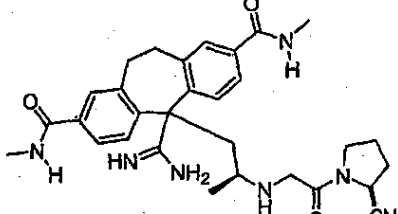
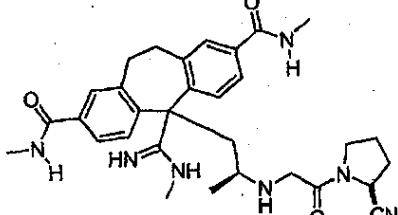
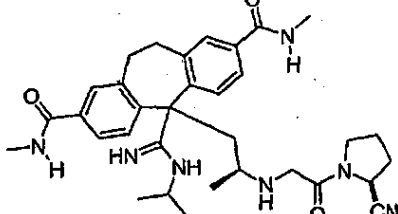
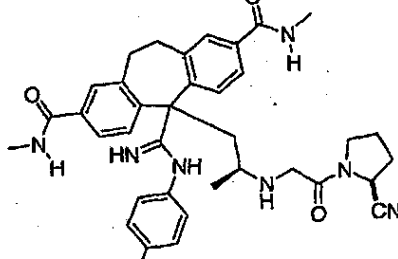
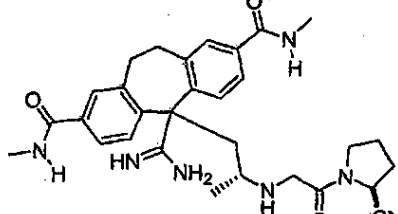


495	524	2	
496	525	2	
497	526	2	
498	527	2	
499	528	2	
500	529	2	

501	530	2	
502	531	2	
503	532	2	
504	533	2	
505	534	2	
506	535	2	

507	600	2	
508	601	2	
509	602	2	
510	603	2	
511	604	2	
512	605	2	
513	606	2	

514	607	2	
515	608	2	
516	609	2	
517	610	2	
518	611	2	
519	612	2	
520	613	2	

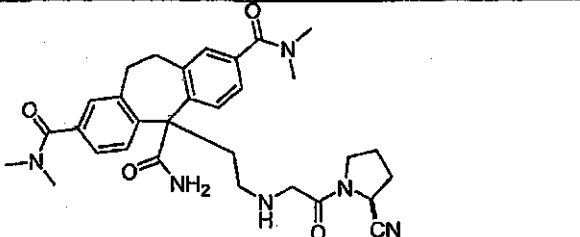
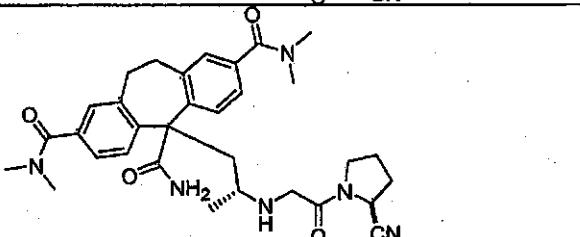
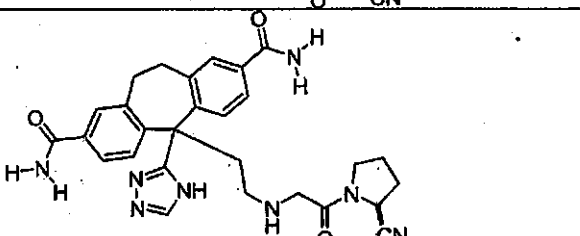
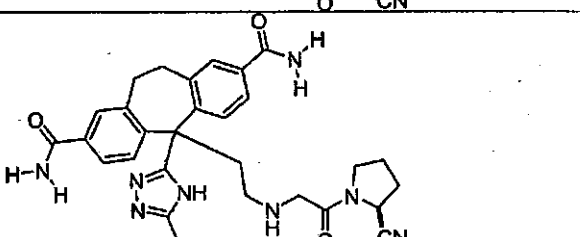
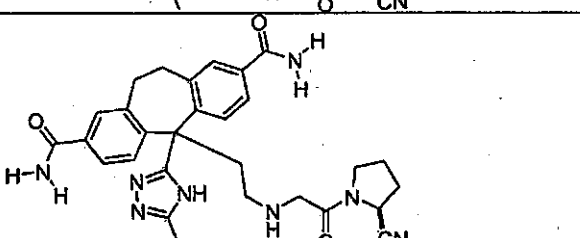
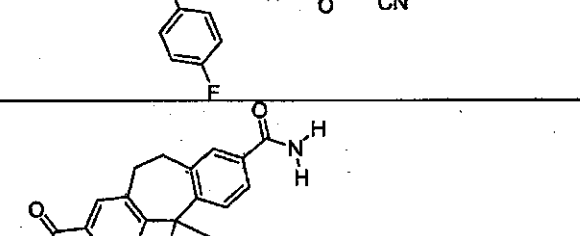
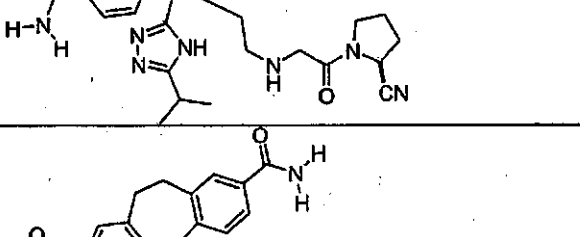
521	614	2	
522	615	2	
523	616	2	
524	617	2	
525	618	2	
526	619	2	
527	620	2	

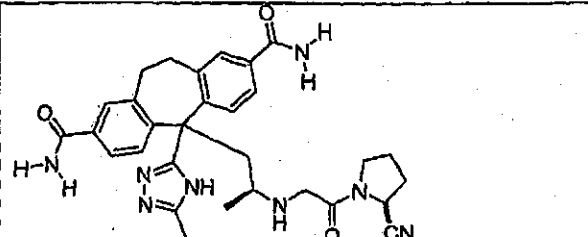
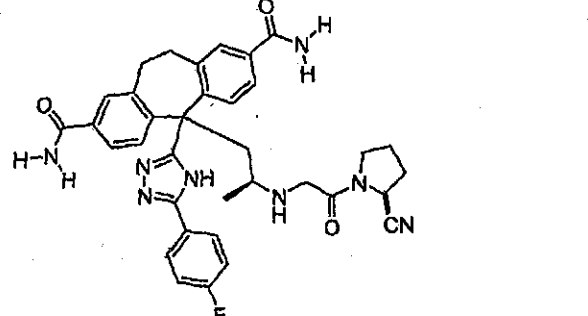
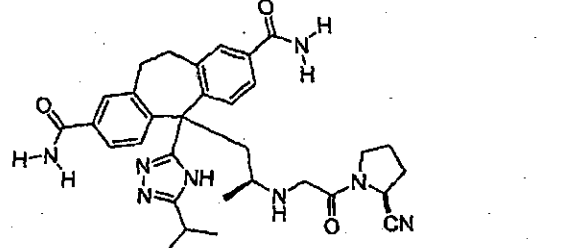
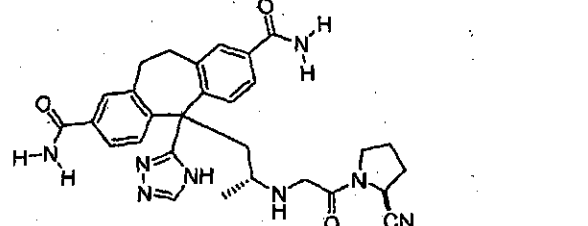
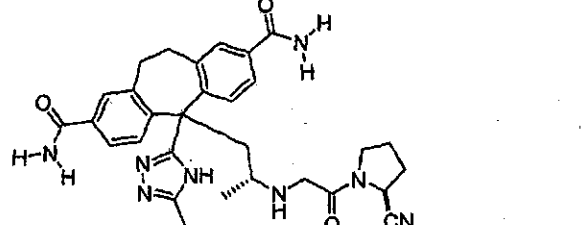
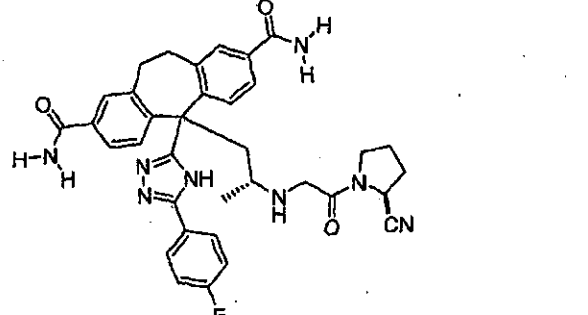
528	621	2	
529	622	2	
530	623	2	
531	624	2	
532	625	2	
533	626	2	
534	627	2	

535	628	2	
536	629	2	
537	630	2	
538	631	2	
539	632	2	
540	633	2	
541	634	2	

542	635	2	
543	680	2	
544	681	2	
545	682	2	
546	683	2	
547	684	2	
548	685	2	



549	686	2	
550	687	2	
551	700	2	
552	701	2	
553	702	2	
554	703	2	
555	704	2	

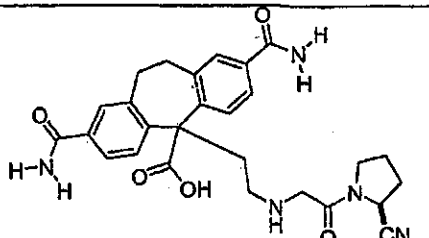
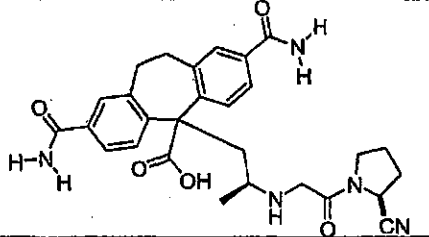
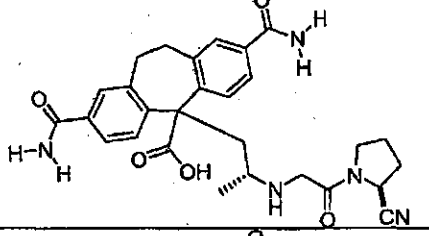
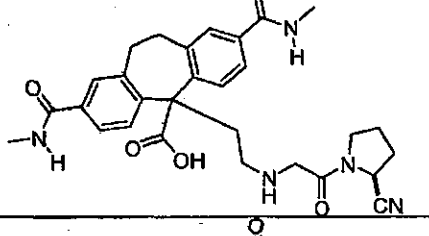
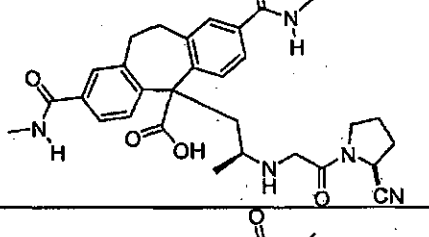
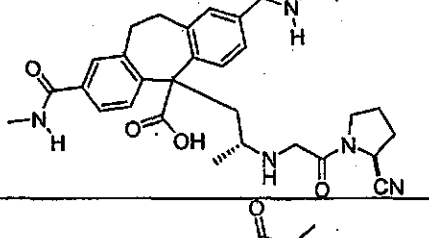
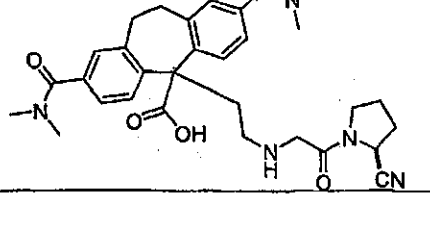
556	705	2	
557	706	2	
558	707	2	
559	708	2	
560	709	2	
561	710	2	

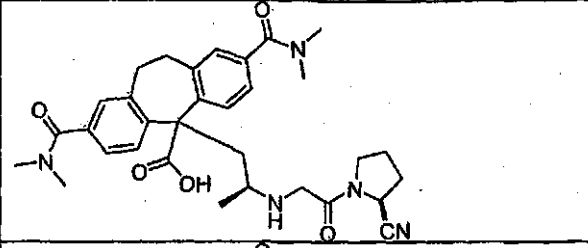
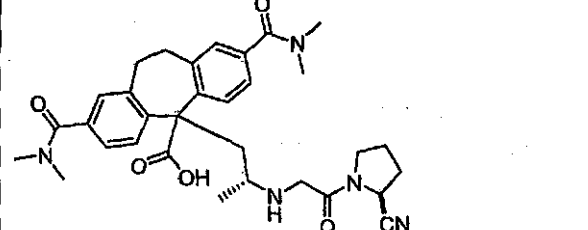
562	711	2	
563	712	2	
564	713	2	
565	714	2	
566	715	2	
567	716	2	
568	717	2	

569	718	2	
570	719	2	
571	720	2	
572	721	2	
573	722	2	
574	723	2	

575	724	2	
576	725	2	
577	726	2	
578	727	2	
579	728	2	
580	729	2	

581	730	2	
582	731	2	
583	732	2	
584	733	2	
585	734	2	
586	735	2	

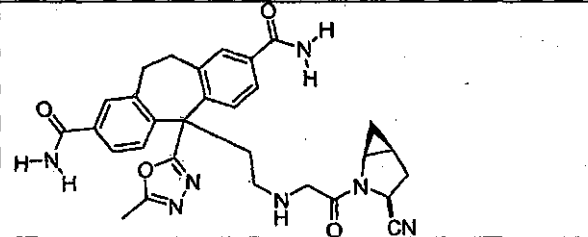
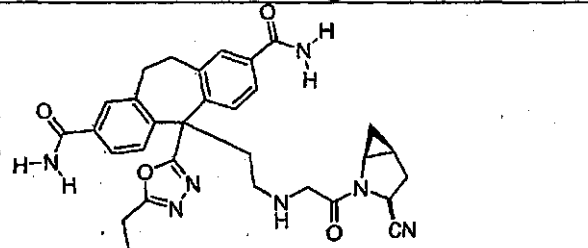
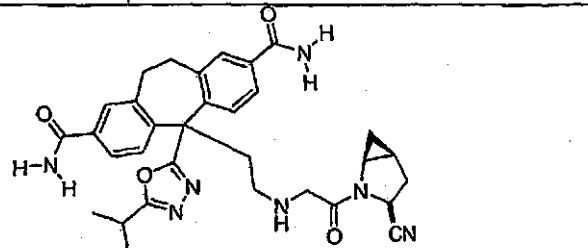
587	780	2	
588	781	2	
589	782	2	
590	783	2	
591	784	2	
592	785	2	
593	786	2	

594	787	2	
595	788	2	

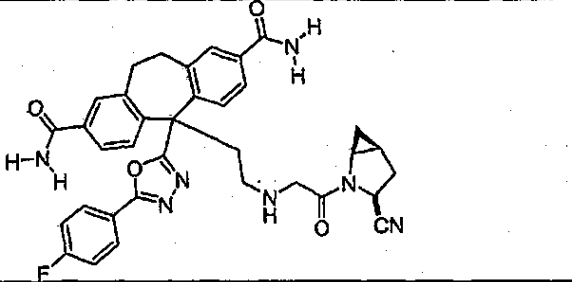
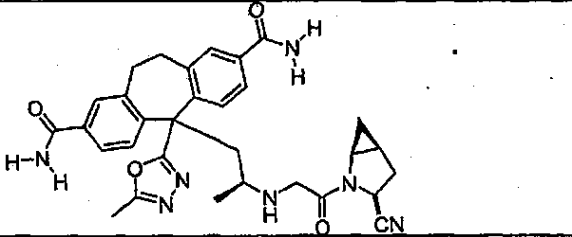
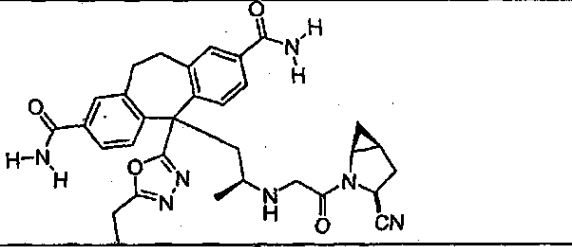
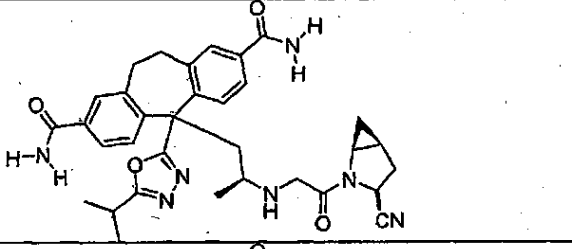
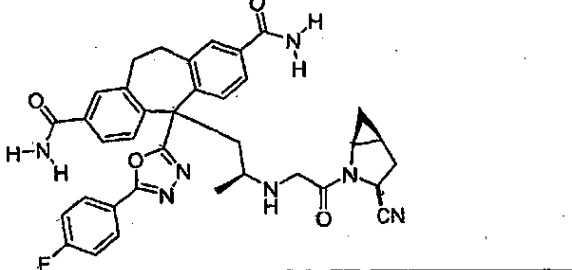
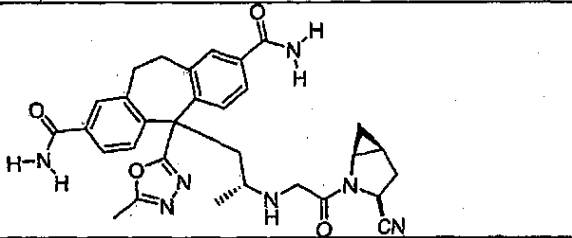
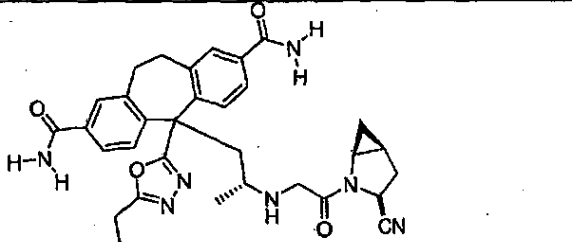
Los ejemplos 596-599 se han excluido a propósito.

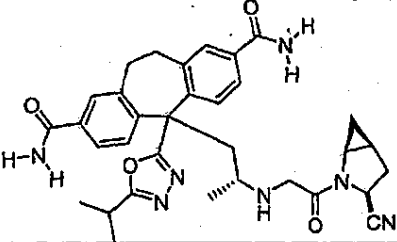
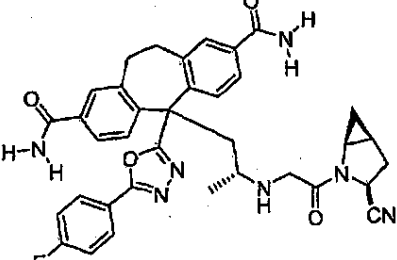
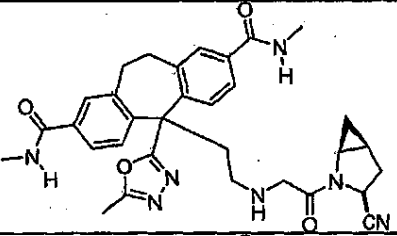
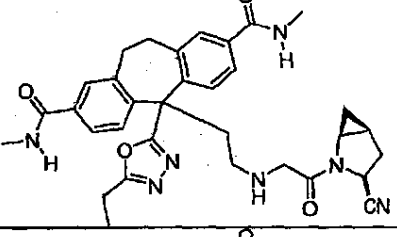
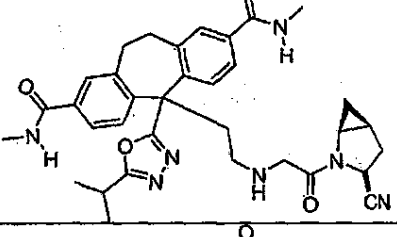
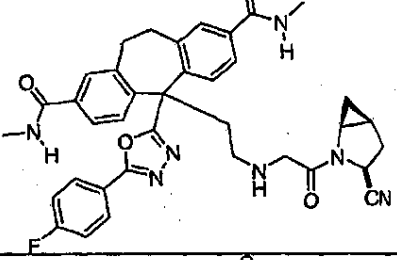
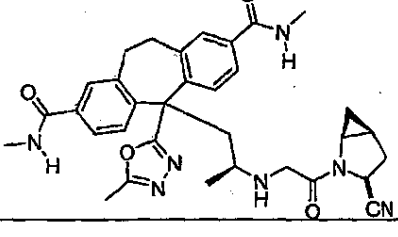
Ejemplo 600-795

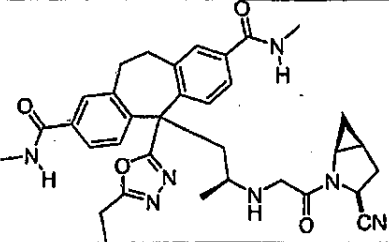
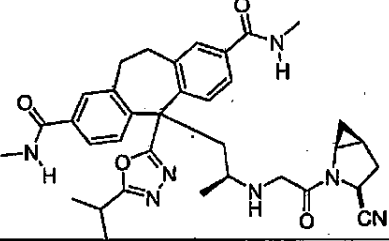
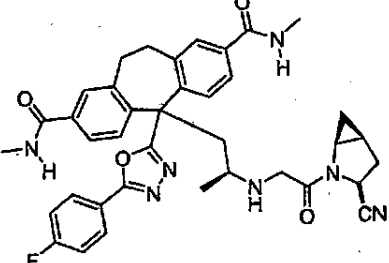
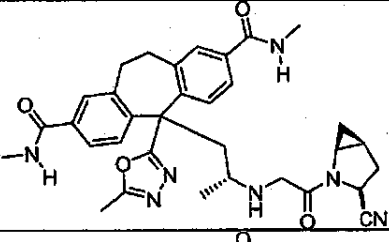
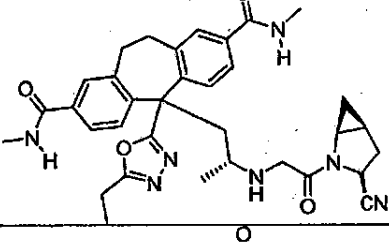
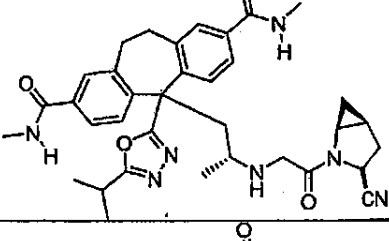
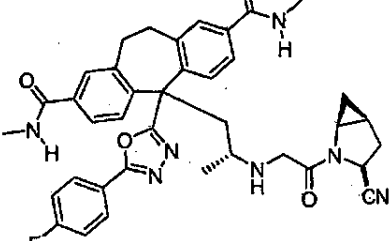
5 Si se siguen los procedimientos indicados en los ejemplos 28 o 29, excepto que se usan los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtiene el producto indicado.

Ejemplo	Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Producto
600	336	89	
601	337	89	
602	338	89	

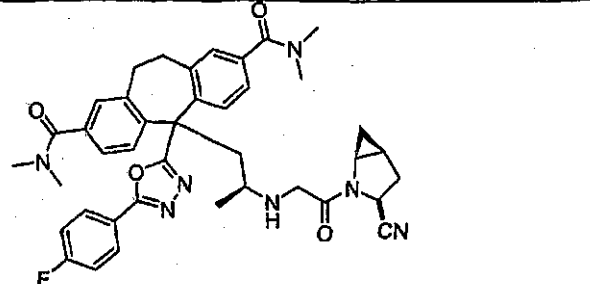
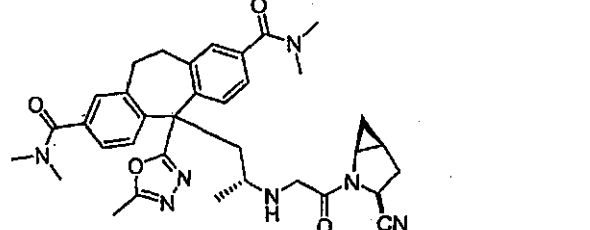
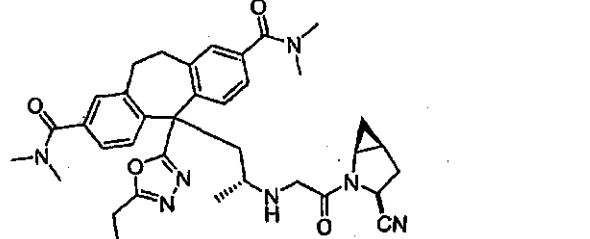
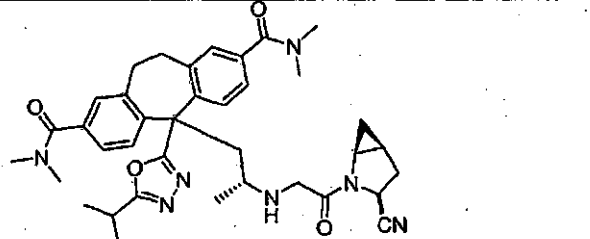
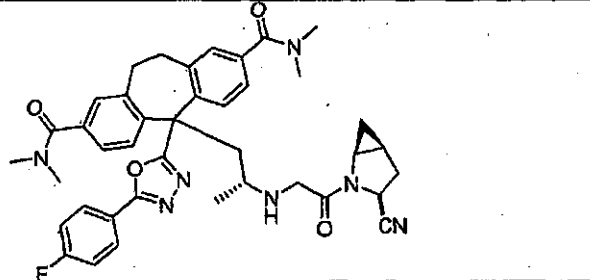
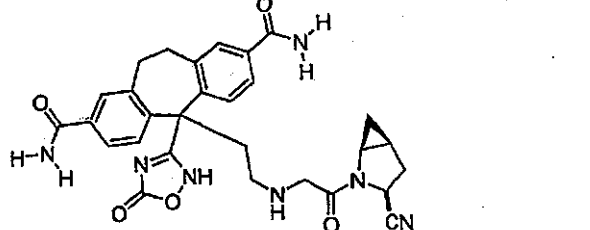
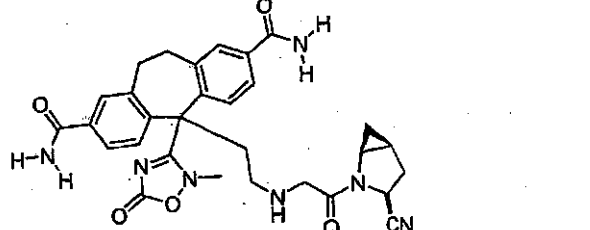


603	339	89	
604	340	89	
605	341	89	
606	342	89	
607	343	89	
608	344	89	
609	345	89	

610	346	89	
611	347	89	
612	348	89	
613	349	89	
614	350	89	
615	351	89	
616	352	89	

617	353	89	
618	354	89	
619	355	89	
620	356	89	
621	357	89	
622	358	89	
623	359	89	

624	360	89	
625	361	89	
626	362	89	
627	363	89	
628	364	89	
629	365	89	
630	366	89	

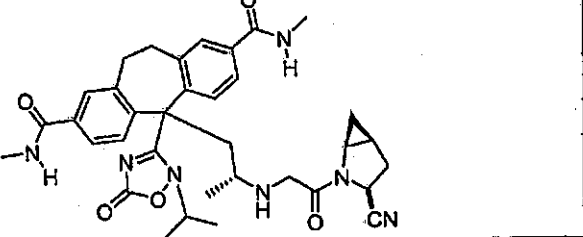
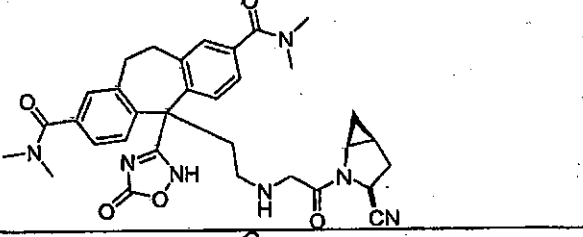
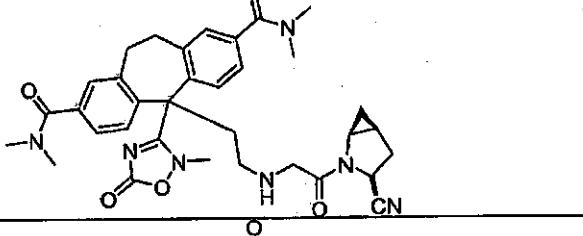
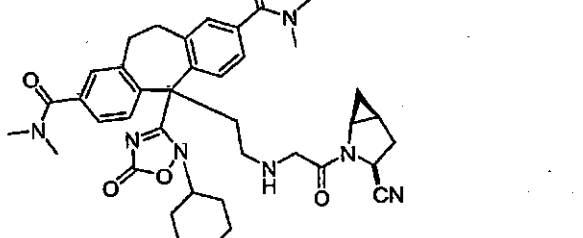
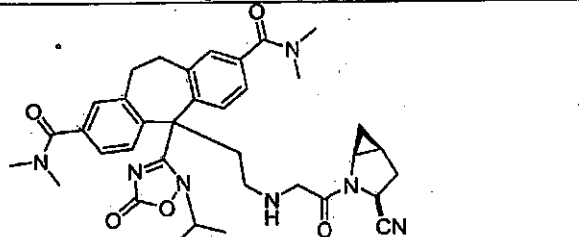
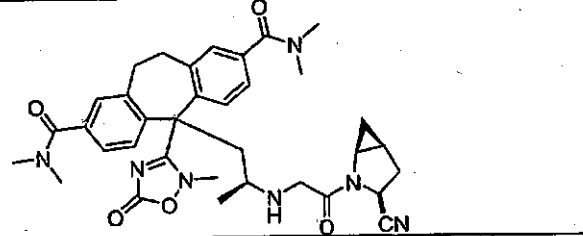
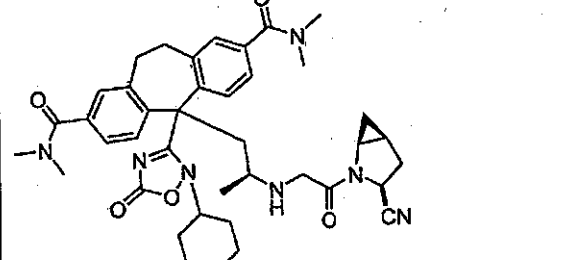
631	367	89	
632	368	89	
633	369	89	
634	370	89	
635	371	89	
636	435	89	
637	436	89	

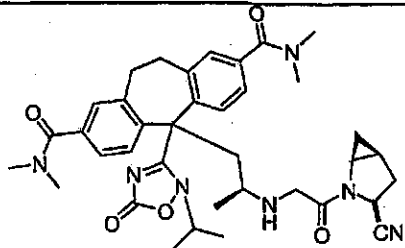
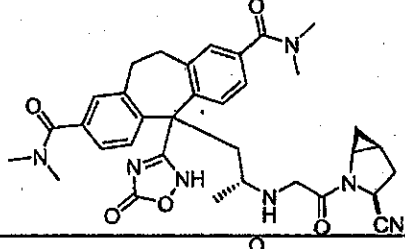
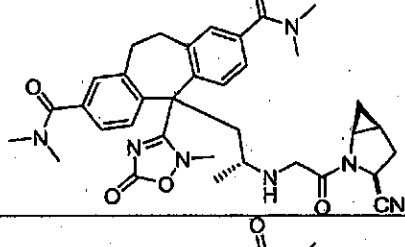
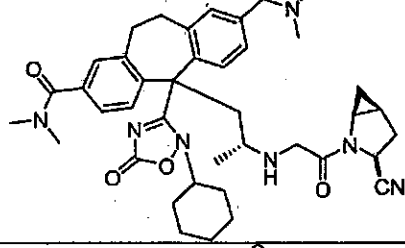
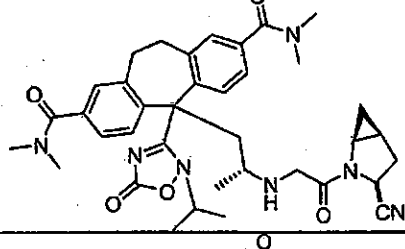
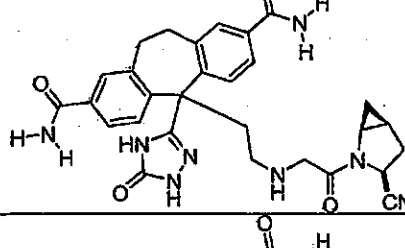
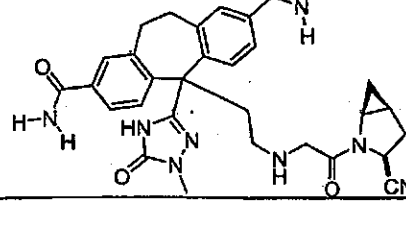
638	437	89	
639	438	89	
640	439	89	
641	440	89	
642	441	89	
643	442	89	
644	443	89	

645	444	89	
646	445	89	
647	446	89	
648	447	89	
649	448	89	
650	449	89	
651	450	89	

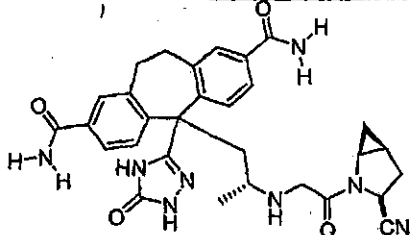
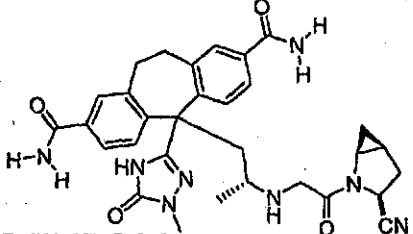
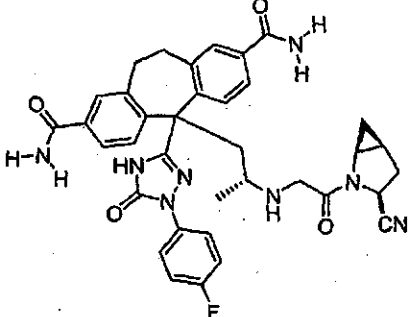
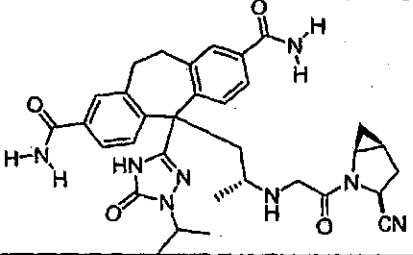
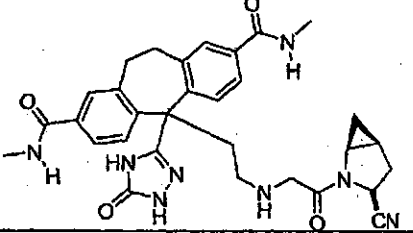
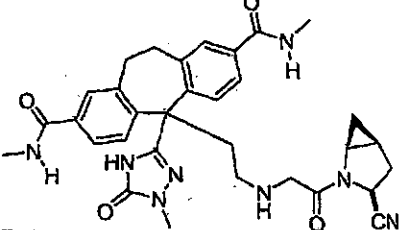
652	451	89	
653	452	89	
654	453	89	
655	454	89	
656	455	89	
657	456	89	
658	457	89	



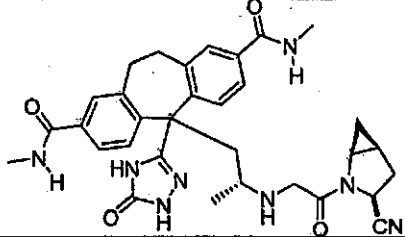
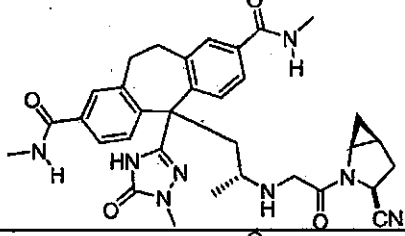
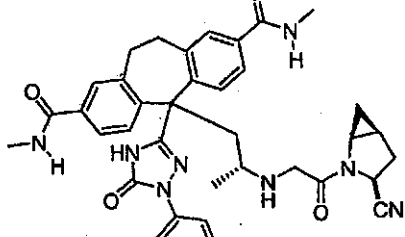
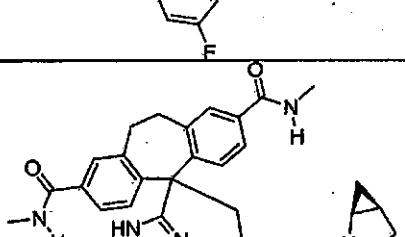
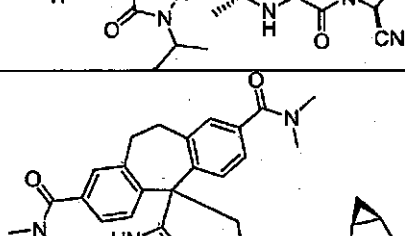
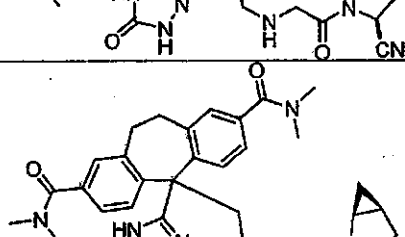
659	458	89	
660	459	89	
661	460	89	
662	461	89	
663	462	89	
664	463	89	
665	464	89	

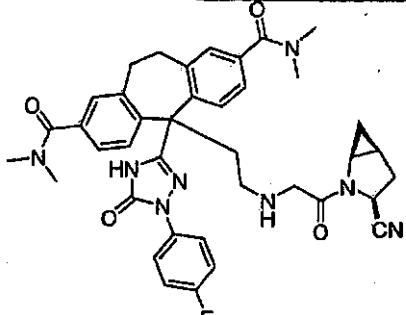
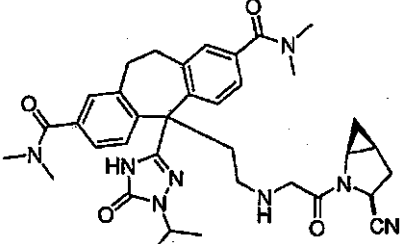
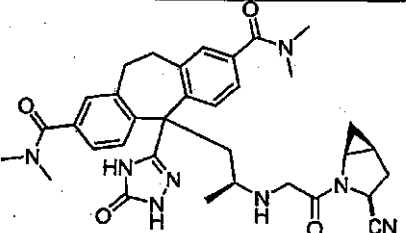
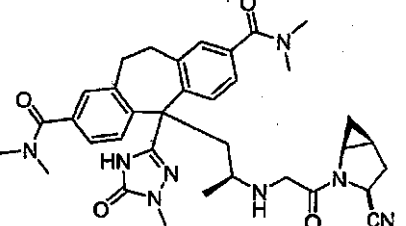
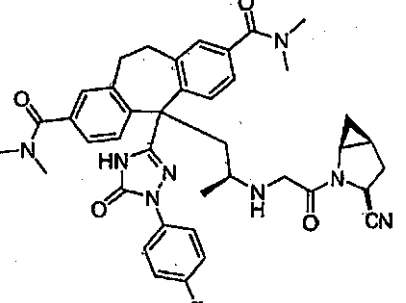
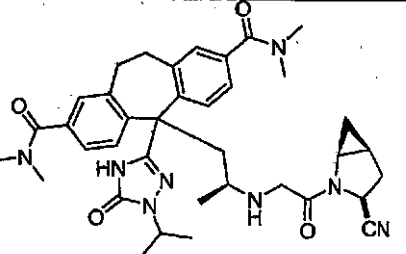
666	465	89	
667	466	89	
668	467	89	
669	468	89	
670	469	89	
671	536	89	
672	537	89	

673	538	89	
674	539	89	
675	540	89	
676	541	89	
677	542	89	
678	543	89	

679	544	89	
680	545	89	
681	546	89	
682	547	89	
683	548	89	
684	549	89	

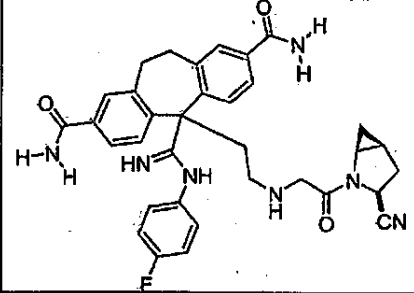
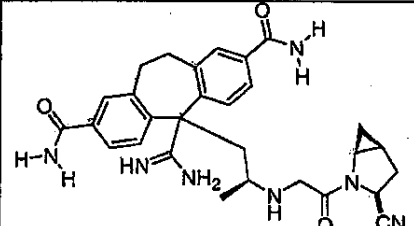
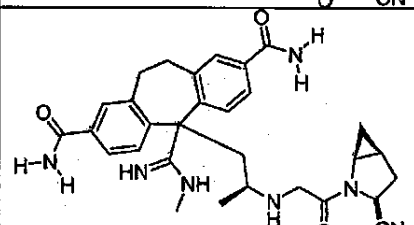
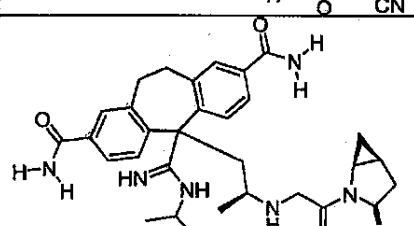
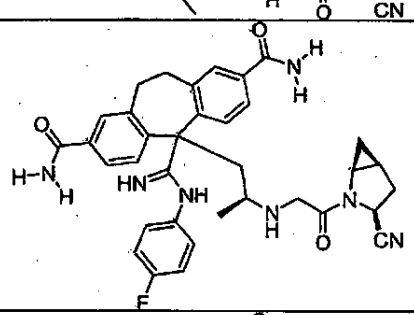
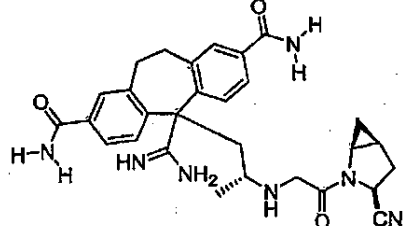
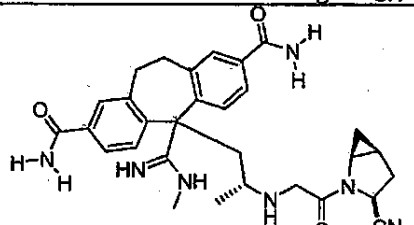
685	550	89	
686	551	89	
687	552	89	
688	553	89	
689	554	89	
690	555	89	

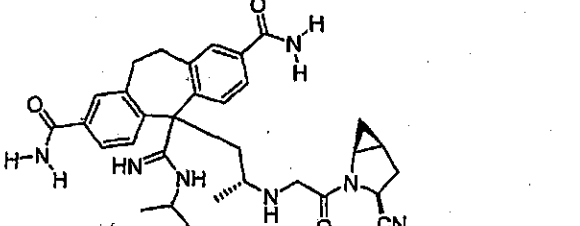
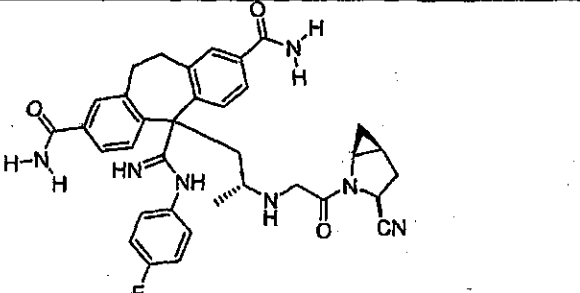
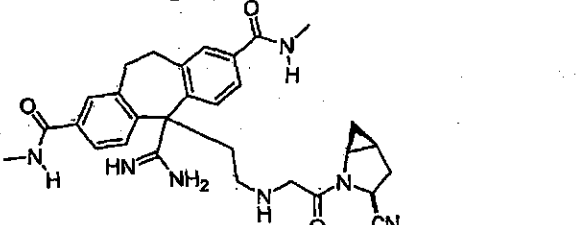
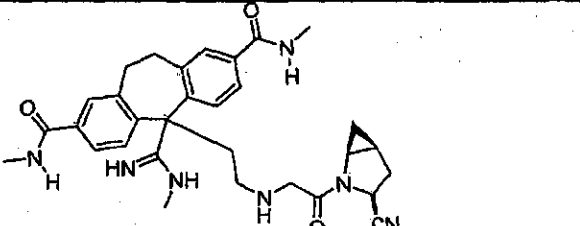
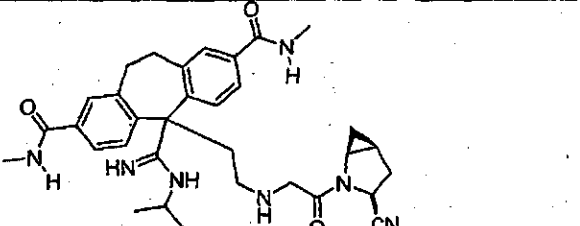
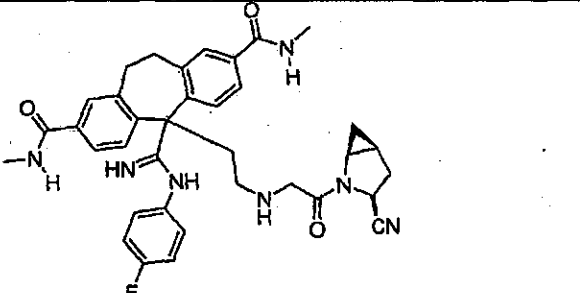
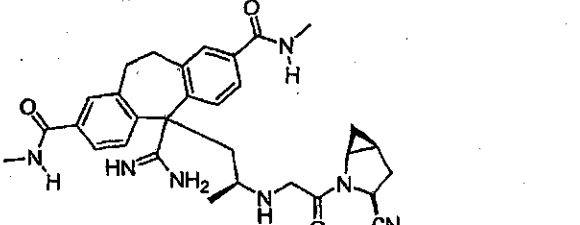
691	556	89	 <p>Chemical structure of compound 691: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). The propyl chain is further substituted with a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) and a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>
692	557	89	 <p>Chemical structure of compound 692: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). The propyl chain is further substituted with a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) and a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>
693	558	89	 <p>Chemical structure of compound 693: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a 4-fluorophenyl group (-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F).</p>
694	559	89	 <p>Chemical structure of compound 694: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>
695	560	89	 <p>Chemical structure of compound 695: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>
696	561	89	 <p>Chemical structure of compound 696: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. It is substituted with a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino carbonyl group (-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), a dimethylamino propyl chain (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a dimethylamino group (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).</p>

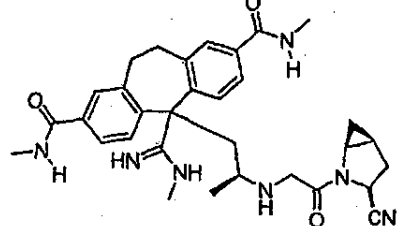
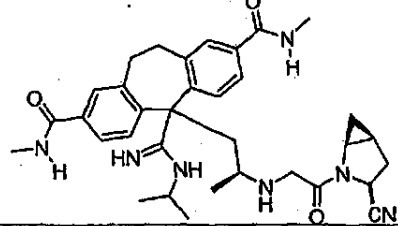
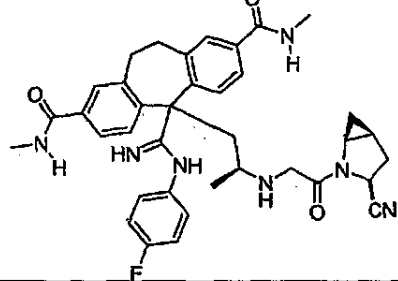
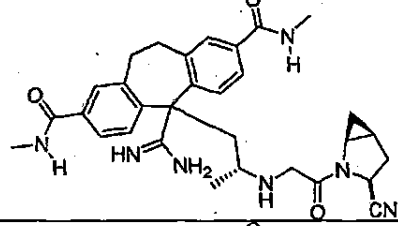
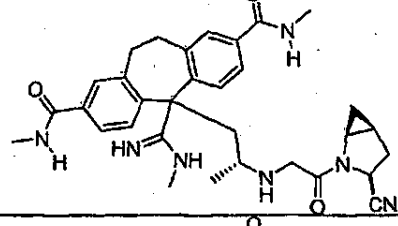
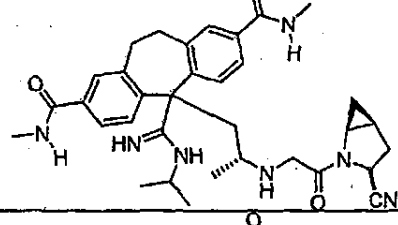
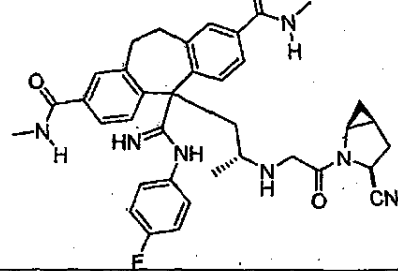
697	562	89	
698	563	89	
699	564	89	
700	565	89	
701	566	89	
702	567	89	

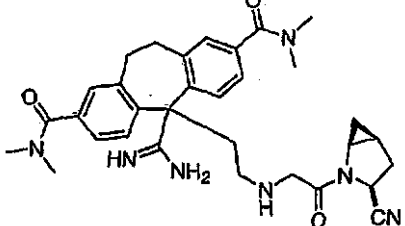
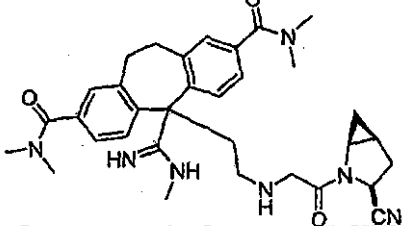
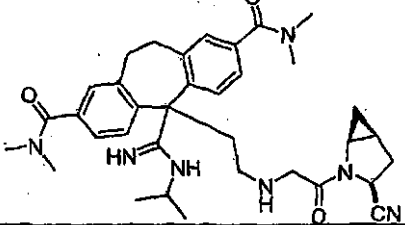
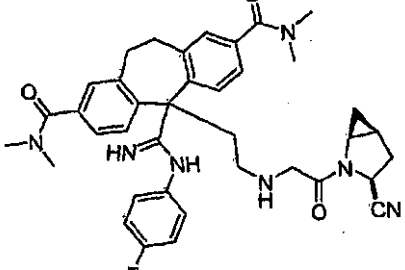
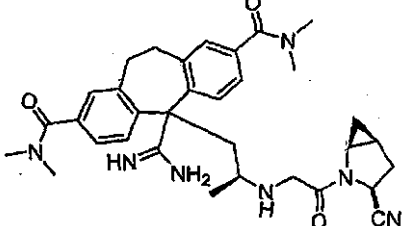
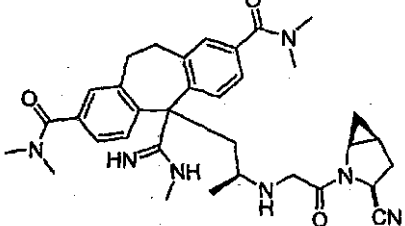
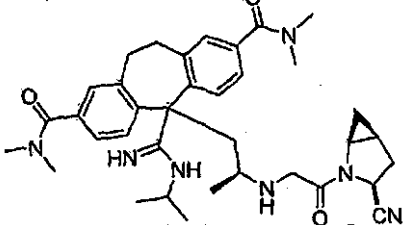
703	568	89	
704	569	89	
705	570	89	
706	571	89	
707	636	89	
708	637	89	
709	638	89	



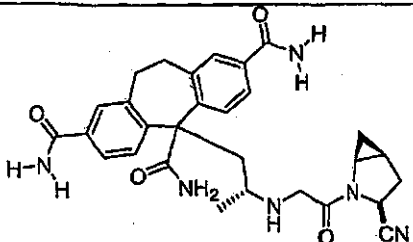
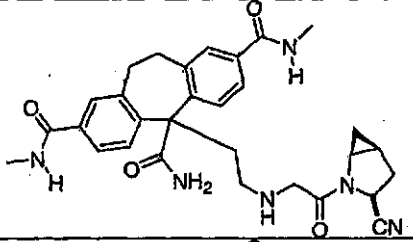
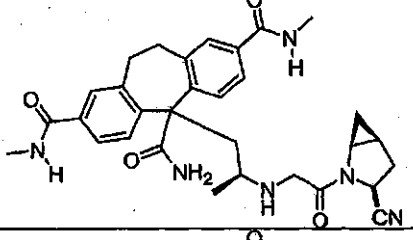
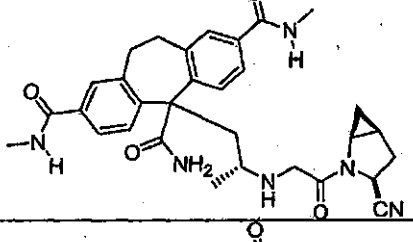
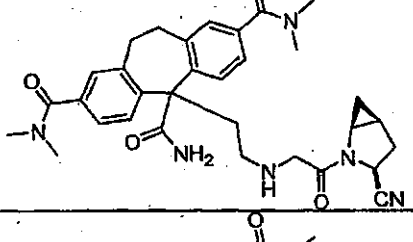
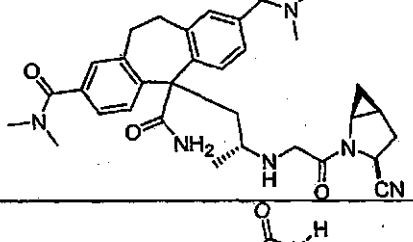
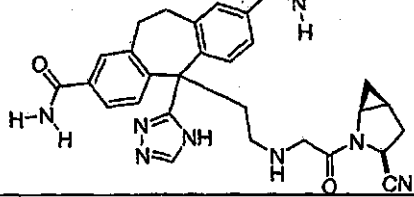
710	639	89	
711	640	89	
712	641	89	
713	642	89	
714	643	89	
715	644	89	
716	645	89	

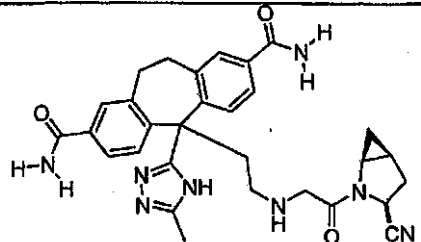
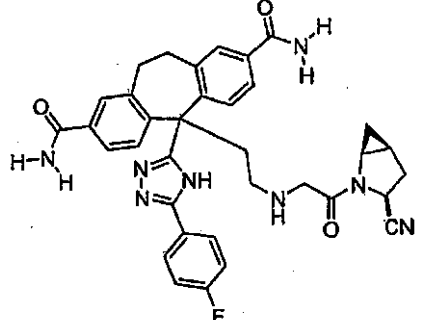
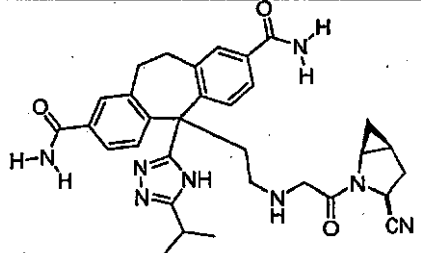
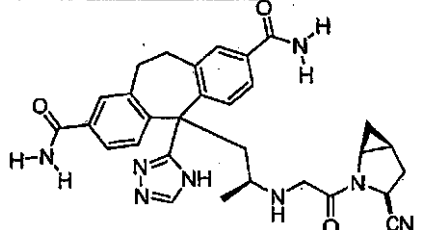
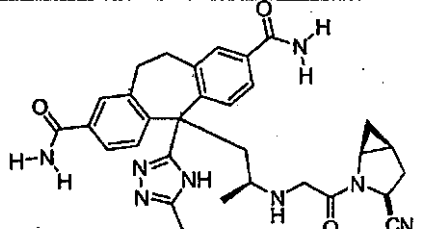
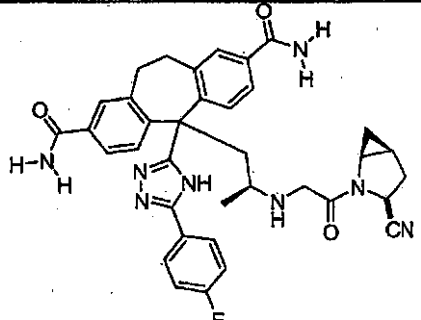
717	646	89	
718	647	89	
719	648	89	
720	649	89	
721	650	89	
722	651	89	
723	652	89	

724	653	89	
725	654	89	
726	655	89	
727	656	89	
728	657	89	
729	658	89	
730	659	89	

731	660	89	
732	661	89	
733	662	89	
734	663	89	
735	664	89	
736	665	89	
737	666	89	

738	667	89	
739	668	89	
740	669	89	
741	670	89	
742	671	89	
743	688	89	
744	689	89	

745	690	89	
746	691	89	
747	692	89	
748	693	89	
749	694	89	
750	695	89	
751	736	89	

752	737	89	
753	738	89	
754	739	89	
755	740	89	
756	741	89	
757	742	89	

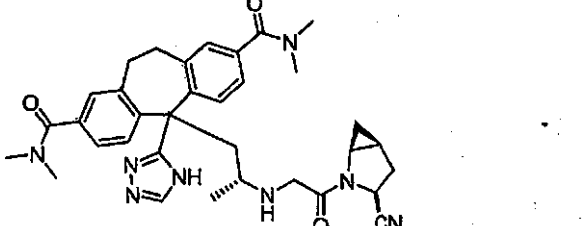
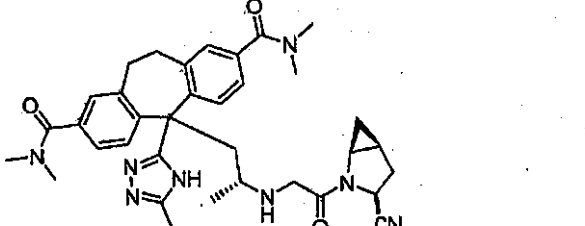
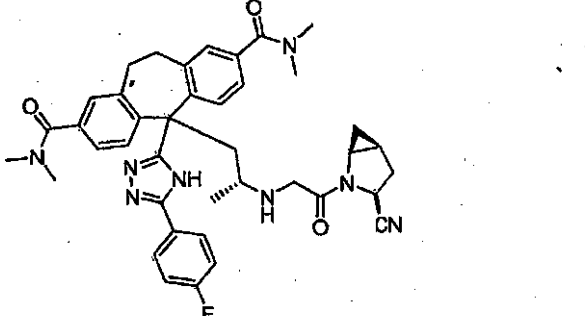
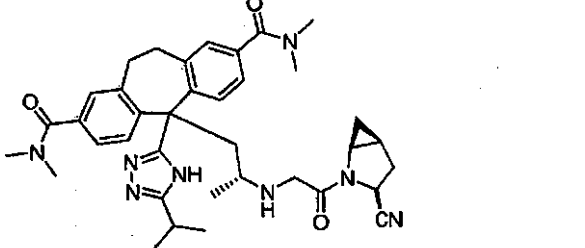
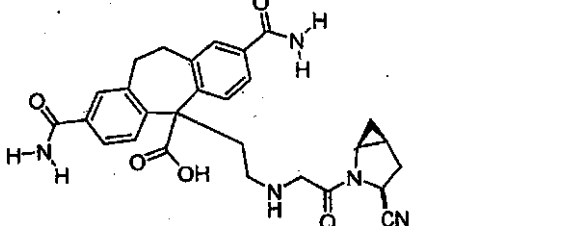
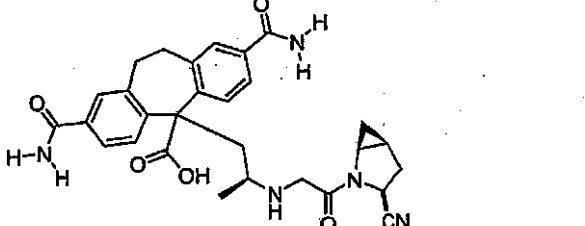
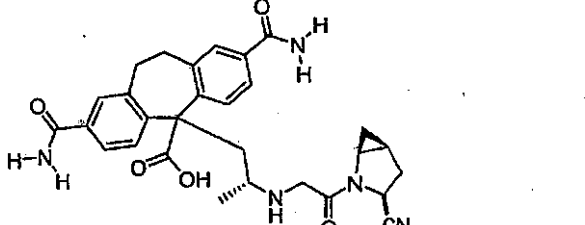
758	743	89	
759	744	89	
760	745	89	
761	746	89	
762	747	89	
763	748	89	
764	749	89	

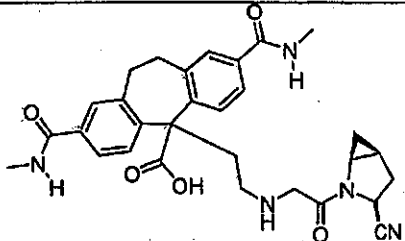
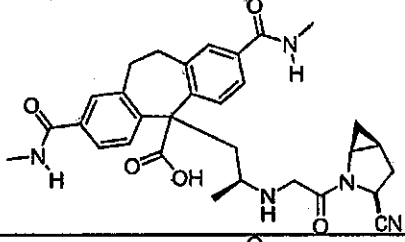
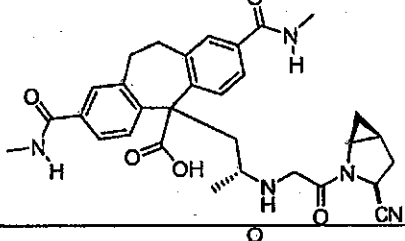
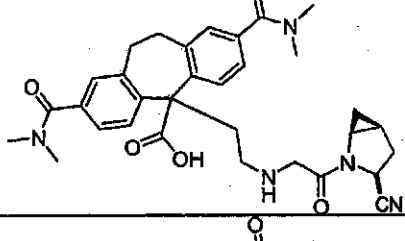
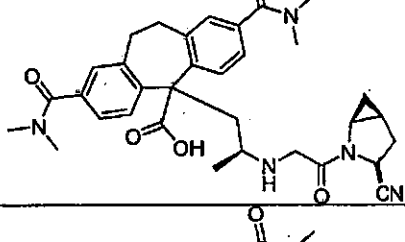
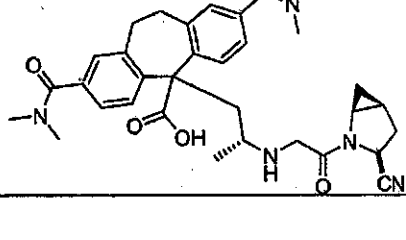


765	750	89	
766	751	89	
767	752	89	
768	753	89	
769	754	89	
770	755	89	

771	756	89	
772	757	89	
773	758	89	
774	759	89	
775	760	89	
776	761	89	

777	762	89	
778	763	89	
779	764	89	
780	765	89	
781	766	89	
782	767	89	

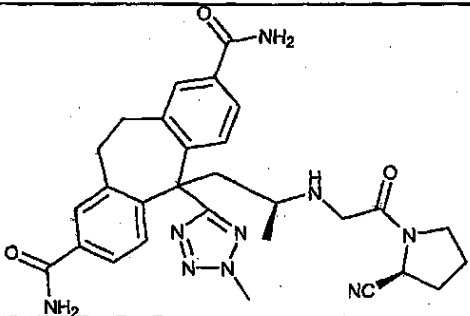
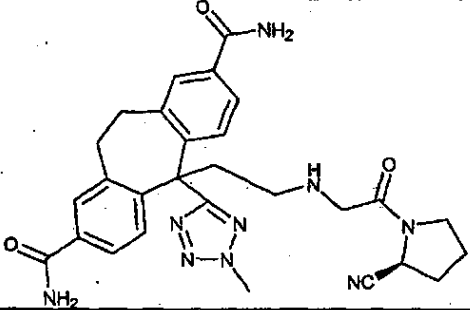
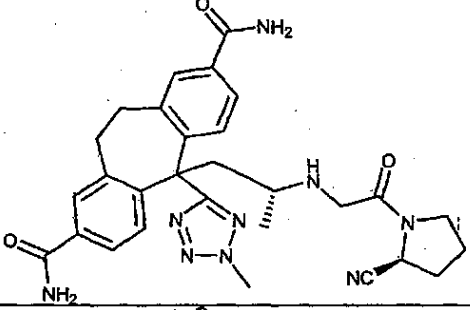
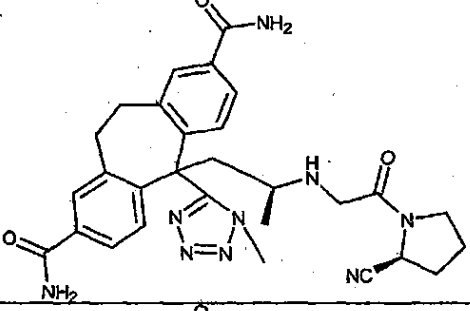
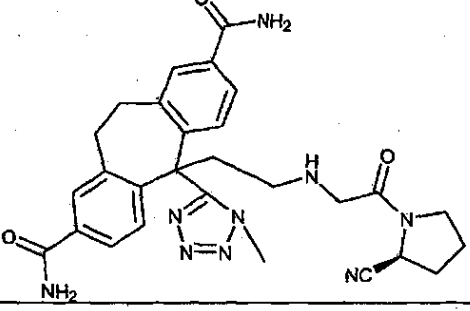
783	768	89	
784	769	89	
785	770	89	
786	771	89	
787	789	89	
788	790	89	
789	791	89	

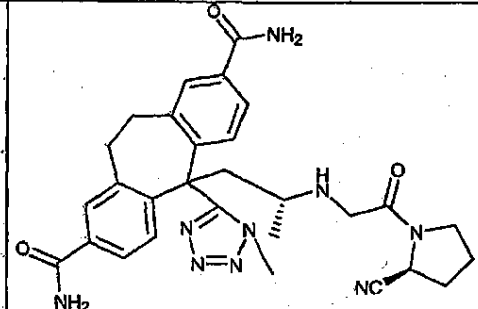
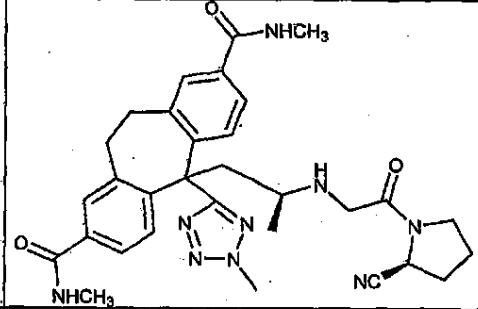
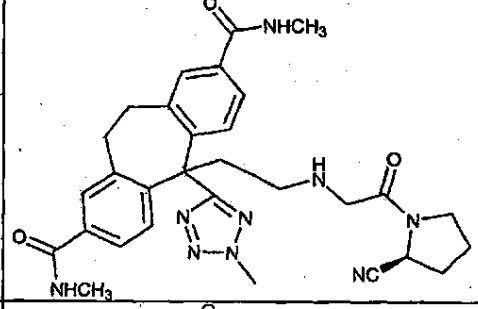
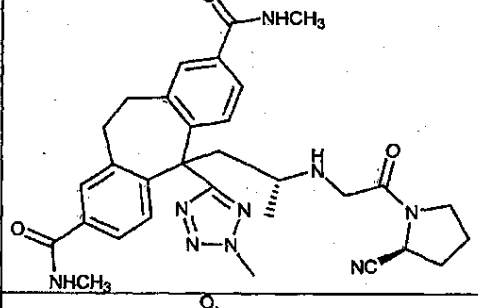
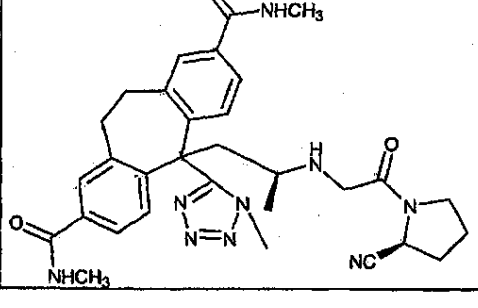
790	792	89	
791	793	89	
792	794	89	
793	795	89	
794	796	89	
795	797	89	

Los ejemplos 796-799 se han excluido a propósito.

Ejemplo 800-833

- 5 Si se sigue un procedimiento similar al descrito en los ejemplos 27 o 28, y se tratan los compuestos del título de los ejemplos preparativos de la siguiente tabla como se describe en el ejemplo preparativo 69 y 71, excepto que se usan las aminas indicadas en la siguiente tabla, se obtiene el producto deseado.

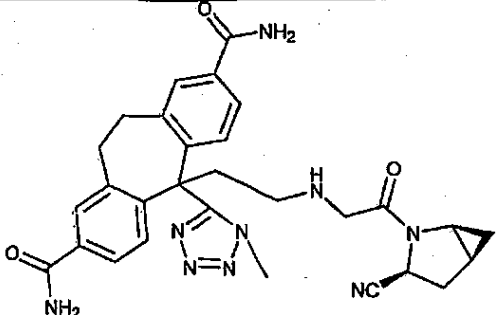
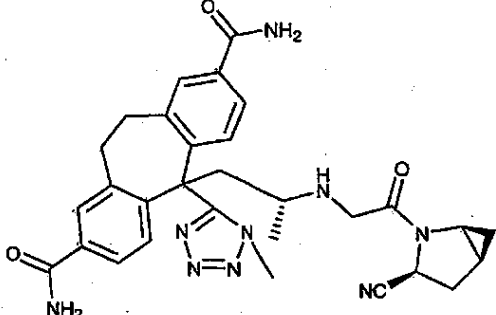
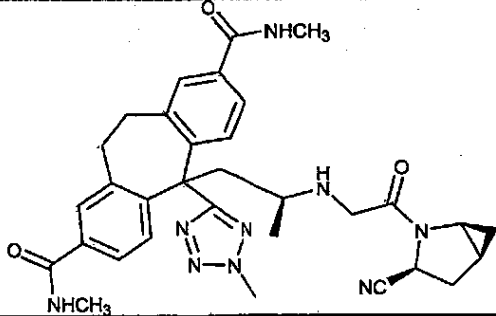
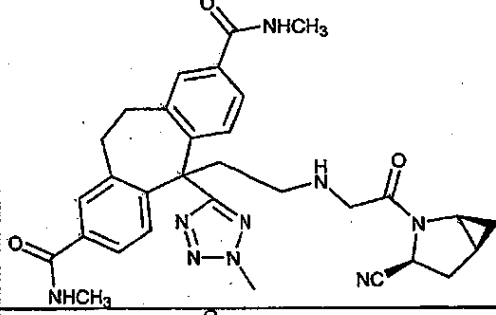
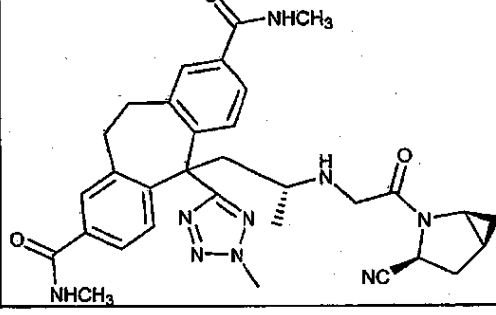
Ejemplo	Ejemplo preparativo	Ejemplo preparativo	Amina	Producto
800	61 Etapa B	2	NH <sub>3</sub>	
801	62	2	NH <sub>3</sub>	
802	65	2	NH <sub>3</sub>	
803	61 Etapa B	2	NH <sub>3</sub>	
804	62	2	NH <sub>3</sub>	

805	65	2	NH <sub>3</sub>	
806	61 Etapa B	2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
807	62	2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
808	65	2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
809	61 Etapa B	2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

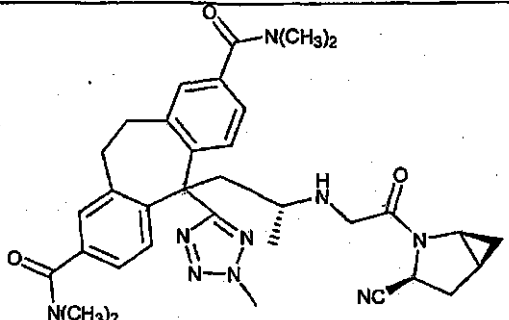
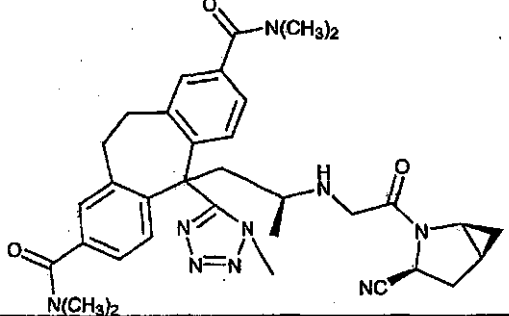
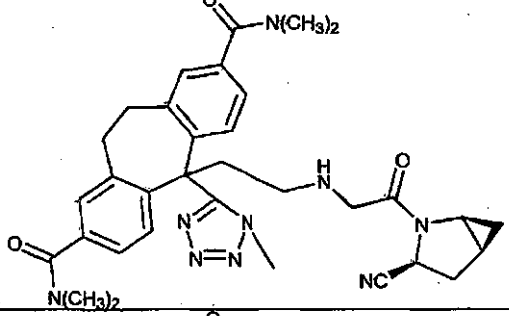
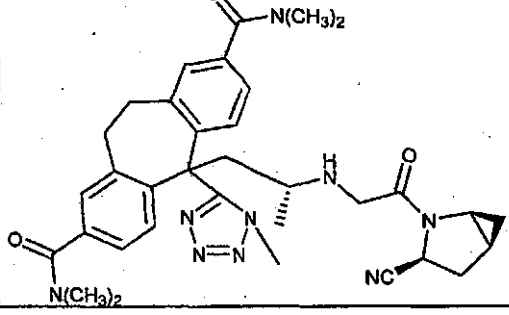
810	62	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
811	65	2	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
812	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
813	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
814	61 Etapa B	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	



815	65	2	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
816	61 Etapa B	89	$\text{NH}_3$	
817	62	89	$\text{NH}_3$	
818	65	89	$\text{NH}_3$	
819	61 Etapa B	89	$\text{NH}_3$	

820	62	89	NH <sub>3</sub>	
821	65	89	NH <sub>3</sub>	
822	61 Etapa B	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
823	62	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	
824	65	89	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	

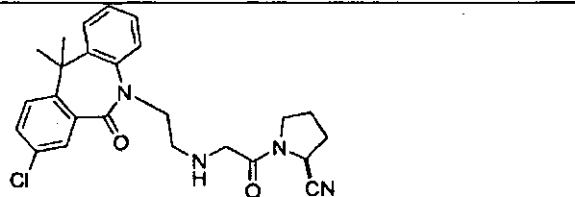
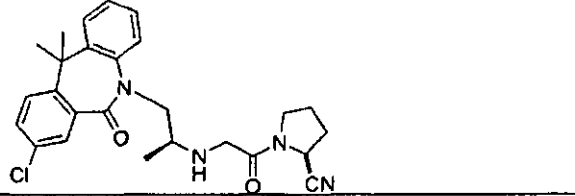
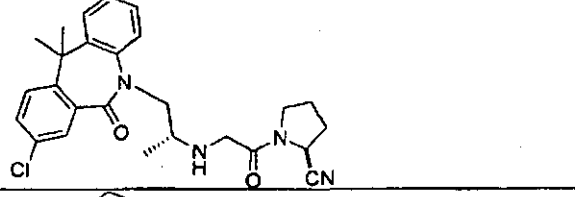
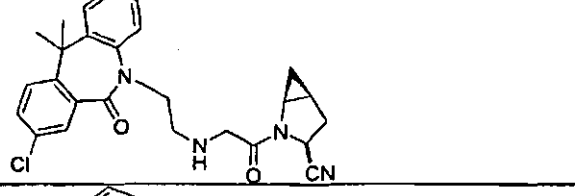
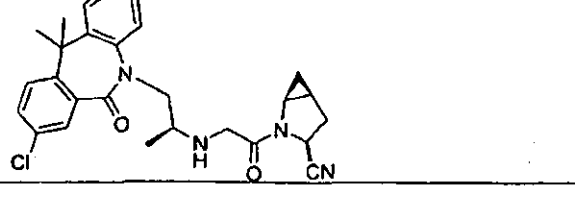
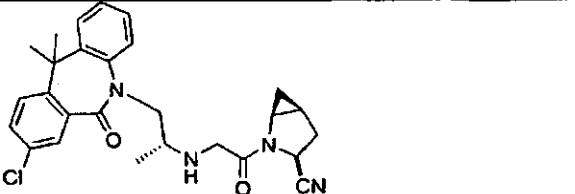
825	61 Etapa B	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
826	62	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
827	65	89	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	
828	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
829	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

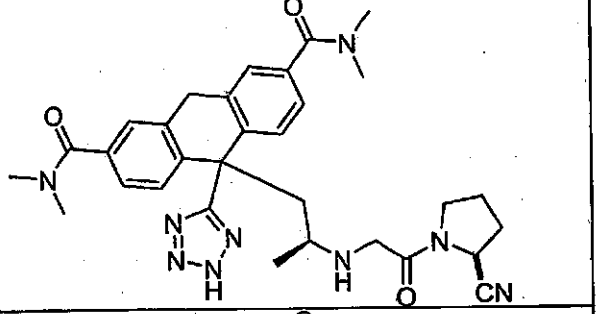
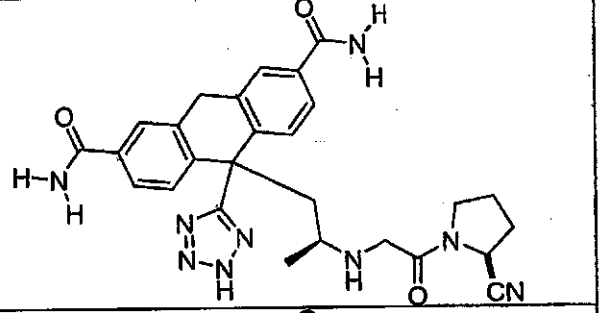
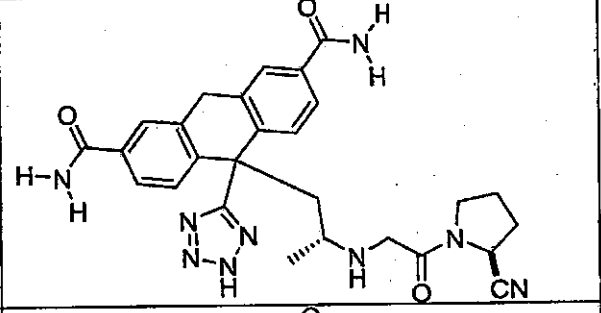
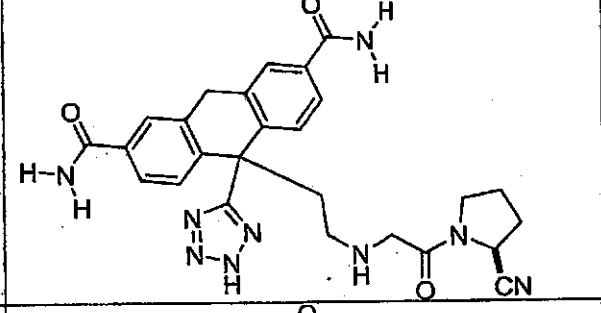
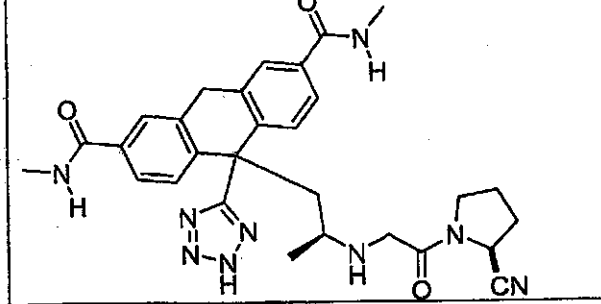
830	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
831	61 Etapa B	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
832	62	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	
833	65	89	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	

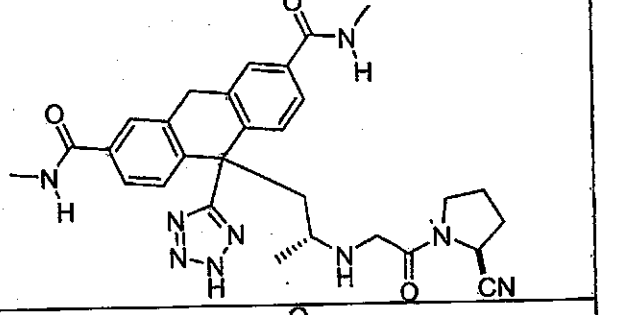
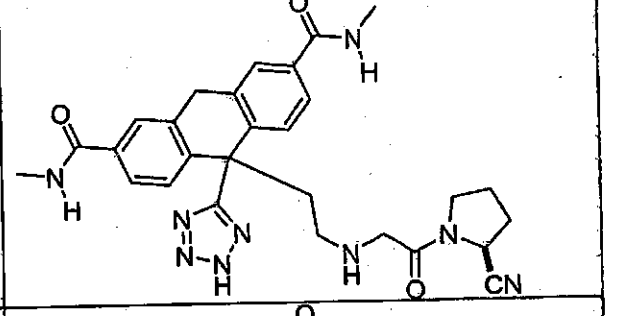
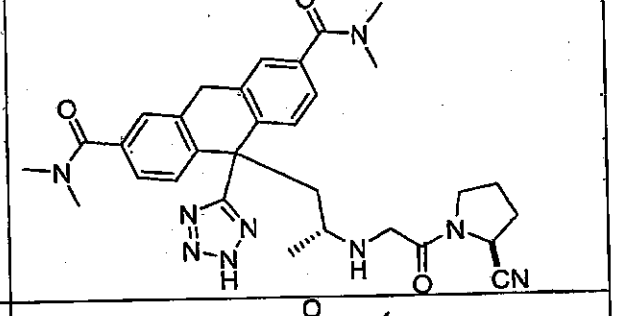
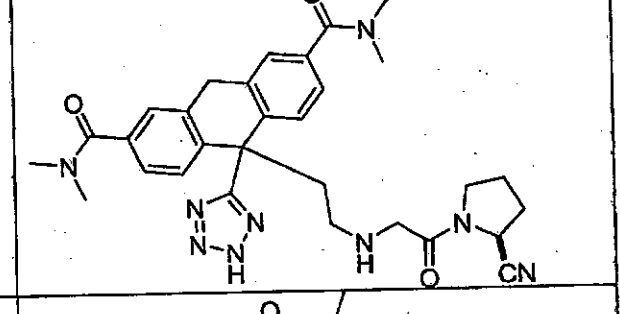
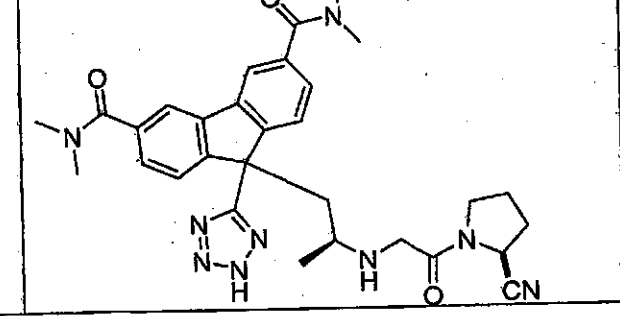
Los ejemplos 834-999 se han excluido a propósito.

Ejemplo 1000-1168

5 Si se siguen los procedimientos indicados en los ejemplos 28 o 29, excepto que se usan los compuestos de los ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se obtiene el producto indicado.

1012	810	2	
1013	812	2	
1014	811	2	
1015	810	89	
1016	812	89	
1017	811	89	

1090	1301	2	
1091	1302	2	
1092	1303	2	
1093	1304	2	
1094	1305	2	

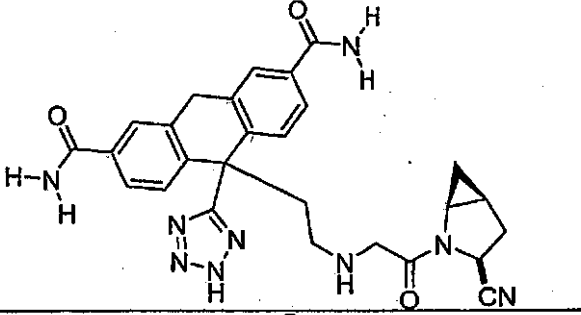
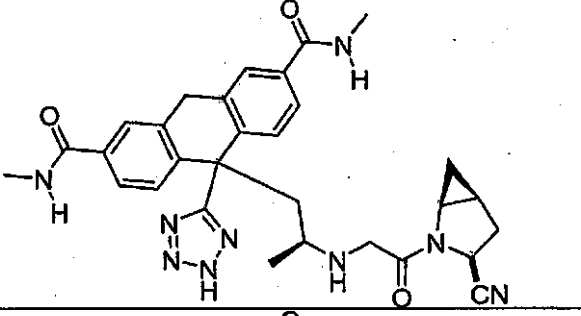
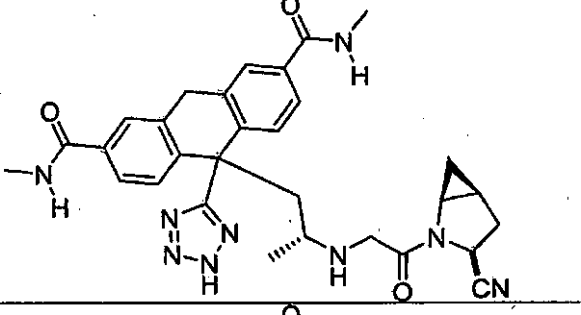
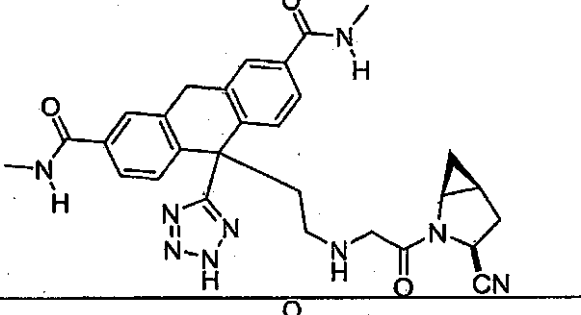
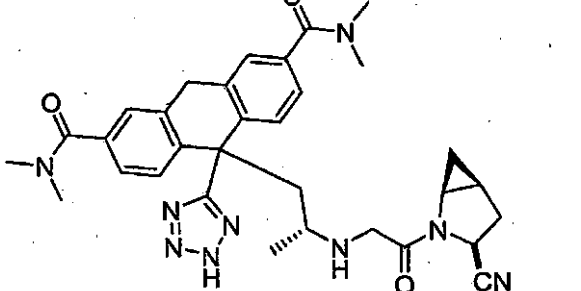
1095	1306	2	
1096	1307	2	
1097	1308	2	
1098	1309	2	
1099	1351	2	

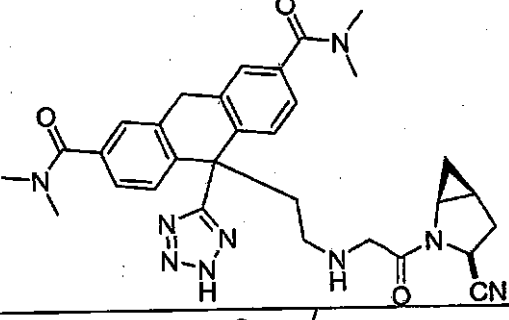
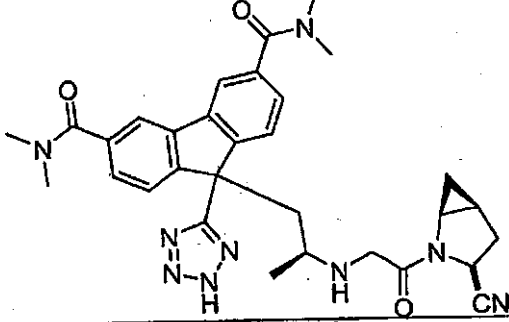
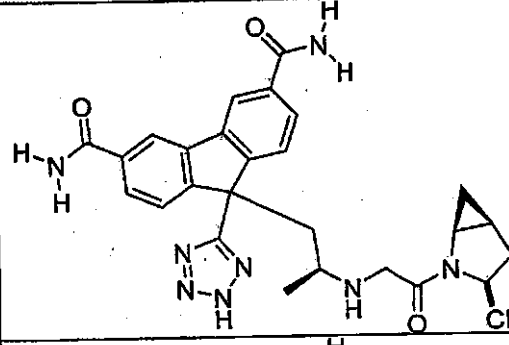
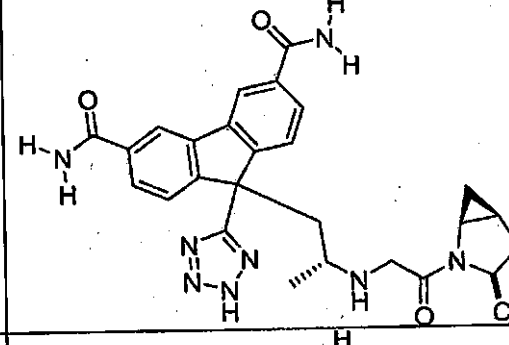
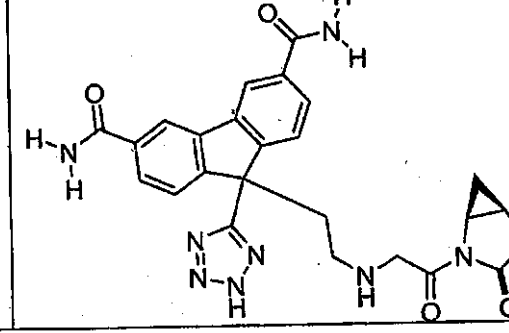
1100	1352	2	
1101	1353	2	
1102	1354	2	
1103	1355	2	
1104	1356	2	



<p>1105</p>	<p>1357</p>	<p>2</p>	
<p>1106</p>	<p>1358</p>	<p>2</p>	
<p>1107</p>	<p>1359</p>	<p>2</p>	

<p>1117</p>	<p>1301</p>	<p>89</p>	
<p>1118</p>	<p>1302</p>	<p>89</p>	
<p>1119</p>	<p>1303</p>	<p>89</p>	

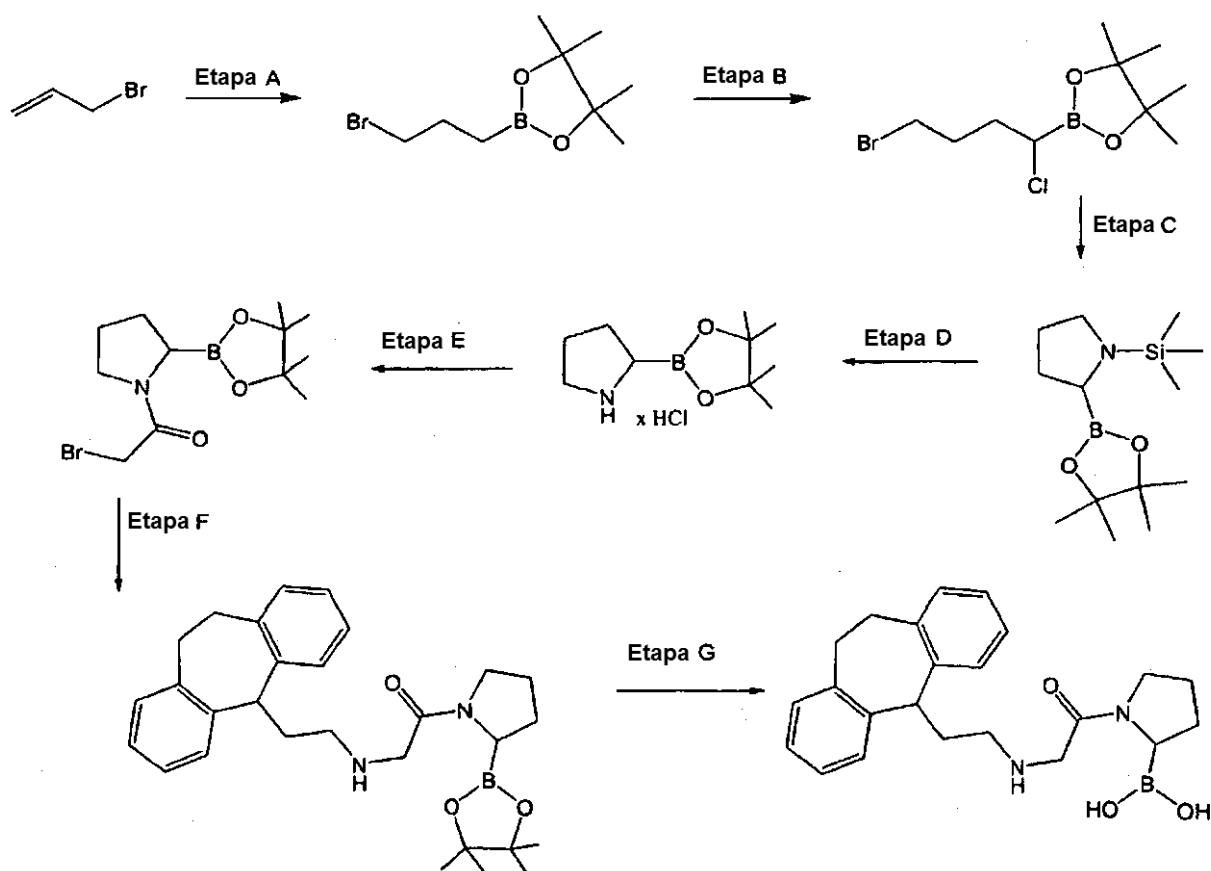
1120	1304	89	
1121	1305	89	
1122	1306	89	
1123	1307	89	
1124	1308	89	

1125	1309	89	
1126	1351	89	
1127	1352	89	
1128	1353	89	
1129	1354	89	

1130	1355	89	
1131	1356	89	
1132	1357	89	
1133	1358	89	
1134	1359	89	

Los ejemplos 1710-1799 se han excluido a propósito.

Ejemplo 1800



## Etapa A

Si se trata bromuro de alilo con 1,0 eq. de catecol-borano, se calienta la mezcla a 100°C, se destila a presión reducida, se trata el compuesto intermedio con 2,0 eq. de pinacol en THF a 0°C y a temperatura ambiente, se evapora, se disuelve en hexano y se separa el pinacol por filtración, y se destila a presión reducida, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa B

Si se disuelve cloruro de metileno (1,0 eq.) en THF y después se añaden lentamente <sup>n</sup>BuLi 1,54 N en hexano (1,1 eq.) a -100°C, y después se añade el compuesto del título de la etapa A anterior (1,0 eq.), disuelto en THF, enfriado hasta el punto de congelación de la disolución, a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una suspensión de cloruro de cinc (0,55 eq.) en THF, enfriada a 0°C, en varias porciones a la mezcla de reacción, dejando posteriormente que la mezcla se caliente lentamente a temperatura ambiente y agitando durante la noche, entonces, después de la evaporación del disolvente y redisolución del residuo en hexano y lavado con agua, descartando el material insoluble, secado (MgSO<sub>4</sub>) y evaporación del disolvente, seguido de destilación, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa C

Si se trata una disolución de LiHMDS en THF recién preparada con 1 eq. del compuesto del título de la etapa B a -78°C, se obtiene, después de agitación durante la noche a t.a., filtración del precipitado y destilación del filtrado, se obtiene el compuesto del título como un aceite.

## Etapa D

Si se trata el compuesto del título de la etapa C anterior con 3 eq. de una disolución de HCl 4 M en dioxano a -78°C, después de agitación durante 1 h a t.a. y evaporación del disolvente, se obtiene el compuesto del título en forma de la sal de HCl.

## Etapa E

Si se trata el compuesto del título de la etapa D anterior con bromuro de bromoacetilo como se describe en el ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título.

## Etapa F

Si se trata el compuesto del título de la etapa E anterior con el compuesto del título del ejemplo preparativo 15 como se describe en el ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título.

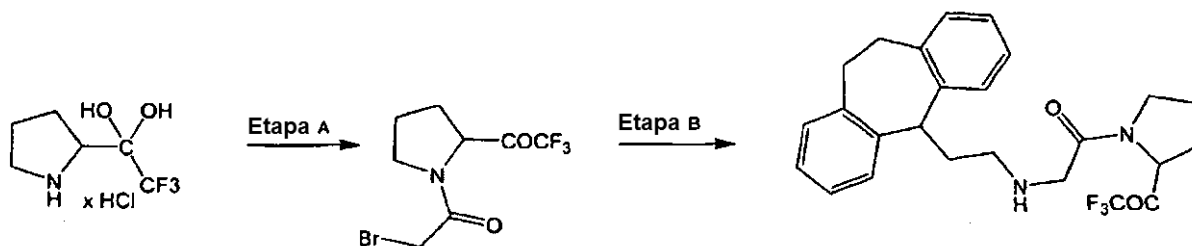
## Etapa G

- 5 Si se trata el compuesto del título de la etapa F anterior con 6,0 eq. de dietanolamina en THF a temperatura ambiente, se añade Et<sub>2</sub>O a la mezcla, se separa el precipitado por filtración, se disuelve el sólido en un disolvente adecuado y se añade Dowex AG 50-X8, se filtra y evapora el filtrado, se obtiene el compuesto del título.

Los ejemplos 1801-1849 se han excluido a propósito.

Los ejemplos 1851-1899 se han excluido a propósito.

## 10 Ejemplo 1900



## Etapa A

Si se trata el compuesto del título del ejemplo preparativo 130 con bromuro de bromoacetilo como se describe en el ejemplo preparativo 1, se obtiene el compuesto del título.

## 15 Etapa B

Si se trata el compuesto del título de la etapa A anterior con el compuesto del título del ejemplo preparativo 15 como se describe en el ejemplo 1, se obtiene el compuesto del título.

Los ejemplos 1901-1949 se han excluido a propósito.

Ensayo para determinar la inhibición de la DP-IV

- 20 La actividad inhibitoria de los compuestos contra la DPP-IV se puede determinar por sistemas de ensayo in vitro, que están bien establecidos en la técnica. Los resultados de ensayo dados en la tabla 5 se obtuvieron de acuerdo con el siguiente método, usando una versión modificada del ensayo descrito por Leiting et al., en el artículo titulado "Catalytic properties and inhibition of proline-specific dipeptidyl peptidases II, IV and VII" en *Biochem. J.* Vol. 371, pages 525- 532 (2003):

- 25 La actividad de la DPP-IV se determinó por fluorometría con Gly-Pro-AMC (donde AMC significa 7-amido-4-metilcumarina, Bachem AG, Suiza) como sustrato. La mezcla de reacción contenía 10 µl de DPP-IV 1 ng/µl (R&D Systems GmbH, Alemania) y 80 µl de tampón de Tris/HCl 25 mM, pH 8,0. Los compuestos se suministraron como disoluciones madre en DMSO y se diluyeron en un tampón de ensayo hasta una concentración máxima de DMSO de 1% en el ensayo. Antes de empezar la reacción, la mezcla se incubó durante 30 min a temperatura ambiente. La  
30 reacción se inició por adición de 10 µl de disolución de sustrato 100 µM.

- La intensidad de la fluorescencia se midió a las longitudes de onda de excitación y emisión de 355 y 460 nm, respectivamente en una placa FluoStar Galaxy Multiwell Plate (BMG Labtech, Alemania). La fluorescencia se determinó 3 y 4 min después de empezar la reacción y se usó el aumento de fluorescencia para determinar la actividad enzimática. Los valores de CI(50) de los compuestos ensayados se determinaron representando  
35 gráficamente la actividad enzimática frente a la concentración del compuesto de ensayo y determinando la concentración del compuesto de ensayo que da una inhibición de 50% de la actividad enzimática.

Los valores de K(i) se calcularon usando la ecuación de Michaelis-Menten para inhibición competitiva:

$$CI(50) = K(i)(1+[S]/K_m)$$

- 40 Como se expone en la tabla A, la K(i) para cada compuesto corresponde a: A es K(i) < 6 nM, B es K(i) 6-50 nM, C es K(i) de 51 -500 nM y D es K(i) de 0,5-30 µM.

Tabla A

Datos de actividad para la inhibición de la DPP-IV

Ejemplo	Actividad (K(i))	Ejemplo	Actividad (K(i))	Ejemplo	Actividad (K(i))
1	C	21	C	41	B
2	D	22	A	42	C
3	D	23	B	43	A
4	D	24	A	44	A
5	D			45	B
6	C	26	C	46	D
7	C	27	A	47	A
8	C	28	A		
9	C	29	A		
10	C	30	A		
11	C	31	B		
12	C	32	A		
13	C	33	A		
14	D	34	A		
15	D	35	A		
16	C	36	B		
17	B	37	B		
18	A	38	B		
19	B	39	B		
20	C	40	D		

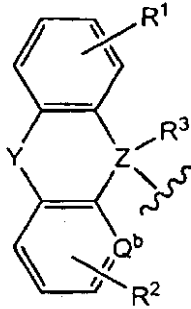


REIVINDICACIONES

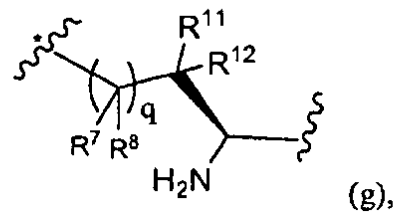
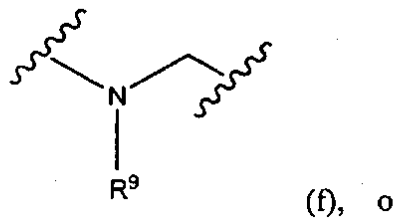
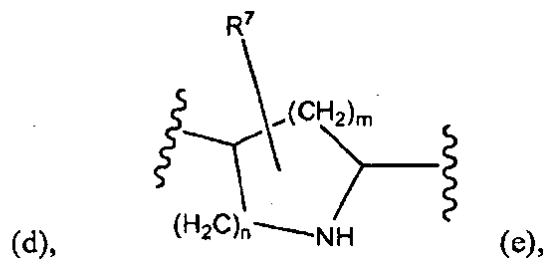
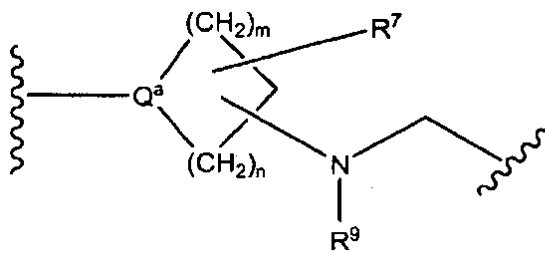
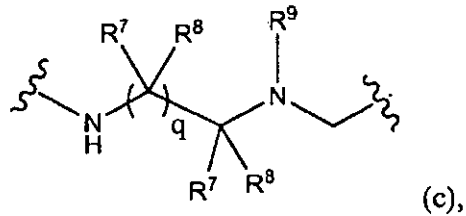
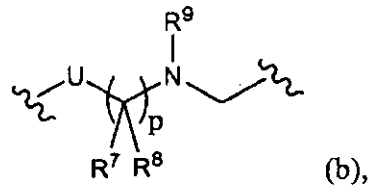
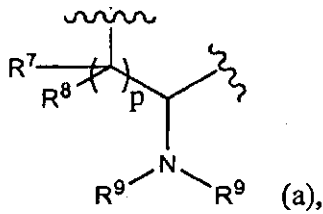
1. Un compuesto de fórmula (I):

A-B-D (I)

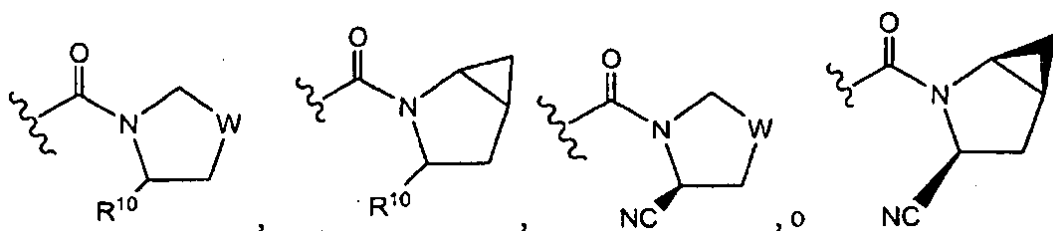
5 y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos; en donde A es:



B es:



10 y D es:



en donde

Q<sup>b</sup> es CH o N; y

5 Y es divalente y es: un enlace, CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, O, NR<sup>4</sup>, S, S=O, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O), (C=O)N(R<sup>4</sup>), S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), C=N-OR<sup>4</sup>, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)O-, -C(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)S(=O)-, -(C=O)O-, -(C=NR<sup>a</sup>)N(R<sup>4</sup>)-, -(C=NR<sup>a</sup>)-, N(C=O)NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, N(C=O)R<sup>4</sup>, N(C=O)OR<sup>4</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>NR<sup>5</sup>, NS(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; o arilo, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -F, -Cl, o -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

10 R<sup>3</sup> es -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, tetrazolilo u oxadiazonililo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente -H o alquilo o cuando se consideran junto con el nitrógeno al que están unidos completan un anillo de 3-8 miembros que contiene átomos de carbono y puede contener opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O, S o NR<sup>50</sup>, el anillo de 3 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido;

15 R<sup>a</sup> es hidrógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo, halogenoalquilo, S(O)<sub>t</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, C(O)OR<sup>4</sup>, C(O)R<sup>4</sup>, o C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; cada vez que aparecen R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

20 R<sup>50</sup> es, cada vez que aparece, R<sup>20</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>t</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>20</sup>, C(O)OR<sup>20</sup>, C(O)R<sup>20</sup>C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(=NR<sup>20</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>a</sup>, C(=NOR<sup>20</sup>)R<sup>21</sup> o C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

25 cada vez que aparecen R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

35 R<sup>10</sup> es halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquilo-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, B(OH)<sub>2</sub>, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;

45 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>t</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>;

- 5  $\text{SO}_2\text{R}^4$ , hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;
- $\text{Q}^a$  es CH o N;
- 10 U es  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{=NR}^4)-$ ,  $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_p$ ,  $\text{NR}^{50}$ ,  $\text{S}(\text{=O})_2$ ,  $\text{C}(\text{=O})$ ,  $(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)(\text{C}=\text{O})$ ,  $\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^4)$ ,  $\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{=O})_2$ ,  $\text{C}=\text{N}-\text{OR}^4$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4)=\text{C}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p\text{NR}^{50}$ ,  $\text{N}(\text{R}^{50})\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)_p$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{S}(\text{=O})_t$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{C}=\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^4)-$ ,  $-(\text{C}=\text{NR}^a)-$ ,  $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^4\text{NR}^5$ ,  $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NS}(\text{=O})_2\text{NR}^4\text{NR}^5$ ,  $\text{NS}(\text{=O})_2\text{R}^4$ , o un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, cicloalquilo o anillo heterocíclico, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;
- W es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CHF}-$  o  $-\text{CF}_2-$ ;
- Z es C;
- m es 1, o 2;
- n es 0, 1, o 2;
- 15 p es de 0 a 6;
- q es de 0 a 6; y
- t es 0, 1, o 2,
- seleccionándose el uno o más sustituyentes de los grupos opcionalmente sustituidos, independientemente de:
- alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;
- 20 alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ;
- alquino  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ;
- $\text{CF}_3$ ;
- halógeno;
- OH;
- 25 O-(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{OCH}_2\text{F}$ ;
- $\text{OCHF}_2$ ;
- $\text{OCF}_3$ ;
- $\text{COCF}_3$ ;
- 30  $\text{OC}(\text{O})$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{OC}(\text{O})\text{NH}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{OC}(\text{O})\text{N}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub>;
- $\text{OC}(\text{S})\text{NH}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{OC}(\text{S})\text{N}$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ )<sub>2</sub>;
- 35  $\text{ONO}_2$ ;
- SH;
- S-(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{S}(\text{O})$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- $\text{S}(\text{O})_2$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );
- 40  $\text{SC}(\text{O})$ -(alquilo  $\text{C}_{1-4}$ );

- SC(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 NH<sub>2</sub>;  
 N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;
- 5 N(H)C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(H)C(O)-CF<sub>3</sub>;  
 N(CH<sub>3</sub>)C(O)-CF<sub>3</sub>;  
 N(H)C(S)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 10 N(CH<sub>3</sub>)C(S)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(H)S(O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(H)C(O)NH<sub>2</sub>;  
 N(H)C(O)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)C(O)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 15 N(H)C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 N(CH<sub>3</sub>)C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 N(H)S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 N(H)S(O)<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 20 N(H)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 N(H)C(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)C(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(H)S(O)<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 25 N(CH<sub>3</sub>)S(O)<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)C(S)NH-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(CH<sub>3</sub>)C(S)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 N(CH<sub>3</sub>)C(S)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 N(H)C(S)NH<sub>2</sub>;
- 30 NO<sub>2</sub>;  
 CO<sub>2</sub>H;  
 CO<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(O)N(H)OH;  
 C(O)N(CH<sub>3</sub>)OH;
- 35 C(O)N(CH<sub>3</sub>)OH;  
 C(O)N(CH<sub>3</sub>)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(O)N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);

- C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 C(S)N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(S)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 C(NH)N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 5 C(NH)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 C(NCH<sub>3</sub>)N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(NCH<sub>3</sub>)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;  
 C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(NH)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 10 C(NCH<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(NOH)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 C(NOCH<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 CN;  
 CHO;
- 15 CH<sub>2</sub>OH;  
 CH<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
 CH<sub>2</sub>N(H)-(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 CH<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>;
- 20 arilo;  
 heteroarilo;  
 cicloalquilo; y  
 heterociclilo.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde
- 25 cada vez que aparecen R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> son cada uno independientemente: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;
- 30 R<sup>50</sup>, cada vez que aparece, se selecciona del grupo que consiste en R<sup>4</sup> opcionalmente sustituido o no sustituido, CN, NO<sub>2</sub>, S(O)<sub>i</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, S(O)<sub>i</sub>R<sup>20</sup>, C(O)OR<sup>20</sup>, C(O)R<sup>20</sup>, C(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, C(=NR<sup>20</sup>)NR<sup>21</sup>R<sup>a</sup>, C(=NOR<sup>20</sup>)R<sup>21</sup> o C(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;
- 35 cada vez que aparecen R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente: halógeno, CF<sub>3</sub>, COR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>H, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>i</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>3</sub>H, OC(O)R<sup>4</sup>, OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>a</sup>)NHR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=NR<sup>4</sup>)NHR<sup>a</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-NH-CN, O-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, S(O)<sub>i</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)OR<sup>4</sup>, S(O)<sub>i</sub>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)NR<sup>4</sup>-alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)OR<sup>4</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, alquil-(C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, halogenoalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, en donde el alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxialquilo y aminoalquilo están todos opcionalmente sustituidos;
- 40 R<sup>9</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>10</sup> es -H o -CN

U es -CH<sub>2</sub> o -C(O)-;

W es -CH<sub>2</sub>-, -S- o -CF<sub>2</sub>-

Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;

5 m es 1, 2;

n es 0, 1, o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es de 0 a 6; y

t es 0, 1, o 2.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

B es de estructura (b);

Q<sup>b</sup> es CH;

U es (-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>;

p es 1;

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente H o alquilo; y

R<sup>9</sup> es H.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

B es de estructura (b), (c) o (d);

Q<sup>a</sup> es N;

20 U es (-CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>;

p es de 1 a 3 y q es 2.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

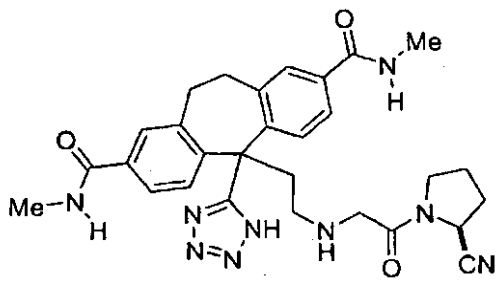
Y es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; y

B es de estructura (a) o (b).

25 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

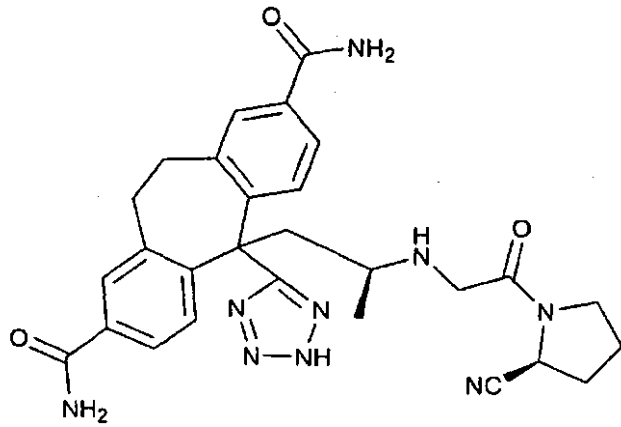
R<sup>10</sup> es -CN.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



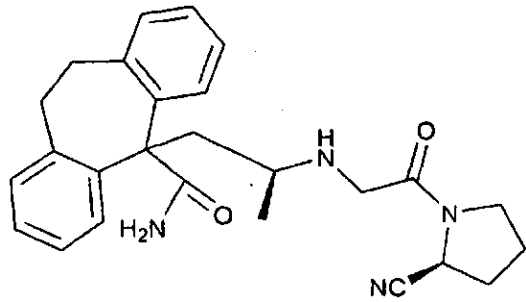
30 y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

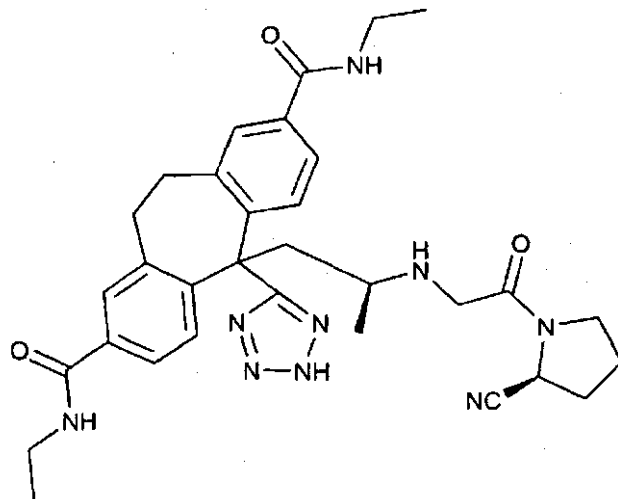
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



5

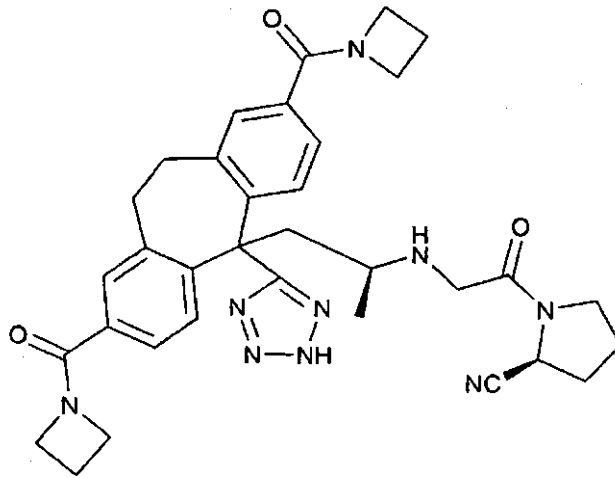
y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



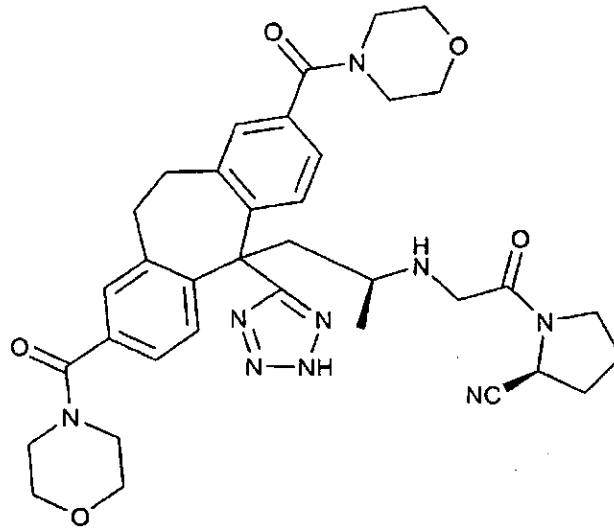
10 y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

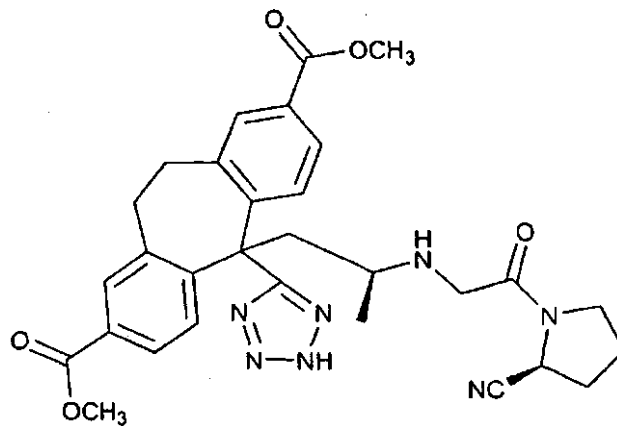
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



5

y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

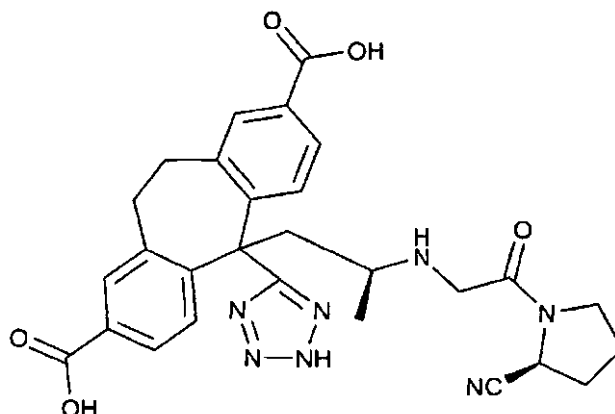
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



10 y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

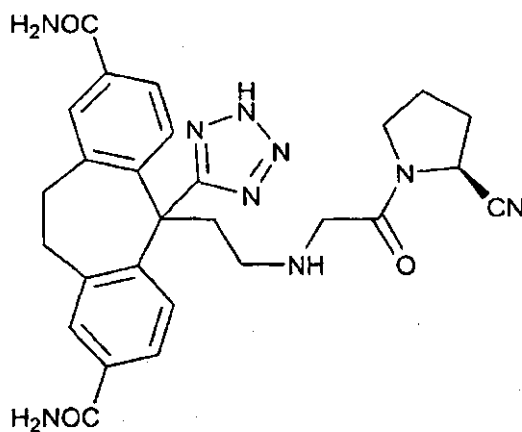


14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



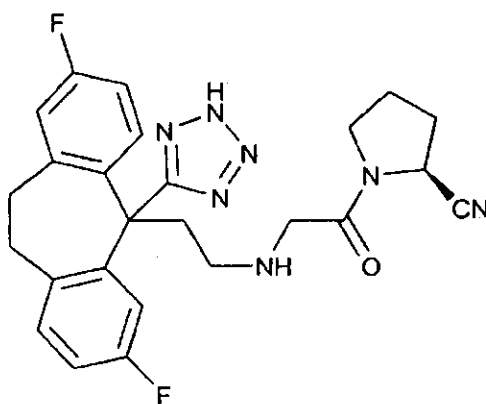
y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

- 5 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

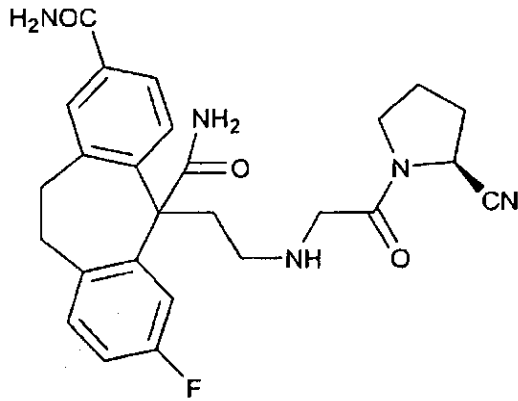
16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



10

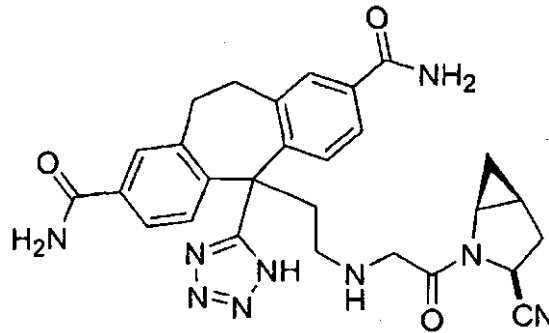
y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

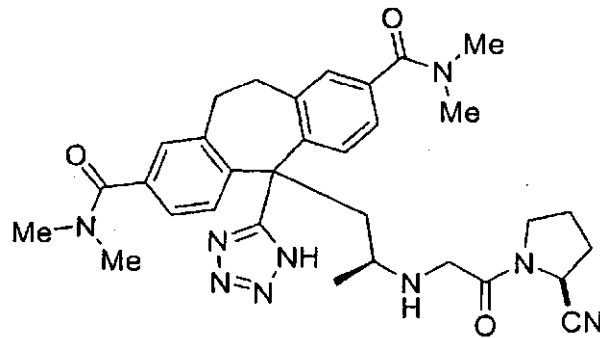
18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



5

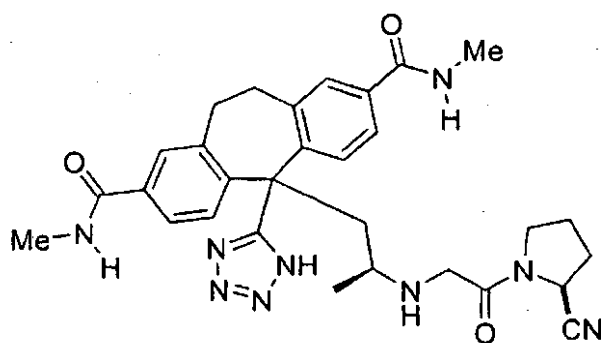
y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



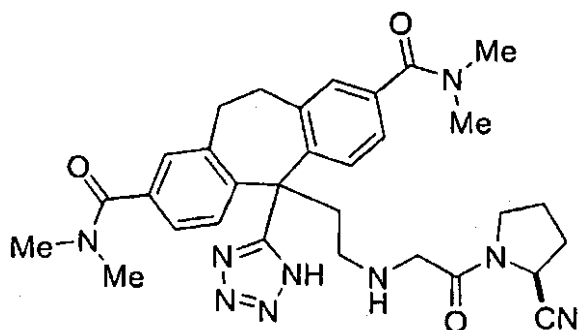
10 y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:



y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene la siguiente fórmula:

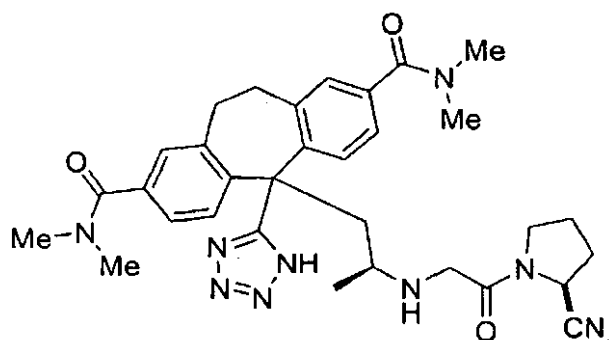


5

y todos los estereoisómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas y sus sales farmacéuticamente aceptables y todos los polimorfos.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

23. La composición de la reivindicación 22, en donde el compuesto de fórmula (I) es:



10

24. La composición de la reivindicación 22 o 23, que además comprende uno o más fármacos adicionales.

25. La composición de la reivindicación 24, que además comprende un fármaco seleccionado del grupo que consiste en vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, troglitazona, pioglitazona, edagliptazona, rosiglitazona, muraglitazar, tesaglitazar, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, metformina, fenformina, exenatida, acetato de pramlintida, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, meglitinida, repaglinida, acarbosa, miglitol, lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina, colestiramina, colestipol, alcohol nicotínico, ácido nicotínico, beta-sitosterol, ezetimiba, avasimiba, probucol, GW-501516, fenfluramina, dexfenfluramina, fentemina, sibutramina, orlistat, aspirina, azalfidina, enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán, neprilisina, tegaserod, cisaprida, norcisaprida, renzaprida, zacoprida, mosaprida, prucaloprida, buspirona, cilansetrón, ramosetrón, azasetrón, ondansetrón, EPO, rimonabant SLV-319, MCC-555 y KRP-297.

15

20

26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para su uso para tratar enfermedades mediadas por la DPP-IV.

27. El compuesto para usar según la reivindicación 26, en donde el compuesto se usa para inhibir la escisión enzimática de la post-prolina por la DPP-IV, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes de tipo II (tipo 2), hiperglucemia, tolerancia a la glucosa baja, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis, reestenosis vascular, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, afecciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, trastornos renales, enfermedad neurodegenerativa, ansiedad, neurosis por ansiedad, trastorno de depresión mayor, abuso de fármacos, adicción al alcohol, diabetes de tipo 1, retinopatía, nefropatía, neuropatía, cataratas, glaucoma, glomeruloesclerosis, ulceraciones del pie y colitis ulcerosa, síndrome X, motilidad gastrointestinal alterada, anorexia nerviosa, hiperandrogenismo ovárico, síndrome del ovario poliquístico, deficiencia de la hormona del crecimiento, fragilidad en el envejecimiento, neutropenia, trastornos neuronales, invasión tumoral y metástasis, hipertrofia prostática benigna, gingivitis, hipertensión, osteoporosis, lesión intestinal, inmunosupresión, infección por VIH, hematopoyesis, hipertrofia prostática benigna (HPB), y motilidad de los espermatozoides/anticoncepción masculina.
28. Compuesto para usar según la reivindicación 27, para usar para tratar la diabetes de tipo 2.
29. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en una enfermedad cardíaca temprana, enfermedades o daños cardiovasculares tempranos, enfermedades o daños renales, insuficiencia cardíaca y enfermedades asociadas con la insuficiencia cardíaca.
30. El compuesto para usar según la reivindicación 29, en donde dicha afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades o daños cardiovasculares, hipertrofia cardíaca, remodelación cardíaca después de un infarto de miocardio, congestión pulmonar, fibrosis cardíaca en miocardiopatía dilatada o hipertrófica, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, hipertrofia mesangial, miocardiopatía diabética, hipertrofia del ventrículo izquierdo o derecho, arritmias, trastornos del ritmo cardíaco, síncope, angina de pecho, reoclusión en derivación cardíaca, claudicación intermitente, disfunción diastólica, disfunción sistólica, miopatía diabética, prevención de accidente cerebrovascular en la insuficiencia cardíaca congestiva, engrosamiento hipertrófico en la media en arterias y/o de grandes vasos, hipertrofia de la vasculatura mesentérica, arteriosclerosis, aterosclerosis en pacientes mamíferos con hipertensión de la diabetes, y combinaciones de los mismos.
31. El compuesto para usar según la reivindicación 29, en donde dicha afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades o daños renales, hiperfiltración renal, proteinuria en enfermedad renal crónica, arteriopatía renal como consecuencia de hipertensión, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva, hipertrofia mesangial, y combinaciones de los mismos.
32. El compuesto para usar según la reivindicación 29, en donde dicha afección es la insuficiencia cardíaca para tratar como secundaria a la miocardiopatía dilatada idiopática y/o enfermedad isquémica coronaria.
33. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en trastornos neurodegenerativos, trastornos cognitivos y para mejorar la memoria (tanto a corto como a largo plazo) y la capacidad de aprendizaje.
34. El compuesto para usar según la reivindicación 33, en donde el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en demencia, demencia senil, esquizofrenia, deterioro cognitivo leve, demencia relacionada con Alzheimer, coreas de Huntington, disquinesia tardía, hiperquinesias, manía, enfermedad de Parkinson, síndrome de Steel-Richard, síndrome de Down, miastenia grave, traumatismo nervioso y cerebral, amiloidosis vascular, hemorragia cerebral I con amiloidosis, inflamación cerebral, ataxia de Friedrich, trastornos de confusión aguda, trastornos de confusión agudos con necrosis apoptótica, esclerosis lateral amiotrófica, glaucoma, enfermedad de Alzheimer 1, y combinaciones de los mismos.
35. El compuesto para usar según la reivindicación 33, en donde dichos trastornos cognitivos se seleccionan del grupo que consiste en deficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, deterioro de la memoria inducida por la edad, deficiencias cognitivas asociadas con la psicosis, deterioro cognitivo asociado con la diabetes, deficiencias cognitivas asociadas con el post-accidente cerebrovascular, defectos de memoria asociados con la hipoxia, deficiencias cognitivas y de atención asociadas con demencia senil, trastornos de deficiencia de atención, problemas de memoria asociados con deterioro cognitivo leve, función cognitiva deteriorada asociado con demencia vascular, problemas cognitivos asociados con tumores cerebrales, enfermedad de Pick, deficiencias cognitivas debidas al autismo, deficiencias cognitivas después de terapia electroconvulsiva, deficiencias cognitivas asociadas con lesión cerebral por traumatismo, trastornos amnésicos, delirios, deficiencia de vitaminas, demencias, función cognitiva deteriorada asociado con la enfermedad de Parkinson, trastornos de déficit de atención, y combinaciones de los mismos.
36. El compuesto para usar según la reivindicación 33, en donde la prevención del deterioro de la memoria es como resultado de una afección seleccionada del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, SIDA, lesión cerebral, aneurisma cerebral,

epilepsia, accidente cerebrovascular, exposición tóxica, retraso mental en niños, enfermedad de Huntington, y combinaciones de los mismos.

37. El compuesto para usar según la reivindicación 33, en donde dicha mejora de la memoria comprende mejorar la velocidad y potencial de aprendizaje en los contextos educativos y de rehabilitación.

5 38. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección seleccionada del grupo que consiste en estimular una respuesta inmunitaria en un sujeto que tiene o tiene  
riesgo de tener cáncer, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinomas de células basales,  
incluyendo cánceres del tracto binario, vejiga, sistema urinario, hueso, cerebro, de mama, de cuello uterino,  
10 endometrial, ovárico, de útero, coriocarcinoma, sistema nervioso central, cánceres de colon y rectal, cáncer de tejido  
conectivo, cáncer del sistema digestivo, esófago, gástrico, estómago, laringe, hígado, pancreático, colorrectal,  
cánceres renales; cánceres del sistema urinario; cánceres de los ojos, cabeza y cuello, cavidad oral, piel, próstata;  
15 cánceres de las vías biliares, testicular, de tiroides; neoplasia intraepitelial, leucemia, leucemia mieloide aguda,  
leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfóide crónica; y otros cánceres del sistema  
respiratorio, de pulmón, de pulmón de células pequeñas, pulmón de células no pequeñas; linfoma, linfoma de  
Hodgkin, linfoma no Hodgkin; melanoma, mieloma, neuroblastoma, retinoblastoma, fibrosarcoma (sarcoma óseo o  
de tejido conectivo), rhabdomyosarcoma; y otros cánceres, incluyendo afecciones neoplásicas, tumores de células  
adiposas, carcinomas de células adiposas, liposarcoma, carcinomas de células basales, y combinaciones de los  
mismos.

20 39. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección seleccionada de enfermedades inflamatorias crónicas seleccionadas del grupo que consiste en trastornos  
autoinmunitarios, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, alergias, asma, y  
combinaciones de los mismos.

25 40. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección seleccionada de dolor, dolor neuropático, dolor reumatoide, dolor de osteoartritis, complementos de  
anestesia en pacientes mamíferos que se someten cirugía, dolor crónico en el cáncer avanzado, tratamiento de la  
diarrea refractaria, dolor biliar causado por cálculos biliares, y combinaciones de los mismos.

30 41. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección que implica pacientes mamíferos que se someten a trasplante de islotes/páncreas, seleccionada del grupo  
que consiste en prevenir o retrasar el rechazo de trasplante, o rechazo de aloinjerto en trasplante, para mejorar la  
función pancreática aumentando el número y tamaño de células beta pancreáticas en el tratamiento de pacientes  
con diabetes de tipo 1, y para mejorar la función pancreática aumentando el número y tamaño de células beta  
pancreáticas, y combinaciones de los mismos.

35 42. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección que implica pacientes mamíferos, seleccionada de acné, trastornos de la piel, escleroderma, micosis,  
ansiedad, neurosis de ansiedad, trastorno de depresión mayor, abuso de fármacos, adicción al alcohol, insomnio,  
fatiga crónica, apnea del sueño; anorexia nerviosa; epilepsia; migraña; encefalomiелitis; osteoartritis, osteoporosis,  
osteoporosis inducida por calcitonina; disfunción sexual masculina y femenina, infertilidad; diabetes tipo 1;  
40 inmunosupresión, infección por el VIH; hematopoyesis, anemia; para la reducción de peso, y combinaciones de los  
mismos.

40 43. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, para usar para prevenir o tratar una  
afección seleccionada del grupo que consiste en (i) infecciones bacterianas seleccionadas del grupo que consiste en  
Escherichia coli, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas, infección por Clostridium difficile, Legionella,  
Pneumococcus, Haemophilus, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Neisseria, Shigella, Salmonella, Listeria,  
45 Pasteurella, Streptobacillus, Spirillum, Treponema, Actinomyces, Borrelia, Corynebacterium, Nocardia, Gardnerella,  
Campylobacter, Spirochaeta, Proteus, Bacteriodes, Helicobacter pylori, e infección por ántrax; (ii) infección  
micobacteriana seleccionada del grupo que consiste en tuberculosis y lepra; (iii) infecciones víricas seleccionadas  
del grupo que consiste en VIH, virus del Herpes simple 1, virus del Herpes simple 2, citomegalovirus, virus de la  
hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus del papiloma humano, virus Epstein Barr, rotavirus,  
50 adenovirus, virus influenza A, virus respiratorio sincitial, virus de la varicela-zoster, viruela, viruela del mono y SARS;  
(iv) infecciones fúngicas seleccionadas del grupo que consiste en candidiasis, tiña, histoplasmosis, blastomicosis,  
paracoccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, cromomicosis, infecciones por micetoma, pseudallesquerasis,  
infección por tiña versicolor; (v) infecciones parasitarias seleccionadas del grupo que consiste en amebiasis,  
Trypanosoma cruzi, Fascioliasis, Leishmaniasis, Plasmodium, oncocercosis, Paragonimiasis, Trypanosoma brucei,  
55 Pneumocystis, Trichomonas vaginalis, Taenia, Hymenolepsis, Echinococcus, esquistosomiasis, neurocisticercosis,  
Necator americanus y Trichuris trichuria, y combinaciones de los mismos.