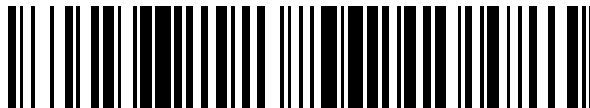


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 823**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61P 13/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009** **E 09734608 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2271624**

54 Título: **Derivados de iminopiridina y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**23.04.2008 JP 2008113135**

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

**23.07.2014**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)  
1-1, Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIDA, MASATO;  
SAKAUCHI, NOBUKI y  
SATO, AYUMU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 478 823 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de iminopiridina y uso de los mismos

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de iminopiridina que tiene una acción antagonista selectiva del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  (de aquí en adelante denominado simplemente como un receptor  $\alpha_{1D}$ ) superior y útil como un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad del tracto urinario inferior y similares, y un método de análisis para un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor adrenérgico.

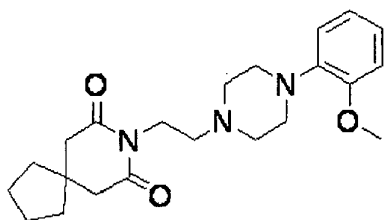
**Antecedentes de la invención**

10 Los receptores adrenérgicos  $\alpha_{1D}$  están ampliamente distribuidos en el sistema cardiovascular, tracto urinario inferior, y similares, y participan en las actividades de respuesta del nervio simpático. Debido a que se ha sugerido la relación con patologías tales como hipertensión, hipertrofia cardíaca y disuria, los receptores  $\alpha_{1D}$  han atraído la atención durante algún tiempo, y se han realizado muchos intentos para desarrollar fármacos terapéuticos. En los últimos años, se ha aclarado que los bloqueantes  $\alpha_1$  son efectivos para la disuria asociada con la hipertrofia prostática benigna (HPB). Junto con sus posibilidades de comercialización, se han creado nuevamente grandes intereses (documento no de patente 1).

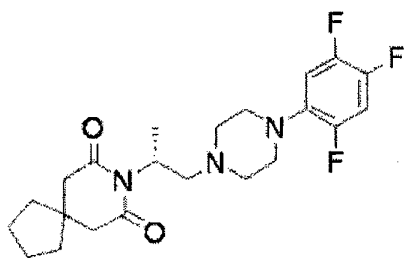
15 El gen del receptor  $\alpha_1$  fue clonado a partir de finales de 1980 a principios de 1990, y se clarificado la presencia de tres subtipos  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$  y  $\alpha_{1D}$ . Entre ellos, se ha confirmado que el receptor  $\alpha_{1D}$  se expresa en numerosos tejidos tales como, vasos sanguíneos, cerebro, médula espinal, tracto gastrointestinal, vejiga, riñón, y similares. Si bien la función fisiológica del receptor  $\alpha_{1D}$  no se ha dilucidado, los antagonistas del receptor  $\alpha_{1D}$  pueden proporcionar fármacos terapéuticos para diversas enfermedades, ya que están ampliamente localizados.

20 Se ha confirmado una mayor distribución de los receptores  $\alpha_{1D}$  en la vejiga, núcleo del nervio parasimpático de la médula sacra, y similares, en comparación con otros subtipos (documentos no patente 2, 3), lo que sugiere en consecuencia una fuerte participación en el almacenamiento de la orina. En efecto, existe un informe sobre un aumento significativo en la capacidad de la vejiga y el volumen de vaciado único en un ratón knock-out (documento no patente 4). Informes recientes han documentado que la cantidad de expresión de un ARNm del receptor aumenta en la vejiga de los pacientes con BPH y animal modelo de BPH (documentos no patente 5 y 6), el músculo de la vejiga aislado de pacientes de BPH puede mostrar una función contráctil promovida a través del receptor de  $\alpha_{1D}$  (documento no patente 7) y similares, lo que sugiere un posible compromiso de un receptor  $\alpha_{1D}$  expresado en la vejiga en la patología de la BPH. De lo anterior, un antagonista del receptor  $\alpha_{1D}$  es prometedor como un agente para  
30 la prevención o tratamiento de una enfermedad del tracto urinario inferior, y similares.

Como ejemplo del compuesto que muestra una acción antagonista del receptor, el documento no patente 8 describe un compuesto representado por la fórmula.

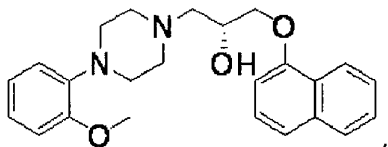


El documento de patente 1 describe un compuesto representado por la fórmula

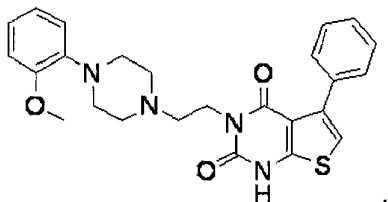


35

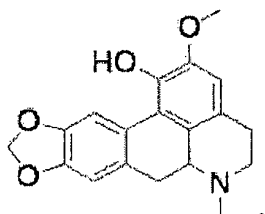
El documento de patente 2 describe un compuesto representado por la fórmula



El documento de patente 3 describe un compuesto representado por la fórmula

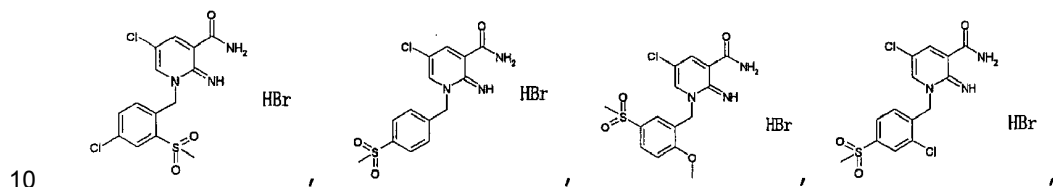


5 y el documento no patente 9 describe un compuesto representado por la fórmula



Además, como derivados de iminopiridina, se conocen aquellos describen en los documentos de patente 4 a 7 y documentos no patente 10 a 32.

El documento de patente 8 describe compuestos representados por las fórmulas



Lista de referencia

Literatura de patentes

Documento de patente 1: WO 00/04012

Documento de patente 2: US 3997666

15 Documento de patente 3: WO 00/04027

Documento de patente 4: DD 263759

Documento de patente 5: EP 47977

Documento de patente 6: DD 106377

Documento de patente 7: JP-B-48-40544

20 Documento de patente 8: WO 08/050732

Literatura no patente

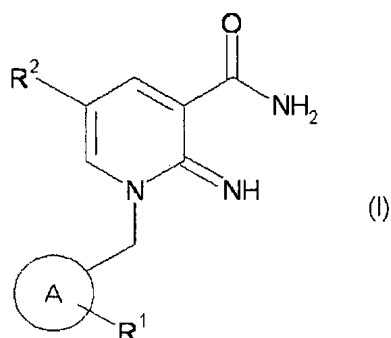
Documento no patente 1: Yakugaku Zasshi 126, 187-198, 2006

Documento no patente 2: Molecular Brain Research 63, 254-261, 1999

Documento no patente 3: J. Urol. 160: 937-943, 1998

- Documento no patente 4: J. Urol. 174: 370-4, 2005
- Documento no patente 7: J. Urol. 173: 657-61, 2005
- Documento no patente 8: Eur. J. Pharmacol., 272 (1995) R<sup>5</sup>-R<sup>6</sup>
- Documento no patente 9: Eur. J. Pharmacol., 445 (2002), 21-29
- 5 Documento no patente 10: Heteroatom Chemistry (2004), 15(4), 293-299
- Documento no patente 11: Latvijas Kimijas Zurnals (1995), (3-4), 109-113
- Documento no patente 12: Arzneimittel-Forschung (1995), 45(9), 957-62
- Documento no patente 13: Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwán) (1993), 40(2), 181-7
- Documento no patente 14: Zhurnal Strukturnoi Khimii (1988), 29(5), 169-72
- 10 Documento no patente 15: Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1986), (4), 471-8
- Documento no patente 16: Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1985), (3), 351-8
- Documento no patente 17: Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis, Kimijas Serija (1985), (2), 200-5
- Documento no patente 18: Tetrahedron (1980), 36(6), 785-9
- 15 Documento no patente 19: Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: Anorganische Chemie, Organische Chemie (1980), 35B(4), 490-3
- Documento no patente 20: Tetrahedron (1979), 35(21), 2591-3
- Documento no patente 21: Fette, Seifen, Anstrichmittel (1980), 82(2), 82-6
- Documento no patente 22: Tetrahedron (1979), 35(6), 809-12
- Documento no patente 23: Journal of Chemical Society of Japan (1978), (5), 730-6
- 20 Documento no patente 24: Tetrahedron Letters (1977), (15), 1333-6
- Documento no patente 25: Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig) (1976), 318(5), 705-30
- Documento no patente 26: Zeitschrift fuer Chemie (1973), 13(9), 342-3
- Documento no patente 27: Journal of Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (10), 1892-5
- Documento no patente 28: Angewandte Chemie, International Edition in English (1971), 10(1), 68-70
- 25 Documento no patente 29: Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1969), 17(11), 2209-16
- Documento no patente 30: Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1966), 14(8), 861-6
- Documento no patente 31: Dokladi Akademii Nauk SSSR (1949), 66, 647-50
- Documento no patente 32: Ann. (1925), 443, 272-309
- Compendio de la invención**
- 30 La presente invención tiene por objeto proporcionar un compuesto de utilidad como un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario inferior, y similares.

Los presentes inventores realizaron intensos estudios en vista de la situación antes mencionada y hallaron que un compuesto representado por la fórmula



5 en donde el anillo A- es un grupo de anillo aromático que tiene al menos un sustituyente  $R^1$  y que opcionalmente también tiene sustituyente(s),

$R^1$  es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s) y n es un número entero de 0 a 2,

10 (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(3) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(4) un grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(5) un grupo alcoxycarbonilo y

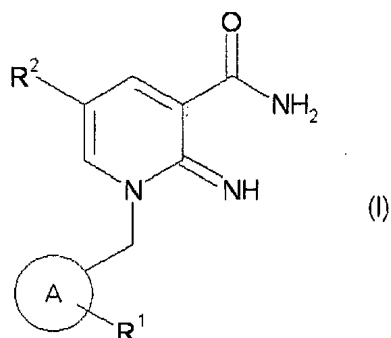
(6) un grupo alquilo sustituido con hidroxilo y

15  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un grupo mercapto que opcionalmente tiene un sustituyente (de ahora en más abreviado como compuesto (I))

20 o una de sus sales tiene una acción antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  en base a su estructura química específica. Sobre la base de este hallazgo, han completado la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención se refiere a

[1] un compuesto representado por la fórmula

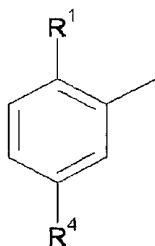


en donde

25 el anillo A- es un grupo de anillo aromático que tiene al menos un sustituyente  $R^1$  y que opcionalmente también tiene sustituyente(s),

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

- (1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), y n es un número entero de 0 a 2,
- 5 (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (3) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (4) un grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (5) un grupo alcoxycarbonilo y
- 10 (6) un grupo alquilo sustituido con hidroxilo y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un grupo mercapto que opcionalmente tiene un sustituyente, siempre que se excluyan
- 5-cloro-1-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 15 5-cloro-1-[3-(1-hidroxilo-1-metiletil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 3-{[3-(aminocarbonyl)-5-cloro-2-iminopiridin-1(2H)-il]metil}benzoato de metilo,
- 1-[3-(aminocarbonyl)bencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 5-cloro-1-[4-cloro-2-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 5-cloro-2-imino-1-[4-(metilsulfonyl)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 20 5-cloro-2-imino-1-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 5-cloro-1-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 5-cloro-1-{3-cloro-5-[(metilamino)carbonyl]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 1-[3-(aminocarbonyl)-5-clorobencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,
- 5-cloro-2-imino-1-[3-(metilsulfonyl)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y
- 25 5-cloro-2-imino-1-(3-morfolin-4-ilbencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, o una de sus sales;
- [2] el compuesto o la del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo representado por

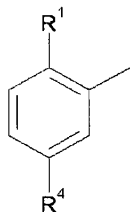


en donde

R<sup>1</sup> es como se definió en el punto [1] antes mencionado y

- 30 R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s);

[3] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo representado por



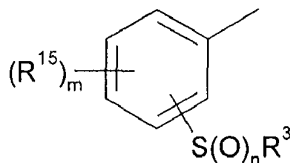
en donde

R<sup>1</sup> es como se definió en el punto [1] antes mencionado y

5 R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), y

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

[4] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo representado por



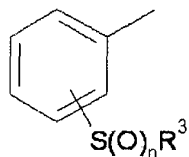
en donde

10 R<sup>15</sup> es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente que tiene 1 a 3 átomos de halógeno o (3) un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

m es un número entero de 0 a 2 y

otros símbolos son tal como se definió en el punto [1] antes mencionado;

[5] el compuesto o la sal del punto [4] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo representado por



15

en donde cada símbolo es como se definió en el punto [1] antes mencionado;

[6] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y opcionalmente también tiene sustituyente(s);

20 R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde

R<sup>3</sup> es

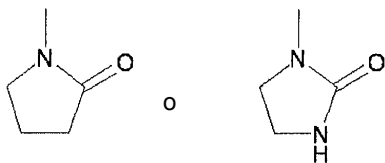
(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o

25 (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub> y

n es un número entero de 1 ó 2,

(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

5 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y

el anillo A- también tiene opcionalmente, además de R<sup>1</sup>, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

10 (2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo;

[7] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo A- es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y opcionalmente también tiene sustituyente(s);

15 R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde

R<sup>3</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

20 (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o

(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

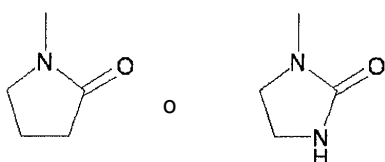
(a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(b) arilo C<sub>6-14</sub>, y

(c) arilo C<sub>6-14</sub> y

25 n es un número entero de 1 ó 2,

(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

30 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y



el anillo A- también tiene opcionalmente, además de R<sup>1</sup>, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo;

5 [8] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

[9] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

10 [10] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, que es 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

[11] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado, que es 5-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorobenzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

[12] el compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, que es 5-cloro-1-(5-cloro-2-sulfamoylbenzyl)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

15 [13] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxopiperidin-1-yl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales;

[14] un agente farmacéutico que comprende el compuesto o la sal de del punto [1] antes mencionado;

[15] el agente farmacéutico del punto [14] antes mencionado para usar como un antagonista del adrenoceptor  $\alpha_{1D}$ ;

20 [16] el agente farmacéutico del punto [14] antes mencionado para usar como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior;

[17] el compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior en un mamífero;

[18] uso del compuesto o la sal del punto [1] antes mencionado para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior.

## 25 Efecto ventajoso de la invención

El compuesto (I) de la presente invención tiene una acción antagonista del receptor selectivo de adrenalina  $\alpha_{1D}$  y es de utilidad como un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad del tracto urinario inferior, y similares.

### (Descripción detallada de la invención)

30 La presente invención se explica en detalle a continuación.

En la fórmula (I), los ejemplos del "grupo de anillo aromático" del "grupo de anillo aromático" que tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y que opcionalmente también tiene sustituyente(s)" para el anillo A- incluyen un grupo arilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros.

Los ejemplos del grupo arilo incluyen grupos arilo C<sub>6-14</sub> tales como fenilo, 1- o 2-naftilo, 1- o 2-antrilo, y similares.

35 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene, además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, un átomo de oxígeno (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, 40 pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.).

El "grupo de anillo aromático" es preferentemente un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, con preferencia particular, fenilo.

El "grupo de anillo aromático" tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y opcionalmente también tiene sustituyente(s).

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

- (1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), y n es un número entero de 0 a 2,
- (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- 5 (3) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (4) un grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),
- (5) un grupo alcoxicarbonilo y
- (6) un grupo alquilo sustituido con hidroxilo.
- 10 Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado" del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para  $R^3$  incluyen un grupo hidrocarbonado de cadena o cíclico (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, aralquilo, etc.). De ellos, son preferibles un grupo hidrocarbonado de cadena o cíclico que tiene 1 a 16 átomos de carbono, y similares.
- Los ejemplos del alquilo incluyen alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.), y similares.
- 15 Los ejemplos del alqueno incluyen alqueno  $C_{2-6}$  (por ejemplo, vinilo, alilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del alquino incluyen alquino  $C_{2-6}$  (por ejemplo, etinilo, propargilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-hexinilo, etc.), y similares.
- 20 Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo  $C_{3-7}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del arilo incluyen arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-bifenililo, 3-bifenililo, 4-bifenililo, 2-antrilo, etc.), y similares.
- Los ejemplos del aralquilo incluyen aralquilo  $C_{7-16}$  (por ejemplo, fenil-alquilo  $C_{1-6}$  tales como bencilo, fenetilo, difenilmetilo, 2,2-difeniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo, y similares; naftil-alquilo  $C_{1-6}$  tales como 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, y similares; difenil-alquilo  $C_{1-4}$ , etc.), y similares.
- 25 Cuando el "grupo hidrocarbonado" es alquilo, alqueno o alquino, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, etc.),
- (2) nitro,
- 30 (3) ciano,
- (4) hidroxilo,
- (5) alcoxi  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.),
- 35 (6) aril  $C_{6-14}$ -oxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.),
- (7) aralquil  $C_{7-16}$ -oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.),
- (8) mercapto,
- 40 (9) aralquil  $C_{1-6}$ -tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.),
- (10) aril  $C_{6-14}$ -tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.),
- (11) aralquil  $C_{7-16}$ -tio (por ejemplo, benciltio, feniltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.),
- 45 (12) amino,

- (13) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.),
- (14) mono-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.),
- (15) mono-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.),
- (16) di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.),
- 5 (17) di-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.),
- (18) di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.),
- (19) formilo,
- (20) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.),
- (21) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, etc.),
- 10 (22) carboxi,
- (23) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, etc.),
- (24) aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.),
- (25) carbamoílo,
- 15 (26) tiocarbamoílo,
- (27) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, etc.),
- (28) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, etc.),
- (29) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo, etc.),
- (30) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.),
- 20 (31) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),
- (32) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, etc.),
- (33) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),
- (34) formilamino,
- (35) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.),
- 25 (36) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.),
- (37) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.),
- (38) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.),
- (39) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.),
- 30 (40) alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.),
- (41) aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi, naftilcarboniloxi, etc.),
- (42) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.),
- (43) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.),
- 35 (44) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.),
- (45) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.),
- (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de

azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolina, tiomorfolina, hexahidraazepin-1-ilo, etc.),

- (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indalilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.),
- (48) alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.),
- (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.), y similares.
- 10 Además, cuando el "grupo hidrocarbonado" antes mencionado es cicloalquilo, arilo o aralquilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo,
- (2) nitro,
- (3) ciano,
- 15 (4) hidroxilo,
- (5) alcoxi alcoxilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.),
- (6) aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.),
- 20 (7) aralquil C<sub>7-16</sub>-oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.),
- (8) mercapto,
- (9) alquil C<sub>1-6</sub>-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.),
- 25 (10) aril C<sub>6-14</sub>-tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.),
- (11) aralquil C<sub>7-16</sub>-tio (por ejemplo, benciltio, fenetiltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.),
- (12) amino,
- 30 (13) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.),
- (14) mono-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.),
- (15) mono-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.),
- (16) di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.),
- (17) di-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.),
- 35 (18) di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.),
- (19) formilo,
- (20) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.),
- (21) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, etc.),
- (22) carboxi,
- 40 (23) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.),
- (24) aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.),
- (25) carbamoílo,

- (26) tiocarbamoilo,
- (27) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, etc.),
- (28) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, etc.),
- (29) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, 1-naftilcarbamoilo, 2-naftilcarbamoilo etc.)
- 5 (30) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etc.),
- (31) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),
- (32) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),
- (33) aril C<sub>6-14</sub>-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.),
- 10 (34) formilamino,
- (35) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.),
- (36) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.),
- (37) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, etc.),
- 15 (38) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.),
- (39) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.),
- (40) alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.),
- (41) aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi (por ejemplo, benzoíloxi, naftilcarboniloxi, etc.),
- 20 (42) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.),
- (43) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.),
- (44) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.),
- (45) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.),
- 25 (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.),
- (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno
- 30 (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.),
- (48) alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.),
- (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.),
- 35 (50) alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) e hidroxilo,
- 40 (51) alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo),
- (52) alquino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, propargilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-penteno, 3-hexeno, etc.),
- (53) mono-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, etc.),

(54) heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo, etc.),

(55) oxo, y similares.

5 Los ejemplos del “grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $R^3$  incluyen un grupo representado por  $-NR^5R^6$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo acilo.

10 Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $R^5$  o  $R^6$  incluyen aquellos similares al “grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)” antes mencionado para  $R^3$ .

Los ejemplos del “grupo heterocíclico” del “grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $R^5$  o  $R^6$  incluyen un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia, un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado), y similares; y

15 un grupo derivado de un anillo fusionado formado por un heterociclo de 3 a 8 miembros (con preferencia, un heterociclo de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado), y similares, y

20 un anillo benceno o un heterociclo de 3 a 8 miembros (con preferencia, un heterociclo de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado), y similares, con preferencia, un grupo derivado de un anillo fusionado formado por un heterociclo de 3 a 8 miembros (con preferencia, un anillo heterociclo de 5 ó 6 miembros) que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado) y similares, y un anillo benceno.

25 Sus ejemplos específicos incluyen aziridinilo (por ejemplo, 1- o 2-aziridinilo), azirinilo (por ejemplo, 1- o 2-azirinilo), azetilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-azetilo), azetidino (por ejemplo, 1-, 2- o 3-azetidino), perhidroazepinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-perhidroazepinilo), perhidroazocinilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-perhidroazocinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-1-, 4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, 3-, 4- o 5-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-, 2- o 5-ilo), furilo (por ejemplo, 2- o 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2- o 3-tienilo), tienilo, en donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2- o 3-tienil-1,1-dióxido), oxazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), pirrolidinilo (por ejemplo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo), piridilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo), piridilo, en donde el átomo de nitrógeno está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridil-N-óxido), piridazinilo (por ejemplo, 3- o 4-piridazinilo), piridazinilo, en donde uno o los dos del átomo de nitrógeno está o están oxidados (por ejemplo, 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-óxido), pirimidinilo (por ejemplo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo), pirimidinilo, en donde uno o los dos de átomo de nitrógeno está o están oxidados (por ejemplo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-óxido), pirazinilo, piperidilo (por ejemplo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidilo), piperazinilo (por ejemplo, 1- o 2-piperazinilo), indolilo (por ejemplo, 3H-indol-2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-piranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranilo), tiopiranilo, en donde el átomo de azufre está oxidado (por ejemplo, 2-, 3- o 4-tiopiranil-1,1-dióxido), morfolinilo (por ejemplo, 2-, 3- o 4-morfolinilo), tiomorfolinilo, quinolilo (por ejemplo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo), isoquinolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo), naftiridinilo tales como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilo, y similares (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilo), tieno[2,3-d]piridilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilo), pirazinoquinolilo (por ejemplo, pirazino[2,3-d]quinolin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilo), 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, y similares.

50 Los ejemplos del “sustituyente” que tiene el “grupo heterocíclico” opcionalmente incluyen aquellos similares a los sustituyentes que opcionalmente tiene el “grupo hidrocarbonado” del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” antes mencionado para  $R^3$  cuando el grupo hidrocarbonado es cicloalquilo, arilo o aralquilo. La cantidad de los sustituyentes es 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3.

55 Los ejemplos del “grupo acilo” para  $R^5$  o  $R^6$  incluyen un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico opcionalmente sustituido, un ácido oxicarboxílico opcionalmente sustituido, un ácido sulfónico opcionalmente sustituido, un ácido sulfínico opcionalmente sustituido, y similares, y otros, por ejemplo, un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_p-R^7$ , en donde p es 1 ó 2 y  $R^7$  es un grupo hidroxilo, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s); un grupo representado por la fórmula  $-COOR^8$ , en donde  $R^8$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo

5 heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s); un grupo representado por la fórmula  $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ , en donde  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s); un grupo representado por la fórmula  $-\text{SO}_2\text{NH-R}^{11}$ , en donde  $\text{R}^{11}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que  
 10 opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s); o un grupo representado por la fórmula  $-\text{CO-R}^{12}$ , en donde  $\text{R}^{12}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s); y similares.

Los ejemplos del “grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  incluyen aquellos similares al “grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)” antes mencionado para  $\text{R}^3$ .

Los ejemplos del “grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$  o  $\text{R}^{12}$  incluyen aquellos similares al “grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)” antes mencionado para  $\text{R}^5$  o  $\text{R}^6$ .

$\text{R}^3$  es preferentemente

- 15 (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o  
 (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

En otra realización,  $\text{R}^3$  es preferentemente

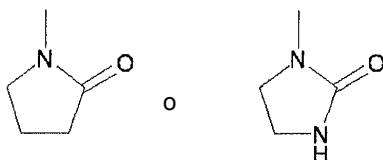
- 20 (1) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ,  
 (2) un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ ,  
 (3) un grupo arilo  $\text{C}_{6-14}$  o  
 (4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de  
 (a) alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $\text{C}_{1-6}$   
 (b) cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  y  
 25 (c) arilo  $\text{C}_{6-14}$ .

$n$  es un número entero de 0 a 2, con preferencia, 1 ó 2, con preferencia particular,  $n$  es 2.

Los ejemplos del “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático” del “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $\text{R}^1$  incluyen un heterociclo que contiene nitrógeno de 3 a 8 miembros (con preferencia, de 5 ó 6 miembros) saturado o insaturado (con preferencia, saturado) no aromático (heterociclo que contiene nitrógeno alifático), tales como azetidina, pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, oxazolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, y similares, y otros.

Los ejemplos del “sustituyente” que opcionalmente tiene el “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático” incluyen aquellos similares a los sustituyentes que opcionalmente tiene el “grupo hidrocarbonado” del “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” antes mencionado para  $\text{R}^3$  cuando el grupo hidrocarbonado es cicloalquilo, arilo o aralquilo. La cantidad de los sustituyentes es de 1 a 5, con preferencia, de 1 a 3.

El “grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s)” es preferentemente



Los ejemplos del “sustituyente” que opcionalmente tiene el “grupo carbamoilo” del “grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $\text{R}^1$  incluyen aquellos similares al “grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido” para  $\text{R}^3$ , “grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)” para  $\text{R}^5$  o  $\text{R}^6$ , y similares.

La cantidad de los sustituyentes es de 1 ó 2.

El "grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es preferentemente un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, etc.).

5 Los ejemplos del "carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" que opcionalmente tiene "grupo amino" del "grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para  $R^1$  incluyen aquellos similares al "grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para  $R^1$ . La cantidad de los sustituyentes en el grupo amino es 1 ó 2.

El "grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s)" es preferentemente un grupo carbamoilamino, un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, etc.)-carbamoilamino, y similares.

10 Los ejemplos del "grupo alcoxicarbonilo" para  $R^1$  incluyen un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y similares.

Los ejemplos del "grupo alquilo sustituido con hidroxilo" para  $R^1$  incluyen un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, etc.) sustituido con 1 a 3 hidroxilo, y similares.

15 Del  $R^1$  antes mencionado, se prefiere un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s) y n es un número entero de 0 a 2.

Más aún, es más preferible un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde

$R^3$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 20 (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o
- (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$ , y
- n es un número entero de 1 ó 2.

En otra realización, es más preferible un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde

$R^3$  es

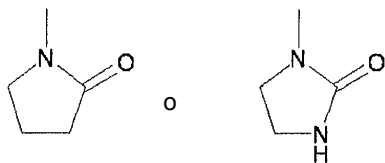
- 25 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,
- (3) un grupo arilo  $C_{6-14}$  o
- (4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de
- (a) alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ;
- 30 (b) cicloalquilo  $C_{3-7}$  y
- (c) arilo  $C_{6-14}$  y n es un número entero de 1 ó 2.

$R^1$  es preferentemente un grupo seleccionado de

- (1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde
- $R^3$  es
- 35 (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o
- (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$  y n es un número entero de 1 ó 2,



(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

5 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

10 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o

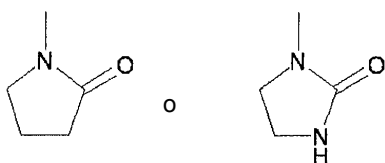
(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(b) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y

15 (c) arilo C<sub>6-14</sub> y n es un número entero de 1 ó 2,

(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

20 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

El "grupo de anillo aromático" del "grupo de anillo aromático que tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y que opcionalmente también tiene sustituyente(s)" para el anillo A- también tiene opcionalmente sustituyente(s) además de R<sup>1</sup> en posiciones sustituibles. Los ejemplos de tal sustituyente incluyen

25 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo,

(2) nitro,

(3) ciano,

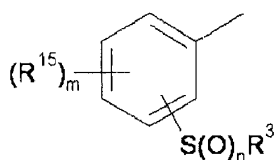
(4) hidroxilo,

30 (5) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, fluorometoxi, etc.),

(6) aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, feniloxi, naftiloxi, etc.),

- (7) aralquil C<sub>7-16</sub>-oxi (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, difenilmetiloxi, 1-naftilmetiloxi, 2-naftilmetiloxi, 2,2-difeniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi, 5-fenilpentiloxi, etc.),
- (8) mercapto,
- 5 (9) alquil C<sub>1-6</sub>-tio que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio, hexiltio, etc.),
- (10) aril C<sub>6-14</sub>-tio (por ejemplo, feniltio, naftiltio, etc.),
- (11) aralquil C<sub>7-16</sub>-tio (por ejemplo, benciltio, feniltio, difenilmetiltio, 1-naftilmetiltio, 2-naftilmetiltio, 2,2-difeniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio, 5-fenilpentiltio, etc.),
- 10 (12) amino,
- (13) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, metilamino, etilamino, etc.),
- (14) mono-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, fenilamino, 1-naftilamino, 2-naftilamino, etc.),
- (15) mono-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, bencilamino, etc.),
- (16) di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, etc.),
- 15 (17) di-aril C<sub>6-14</sub>-amino (por ejemplo, difenilamino, etc.),
- (18) di-aralquil C<sub>7-16</sub>-amino (por ejemplo, dibencilamino, etc.),
- (19) formilo,
- (20) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.),
- (21) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoílo, 1-naftoílo, 2-naftoílo, etc.),
- 20 (22) carboxi,
- (23) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.),
- (24) aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, etc.),
- (25) carbamoílo,
- (26) tiocarbamoílo,
- 25 (27) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo (por ejemplo, metilcarbamoílo, etilcarbamoílo etc.),
- (28) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo (por ejemplo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo, etilmetilcarbamoílo, etc.),
- (29) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoílo (por ejemplo, fenilcarbamoílo, 1-naftilcarbamoílo, 2-naftilcarbamoílo, etc.),
- (30) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo) (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etc.),
- 30 (31) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo, 2-naftilsulfonilo, etc.),
- (32) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.),
- (33) aril C<sub>6-14</sub>-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo, etc.),
- (34) formilamino,
- (35) alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, etc.),
- 35 (36) aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino, naftoilamino, etc.),
- (37) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamin, etc.),
- (38) alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, etc.),
- (39) aril C<sub>6-14</sub>-sulfonilamino (por ejemplo, fenilsulfonilamino, 2-naftilsulfonilamino, 1-naftilsulfonilamino, etc.),

- (40) alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, etc.),
- (41) aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi (por ejemplo, benzoíloxi, naftilcarboniloxi, etc.),
- (42) alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, etc.),
- 5 (43) mono-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi, etilcarbamoiloxi, etc.),
- (44) di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, dimetilcarbamoiloxi, dietilcarbamoiloxi, etc.),
- (45) aril C<sub>6-14</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, fenilcarbamoiloxi, naftilcarbamoiloxi, etc.),
- (46) amino cíclico saturado de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente, además de átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepin-1-ilo, etc.),
- 10 (47) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 8-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, etc.),
- 15 (48) alquilen C<sub>1-3</sub>-dioxi (por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, etc.),
- (49) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, etc.),
- (50) alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo 1 átomo de yodo) e hidroxilo),
- 20 (51) alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, etc.) que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo),
- 25 (52) alquino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, etc.),
- (53) mono-cicloalquil C<sub>3-7</sub>-carbamoílo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoílo, ciclobutilcarbamoílo etc.),
- (54) heterociclil-carbonilo de 5 a 10 miembros que contiene, además de átomos de carbono, uno o dos tipos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno (por ejemplo, 4-morfolinocarbonilo, etc.), y similares.
- 30 La cantidad de sustituyente distinto de R<sup>1</sup> es de 0 a 5 (con preferencia, 0 a 3, con mayor preferencia, 1 ó 2).
- El sustituyente distinto de R<sup>1</sup> es preferentemente
- (1) un átomo de halógeno,
- (2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno,
- 35 (3) alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo, y similares), y otros, con preferencia particular,
- (1) un átomo de halógeno,
- (3) alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo, y similares), y otros.
- 40 El anillo A- es preferentemente un grupo representado por



en donde

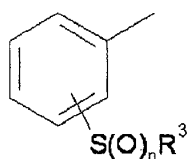
$R^{15}$  es

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o

5 (3) un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionado de un átomo de halógeno e hidroxilo, y similares),

m es un número entero de 0 a 2 y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El anillo A- es, con preferencia particular, un grupo representado por



10 en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

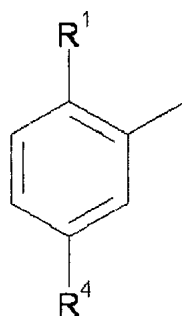
En la realización, es particularmente preferible que  $R^3$  sea

- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  ó
- (2) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$  y n es un número entero de 1 ó 2.

Alternativamente, es particularmente preferible que  $R^3$  sea

- 15 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,
- (3) un grupo arilo  $C_{6-14}$  o
- (4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de
  - (a) alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,
  - 20 (b) cicloalquilo  $C_{3-7}$ , y
  - (c) arilo  $C_{6-14}$ , y n es un número entero de 1 ó 2.

En otra realización, el anillo A- es con preferencia, un grupo representado por



en donde

25  $R^1$  es como se definió con anterioridad,  $R^4$  es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) (por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo, y similares).

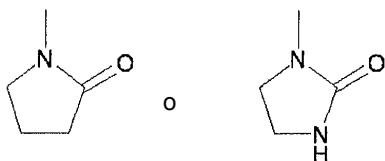
La estructura en la que  $R^1$  está ligado con la posición 2 del grupo fenilo y  $R^4$  está ligado con la posición 5 del grupo fenilo es efectiva para la expresión de la actividad.

30

En la realización, R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,  
 5 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o  
 (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>, y  
 n es un número entero de 1 ó 2,  
 (2)



- 10 (3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,  
 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y  
 (6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

Alternativamente, R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo seleccionado de

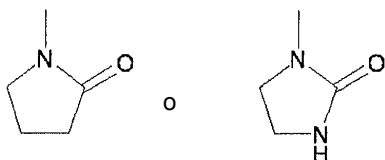
- 15 (1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde R<sup>3</sup> es

- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,  
 (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o

- 20 (4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de  
 (a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,  
 (b) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y  
 (c) arilo C<sub>6-14</sub> y

n es un número entero de 1 ó 2,

- 25 (2)



- (3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,  
 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y  
 30 (6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo.

En la fórmula (I), R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene

sustituyente(s), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un grupo mercapto que opcionalmente tiene un sustituyente.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" para R<sup>2</sup> incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

- 5 Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>2</sup> incluyen aquellos similares al "grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido" antes mencionado para R<sup>3</sup>.

Los ejemplos del "grupo acilo" para R<sup>2</sup> incluyen aquellos similares al "grupo acilo" antes mencionado para R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>. Sus ejemplos preferibles incluyen un grupo alcanoilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, formilo; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, y similares, etc.), un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, naftalencarbonilo, etc.), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etc.), un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, grupo fenoxicarbonilo), un grupo aralquil C<sub>7-19</sub>-carbonilo (por ejemplo, fenil-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo, tales como bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo, y similares; naftil-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo tales como naftiletilcarbonilo, y similares, etc.), un grupo aralquil C<sub>1-19</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, fenil-alquil C<sub>1-4</sub>-oxi-carbonilo, tales como benciloxicarbonilo, y similares, etc.), un grupo heterociclic-carbonilo de 5 ó 6 miembros o uno de sus grupos heterociclic-carbonilo fusionados (por ejemplo, un grupo heterociclic-carbonilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado), y similares, tales como pirrolilcarbonilo, tales como 2- o 3-pirrolilcarbonilo, y similares; pirazolilcarbonilo, tales como 3-, 4- o 5-pirazolilcarbonilo, y similares; imidazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-imidazolilcarbonilo, y similares; triazolilcarbonilo, tales como 1,2,3-triazol-4-ilcarbonilo, 1,2,4-triazol-3-ilcarbonilo, y similares; tetrazolilcarbonilo tales como 1H- o 2H-tetrazol-5-ilcarbonilo, y similares; furilcarbonilo tales como 2- o 3-furilcarbonilo, y similares; tienilcarbonilo tales como 2- o 3-tienilcarbonilo, y similares; oxazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-oxazolilcarbonilo, y similares; isoxazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-isoxazolilcarbonilo, y similares; oxadiazolilcarbonilo tales como 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-oxadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonilo, y similares; tiazolilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-tiazolilcarbonilo, y similares; isotiazolilcarbonilo tales como 3-, 4- o 5-isotiazolilcarbonilo, y similares; tiadiazolilcarbonilo tales como 1,2,3-tiadiazol-4- o 5-ilcarbonilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilcarbonilo, 1,2,5-tiadiazol-3- o 4-ilcarbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbonilo, y similares; pirrolidinilcarbonilo tales como 2- o 3-pirrolidinilcarbonilo, y similares; piridilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piridilcarbonilo, y similares; piridilcarbonilo en donde el átomo de nitrógeno está oxidado, tales como 2-, 3- o 3-piridil-N-oxidocarbonilo, y similares; piridazinilcarbonilo tales como 3- o 4-piridazinilcarbonilo, y similares; piridazinilcarbonilo, en donde uno o dos del átomo de nitrógeno está oxidado tales como 3-, 4-, 5- o 6-piridazinil-N-oxidocarbonilo, y similares; pirimidinilcarbonilo tales como 2-, 4- o 5-pirimidinilcarbonilo, y similares; pirimidinilcarbonilo, en donde uno o los dos del átomo de nitrógeno está oxidado tales como 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinil-N-oxidocarbonilo, y similares; pirazinilcarbonilo; piperidilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piperidilcarbonilo, y similares; piperazinilcarbonilo; indolilcarbonilo tales como 3H-indol-2- o 3-ilcarbonilo, y similares; piranilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-piranilcarbonilo, y similares; tiopiranilcarbonilo tales como 2-, 3- o 4-tiopiranilcarbonilo, y similares; quinolilcarbonilo tales como 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilcarbonilo, y similares; isoquinolilcarbonilo; pirido[2,3-d]pirimidinilcarbonilo (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilcarbonilo); naftiridinilcarbonilo tales como 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- o 2,7-naftiridinilcarbonilo (por ejemplo, 1,5-naftiridin-2- o 3-ilcarbonilo), y similares; tieno[2,3-d]piridilcarbonilo (por ejemplo, tieno[2,3-d]piridin-3-ilcarbonilo); pirazinoquinolilcarbonilo (por ejemplo, pirazino[2,3-b]quinolin-2-ilcarbonilo); cromenilcarbonilo (por ejemplo, 2H-cromen-2- o 3-ilcarbonilo, etc.), y similares), un grupo heterociclic-acetilo de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, un grupo heterociclic-acetilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado), un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente mono- o dioxidado), y similares, tales como 2-pirrolilacetilo, 3-imidazolilacetilo, 5-isoxazolilacetilo, y similares), y otros.

El "grupo acilo" está opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando el "grupo acilo" es un grupo alcanoilo C<sub>1-7</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquiltio (por ejemplo, alquil C<sub>1-4</sub>-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, y similares), un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi, y similares, y otros), nitro, alcoxi-carbonilo (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y similares, y otros), alquilamino (por ejemplo, mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino tales como metilamino, etilamino, n-propilamino, n-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-(n-propil)amino, di-(n-butil)amino, y similares, y otros), alcoxiimino (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-imino tales como metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, terc-butoxiimino, n-hexiloxi-imino, y similares, y otros) e hidroxiiimino.

60 Cuando el "grupo acilo" es un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-19</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-19</sub>-oxi-carbonilo, un grupo heterociclic-carbonilo de 5 ó 6 miembros ó uno de sus grupos heterociclic-carbonilo fusionados o un grupo heterociclic-acetilo de 5 ó 6 miembros, está opcionalmente sustituido con 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes seleccionados de alquilo (por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> tales

5 como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, y similares; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> tales como ciclohexilo, y similares, y otros), alquenilo (por ejemplo, alquenilo C<sub>2-6</sub> tales como alilo, isopropenilo, isobutenilo, 1-metilalilo, 2-pentenilo, 2-hexenilo, y similares, y otros), alquinilo (por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> tales como propargilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, y similares, y otros), alcoxi (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-6</sub> tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, terc-butoxi, n-hexiloxi, y similares, y otros), acilo [por ejemplo, alcanóilo C<sub>1-7</sub> tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, y similares; aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo tales como benzoilo, naftalencarbonilo, y similares; alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y similares; aril C<sub>6-14</sub>-oxi-carbonilo tales como fenoxicarbonilo, y similares; aralquil C<sub>7-19</sub>-carbonilo tales como fenil-alquil C<sub>1-4</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo, fenetilcarbonilo, fenilpropilcarbonilo, y similares), y otros; aralquil C<sub>7-19</sub>-oxi-carbonilo tales como fenil-alquil C<sub>1-4</sub>-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, y similares), y otros, y otros], nitro, amino, hidroxilo, ciano, sulfamóilo, mercapto, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) y alquiltio (alquil C<sub>1-4</sub>-tio tales como metiltio, etiltio, n-propiltio, isobutiltio, y similares, y otros).

10 15 Los ejemplos del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>2</sup> incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

Los ejemplos del "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>2</sup> incluyen aquellos similares "grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>3</sup>.

20 Los ejemplos del "grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente" para R<sup>2</sup> incluyen un grupo representado por la fórmula -OR<sup>13</sup>, en donde R<sup>13</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo acilo.

Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>13</sup> incluyen aquellos similares al "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>3</sup>.

25 Los ejemplos del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>13</sup> incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

Los ejemplos del "grupo acilo" para R<sup>13</sup> incluyen aquellos similares al "grupo acilo" antes mencionado para R<sup>2</sup>.

Los ejemplos del "grupo mercapto que opcionalmente tiene un sustituyente" incluyen un grupo representado por la fórmula -SR<sup>14</sup>, en donde R<sup>14</sup> es un átomo de hidrógeno un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo acilo.

30 Los ejemplos del "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>14</sup> incluyen aquellos similares al "grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>3</sup>.

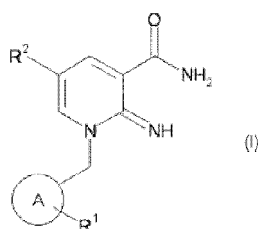
Los ejemplos del "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" para R<sup>14</sup> incluyen aquellos similares al "grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s)" antes mencionado para R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup>.

Los ejemplos del "grupo acilo" para R<sup>14</sup> incluyen aquellos similares al "grupo acilo" antes mencionado para R<sup>2</sup>.

35 R<sup>2</sup> es preferentemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, etc.), con preferencia particular, un átomo de halógeno.

La realización preferible del compuesto (I) se muestra a continuación.

(1) Un compuesto representado por la fórmula



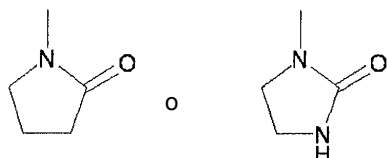
40 en donde

el anillo A- es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (con preferencia, fenilo) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y que opcionalmente también tiene sustituyente(s); R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde  $R^3$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  o

5 (3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$  y n es un número entero de 1 ó 2,  
(2)



(3) un grupo carboxilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo  $C_{1-6}$ ,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil  $C_{1-6}$ -carbamoilamino,

10 (5) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo y

(6) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con hidroxilo;

$R^2$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ; y

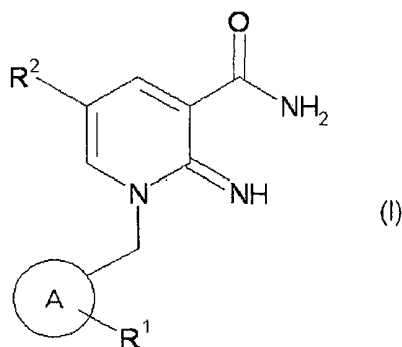
el anillo A- opcionalmente tiene, además de  $R^1$ , 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

15 (2) alcoxi  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) alquilo  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo.

(1') Un compuesto representado por la fórmula



en donde

20 el anillo A- es un grupo arilo  $C_{6-14}$  (con preferencia, fenilo) o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno tiene al menos un sustituyente  $R^1$  y opcionalmente también tiene sustituyente(s);

$R^1$  es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde  $R^3$  es

25 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,

(2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,

(3) un grupo arilo  $C_{6-14}$  o

(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

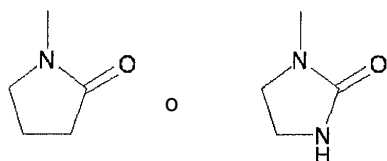


(a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(b) cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(c) arilo C<sub>6-14</sub> y n es un número entero de 1 ó 2,

(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

(5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

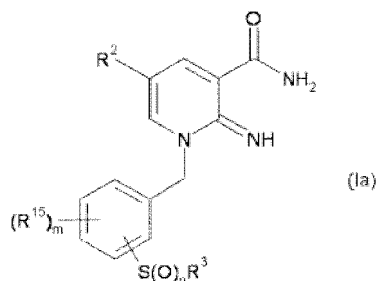
10 R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y el anillo A- opcionalmente también tiene, además de R<sup>1</sup>, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo.

15 (2) Un compuesto representado por la fórmula



en donde

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es

20 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o

(2) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>;

n es un número entero de 1 ó 2;

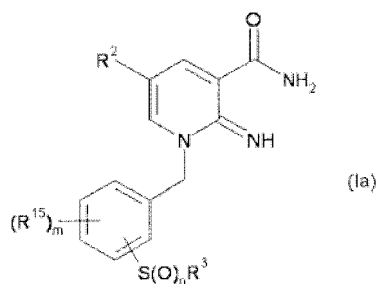
R<sup>15</sup> es

(1) un átomo de halógeno,

25 (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o

(3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo; y m es un número entero de 0 a 2.

(2') Un compuesto representado por la fórmula



en donde

$R^2$  es un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

5  $R^3$  es

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,

(2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-7}$ ,

(3) un grupo arilo  $C_{6-14}$  o

(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

10 (a) alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi  $C_{1-6}$ ,

(b) cicloalquilo  $C_{3-7}$  y

(c) arilo  $C_{6-14}$ ; y n es un número entero de 1 ó 2;

$R^{15}$  es

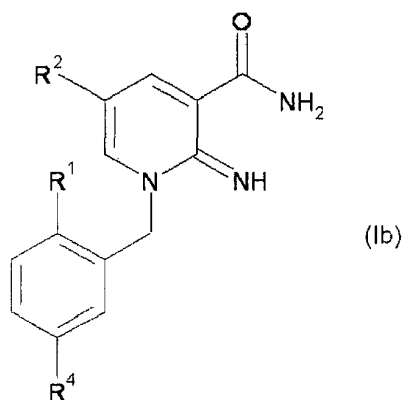
(1) un átomo de halógeno,

15 (2) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o

(3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo; y

m es un número entero de 0 a 2.

(3) Un compuesto representado por la fórmula



20

en donde

$R^1$  es un grupo seleccionado de

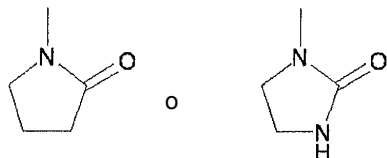
(1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_nR^3$ , en donde

$R^3$  es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o

(2) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub> y n es 1 ó 2,

(2)



5 (3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

(5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>4</sup> es

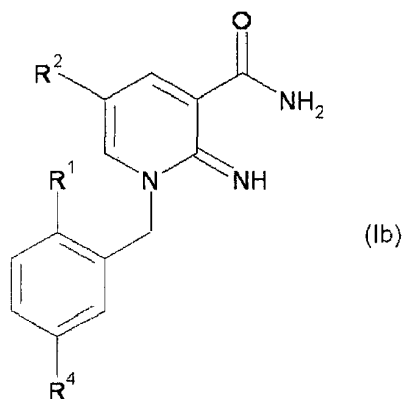
10 (1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o

(3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo; y

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 (3') Un compuesto representado por la fórmula



en donde

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde

20 R<sup>3</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

(3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o

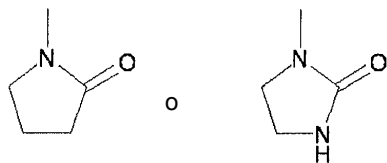
(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

25 (a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(b) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y

(c) arilo C<sub>6-14</sub> y n es un número entero de 1 ó 2,

(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

5 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxio;

R<sup>4</sup> es

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno, o

10 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxio; y

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

Del compuesto (I), se prefieren 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1),

15 5-cloro-2-imino-1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 8),

5-cloro-1-[3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 12),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 14),

5-cloro-1-[4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 15),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(etilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 17),

20 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 18)

y una de sus sales, y similares.

En otra realización, se prefieren

5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1),

5-cloro-2-imino-1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 8),

25 5-cloro-1-[3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 12),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 14),

5-cloro-1-[4-cloro-3-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 15),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(etilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 17),

5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 18),

30 5-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorobenzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 24),

5-cloro-1-(5-cloro-2-sulfamoylbenzyl)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 28),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxopiperidin-1-il)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 35)

y una de sus sales y similares.

De ellos, se prefieren en particular

35 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 1),

5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 14),  
 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 18),  
 5-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorobencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 24),  
 5-cloro-1-(5-cloro-2-sulfamoylbencil)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 28),

5 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (Ejemplo 35)  
 y una de sus sales, y similares.

El compuesto (I) no comprende

5-cloro-1-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-1-[3-(1-hidroxil-1-metiletil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 10 3-{[3-(aminocarbonil)-5-cloro-2-iminopiridin-1(2H)-il]metil}benzoato de metilo,  
 1-[3-(aminocarbonil)bencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-1-[4-cloro-2-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-2-imino-1-[4-{metilsulfonyl}bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-2-imino-1-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 15 5-cloro-1-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-1-[3-cloro-5-(metilamino)carbonil]bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-1-[2-cloro-5-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 1-[3-(aminocarbonil)-5-clorobencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,  
 5-cloro-2-imino-1-[3-(metilsulfonyl)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y  
 20 5-cloro-2-imino-1-(3-morfolin-4-ilbencil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida.

Cuando el compuesto (I) está en la forma de una sal, los ejemplos de tal sal incluyen sales con bases inorgánicas, sales de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares.

25 Los ejemplos preferibles de la sal con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, y similares, sal de metal alcalino; sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario, y similares; sal de metal alcalinotérreo; sal de aluminio, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen una sal con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina/etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, y similares.

30 Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen una sal con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, y similares.

Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen una sal con arginina, lisina, ornitina, y similares.

35 Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen una sal con ácido aspártico, ácido glutámico, y similares.

De ellas, se prefiere una sal farmacéuticamente aceptable.

El compuesto (I) puede ser un hidrato e hidrato, no hidrato, solvato y no solvato están comprendidos en el alcance de la presente invención.

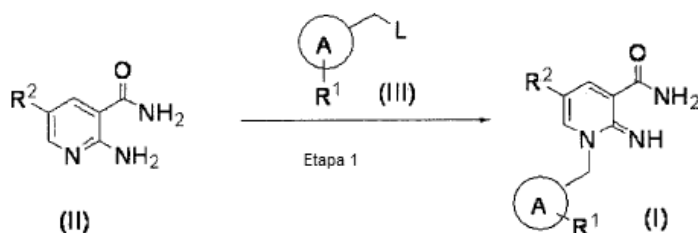
40 El compuesto (I) se puede rotular con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , y similares) u otros.

El compuesto (I) también puede estar en una forma de conversión de deuterio, en donde  $^1\text{H}$  fue convertido en  $^2\text{H(D)}$ .

Cuando el compuesto (I) tiene un centro asimétrico, pueden estar presentes los isómeros tales como enantiómero, diastereómero, y similares. Estos isómeros y una mezcla de ellos están todos comprendidos en el alcance de la presente invención. Cuando está presente un isómero debido a la conformación, tal isómero y una mezcla de ellos también están comprendidos en el en compuesto (I) de la presente invención.

- 5 Los métodos de producción del compuesto (I) o una de sus sales de la presente invención se explican a continuación. El compuesto (I) se puede producir de acuerdo con el siguiente método A o un método análogo. Los compuestos de material de partida en cada etapa de los siguientes métodos de producción se pueden usar en forma de una sal y los ejemplos de tal sal incluyen aquellos similares a las sales del compuesto (I).

[Método A]



- 10 Un compuesto representado por la fórmula (II) usado como un material de partida en este método se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo, por ejemplo, el método descrito en J. Organización. Chem., (1954), 19, 1633, Tetrahedron Lett., (1994), 35(32), 5775, o similares.

- 15 Un compuesto representado por la fórmula (III), en donde L es un grupo saliente y el anillo A- y R<sup>1</sup> son como se definieron con anterioridad, que se usa como un material de partida en este método, puede ser un producto asequible en comercios que se puede usar directamente o después de aislamiento y purificación o se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo.

(Etapa 1)

El compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (III).

- 20 Los ejemplos del "grupo saliente" para L incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y similares), un grupo sulfoniloxi sustituido (por ejemplo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-sulfoniloxi tales como metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, y similares; un grupo aril C<sub>6-14</sub>-sulfoniloxi tales como bencensulfoniloxi, p-toluensulfoniloxi, y similares; un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-sulfoniloxi tales como grupo bencilsulfoniloxi, y similares, y otro), y similares, y se prefiere en particular un átomo de halógeno.

- 25 Esta reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte a la reacción.

- 30 El disolvente para esta reacción no está limitado en particular siempre y cuando proceda la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, terc-butanol, metoxietanol, y similares; cetonas tales como acetona, y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), y similares; y un disolvente mixto de ellos.

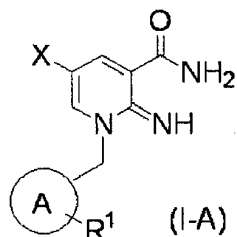
La cantidad de compuesto (III) para usar es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (II).

- 35 Esta reacción se lleva a cabo en general de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C, con preferencia, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C. El tiempo de reacción de esta reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 hr a aproximadamente 60 hr.

El compuesto (I) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía, y similares.

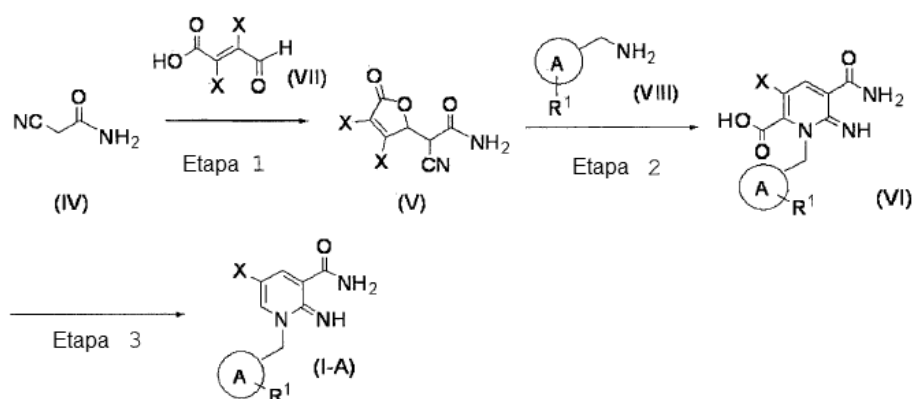
- 40

A partir del compuesto (I), se puede producir un compuesto representado por la fórmula



- 5 en donde X es un átomo de halógeno y otros símbolos son como se definieron con anterioridad (de ahora en más, abreviado como el compuesto (I-A)) de acuerdo con el siguiente Método B o un método análogo. Los compuestos de material de partida en cada etapa de los siguientes métodos de producción se pueden usar en la forma de una sal y los ejemplos de tal sal incluyen aquellos similares a las sales del compuesto (I).

[Método B]



- 10 Un compuesto representado por la fórmula (IV) y un compuesto representado por la fórmula (VIII), cada uno de los cuales se usa como un material de partida en este método, puede ser un producto asequible en comercios, que se puede usar directamente o después de aislamiento y purificación o se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo.

- 15 Un compuesto representado por la fórmula (VII) usado como un material de partida en este método se puede producir de acuerdo con un método conocido por se o un método análogo, por ejemplo, el método descrito en J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1909 o similares.

(Etapa 1)

Esta etapa es una etapa de reacción del compuesto (IV) con aldehído (VII), en donde X es un átomo de halógeno, en presencia de una base, para producir el compuesto (V).

Los ejemplos del "átomo de halógeno" para X incluyen átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y similares.

- 20 Esta reacción se lleva a cabo en general en un disolvente inerte a la reacción.

- 25 Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen sales de metal alcalino tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; aminas tales como piridina, trimetilamina, N,N-dimetilamilo, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y similares; alcóxidos de metales tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares; hidruros de metal tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares, y otros.

La cantidad de la base para usar es, en general, de aproximadamente 1 de aproximadamente 20 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 de aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (IV).

La cantidad de aldehído (VII) para usar es, en general, de aproximadamente 1 de aproximadamente 5 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 de aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (IV).

- 30 El disolvente para esta reacción no está limitado en particular siempre y cuando proceda la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres tales como tetrahidrofurano, dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-

dimetilacetamida (DMA), 1-metil-2-pirrolidona, y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, terc-butanol, metoxietanol, y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), y similares; agua; y un disolvente mixto de ellos.

5 Esta reacción se lleva a cabo en general de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 200 °C, con preferencia, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción de esta reacción es, en general, de aproximadamente 0,5 hr a aproximadamente 60 hr.

El compuesto (V) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía, y similares.

10 (Etapa 2)

Esta etapa es una etapa de sometimiento del compuesto (V) a ciclación con amina (VIII) en un disolvente inerte, en presencia de una base para producir el compuesto (VI).

La cantidad de amine (VIII) para usar es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, con preferencia, de 1 a aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (V).

15 Los ejemplos de la base usada para esta reacción incluyen sales de metal alcalino tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio / carbonato de sodio / carbonato de potasio, y similares; aminas tales como piridina, trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), y similares; alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares; metales orgánicos tales como n-butil-litio, diisopropilamida de litio (LDA), y similares; hidruros de metal tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; y otros.

20 La cantidad de la base para usar es, en general, de aproximadamente 1 de aproximadamente 10 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 de aproximadamente 3 moles, por 1 mol de compuesto (V).

25 El disolvente para esta reacción no está limitado en particular siempre y cuando proceda la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres tales como tetrahydrofurano, dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1-metil-2-pirrolidona, y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, terc-butanol, metoxietanol, y similares; cetonas tales como acetona, y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), y similares; agua; y un disolvente mixto de ellos.

30 Esta reacción se lleva a cabo en general de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 200 °C, con preferencia, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción de esta reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 hr a aproximadamente 60 hr.

35 El compuesto (VI) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía, y similares. Además, el compuesto (VI) se puede usar en forma de una mezcla de reacción en la siguiente etapa (Etapa 3) sin aislamiento y purificación.

(Etapa 3)

40 Esta etapa es una etapa de sometimiento de un compuesto representado por la fórmula (VI) a una reacción de descarboxilación para producir el compuesto (I-A). En esta reacción de descarboxilación, se puede usar una reacción de descarboxilación conocida. Por ejemplo, se pueden usar métodos tales como calentamiento, usando un ácido o una base con calentamiento, de ser necesario, y similares. El disolvente para esta reacción no está limitado en particular siempre y cuando proceda la reacción. Sus ejemplos incluyen hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno xileno, y similares; éteres tales como tetrahydrofurano, dimetoxietano, dioxano, éter dietílico, y similares; amidas tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), 1-metil-2-pirrolidona, y similares; alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, terc-butanol, metoxietanol, y similares; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares; agua; y un disolvente mixto de ellos.

45 Los ejemplos de la base para usar para esta reacción incluyen sales de metal alcalino tales como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y similares; aminas tales como piridina, trimetilamina, N,N-dimetilanilina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), y similares; alcóxidos de metal tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, y similares; hidruros de metal tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, y similares; y otros.

Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, y similares; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares; y otros.



La cantidad de la base o ácido por usar es, en general, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 moles, con preferencia, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por 1 mol de compuesto (VI).

Esta reacción se lleva a cabo en general de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 200 °C, con preferencia, de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 100 °C. El tiempo de reacción de esta reacción es, en general, de aproximadamente 0,1 hr a aproximadamente 60 hr.

El compuesto (I-A) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación y purificación conocidos, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción de disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía, y similares.

En cada una de las reacciones para la síntesis de los compuestos objeto y los materiales de partida, cuando los compuestos de partida tienen un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo como un sustituyente, tales grupos pueden estar protegidos con los grupos protectores que se usan en general en la química de los péptidos, etc. En tal caso, de ser necesario, tales grupos protectores pueden ser removidos para obtener los compuestos objeto después de las reacciones.

Tal grupo protector incluye, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)", editado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo amino incluyen un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, etc.), un grupo fenilcarbonilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo (por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, etc.), un grupo ariloxicarbonilo (por ejemplo, un grupo feniloxicarbonilo, etc.), un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.), un grupo bencilo, un grupo benzhidrilo, un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, etc., cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s). Los ejemplos de cada sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo etc.), un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butilcarbonilo, etc.), un grupo nitro, y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector para el grupo carboxilo incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo terc-butilo, etc.), un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo sililo, y similares, cada uno de los cuales puede tener sustituyente(s).

Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butilcarbonilo, etc.), un grupo nitro, y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de 1 a 3.

Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo terc-butilo, etc.), un grupo fenilo, un grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (por ejemplo, un grupo bencilo, etc.), un grupo formilo, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, etc.), un grupo ariloxicarbonilo (por ejemplo, un grupo feniloxicarbonilo, etc.), un grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo, etc.), un grupo piranilo, un grupo furanilo, un grupo sililo, y similares, cada uno de los cuales pueden tener sustituyente(s). Los ejemplos de estos sustituyentes incluyen un átomo de halógeno (un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo, un grupo aralquilo C<sub>7-10</sub>, un grupo nitro, y similares. La cantidad de sustituyente(s) es de 1 a 4.

Tales grupos protectores se pueden eliminar por medio de un método conocido o el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)", editado por Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts, publicado por Wiley-Interscience, o similares, o un método análogo. Por ejemplo, se puede usar el tratamiento con un ácido, una base, reducción, radiación ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutamonio, acetato de paladio o similares.

En los métodos antes mencionados, cuando se obtiene el compuesto (I) como un compuesto libre, se puede formar una sal, por ejemplo, con ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, y similares), ácido orgánico (por ejemplo, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, y similares), base inorgánica (por ejemplo, metales alcalinos tales como sodio, potasio, y similares, metales alcalinotérreos tales como calcio, magnesio, y similares, aluminio, amonio, y similares) o base orgánica (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, y similares), y otros de acuerdo con un método convencional. Cuando se obtiene el compuesto (I) en la forma de una sal, también se puede convertir en un compuesto libre u otra sal de acuerdo con un método convencional.

Además, cuando el compuesto de partida forma una sal en cada una de las reacciones antes mencionadas, el compuesto se puede usar como una sal. Tal sal incluye, por ejemplo, aquellas ejemplificadas como la sal del compuesto (I).

El compuesto (I) preparado de este modo por dichos métodos, se puede aislar y purificar por un medio de separación típico de medios tales como recristalización, destilación, cromatografía y similares.

5 Cuando el compuesto (I) incluye un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero y un rotámero, estos también se incluyen en el alcance del compuesto (I), y se pueden obtener como productos individuales de acuerdo con métodos de síntesis y separación conocida per se (por ejemplo, concentración, extracción con solvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir de este compuesto está también comprendido en el compuesto (I).

10 El isómero óptico se puede preparar por un método conocido per se. Para ser específico, se utiliza un intermedio sintético ópticamente activo, o el producto final de racemato se somete a resolución óptica de acuerdo con un método convencional para dar un isómero óptico.

El método de resolución óptica puede ser un método conocido per se, tal como un método de recristalización fraccionada, un método de columna quiral, un método diastereómero, etc.

#### 1) Método de recristalización fraccionada

15 Un método en el que se forma una sal de un racemato con un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-mandélico, ácido (+)-tartárico, ácido (-) tartárico, (+)-1-fenetilamina, (-)-1-fenetilamina, cinconina, (-)-cinconidina, brucina, etc.), que está separada por un método de recristalización fraccionada, y si se desea, una etapa de neutralización para dar un isómero óptico libre.

#### 2) Método de la columna quiral

20 Un método en el que un racemato o una sal de este se aplica a una columna para la separación de un isómero óptico (columna quiral) para permitir la separación. En el caso de una cromatografía líquida, por ejemplo, una mezcla de los isómeros ópticos se aplica a una columna quiral tal como ENANTIO-OVM fabricada por Tosoh Corporation), serie CHIRAL (fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.) y similares, y se desarrolló con agua, varios buffer (por ejemplo, buffer fosfato, etc.) y solventes orgánicos (por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, ácido trifluoroacético, dietilamina, etc.) en forma única o en mezcla para separar el isómero óptico. En el caso de una cromatografía de gases, por ejemplo, se usa una columna quiral tal como CP-Chirasil-DEX CB (fabricada por GL Sciences, Inc.) y similares para permitir la separación.

#### 3) Método de diastereómeros

30 Un método en el que una mezcla racémica se prepara en una mezcla diastereomérica por reacción química con un reactivo ópticamente activo, que se prepara en una sustancia única por un medio de separación típico (por ejemplo, un método de recristalización fraccionada, un método de cromatografía, etc.) y similares, y se somete a un tratamiento químico tal como hidrólisis y similares, para separar un resto de reactivo ópticamente activo, a través del cual se obtiene un isómero óptico. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un grupo hidroxilo, o amino primario o secundario dentro de una molécula, el compuesto y un ácido orgánico ópticamente activo (por ejemplo, MTPA [ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético], ácido (-)-mentoxiacético, etc.) y similares se someten a la reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto de éster o el compuesto de amida, respectivamente. Cuando el compuesto (I) tiene un grupo carboxilo, este compuesto y una amina ópticamente activa o un alcohol ópticamente activo se someten a una reacción de condensación para dar diastereómeros del compuesto de amida o el compuesto de éster, respectivamente. El diastereómero separado se convierte a un isómero óptico del compuesto original, por hidrólisis ácida o hidrólisis básica.

40 El compuesto (I) puede estar en la forma de cristales. El cristal del compuesto (I) se puede preparar por cristalización del compuesto (I) por un método de cristalización conocido de por sí. Los ejemplos del método de cristalización incluyen un método de cristalización a partir de una solución, un método de cristalización a partir de vapor, un método de cristalización a partir de los fundidos, y similares.

45 La "cristalización a partir de una solución" es típicamente un método de cambio de un estado no saturado al estado sobresaturado por diferentes factores que intervienen en la solubilidad de los compuestos (composición del solvente, pH, temperatura, fuerza iónica, estado redox, etc.) o la cantidad de solvente. Para ser específico, por ejemplo, un método de concentración, un método de eliminación de frío, un método de reacción (método de difusión, un método de electrólisis), un método de crecimiento hidrotérmico, un método de flujo, y similares. Los ejemplos del solvente por utilizar incluyen hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, hexano, heptano, ciclohexano, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, sulfóxido de dimetilo, etc.), amidas de ácido (por ejemplo, N, N-dimetilformamida, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, etc.), agua y similares. Estos solventes se utilizan solos o en una combinación de dos o más en una relación adecuada (por ejemplo, 1:1 a 1:100 (una relación de volumen)). Cuando sea necesario, también se puede usar un cristal de siembra.

La "cristalización a partir de vapor", por ejemplo, es un método de vaporización (un método de tubo sellado, un método de corriente de gas), un método de reacción en fase gaseosa, un método de transporte del producto químico. y similares.

5 La "cristalización a partir de los fundidos", por ejemplo, es un método de congelación normal (un método de Czochralski, un método de gradiente de temperatura y un método de Bridgman), un método de fusión por zonas (método de nivelación de una zona y un método de zona flotante), un método de crecimiento especial (un método VLS y un método epitaxial de fase líquida) y similares.

10 Los ejemplos preferibles del método de cristalización incluyen un método de disolución del compuesto (I) en un solvente adecuado (por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, etc y similares) a una temperatura de 20 a 120 °C, y refrigeración de la solución resultante a una temperatura no mayor que la temperatura de la disolución (por ejemplo, 0 a 50 °C, con preferencia 0 a 20 °C) y similares.

Los cristales así obtenidos de compuesto (I) se pueden aislar, por ejemplo, por filtración y similares.

Como un método de análisis del cristal del cristal obtenido, se emplea generalmente el análisis de cristales obtenidos por difracción de rayos X.

15 Por otra parte, como un método para determinar la orientación de los cristales, también se pueden mencionar un método mecánico, un método óptico, y similares.

20 Los cristales del compuesto (I) obtenido en el método de producción anteriormente mencionado (de aquí en adelante abreviado como "cristal de la presente invención") tienen alta pureza, alta calidad y baja higroscopicidad, están libres de desnaturalización incluso después de la conservación a largo plazo en condiciones normales, y es extremadamente superior en estabilidad. El cristal también tiene propiedades biológicas superiores (por ejemplo, cinética in vivo (capacidad de absorción, distribución, metabolismo, excreción), expresión de la eficacia, etc.), y es extremadamente útil como un agente farmacéutico.

25 En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa que se mide utilizando, por ejemplo, un aparato de punto de microfusión (Yanako, MP-500D) o un dispositivo DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR 6000) y similares.

El compuesto (I) o una sal de este se abrevia colectivamente de aquí en adelante como "el compuesto de la presente invención".

30 El compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  superior. Específicamente, el compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene una acción antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  selectivo. La acción antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  selectiva en la presente significa la presencia de una actividad antagonista al menos 10 veces o más para receptor  $\alpha_{1A}$  adrenérgico, y la menos 10 veces o más para un receptor adrenérgico  $\alpha_{1B}$ . Dado que el compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista de un receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  selectivo, disminuye un efecto reductor de la presión arterial, y similares considerados como la base de la acción antagonista sobre el receptor de  $\alpha_{1A}$  o receptor  $\alpha_{1B}$ . Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se considera que proporciona un agente farmacéutico con pocos efectos secundarios.

40 Además, debido a que el compuesto de la presente invención muestra una baja toxicidad (por ejemplo, cardiotoxicidad (por ejemplo, actividad inhibidora del gen relacionado con éter-a-go-go humano (HERG)), fosfolipidosis (PLSis), toxicidad aguda, toxicidad crónica, genotoxicidad, toxicidad reproductiva), la interacción fármaco-fármaco, carcinogenicidad, fototoxicidad, etc.), se puede administrar con seguridad a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bovino, oveja, mono, ser humano, etc.). Por otra parte, el compuesto de la presente invención tiene una superior farmacocinética (por ejemplo, capacidad de absorción, depuración, etc.).

45 Sobre la base de la acción antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$ , el compuesto de la presente invención es útil como un fármaco para la prevención o el tratamiento de cualquier enfermedad asociada con el receptor adrenérgico  $\alpha_{1D}$  en mamíferos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, ganado bovino, oveja, mono, etc., humano), por ejemplo,

50 (1) las enfermedades del tracto urinario inferior (que incluye todas las enfermedades que tienen síntomas del tracto urinario inferior, como se describe a continuación, por ejemplo, vejiga hiperactiva, hiperplasia de próstata benigna, cistitis intersticial, prostatitis crónica, etc.), síntomas de almacenamiento (frecuencia urinaria durante el día, nocturia, urgencia urinaria, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, enuresis, enuresis nocturna, incontinencia urinaria continua, otra incontinencia urinaria, aumento, disminución o falta de sensación de vejiga, etc.), síntomas miccionales (chorro urinario débil (o chorro lento), chorro urinario dividido (o chorro dividido), chorro en forma de rociado, chorro urinario intermitente (o flujo intermitente), retraso de la micción (o indecisión), esfuerzo en la micción (o esfuerzo), goteo terminal (o goteo terminal?), etc.), síntomas después de la micción (sensación de orina residual, goteo posmiccional, etc.), síntomas,

- debido a las relaciones sexuales (dolor coital, sequedad vaginal, incontinencia urinario, etc.), síntomas debido a un prolapso de órganos pélvicos (sensación de cuerpo extraño, lumbago, etc.), dolor de órganos genitales o dolor del tracto urinario inferior (cistalgia, dolor uretral, pudendalgia, vaginodinia, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, etc.), síndrome de dolor de órganos genitales o tracto urinario (síndrome de cistalgia, síndrome de dolor uretral, síndrome de pudendalgia, síndrome vaginal, síndrome de dolor escrotal, síndrome de dolor perineal, síndrome de dolor pélvico, etc.), síndrome de síntomas que sugieren una disfunción del tracto urinario inferior (síndrome de vejiga hiperactiva, síntomas del tracto urinario inferior que sugieren la obstrucción de salida de la vejiga, etc.), poliuria, urolitiasis (conducto urinario, uretra) y similares,
- (2) enfermedades metabólicas [por ejemplo, diabetes (diabetes dependiente de la insulina, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.), tolerancia alterada a la glucosa, obesidad, hiperplasia prostática benigna, disfunción sexual y similares],
- (3) enfermedades del sistema nervioso central [por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Down, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), corea de Huntington, neuropatía diabética, esclerosis múltiple, etc.), enfermedades mentales (por ejemplo, esquizofrenia, depresión, manía, neurosis de ansiedad, neurosis obsesiva-compulsiva, trastorno de pánico, epilepsia, dependencia del alcohol, dependencia de drogas, ansiedad, estado mental de ansiedad, alteración emocional, ciclotimia, eretismo nervioso, autismo, desmayos, adicción, impulso sexual bajo, etc.), trastornos tales como trastornos del sistema nervioso central y nervios periféricos (por ejemplo, traumatismo craneal, traumatismo espinal, edema cerebral, trastornos de la función sensorial, anomalía de la función sensorial, trastornos de la función nerviosa autónoma, anomalía de la función nerviosa autónoma, lesión por traumatismo cervical, etc.), trastornos de la memoria (por ejemplo, demencia senil, amnesia, demencia cerebrovascular, etc.), trastorno cerebrovascular (por ejemplo, hemorragia cerebral, infarto cerebral y similares y las secuelas o complicaciones de estos, accidente cerebrovascular asintomático, ataque isquémico cerebral transitorio, encefalopatía hipertensiva, trastorno de la barrera hematoencefálica, etc.), recurrencia y secuelas de los trastornos cerebrovasculares (por ejemplo, síntomas neurales, síntomas mentales, síntomas subjetivos, trastornos de las actividades de la vida diaria, etc.), hipofunción del sistema nervioso central después de la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales, trastorno o anomalía de la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral o circulación renal, etc.], trastorno del sueño,
- (4) enfermedades de insuficiencia genital [por ejemplo, la disfunción eréctil masculina, dispermia, insuficiencia genital femenina, etc.],
- (5) enfermedades gastrointestinales [por ejemplo, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, anomalías (por ejemplo, gastritis, úlcera gástrica, etc.) causadas por bacterias gram positivas helicoidales ureasa negativos (por ejemplo, *Helicobacter pylori*, etc.), cáncer gástrico, trastorno posterior a la gastrostomía, dispepsia, úlcera de esófago, pancreatitis, pólipo de colon, colelitiasis, hemorroides, úlcera péptica, ileítis situacional, voracidad, estreñimiento, diarrea, borborismos, etc.],
- (6) enfermedades inflamatorias o alérgicas [por ejemplo, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia gastrointestinal, polinosis, anafilaxis, dermatitis, herpes, psoriasis, bronquitis, expectoración, retinopatía y la inflamación posoperatoria o postraumática, regresión de inflamación, faringitis, cistitis, meningitis, enfermedades inflamatorias oftálmicas, etc.],
- (7) enfermedades osteoartropáticas [por ejemplo, artritis reumatoide (artritis reumatoide crónica), artritis deformante, mielitis reumatoide, osteoporosis, crecimiento anormal de células, fractura ósea, refractura ósea, osteomalacia, osteopenia, enfermedad ósea de Behcet, mielitis rígida, destrucción del tejido articular por gonartrosis deformante y enfermedades similares a esta, etc.],
- (8) enfermedades respiratorias [por ejemplo, síndrome de resfríos, neumonía, asma, hipertensión pulmonar, trombosis pulmonar/obliteración pulmonar, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, neumonía intersticial, silicosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterativas, tos, etc.],
- (9) enfermedades infecciosas [enfermedades infecciosas por VIH, enfermedades infecciosas virales debido a citomegalovirus, virus de la gripe, virus del herpes y similares, enfermedades infecciosas por *Rickettsia*, enfermedades infecciosas bacterianas, enfermedades de transmisión sexual, neumonía carinii, enfermedad infecciosa por *Helicobacter pylori*, enfermedad infecciosa sistémica fúngica, tuberculosis, enfermedades infecciosas de estafilococos invasivos, encefalitis viral aguda, meningitis bacterianas agudas, encefalitis del SIDA, septicemia, sepsis, sepsis grave, shock séptico, shock por endotoxinas, síndromes del shock tóxico, etc.],
- (10) cánceres [por ejemplo, cáncer de mama primario, metastásico o recurrente, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer anal), cáncer de esófago, cáncer duodenal, cáncer de cabeza y cuello (cáncer de la lengua, cáncer de faringe, cáncer de laringe), tumor cerebral, schwannoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer del tracto biliar, cáncer de útero (cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino), cáncer de ovario, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de piel, hemangioma, linfoma maligno,

melanoma maligno, cáncer de tiroides, tumor óseo, fibroma vascular, retinosarcoma, cáncer de pene, cáncer sólido de la infancia, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi causado por SIDA, tumor maxilar, histiocitoma fibroso, leiomiomasarcoma, rhabdomiomasarcoma, liposarcoma, tumores fibroides del útero, osteoblastoma, osteosarcoma, condrosarcoma, mesotelioma canceroso, tumores tales como leucemia, enfermedad de Hodgkin, etc.],

- 5 (11) enfermedades circulatorias [por ejemplo, síndromes coronarios agudos (por ejemplo, infarto agudo de miocardio, angina de pecho inestable, etc.), obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud; enfermedad de Buerger; restenosis después de la intervención de la arteria coronaria (angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), aterectomía coronaria direccional (DCA), colocación de stents, etc.), la reestenosis después de la operación de bypass de la arteria coronaria, restenosis después de la intervención (angioplastia, aterectomía, colocación de stents, etc.) u operación de bypass en otra arteria periférica, enfermedades isquémicas cardíacas (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, etc.), miocarditis, claudicación intermitente, infarto lacunar, arteriosclerosis (por ejemplo, aterosclerosis, etc.), insuficiencia cardíaca (insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica acompañada de congestión), arritmia, progreso de la placa aterosclerótica, trombosis, hipertensión, tinnitus hipertensivo; hipotensión, etc.],
- 10
- 15 (12) Dolor [por ejemplo, cefalea, migraña, neuralgia y dolor visceral pélvico que incluye cistalgia, etc.],
- (13) enfermedades autoinmunes [por ejemplo, enfermedad del colágeno, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, poliarteritis, miastenia gravis, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, etc.],
- (14) enfermedades hepáticas [por ejemplo, hepatitis (que incluye hepatitis crónica), cirrosis, enfermedades hepáticas intersticiales, etc.],
- 20 (15) enfermedades pancreáticas [por ejemplo, pancreatitis (que incluye pancreatitis crónica), etc.],
- (16) enfermedades renales [por ejemplo, nefritis, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, complicaciones de diálisis, trastornos de los órganos que incluyen nefropatía por radiación, nefropatía diabética, etc.],
- 25 (17) enfermedades endocrinas [por ejemplo, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, melanocitoma, aldosteronismo primario, etc.],
- (18) otras enfermedades tales como
- (a) rechazo de trasplantes [por ejemplo, el rechazo pos-trasplante, policitemia pos-trasplante, hipertensión, trastorno orgánico y/o hipertrofia vascular, enfermedad de injerto contra huésped, etc.],
- 30 (b) anomalía en las características de la sangre y/o componentes de la sangre [por ejemplo, aumento de la agregación plaquetaria, anomalía de la deformabilidad de los eritrocitos, aumento de la adhesividad de los leucocitos, aumento de la viscosidad de la sangre, policitemia, peliosis vascular, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de coagulación intravascular diseminada (DIC), mielopatía múltiple, etc.],
- 35 (c) enfermedades ginecológicas [por ejemplo, trastorno climatérico, toxicosis gestacional, endometriosis, histeromioma, enfermedad ovárica, enfermedad mamaria, síndrome premenstrual, prolapso de órganos pélvicos (por ejemplo, prolapso de la pared anterior de la vagina, prolapso del ápice vaginal, prolapso de la pared posterior de la vagina, prolapso del útero, etc.), otras enfermedades en las que el órgano está desplazado de la posición normal debido al debilitamiento de los músculos del piso pélvico (por ejemplo, prolapso rectal, etc.) y similares],
- (d) enfermedades dermatológicas [por ejemplo, queloides, hemangioma, psoriasis, prurito, etc.],
- (e) enfermedades oftálmicas [por ejemplo, glaucoma, enfermedad de hipertensión ocular, etc.],
- 40 (f) enfermedades otorrinolaringológicas [por ejemplo, síndrome de Menel, tinnitus, trastornos gustativos, mareos, desequilibrio, disfagia, etc.],
- (g) enfermedades debidas a factores ambientales y/o laborales (por ejemplo, trastorno de la radiación, trastornos por rayos ultravioleta, rayos infrarrojos, rayos láser, enfermedad de altura, etc.),
- (h) ataxia, rigidez, temblor, alteraciones del movimiento, acinesia,
- 45 (i) síndrome de fatiga crónica,
- (j) síndrome de muerte súbita del lactante,
- (k) hipo,

(1) enfermedades que causan palpitaciones, vértigo, ardor de estómago, y similares.

Entre estas enfermedades, el compuesto de la presente invención es particularmente útil como un agente de mejora de las enfermedades del tracto urinario inferior, tales como vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria de esfuerzo, prostatomegalia y similares, así como un fármaco para la prevención o el tratamiento de estas enfermedades del tracto urinario inferior.

Una preparación que comprende el compuesto de la presente invención puede ser cualquiera de preparaciones sólidas tales como polvo, gránulo, comprimido, cápsula, películas desintegrables por vía oral y similares, y líquidos tales como jarabe, emulsión, inyección y similares.

Un agente para la prevención o tratamiento de la presente invención se puede producir por cualquier método convencional, por ejemplo, mezcla, amasado, granulación, formación de comprimidos, recubrimiento, esterilización, emulsificación, etc., de acuerdo con la forma de la preparación por producir. Para la producción de tales preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, se puede hacer referencia a cada uno de los artículos de los principios generales para las preparaciones farmacéuticas de la Farmacopea Japonesa. Además, la preparación de la presente invención se puede formular en una preparación de liberación sostenida que contiene un ingrediente activo y un compuesto de polímero biodegradable. La preparación de liberación sostenida se puede producir de acuerdo con el método descrito en JP-A-9-263.545.

En las preparaciones de la presente invención, el contenido del compuesto de la presente invención varía de acuerdo con las formas de las preparaciones, pero es generalmente 0,01 a 100% en peso, con preferencia 0,1 a 50% en peso, con más preferencia 0,5 a 20% en peso, con respecto a la preparación completa. Cuando se utiliza el compuesto de la presente invención en el producto farmacéutico mencionado anteriormente, se puede utilizar solo o en mezcla con un portador adecuado, farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, excipientes (por ejemplo, almidón, sacarosa, carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio, etc.), aglutinantes (por ejemplo, almidón, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, ácido alginico, gelatina, polivinilpirrolidona, etc.), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc.), desintegrantes (por ejemplo, carboximetilcelulosa de calcio, talco, etc.), diluyentes (por ejemplo, agua para inyección, solución salina fisiológica, etc.) y si se desea, con los aditivos (por ejemplo, un estabilizante, un conservante, un colorante, una fragancia, un agente solubilizante, un emulsionante, un buffer, un agente isotónico, etc.) y similares, por métodos ordinarios. Se puede formular en las preparaciones sólidas tales como polvos, gránulos finos, gránulos, comprimidos, cápsulas, etc., o en las preparaciones líquidas tales como inyecciones, etc., y se puede administrar por vía oral o parenteral. En este caso, con preferencia se prepara una inyección. También se puede administrar como un agente parenteral para la administración tópica (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea, en el órgano o conjunta, etc., preparación sólida tal como agente de implante, gránulos, polvo, y similares, líquidos tales como suspensión y similares, ungüento, etc.) y similares.

Por ejemplo, para producir una inyección, el compuesto de la presente invención se prepara en una suspensión acuosa junto con un agente dispersante (por ejemplo, tensioactivo tal como Tween 80, HCO-60 y similares, polisacáridos tales como carboximetilcelulosa, alginato de sodio, ácido hialurónico, y similares, polisorbato, etc.), un conservante (por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, etc.), un agente de isotonicidad (por ejemplo, cloruro de sodio, manitol, sorbitol, glucosa, etc.), un agente buffer (por ejemplo, carbonato de calcio, etc.), un agente de ajuste de pH (por ejemplo, fosfato de sodio, fosfato de potasio, etc.) y similares, por lo cual se obtiene una preparación práctica para inyección. Además, el compuesto (I) se dispersa junto con un aceite vegetal tal como aceite de sésamo, aceite de maíz y similares, o una mezcla de los mismos con un fosfolípido tal como lecitina y similares y triglicéridos de ácido graso de cadena media (por ejemplo, miglyol 812, etc.) para dar una suspensión oleosa para inyección práctica.

El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención también se puede utilizar junto con otros agentes farmacéuticos. Un fármaco que se mezcla o combina con el compuesto de la presente invención (de aquí en adelante denominado brevemente como un fármaco de combinación 15) incluye lo siguiente:

(1) Agente para la prevención o el tratamiento de otras enfermedades del tracto urinario inferior (que incluyen cualquier enfermedad que tiene un síntoma representado por síntomas del tracto urinario inferior), bloqueante del receptor de adrenalina  $\alpha 1$  (por ejemplo, tamsulosina, urapidilo, naftopidilo, silodosina, doxazosina, alfuzosina, etc.), fármaco anti-colina (por ejemplo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, solifenacina, temiverina, cloruro de trospio y sus sales, etc.), antagonista del receptor NK-1 (por ejemplo, aprepitant, casopitant, LY686017, etc.), agonista del receptor de la adrenalina 133 (por ejemplo, solabegron, YM-178, KRP-204, KUC-7483, MN-246, CL-316243, etc.), agonista del receptor TRPV1 (por ejemplo, resiniferatoxina, preparación de la capsaicina, etc.), antagonista de los receptores TRPV1 (por ejemplo, SB-705498, NGD-8243, etc.), preparación de la toxina botulínica (por ejemplo, BTX-A, etc.), agonista al receptor de adrenalina (por ejemplo, clorhidrato de efedrina, clorhidrato de midodrina, etc.), agonista del receptor de adrenalina P2 (por ejemplo, clenbuterol, etc.), sustancia inhibidora de la captación de noradrenalina, sustancia inhibidora de la captación de noradrenalina y serotonina (por ejemplo, duloxetine, etc.), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, clorhidrato de imipramina, etc.), estimulante del músculo liso (por ejemplo, clorhidrato de celimeverina, etc.), fármacos de hormona sexual femenina (por ejemplo, unión de tipo estrógeno (premarin), estriol, etc.) y similares.

## (2) Agente para el tratamiento de la diabetes

Las preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina de animales extraídas de páncreas bovino o porcino, preparaciones de insulina humana sintetizadas por una técnica de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura; insulina cinc; insulina protamina cinc; un fragmento o un derivado de la insulina (por ejemplo, el INS -1, etc.), y similares), agentes para potenciar la sensibilidad a la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, JTT-501, MCC-555, YM-440, GI - 262570, KRP-297, FK -614, CS-011, etc.), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo, etc.), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina, etc.), sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, etc.) y otros secretagogos de insulina (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, mitiglinida o su hidrato de sal de calcio, GLP-1, nateglinida, etc.), inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP -278, PT-100, P32/98, etc.), agonistas de P3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), agonistas de la amilina (por ejemplo, inhibidores de pramlintida, etc.), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico, etc.), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagon, etc.), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095, etc.) y similares.

## (3) Agente para el tratamiento de las complicaciones diabéticas

Inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, fidarestat (SNK-860), minalrestat (ARI-509), CT-112, etc.), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, etc.), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-945, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, etc.), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico, etc.), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, etc.) y similares.

## (4) Agentes antihiperlipidémicos

Compuestos inhibidores de estatinas que inhiben la síntesis de colesterol (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina o su sal (por ejemplo, sal de sodio, etc.) y similares), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos de fibrato que tienen acción reductora de triglicéridos (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato, etc.), y similares.

## (5) Agente hipotensor

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril, etc.), antagonistas de la angiotensina II (como losartan, candesartan cilexetilo, etc.), antagonistas del calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, etc.), clonidina, y similares.

## (6) Agente antiobesidad

Fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex, etc.), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo orlistat, etc.), agonistas  $\beta_3$  (por ejemplo CL-316243, SR -58611-A, UL-TG-307, AJ-9677, AZ40140, etc.), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar), etc.), agonistas de colecistoquinina (por ejemplo linitript, FPL-15849, etc.), agonista del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, APD-356, CEA-136, ATHX-105, CAMINO-163909, YM-348) y similares.

## (7) Agente diurético

Derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina calcio, etc.), preparaciones tiazídicas (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidroclorotiazida, penflutizida, poltiazida, meticlotiazida, etc.), preparaciones antiadosterónicas (por ejemplo, espirolactona, triamtereno, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, etc.), preparaciones de clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida, etc.), azosemida, isosorbide, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, etc

## (8) Agente quimioterapéutico

Agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, etc.), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina, etc.), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, taxol, etc.), cisplatino, carboplatino, etopósido, etc Entre estos, se prefieren derivados de 5-fluorouracilo tales como Furtulon y Neo-Furtulon.

## (9) Agente inmunoterapéutico

Componentes derivados de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivados de muramil dipéptido, Picibanil, etc.), polisacáridos inmunopotenciadores (por ejemplo, lentinano, esquizofilano, krestin, etc.), citoquinas manipuladas genéticamente (por ejemplo, interferones, interleuquinas (IL), etc.), factores estimulantes de colonias

(por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina, etc.) y similares. Entre estos, se prefieren IL-1, IL-2, IL-12, etc.

(10) Agente terapéutico reconocido para mejorar la caquexia en modelos animales o derivados de práctica clínica

5 Derivados de progesterona, acetato de megestrol [Journal of Clinical Oncology, vol. 12, páginas 213-225, 1994], productos farmacéuticos de metoclopramida, productos farmacéuticos de tetrahidrocannabinol (la referencia anterior se aplica a ambos), agentes mejoradores del metabolismo de la grasa (por ejemplo, ácido eicosapentanoico) [British Journal of Cancer, vol. 68, pp 314-318, 1993], hormonas de crecimiento, IGF-1, y anticuerpos contra los factores inductores de caquexia tales como TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6 y oncostatina M.

(11) Agente antiinflamatorio

10 Esteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), hialuronato de sodio, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, ketoprofeno, loxoprofeno, meloxicam, ampiroxicam, celecoxib, rofecoxib, etc.) y similares.

(12) Misceláneos

15 Inhibidores de la glicosilación (por ejemplo, ALT-711, etc.), fármacos promotores de la regeneración de nervios (por ejemplo, Y-128, VX853, etc., prosaptida), fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, antidepresivos tales como desipramina, amitriptilina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, doxepina, etc.), anticonvulsivos (por ejemplo, lamotrigina, carbamazepina), fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas de los receptores de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoaminas (por ejemplo, tramadol), inhibidores de la captación indolamina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina), inhibidores de la captación de GABA (por ejemplo, tiagabina), agonistas del receptor  $\alpha 2$  (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), inhibidores de la proteína quinasa C (por ejemplo, LY-333531), fármacos anti-ansiedad (por ejemplo, benzodiacepinas), inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina), antagonistas del receptor de la dopamina (por ejemplo, haloperidol), agonistas de los receptores de serotonina (por ejemplo, citrato de tandospirona, sumatriptano), antagonistas del receptor de serotonina (por ejemplo, clorhidrato de ciproheptadina, ondansetrona), inhibidores de la captación de serotonina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina), fármacos inductores del sueño (por ejemplo, triazolam, zolpidem), agentes anticolinérgicos, agentes bloqueantes del receptor (por ejemplo, tamsulosina), relajantes musculares (por ejemplo, baclofeno, etc.), agente de apertura de los canales de potasio (por ejemplo, nicorandilo), agentes bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo, nifedipina), agentes para la prevención o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina), agentes para tratar la enfermedad de Parkinson (por ejemplo, L-dopa), agentes para prevenir o tratar la esclerosis múltiple (por ejemplo, interferón  $\beta$ -1a, inhibidores de los receptores H1 de histamina (por ejemplo, clorhidrato de prometazina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, lansoprazol, omeprazol), agentes anti-trombóticos (por ejemplo, aspirina, cilostazol), antagonistas del receptor NK-2, agentes de tratamiento de la infección por VIH (saquinavir, zidovudina, lamivudina, nevirapina), agentes de tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (salmeterol, bromuro de tiotropio, cilomilast) y similares.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, atropina, escopolamina, homatropina, tropicamida, ciclopentolato, bromuro de butil escopolamina, bromuro de propantelina, bromuro metilbenactizio, bromuro de mepenzolato, flavoxato, pirenzepina, bromuro de ipratropio, trihexifenidilo, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal de este (por ejemplo, sulfato de atropina, bromhidrato de escopolamina, bromhidrato de homatropina, clorhidrato de ciclopentolato, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de pirenzepina, clorhidrato de trihexifenidilo, clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.) y similares, con preferencia, oxibutinina, propiverina, darifenacina, tolterodina, temiverina, cloruro de trospio o una sal de este (por ejemplo, clorhidrato de oxibutinina, tartrato de tolterodina, etc.). Además, se pueden utilizar los inhibidores de acetilcolina esterasa (por ejemplo, distigmina, etc.) y similares.

Los antagonistas de los receptores NK-2 incluyen, por ejemplo, un derivado de piperidina tal como GR<sup>15</sup>9897, GR<sup>14</sup>9861, SR<sup>4</sup>8968 (saredutant), SR<sup>14</sup>4190, YM35375, YM38336, ZD7944, L-743986, MDL105212A, ZD6021, MDL105172A, SCH205528, SCH62373, R-113281, etc., un derivado de perhidroisoindol tales como RPR-106145, etc., un derivado de quinolina tal como SB-414240, etc., un derivado de pirrolopirimidina tal como ZM-253270, etc., un derivado de pseudopéptido tal como MEN11420 (nepadutante), SCH217048, L-659877, PD-147714 (CAM-2291), MEN10376, S16474, etc., y otros tales como GR<sup>10</sup>0679, DNK333, GR<sup>9</sup>4800, UK-224671, MEN10376, MEN10627, o una sal de estos y similares.

55 Para un uso combinado, el tiempo de la administración del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante no está restringido, y el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este se puede administrar a un sujeto de administración en forma simultánea, o se pueden administrar en diferentes momentos. La dosis del fármaco concomitante se puede determinar de acuerdo con la dosis usada clínicamente y se puede seleccionar



apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

El modo de administración del fármaco concomitante no está particularmente limitado, y el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante solo se necesitan combinar en la administración. Los ejemplos de tales modo de administración incluyen los siguientes:

(1) administración de una sola preparación obtenida mediante el procesamiento simultáneo del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante, (2) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este, que se han producido por separado, por la misma vía de administración, (3) la administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este, que se han producido por separado, por la misma vía de administración de una manera escalonada, (4) administración simultánea de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración, (5) administración de dos tipos de preparaciones del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este, que se han producido por separado, por diferentes vías de administración en una forma escalonada (por ejemplo, administración en el orden del compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de este y el fármaco concomitante o una composición farmacéutica de este, o en el orden inverso) y similares.

La relación de mezcla del compuesto de la presente invención con el fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, vía de administración, las enfermedades y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente invención en el agente de combinación de la presente invención varía de acuerdo con la forma de una preparación, y usualmente de aproximadamente 0,01 a 100% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, aún más con preferencia de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Si bien el contenido de fármaco concomitante en el agente de combinación de la presente invención varía de acuerdo con la forma de una preparación, usualmente es de aproximadamente 0,01 a 100 0% en peso, con preferencia de aproximadamente 0,1 a 50% en peso, aún con más preferencia de aproximadamente 0,5 a 20% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Si bien el contenido de los aditivos tales como portador y similares en el agente de combinación de la presente invención varía de acuerdo con la forma de una preparación, que es por lo general es aproximadamente del 1 al 99,99% en peso, con preferencia de aproximadamente el 10 al 90% en peso, sobre la base de la preparación completa.

Se pueden emplear contenidos similares para las preparaciones individuales del compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante.

Si bien la dosis varía de acuerdo con la clase del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de este, vía de administración, síntomas, edad del paciente y similares, es, por ejemplo, aproximadamente 0,005 a 50 mg/kg de peso corporal/día, con preferencia de aproximadamente 0,05 a 10 mg/kg de peso corporal/día, con más preferencia de aproximadamente 0,2 a 4 mg/kg de peso corporal/día, como el compuesto de la presente invención para la administración oral a un paciente adulto con incontinencia urinaria de esfuerzo, que puede administrar en aproximadamente 1 a 3 porciones.

Cuando la composición farmacéutica de la presente invención es una preparación de liberación sostenida, la dosis varía de acuerdo con la clase y el contenido del compuesto de la presente invención, forma de dosis, duración de la liberación del fármaco, sujeto animal de administración (por ejemplo, mamífero tal como ser humano o rata, ratón, gato, perro, conejo, vaca, cerdo, y similares), y el objeto de la administración. Para la administración parenteral, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la presente invención está diseñado para ser liberado de la preparación administrada en una semana.

La dosis del fármaco de combinación se puede ajustar de tal forma que no causa problemas de efectos secundarios. La dosis diaria como fármaco de combinación varía de acuerdo con la gravedad de los síntomas, edad, sexo, peso y sensibilidad del sujeto al que administrará, el tiempo y el intervalo de la administración, formulación y clases de preparación farmacéutica, clases de ingredientes activos, etc., y no está particularmente limitado. En el caso de la administración oral, una dosis diaria en términos del fármaco concomitante es generalmente del orden de aproximadamente 0,001 a 2000 mg, con preferencia de aproximadamente 0,01 a 500 mg, y con más preferencia de aproximadamente 0,1 a 100 mg, por 1 kg de peso corporal de mamíferos, que pueden administrarse una vez al día o en dos a cuatro porciones divididas al día.

- En la administración, el fármaco de combinación de la presente invención se puede administrar al mismo tiempo o, los fármacos de combinación se pueden administrar antes de administrar el compuesto de la presente invención, y viceversa. En caso de la administración escalonada, el intervalo de tiempo varía de acuerdo con los ingredientes activos para administrar, la formulación y la vía de administración. Por ejemplo, si los fármacos de combinación se administran primero, el compuesto de la presente invención se puede administrar de 1 minuto a 3 días, con preferencia de 10 minutos a 1 día, con más preferencia 15 min a 1 h. después de la administración de los fármacos de combinación. Si el compuesto de la presente invención se administra primero, los fármacos de combinación se pueden administrar de 1 minuto a 1 día, con preferencia 10 minutos a 6 horas, con más preferencia de 15 minutos a 1 hora después de la administración del compuesto de la presente invención.
- La composición farmacéutica de la presente invención tiene baja toxicidad y se puede utilizar de forma segura. Particularmente, debido a que los compuestos de los Ejemplos mostrados a continuación son superiores en la capacidad de absorción por administración oral, se pueden utilizar ventajosamente para la preparación oral.

### Ejemplos

- La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos de referencia, Ejemplos, Ejemplos de formulación y Ejemplos experimentales. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los ejemplos, y se puede modificar sin apartarse del alcance de la invención.

- El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se midió usando AV-400M (400 MHz), AVANCE 300 (300 MHz) y AVANCE II 300 (300 MHz), fabricado por Bruker y utilizando tetrametilsilano como patrón interno, y los 8 valores se mostraron en ppm. A menos que se especifique lo contrario, los valores numéricos que se muestran para los solventes mixtos son relaciones de mezcla de volumen de los solventes respectivos. A menos que se especifique de otro modo, % significa % en peso. La temperatura ambiente (temperatura ambiente) en la presente memoria descriptiva es una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 35 °C.

- A menos que se especifique lo contrario, la elución por cromatografía de columna en los Ejemplos de referencia y Ejemplos se realizó bajo observación por TLC (cromatografía en capa fina). Para la observación por TLC, se usó 60F254 fabricado por Merck o de TLC (NH) fabricado por Fuji Silysia como una placa de TLC, y el solvente usado como solvente de elución para cromatografía en columna se utilizó como eluyente. Para la detección, se utilizó un detector de UV. El gel de sílice 60 (malla 70-230) fabricado por Merck se usó como gel de sílice para cromatografía en columna, y gel de sílice (Chromatorex NH) fabricado por Fuji Silysia se utilizó como un gel de sílice básico.

Otras abreviaturas utilizadas en la descripción significan lo siguiente.

- s: singulete  
 d: doblete  
 t: triplete  
 q: cuarteto  
 dd: doblete doble  
 br: ancho  
 J: constante de acoplamiento  
 Hz: Hertz  
 $\text{CDCl}_3$ : cloroformo deuterado

- $^1\text{H}$  RMN: resonancia magnética nuclear de protón

- Ejemplo de referencia 1

2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida

- Ácido mucoclórico (15,1 g) y 2-cianoacetamida (7,53 g) se disolvieron en metanol (53,6 ml) y se añadió solución acuosa 2,5 N de hidróxido de sodio (53,6 ml) gota a gota con agitación bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N con contenido de agua helada, el metanol se evaporó a presión reducida y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol-éter diisopropílico para dar el compuesto del título (3,74 g) en forma de cristales marrones pálidos.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,84 (1 H, d, J = 3,2 Hz), 5,91 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 7,85 (1 H, br. s.), 8,03 (1 H, br. s.).

## Ejemplo 1

## Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 5 (Etapa 1) A una solución de 5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (3,0 g) en acetato de etilo (200 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (8,53 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:3) para dar 5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (2,67 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,35 (3 H, s), 3,99 (3 H, s), 7,55-7,77 (2 H, m), 8,07 (1 H, d, J = 8,48 Hz).

- 15 (Etapa 2) A una solución de 5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo obtenido en la Etapa 1 (2,65 g) en tetrahidrofurano-etanol (50 ml + 5 ml) se añadió borhidruro de litio (348 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 hr, se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 2:1) para dar [5-cloro-2-(metilsulfonyl)encil]metanol (2,1 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,93 (1 H, t, J = 6,69 Hz), 3,16 (3 H, s), 4,94 (2 H, d, J = 6,78 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 8,38, 2,17 Hz), 7,61 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 8,29 Hz).

- 20 (Etapa 3) Trifenilfosfina (1,19 g) se suspendió en acetonitrilo (50 ml), se añadió bromo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de [5-cloro-2-(metilsulfonyl)encil]metanol se obtuvo en mezcla. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 hr, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:3) para dar 2-(bromometil)-4-cloro-1-(metilsulfonyl)encil (0,46 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,25 (3 H, s), 5,02 (2 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,52, 2,08 Hz), 7,58 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 8,33 Hz).

- 30 (Etapa 4) Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (210 mg) y 2-(bromometil)-4-cloro-1-(metilsulfonyl)encil obtenido en la Etapa 3 (450 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 3 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1 3:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (30 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,42 (3 H, s), 5,84 (2 H, s), 7,15 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,48, 1,88 Hz), 8,07 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,63-8,75 (3 H, m), 9,67 (2 H, s).

## Ejemplo 2

## Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[3-(metilsulfonyl)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 45 A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,0 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de clorhidrato de 1-[3-(metilsulfonyl)encil]metanamina (1,8 g) y trietilamina (2,4 ml) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se dividió con acetato de etilo, solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y bicarbonato de sodio acuoso y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3→1:0). Solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) se añadió al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (270 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,76 (3 H, s), 5,66 (2 H, s), 7,40 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,52-7,79 (3 H, m), 8,21 (1 H, br. s.), 8,68 (2 H, br. s.), 8,84 (1 H, br. s.), 9,52 (2 H, br. s.).]

## Ejemplo 3

Clorhidrato de 5-cloro-1-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (200 mg) y 4-(bromometil)-2-cloro-1-(metilsulfonyl)benzeno (430 mg) en DMF (3 ml) se agitó a 100 °C durante 4 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 9:1 → 1:0). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (65 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,38 (3 H, s), 5,68 (2 H, s), 7,45 (1 H, d), 7,78 (1 H, d, J = 1,13 Hz), 8,04 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,58-8,73 (2 H, m), 8,82 (1 H, d, J = 1,32 Hz), 9,55 (2 H, s).

## Ejemplo 4

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[3-(metilsulfamoyl)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución metanólica al 40% de metilamina (5 ml) se añadió cloruro de 3-cianobencensulfonilo (0,88 g) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió carbono sobre paladio al 10% en polvo (0,46 g) a una solución (10 ml) del residuo en etanol, y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La solución se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo) para dar 3-(aminometil)-N-metilbencensulfonamida (0,38 g) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,70 (2 H, br. s), 2,68 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 3,86 (2 H, s), 4,88 (1 H, br. s.), 7,39-7,62 (2 H, m), 7,76 (1 H, dt, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,89 (1 H, s).

(Etapa 2) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,28 g) y 3-(aminometil)-N-metilbencensulfonamida obtenida en la Etapa 1 (0,36 g) en etanol (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,25 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). Solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) se añadió al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (76 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,42 (3 H, d, J = 5,3 Hz), 5,68 (2 H, br. s.), 7,50 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,54-7,71 (2 H, m), 7,71-7,85 (2 H, m), 8,21 (1 H, br. s.), 8,70 (2 H, br. s.), 8,86 (1 H, br. s.), 9,53 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 5

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[3-(dimetilsulfamoyl)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución metanólica 2 M de dimetilamina (3,7 ml) se añadió cloruro de 3-cianobencensulfonilo (1,5 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió carbono sobre paladio al 10% en polvo (0,79 g) a una solución (10 ml) del residuo en etanol y la mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La solución se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo) para dar 3-(aminometil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (1,0 g) en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,32-2,61 (2 H, m), 2,73 (6 H, s), 4,02 (2 H, s), 7,45-7,56 (1 H, m), 7,66 (2 H, dd, J = 9,1, 7,8 Hz), 7,79 (1 H, br. s.).

(Etapa 2) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,73 g) y 3-(aminometil)-N,N-etanol (10 ml) se añadió carbonato de potasio (0,65 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 71:0). Se añadió solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (306 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,61 (6 H, s), 5,70 (2 H, s), 7,56 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,63-7,78 (2 H, m), 7,83 (1 H, br. s.), 8,21 (1 H, br. s.), 8,67 (2 H, d, J = 2,1 Hz), 8,89 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 9,55 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 6

Clorhidrato de 1-[3-bromo-4-(metilsulfonyl)benzyl]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (300 mg) y 2-bromo-4-(bromometil)-1-(metilsulfonyl)benzeno (860 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 100 °C durante 6 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 9:1 → acetato de etilo : metanol = 9:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (195 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,38 (3 H, s), 5,66 (2 H, s), 7,47 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,95 (1 H, s), 8,06 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,67 (2 H, s), 8,82 (1 H, s), 9,53 (2 H, s).

## Ejemplo 7

15 Clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-5-metil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una solución (3 ml) de 2-amino-5-metilnicotinamida (100 mg) en N,N-dimetilformamida se añadió 2-(bromometil)-4-cloro-1-(metilsulfonyl)benzeno (220 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 5:1 → acetato de etilo : metanol = 10:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (45 mg).

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,21 (3 H s), 3,42 (3 H, s), 5,81 (2 H, s), 6,98 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 7,80 (1 H, dd, J = 8,48, 2,07 Hz), 8,05-8,16 (3 H, m), 8,51 (1 H, d, J = 1,70 Hz), 8,60 (1 H, s), 9,32 (2 H, s).

## Ejemplo 8

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución de clorhidrato de 1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]metanamina (8,0 g) y trietilamina (7,95 g) en tetrahydrofurano (200 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (12,85 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (24,2 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 14 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (50 ml), se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales obtenidos se lavaron con éter dietílico para dar clorhidrato de 1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]metanamina (6,50 g) en forma de un sólido.

40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,42 (3 H, s), 3,30 (3 H, s), 4,38 (2 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,10, 0,94 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 8,52 (3 H, s).

(Etapa 2) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,49 g), clorhidrato de 1-[5-metil-2-(metilsulfonyl)benzyl]metanamina obtenido en la Etapa 1 (3,0 g) y carbonato de potasio (4,4 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 80 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,26 g).

50 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,35 (3 H, s), 3,37 (3 H, s), 5,83 (2 H, s), 6,80 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 8,67-8,79 (2 H, m), 9,63 (2 H, s).

## Ejemplo 9

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una mezcla de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzonitrilo (10 g) y metanotiolato de sodio (4,08 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (30 ml) a 80 °C durante 14 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (7,71 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,61 (3 H, s), 7,37 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 7,74 (1 H, dd, J = 8,48, 1,51 Hz), 7,82 (1 H, s).

(Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,61 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadió 2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (7,7 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)encil]metanamina (4,28 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,61 (3 H, s), 4,11 (2 H, d, J = 4,54 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 7,81 (1 H, s), 8,48 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (4,27 g) y trietilamina (3,35 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (5,42 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (10,2 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)encil]metanamina (2,96 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,42 (3 H, s), 4,53 (2 H, s), 8,04-8,15 (1 H, m), 8,22 (2 H, d, J = 9,09 Hz), 8,58 (3 H, s).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,69 g), clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,5 g) y carbonato de potasio (2,98 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 80 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (5 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,0 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,48 (3 H, s), 5,92 (2 H, s), 7,37 (1 H, s), 8,12 (1 H, dd, J = 8,19, 1,04 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,31 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 8,63 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,72 (2 H, d, J = 2,26 Hz), 9,69 (2 H, s).

## Ejemplo 10

Clorhidrato de 1-[5-bromo-2-(metilsulfonil)encil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) 5-Bromo-2-fluorobenzaldehído (15,4 g) y metanotiolato de sodio (5,85 g) se agitaron en N,N-dimetilformamida (30 ml) a 60 °C durante 30 min. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-hexano para dar 5-bromo-2-(metilsulfonil)benzaldehído (11,1 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,50 (3 H, s), 7,22 (1 H, d, J = 8,67 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 8,48, 2,26 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 10,22 (1 H, s).

(Etapa 2) 5-Bromo-2-(metilsulfonil)benzaldehído obtenido en la Etapa 1 (11,0 g) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (4,37 g) se agitaron en piridina (30 ml) a temperatura ambiente durante 14 hr. La solución de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N (dos veces) y

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-bromo-2-(metilsulfanil)benzaldehído O-metiloxima (11,9 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,43 (3 H, s), 4,00 (3 H, s), 7,18 (1 H, d, J = 8,71 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 8,52, 2,46 Hz), 7,90 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 8,46 (1 H, s).

5 (Etapa 3) A una solución de 5-bromo-2-(metilsulfanil)benzaldehído O-metiloxima obtenida en la Etapa 2 (11,8 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió tetrahidrofurano-borano (113,4 ml, solución 1 M de tetrahidrofurano) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 hr y se trató con hielo y se añadió ácido clorhídrico 1 N (200 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hr y se añadió acetato de etilo a la mezcla. La capa acuosa separada se alcalinizó con solución 8 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml) y el precipitado obtenido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-bromo-2-(metilsulfanil)fenil]metanamina (7,25 g).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,52 (3 H, s), 4,05 (2 H, s), 7,35 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 7,59 (1 H, dd, J = 8,48, 2,26 Hz), 7,66-7,76 (1 H, m), 8,47 (3 H, s).

20 (Etapa 4) A una solución de clorhidrato de 1-[5-bromo-2-(metilsulfanil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (6,25 g) y trietilamina (4,72 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (7,62 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 14 hr, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (14,4 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 2:1) El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-bromo-2-(metilsulfonil)fenil]metanamina (5,85 g) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,35 (3 H, s), 4,43 (2 H, s), 7,91 (2 H, s), 8,09 (1 H, s), 8,60 (3 H, s).

30 (Etapa 5) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,95 g), clorhidrato de 1-[5-bromo-2-(metilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 4 (3,0 g) y carbonato de potasio (3,45 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 80 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,9 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,41 (3 H, s), 5,84 (2 H, s), 7,26 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 7,86-8,04 (2 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,56-8,76 (3 H, m), 9,65 (2 H, s).

40 Ejemplo 11

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[5-metoxi-2-(metilsulfonil)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

45 (Etapa 1) Una mezcla de 2-fluoro-5-metoxibenzonitrilo (10 g) y metanotiolato de sodio (5,1 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 60 °C durante 3 hr. La solución de reacción se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo-hexano para dar 5-metoxi-2-(metilsulfanil)benzonitrilo (8,3 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,52 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 7,02-7,11 (1 H, m), 7,13 (1 H, d, J = 3,03 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 8,71 Hz).

50 (Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,1 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 5-metoxi-2-(metilsulfanil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (8,27 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr 1 y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol 1 y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de sodio (15 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)fenil]metanamina (8,45 g).

55

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,40 (3 H, s), 3,77 (3 H, s), 4,12 (2 H, s), 6,86-7,03 (1 H, m), 7,13-7,27 (1 H, m), 7,43 (1 H, d, J = 8,67 Hz), 8,51 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(metilsulfanil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (6,0 g) y trietilamina (5,53 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (8,94 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (16,83 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(metilsulfonil)fenil]metanamina (5,5 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,27 (3 H, s), 3,90 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 7,19 (1 H, dd, J = 8,90, 2,46 Hz), 7,41 (1 H, s), 7,92 (1 H, d, J = 8,71 Hz), 8,56 (3 H, s).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,33 g), clorhidrato de 1-[5-metoxi-2-(metilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (3,0 g) y carbonato de potasio (4,12 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 85 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (4 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,7 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,35 (3 H, s), 3,82 (3 H, s), 5,80 (2 H, s), 6,42 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 8,85, 2,45 Hz), 8,03 (1 H, d, J = 8,85 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,59 (1 H, s), 8,69 (2 H, s), 9,63 (2 H, s).

#### Ejemplo 12

##### Clorhidrato de 5-cloro-1-[3-cloro-5-(metilsulfonil)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una mezcla de 3-bromo-5-clorobenzonitrilo (4,0 g), metanotiolato de sodio (1,42 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (84 mg), Xantphos (106 mg) y N,N-diisopropiletilamina (4,78 g) se agitó en tolueno (100 ml) a 90 °C durante 9 hr. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:20) para dar 3-cloro-5-(metilsulfanil)benzonitrilo (2,6 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,51 (3 H, s), 7,33-7,35 (1 H, m), 7,36 (1 H, t, J = 1,60 Hz), 7,39 (1 H, t, J = 1,79 Hz).

(Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,79 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió 3-cloro-5-(metilsulfanil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (3,2 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (5 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(metilsulfanil)fenil]metanamina (2,8 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,52 (3 H, s), 4,00 (2 H, s), 7,31 (1 H, t, J = 1,79 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,41 (1 H, s), 8,51 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(metilsulfanil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (2,6 g) y trietilamina (2,35 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (3,8 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (7,15 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (70 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los



cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina (2,41 g) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,30 (3 H, s), 4,17 (2 H, s), 8,01 (2 H, d, J = 1,51 Hz), 8,09 (1 H, d, J = 1,32 Hz), 8,55 (3 H, s).

5 (Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,68 g), clorhidrato de 1-[3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,2 g) y carbonato de potasio (2,97 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,63 g).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,31 (3 H, s), 5,65 (2 H, s), 7,78 (1 H, t, J = 1,70 Hz), 7,92 (1 H, t, J = 1,51 Hz), 8,03 (1 H, t, J = 1,70 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,65 (1 H, s), 8,67 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 8,83 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 9,56 (2 H, s).

Ejemplo 13

Clorhidrato de 5-cloro-1-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

20 (Etapa 1) Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (10,0 g), metanotiolato de sodio (3,85 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (229 mg), Xantphos (289 mg) y N,N-diisopropiletilamina (12,9 g) se agitó en tolueno (100 ml) a 90 °C durante 9 hr. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19) para dar 3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzonitrilo (6,2 g) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,51 (3 H, s), 7,04-7,19 (2 H, m), 7,23-7,28 (1 H, m).

25 (Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,41 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió 3-fluoro-5-(metilsulfonil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (6,2 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina (4,96 g).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,52 (3 H, s), 4,01 (2 H, s), 7,12 (1 H, s), 7,15 (1 H, s), 7,28 (1 H, s), 8,51 (3 H, s).

35 (Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (4,58 g) y trietilamina (4,46 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (7,22 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (13,6 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (70 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr, y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina (3,76 g) en forma de un sólido.

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,29 (3 H, s), 4,18 (2 H, s), 7,80 (1 H, d, J = 1,32 Hz), 7,83 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 8,00 (1 H, s), 8,62 (3 H, s).

50 (Etapa 4) Una mezcla de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,04 g), clorhidrato de 1-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,5 g) y carbonato de potasio (3,6 g) se agitó en etanol (50 ml) a 85 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,7 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,30 (3 H, s), 5,68 (2 H, s), 7,58 (1 H, d, J = 9,80 Hz), 7,79-7,89 (2 H, m), 8,21 (1 H, s), 8,66 (1 H, s), 8,68 (1 H, s), 8,82 (1 H, s), 9,57 (2 H, s).

## Ejemplo 14

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 5 (Etapa 1) Una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (5,0 g) y metanotiolato de sodio (2,48 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 60 °C durante 1 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-cloro-2-(metilsulfinil)benzonitrilo (5,7 g).

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,55 (3 H, s), 7,20-7,28 (1 H, m), 7,49 (1 H, dd, J = 8,33, 2,27 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 2,27 Hz).

- 15 (Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,41 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió 5-cloro-2-(metilsulfinil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (5,7 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 1 hr y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (10 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)encil]metanamina (5,11 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,52 (3 H, s), 4,06 (2 H, s), 7,38-7,50 (2 H, m), 7,58 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 8,49 (3 H, s).

- 20 (Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (5,11 g) y trietilamina (4,61 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (6,47 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (5,62 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 2:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)encil]metanamina (3,81 g) en forma de un sólido.

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,78 (3 H, s), 4,15 (2 H, s), 7,74 (1 H, dd, J = 8,48, 2,07 Hz), 7,83 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 8,62 (3 H, s).

- 35 (Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,04 g), clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(metilsulfinil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,5 g) y carbonato de potasio (3,59 g) se agitaron en etanol (40 ml) a 85 °C durante 14 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,4 g).

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,85 (3 H, s), 5,56-5,76 (2 H, m), 6,99 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 7,73 (1 H, dd, J = 8,38, 1,98 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,64-8,72 (2 H, m), 8,74 (1 H, s), 9,63 (2 H, s).

## Ejemplo 15

Clorhidrato de 5-cloro-1-[4-cloro-3-(metilsulfonyl)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

- 45 (Etapa 1) Trifenilfosfina (2,38 g) se suspendió en acetonitrilo (30 ml), se añadió bromo (0,47 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió [4-cloro-3-(metilsulfonyl)encil]metanol (2,0 g) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 85 °C durante 8 hr, se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1) para dar 4-(bromometil)-1-cloro-2-(metilsulfonyl)benzeno (1,23 g).

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,29 (3 H, s), 4,49 (2 H, s), 7,43-7,72 (2 H, m), 8,17 (1 H, d, J = 2,07 Hz).

(Etapa 2) Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (484 mg) y 4-(bromometil)-1-cloro-2-(metilsulfonyl)benzeno obtenido en la Etapa 1 (1,2 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante 20 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta

temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (2 ml) y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (160 mg).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,39 (3 H, s), 5,63 (2 H, s), 7,60 (1 H, dd, J = 8,29, 2,26 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 8,12 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,83 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 9,49 (2 H, s).

#### Ejemplo 16

##### Clorhidrato de 5-cloro-1-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una mezcla de 2-ciano-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (3,0 g), clorhidrato de 1-[4-fluoro-2-(metilsulfonyl)encil]metanamina (3,67 g) y carbonato de potasio (5,29 g) se agitó en etanol (50 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (4 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,22 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,47 (3 H, s), 5,82 (2 H, s), 7,10 (1 H, dd, J = 8,71, 4,92 Hz), 7,51-7,63 (1 H, m), 7,91 (1 H, dd, J = 8,33, 2,65 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J = 1,89 Hz), 8,71 (2 H, d, J = 1,89 Hz), 9,64 (2 H, s).

#### Ejemplo 17

##### Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(etilsulfonyl)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (5,83 g) y etanotiolato de sodio (3,47 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente durante 14 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-cloro-2-(etilsulfanyl)benzonitrilo (7,4 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,36 (3 H, t, J = 7,44 Hz), 3,04 (2 H, q, J = 7,41 Hz), 7,32-7,38 (1 H, m), 7,44-7,50 (1 H, m), 7,59 (1 H, d, J = 2,26 Hz).

(Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,7 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió una solución de 5-cloro-2-(etilsulfanyl)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (7,4 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(etilsulfanyl)encil]metanamina (5,89 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,22 (3 H, t, J = 7,19 Hz), 3,00 (2 H, q, J = 7,19 Hz), 4,10 (2 H, s), 7,39-7,56 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 1,89 Hz), 8,50 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(etilsulfanyl)encil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (5,0 g) y trietilamina (4,25 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (5,5 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 14 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (12,9 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora, y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(etilsulfonyl)encil]metanamina (3,81 g) en forma de un sólido.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 (3 H, t, J = 7,19 Hz), 3,43 (2 H, q, J = 7,19 Hz), 4,41 (2 H, s), 7,78 (1 H, d, J = 8,71 Hz), 7,95 (2 H, d, J = 8,71 Hz), 8,58 (3 H, s).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,81 g), clorhidrato de 1-[5-cloro-2-(etilsulfonyl)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,5 g) y carbonato de potasio (3,19 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,3 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (3 H, t, J = 7,25 Hz), 3,51 (2 H, q, J = 7,35 Hz), 5,80 (2 H, s), 7,19 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,48, 1,88 Hz), 8,01 (1 H, d, J = 8,48 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,64 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 8,65-8,72 (2 H, m), 9,64 (2 H, s).

#### Ejemplo 18

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (3,0 g), clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil]metanamina (3,67 g) y carbonato de potasio (5,29 g) se agitaron en etanol (50 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (5 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,14 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,42 (3 H, s), 5,86 (2 H, s), 6,99 (1 H, dd, J = 9,98, 2,45 Hz), 7,46-7,62 (1 H, m), 8,14 (1 H, dd, J = 8,85, 5,65 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,71 (3 H, s), 9,68 (2 H, s).

#### Ejemplo 19

Clorhidrato de 1-[4-bromo-3-(metilsulfonyl)bencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (373 mg) y 1-bromo-4-(bromometil)-2-(metilsulfonyl)benceno (1,07 g) en DMF (5 ml) se agitó a 90 °C durante 24 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (310 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,40 (3 H, s), 5,62 (2 H, s), 7,49 (1 H, dd, J = 8,29, 2,26 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 8,14 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,57-8,71 (2 H, m), 8,84 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 9,52 (2 H, s).

#### Ejemplo 20

Clorhidrato de 5-cloro-1-[4-fluoro-3-(metilsulfonyl)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Trifenilfosfina (3,21 g) se suspendió en acetonitrilo (50 ml), se añadió bromo (0,64 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió [4-fluoro-3-(metilsulfonyl)fenil]metanol (2,5 g) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 85 °C durante 20 hr, se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1) para dar 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(metilsulfonyl)benceno (1,64 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,24 (3 H, s), 4,49 (2 H, s), 7,19-7,31 (1 H, m), 7,62-7,74 (1 H, m), 7,99 (1 H, dd, J = 6,50, 2,35 Hz).

(Etapa 2) Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (685 mg) y 4-(bromometil)-1-fluoro-2-(metilsulfonyl)benceno obtenido en la Etapa 1 (1,6 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90 °C durante 24 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron metanol y acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El sólido amarillo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml), y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (510 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,36 (3 H, s), 5,62 (2 H, s), 7,51-7,65 (1 H, m), 7,67-7,78 (1 H, m), 7,98 (1 H, dd, J = 6,44, 2,27 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,64 (2 H, d, J = 2,27 Hz), 8,85 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 9,53 (2 H, s).

## Ejemplo 21

Clorhidrato de 5-cloro-1-{5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 (Etapa 1) Una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (6,0 g) y propano-2-tiolato de sodio (4,16 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo (7,26 g).

10 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,34 (6 H, d, J = 6,82 Hz), 3,48-3,60 (1 H, m), 7,40-7,51 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 2,27 Hz).

15 (Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,56 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se añadió una solución de 5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (7,25 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de éter diisopropílico-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}metanamina (6,57 g).

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (6 H, d, J = 6,59 Hz), 3,38-3,52 (1 H, m), 4,16 (2 H, s), 7,42-7,50 (1 H, m), 7,54-7,60 (1 H, m), 7,68-7,75 (1 H, m), 8,62 (3 H, s).

25 (Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}metanamina obtenido en la Etapa 2 (6,3 g) y trietilamina (5,06 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (7,09 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (14,2 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 14 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 2:3). El residuo obtenido se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en metanol-éter diisopropílico para dar clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}metanamina (5,0 g).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (6 H, d, J = 6,78 Hz), 3,51-3,63 (1 H, m), 4,40 (2 H, s), 7,78 (1 H, dd, J = 8,57, 2,17 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,67 Hz), 7,97-8,02 (1 H, m), 8,59 (3 H, s).

40 (Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,07 g), clorhidrato de 1-{5-cloro-2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}metanamina obtenido en la Etapa 3 (3,0 g) y carbonato de potasio (3,65 g) se agitaron en etanol (50 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,56 g).

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (6 H, d, J = 6,82 Hz), 3,63-3,93 (1 H, m), 5,78 (2 H, s), 7,25 (1 H, d, J = 1,89 Hz), 7,78 (1 H, dd, J = 8,52, 2,08 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 8,33 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,60 (1 H, s), 8,72 (2 H, s), 9,67 (2 H, s).

## Ejemplo 22

Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(etilsulfonil)-5-metilbencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

50 (Etapa 1) Una mezcla de 2-fluoro-5-metilbenzonitrilo (7,5 g) y etanotiolato de sodio (4,9 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-(etilsulfonil)-5-metilbenzonitrilo (8,57 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,32 (3 H, t, J = 7,35 Hz), 2,35 (3 H, s), 3,01 (2 H, q, J = 7,41 Hz), 7,28-7,38 (2 H, m), 7,42-7,47 (1 H, m)

(Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2,2 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se añadió una solución de 2-(etilsulfanil)-5-metilbenzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (8,56 g) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio 10. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y se recrystalizó en etanol-éter diisopropílico para dar clorhidrato de 1-[2-(etilsulfanil)-5-metilfenil]metanamina (8,02 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (3 H, t, J = 7,35 Hz), 2,31 (3 H, s), 2,91 (2 H, q, J = 7,28 Hz), 4,10 (2 H, s), 7,21 (1 H, dd, J = 7,91, 1,32 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,41 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 8,47 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[2-(etilsulfanil)-5-metilfenil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (6,0 g) y trietilamina (5,58 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (7,82 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (15,6 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (70 ml) y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (15 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar cristales. Los cristales obtenidos se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(etilsulfonil)-5-metilfenil]metanamina (4,65 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,12 (3 H, t, J = 7,35 Hz), 2,43 (3 H, s), 3,30-3,41 (2 H, m), 4,35 (2 H, s), 7,50 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 7,64 (1 H, s), 7,84 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 8,43 (3 H, s).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,35 g), clorhidrato de 1-[2-(etilsulfonil)-5-metilfenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (3,0 g) y carbonato de potasio (4,15 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 85 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (4 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,55 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,19 (3 H, t, J = 7,25 Hz), 2,36 (3 H, s), 3,46 (2 H, q, J = 7,22 Hz), 5,78 (2 H, s), 6,84 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, J = 8,10 Hz), 7,89 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 8,25 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 8,70 (1 H, s), 8,72 (1 H, s), 9,61 (2 H, s).

#### Ejemplo 23

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(metilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una mezcla de 2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo (6,55 g) y metanotiolato de sodio (2,46 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (50 ml) a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a 0 °C a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,45 g) en tetrahidrofurano (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (10 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometoxi)encil]metanamina (4,3 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,55 (3 H, s), 4,10 (2 H, s), 7,34-7,46 (1 H, m), 7,48-7,57 (2 H, m), 8,50 (3 H, s).

(Etapa 2) A una solución de clorhidrato de 1-[2-(metilsulfanil)-5-(trifluorometoxi)encil]metanamina obtenido en la Etapa 1 (3,94 g) y trietilamina (2,91 g) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (4,08 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 hr, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (8,88 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo:hexano = 1:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol (80 ml) y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometoxy)phenyl]metanamina (2,96 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,39 (3 H, s), 4,48 (2 H, s), 7,71 (1 H, d, J = 9,09 Hz), 7,85 (1 H, s), 8,14 (1 H, d, J = 8,71 Hz), 8,58 (3 H, s).

(Etapa 3) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,6 g), clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometoxy)phenyl]metanamina obtenido en la Etapa 2 (2,5 g) y carbonato de potasio (2,83 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 85 °C durante 24 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (4 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,36 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,44 (3 H, s), 5,86 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 9,42 Hz), 8,21 (1 H, d, J = 8,67 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,69 (3 H, s), 9,68 (2 H, s).

#### Ejemplo 24

##### Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorobenzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo (5,0 g), etanotiolato de sodio (2,31 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (114 mg), Xantphos (145 mg) y N,N-diisopropiletilamina (6,46 g) se agitó en tolueno (100 ml) a 90 °C durante 9 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19) para dar 2-(etilsulfanyl)-5-fluorobenzonitrilo (1,81 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,33 (3 H, t, J = 7,19 Hz), 3,01 (2 H, q, J = 7,19 Hz), 7,16-7,29 (1 H, m), 7,31-7,42 (1 H, m), 7,43-7,70 (1 H, m).

(Etapa 2) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,45 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió 2-(etilsulfanyl)-5-fluorobenzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (1,8 g) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se trató con hidrato de sulfato de sodio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y la sustancia inorgánica se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en etanol-éter diisopropílico para dar clorhidrato de 1-[2-(etilsulfanyl)-5-fluorofenil]metanamina (0,93 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,18 (3 H, t, J = 7,38 Hz), 2,93 (2 H, q, J = 7,45 Hz), 4,16 (2 H, s), 7,22-7,31 (1 H, m), 7,48 (1 H, dd, J = 10,03, 2,84 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 8,71, 5,68 Hz), 8,56 (3 H, s).

(Etapa 3) A una solución de clorhidrato de 1-[2-(etilsulfanyl)-5-fluorofenil]metanamina obtenido en la Etapa 2 (0,92 g) y trietilamina (0,84 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió dicarbonato de di-t-butilo (1,18 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días, se trató con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (2,35 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 hr y se trató con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 2:3). El residuo obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorofenil]metanamina (0,63 g) en forma de un sólido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,13 (3 H, t, J = 7,25 Hz), 3,42 (2 H, q, J = 7,35 Hz), 4,43 (2 H, s), 7,47-7,63 (1 H, m), 7,77 (1 H, d, J = 10,17 Hz), 8,02 (1 H, dd, J = 8,85, 5,65 Hz), 8,61 (3 H, s).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,43 g), clorhidrato de 1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorofenil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (0,55 g) y carbonato de potasio (0,75 g) se agitaron en etanol (15 ml) a 85 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se trató con solución 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,19 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,21 (3 H, t, J = 7,35 Hz), 3,44-3,61 (2 H, m), 5,82 (2 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 9,89, 2,54 Hz), 7,44-7,64 (1 H, m), 8,07 (1 H, dd, J = 8,85, 5,65 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,68 (3 H, d, J = 1,88 Hz), 9,67 (2 H, s)

#### Ejemplo 25

#### 10 Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(dimetilsulfamoil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución de solución metanólica 2 N de dimetilamina (7,51 ml) en metanol (15 ml) se añadió gota a gota una suspensión de cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-clorobencensulfonilo (2,12 g) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar N-[5-cloro-2-(dimetilsulfamoil)bencil]acetamida (1,77 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,98 (3 H, s), 2,82 (6 H, s), 4,66 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 6,45 (1 H, br. s.), 7,40 (1 H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 8,7 Hz).

20 (Etapa 2) A una solución de N-[5-cloro-2-(dimetilsulfamoil)bencil]acetamida obtenida en la Etapa 1 (1,77 g) en etanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 N (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 hr y luego se agitó durante la noche a 80 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar clorhidrato de 2-(aminometil)-4-cloro-N,N-dimetilbencensulfonamida (1,61 g) en forma de un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,75 (6 H, s), 4,36 (2 H, br. s.), 7,72 (1 H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,82-7,90 (1 H, m), 7,91-8,05 (1 H, m), 8,67 (3 H, br. s.).

30 (Etapa 3) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,50 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de clorhidrato de 2-(aminometil)-4-cloro-N,N-dimetilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 2 (0,85 g) y trietilamina (0,58 ml) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y el extracto se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,43 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,80 (6 H, s), 5,70 (2 H, s), 7,34 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1 H, br. s.), 8,47 (1 H, d), 8,68-8,90 (2 H, m), 9,59 (2 H, br. s.).

#### 40 Ejemplo 26

#### Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfamoil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 25, Etapas 1 y 2, se obtuvo clorhidrato de 2-(aminometil)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida a partir de cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-clorobencensulfonilo, una solución de metilamina en tetrahidrofurano y ácido clorhídrico 6 N.

45 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,47 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 4,40 (2 H, br. s.), 7,71 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,87 (2 H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1 H, br. s.), 8,32-8,68 (3 H, m).

50 (Etapa 2) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,50 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-4-cloro-N-metilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 1 (0,81 g) y carbonato de potasio (0,88 g) se agitaron en etanol (10 ml) durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). Se añadió solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (10 mg).



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,49 (3 H, d, J = 1,9 Hz), 5,91 (2 H, s), 7,14 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 7,72 (1 H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,24 (1 H, br. s.), 8,31 (2 H, br. s.), 8,67 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,73 (2 H, d, J = 1,9 Hz), 9,68 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 27

## 5 Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(ciclopentilsulfonil)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Una solución de 2-sulfanilbenzoato de metilo (7,0 g), yodociclopentano (10,6 g) y carbonato de potasio (7,48 g) en tetrahidrofurano-N,N-dimetilformamida (100 ml + 10 ml) se agitó a 70 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:4) para dar 2-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo (9,5 g) en forma de un aceite. El 2-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo (5,0 g) se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (11,5 g, con agua: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hr y se neutralizó con solución acuosa de tiosulfato de sodio. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:4) para dar 2-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo (4,11 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,58-1,71 (2 H, m) 1,79-1,97 (4 H, m) 2,06-2,21 (2 H, m) 3,97 (3 H, s) 4,10-4,30 (1 H, m), 7,57-7,72 (3 H, m), 7,99-8,12 (1 H, m).

20 (Etapa 2) A una solución de 2-(ciclopentilsulfonil)benzoato de metilo obtenido en la Etapa 1 (4,1 g) en tetrahidrofurano-etanol (100 ml + 10 ml) se añadió borhidruro de litio (500 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 hr, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar [2-(ciclopentilsulfonil)encil]metanol (3,1 g).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,57-1,72 (2 H, m) 1,75-1,96 (4 H, m) 1,98-2,18 (2 H, m), 3,20 (1 H, s), 3,52-3,76 (1 H, m), 4,90 (2 H, s), 7,44-7,69 (3 H, m), 7,98 (1 H, dd, J = 7,82, 1,22 Hz).

30 (Etapa 3) Trifenilfosfina (1,19 g) se suspendió en acetonitrilo (50 ml), se añadió bromo (0,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de [2-(ciclopentilsulfonil)encil]metanol obtenido en la Etapa 2 (3,1 g) en acetonitrilo (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 hr, se vertió en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 1:5) para dar 2-(bromometil)-2-(ciclopentilsulfonil)encilbenceno (0,95 g) en forma de un aceite.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,59-1,73 (2 H, m), 1,77-1,97 (4 H, m), 1,99-2,17 (2 H, m), 3,84-4,02 (1 H, m), 5,07 (2 H, s), 7,40-7,54 (1 H, m), 7,56-7,67 (2 H, m), 8,01 (1 H, d, J = 7,72 Hz).

35 (Etapa 4) Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (200 mg) y 1-(bromometil)-2-(ciclopentilsulfonil)encilbenceno obtenido en la Etapa 3 (530 mg) en DMF (5 ml) se agitó a 90 °C durante 20 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se disolvieron en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y la solución se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 3:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (0,5 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (70 mg).

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,46-2,05 (8H, m), 3,98-4,20 (1 H, m), 5,84 (2 H, s), 6,98-7,08 (1 H, m), 7,61-7,76 (2 H, m), 7,95-8,08 (1 H, m), 8,25 (1 H, s), 8,63 (1 H, d, J = 1,88 Hz), 8,65-8,75 (2 H, m), 9,60 (2 H, s).

## Ejemplo 28

## Clorhidrato de 5-cloro-1-(5-cloro-2-sulfamoiencil)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

50 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,29 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-4-clorobencensulfonamida (0,42 g) y carbonato de potasio (0,52 g) se agitaron en etanol (10 ml) a 70 °C durante la noche. La solución de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  41:0). Se añadió solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (30 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,81 (2 H, s), 7,07-7,34 (1 H, m), 7,66-7,79 (1 H, m), 7,81-7,94 (1 H, m), 7,95 - 8,06 (1 H, m), 8,17-8,35 (1 H, m), 8,37-8,54 (1 H, m), 8,58-8,73 (2 H, m), 9,55 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 29

Clorhidrato de 5-cloro-1-(5-fluoro-2-sulfamoilbencil)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 (Etapa 1) Al ácido clorosulfónico (50 ml) se añadió N-(3-fluorobencil)acetamida (11,8 g) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 70 °C durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua helada para neutralizar la reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo (14,1 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,03 (3 H, s), 4,83 (2 H, d, J = 6,4 Hz), 6,28 (1 H, br. s.), 7,19 (1 H, ddd, J = 9,3, 7,0, 2,7 Hz), 7,49 (1 H, dd, J = 9,1, 2,7 Hz), 8,12 (1 H, dd, J = 8,7, 5,3 Hz).

15 (Etapa 2) A una solución de solución metanólica de amoníaco 8 N (2 ml) en metanol (15 ml) se añadió gota a gota una suspensión de cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo obtenido en la Etapa 1 (1,34 g) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar N-(5-fluoro-2-sulfamoilbencil)acetamida (1,34 g) en forma de un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,96 (3 H, s), 4,68 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 7,17 (1 H, dd, J = 10,2, 2,6 Hz), 7,28 (1 H, td, J = 8,5, 2,8 Hz), 7,52-7,63 (2 H, m), 7,92 (1 H, dd, J = 8,8, 5,7 Hz), 8,45 (1 H, t, J = 6,1 Hz).

25 (Etapa 3) A una solución de N-(5-fluoro-2-15 sulfamoilbencil)acetamida obtenida en la Etapa 2 (2,7 g) en etanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 hr y luego durante la noche a 80 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para dar clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluorobencensulfonamida (1,49 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,43 (2 H, d, J = 3,8 Hz), 7,46 (1 H, td, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,70-7,88 (2 H, m), 7,99 (1 H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 8,55 (3 H, br. s.).

30 (Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,0 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluorobencensulfonamida obtenido en la Etapa 3 (1,23 g) y carbonato de potasio (1,76 g) se agitaron en etanol (20 ml) durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). Se añadió solución 4 N de clorhidrato-acetato de etilo (1 ml) al aceite amarillo obtenido y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (68 mg).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,91 (2 H, br. s.), 6,96 (1 H, d, J = 9,8 Hz), 7,49 (1 H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,87 (2 H, br. s.), 8,05 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,49-8,65 (1 H, m), 8,72 (2 H, br. s.), 9,64 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 30

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfamoil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

40 (Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 29, Etapas 2 y 3, se sintetizó clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, una solución de metilamina en tetrahidrofurano y ácido clorhídrico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,46 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 4,41 (2 H, q, J = 5,7 Hz), 7,48 (1 H, td, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,58-7,68 (1 H, m), 7,90-8,04 (2 H, m), 8,51 (3 H, br. s.).

45 (Etapa 2) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,90 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N-metilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 1 (1,17 g) y trietilamina (1,6 ml) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y el extracto se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, la mezcla se dividió con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-

acetato de etilo (1 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,74 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,47 (3 H, d), 5,92 (2 H, s), 6,98 (1 H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,47 (1 H, td, J = 8,4, 2,5 Hz), 7,99 (1 H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 8,09-8,35 (2 H, m), 8,55-8,88 (3 H, m), 9,68 (2 H, br. s.).

#### 5 Ejemplo 31

Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(dimetilsulfamoil)-5-fluorobencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 29, Etapas 2 y 3, se sintetizó clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N,N-dimetilbencensulfonamida usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano y ácido clorhídrico.

10  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,74 (6 H, s), 4,37 (2 H, d, J = 4,9 Hz), 7,50 (1 H, td, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,76 (1 H, dd, J = 10,2, 2,7 Hz), 7,93 (1 H, dd, J = 9,1, 5,7 Hz), 8,69 (3 H, br. s.).

(Etapa 2) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,0 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N,N-dimetilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 1 (1,37 g) y trietilamina (1,6 ml) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y el extracto se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, la mezcla se dividió con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml). La mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,11 g).

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,79 (6 H, s), 5,70 (2 H, s), 7,14 (1 H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz), 7,51 (1 H, td, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,99 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,71 (2 H, s), 9,54 (2 H, br. s.).

#### 25 Ejemplo 32

Bromhidrato de 2-[(3-carbamoiil-5-cloro-2-iminopiridin-1(2H)-il)metil]-4-clorobenzoato de metilo

(Etapa 1) A una solución de ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (5,0 g) en metanol (40 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 hr, se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:19  $\rightarrow$  3:7) para dar 4-cloro-2-metilbenzoato de metilo (5,05 g) en forma de un aceite.

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,58 (3 H, s), 3,88 (3 H, s), 7,14-7,30 (2 H, m), 7,83-7,92 (1 H, m).

(Etapa 2) Una solución de N-bromosuccinimide (6,33 g), 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (0,27 g) y 4-cloro-2-metilbenzoato de metilo obtenido en la Etapa 1 (5,05 g) en acetato de t-butilo (80 ml) se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 0:1 - 3:17) para dar 4-cloro-2-bromometilbenzoato de metilo (6,05 g) en forma de un sólido blanco.

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,94 (3 H, s), 4,91 (2 H, s), 7,35 (1 H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,47 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,93 (1 H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 3) Una solución de 2-amino-5-cloronicotinamida (202 mg) y 4-cloro-2-bromometilbenzoato de metilo obtenido en la Etapa 2 (470 mg) en DMF (5 ml) se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y los cristales precipitados se recolectaron por filtración. Los cristales obtenidos se recrystalizaron en etanol y acetato de etilo para dar el compuesto del título (78 mg).

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,90 (3 H, s), 5,79 (2 H, s), 6,92 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 8,08 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,52-8,72 (3 H, m), 9,12-9,78 (2 H, m).

## Ejemplo 33 (comparativo)

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución de morfolina (0,36 ml) y trietilamina (0,58 ml) en metanol (15 ml) se añadió gota a gota una suspensión de cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo (1,00 g) en tetrahidrofurano (5 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo). El aceite obtenido se disolvió en etanol (20 ml), se añadió ácido clorhídrico (10 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 9 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se recolectó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]metanamina (0,58 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,02 (1 H, t), 3,07 (3 H, t), 3,66 (3 H, t), 3,78 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 4,34 (0,6 H, s), 4,37 (1,4 H, s), 7,18-7,30 (0,3 H, m), 7,34 (0,3 H, dd, J = 9,7, 2,7 Hz), 7,53 (0,7 H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,75 (0,7 H, dd, J = 10,2, 2,6 Hz), 7,83 (0,3 H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 7,96 (0,7 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,57 (3 H, br. s.).

(Etapa 2) A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,36 g) en metanol (10 ml) se añadió una solución de clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 1 (0,58 g) y trietilamina (0,65 ml) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se extrajo con ácido clorhídrico 1 N y el extracto se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, la mezcla se dividió con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,17 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,01-3,20 (2 H, m), 3,12 (2 H, d, J = 4,7 Hz), 3,69 (2 H, br. s.), 3,67 (2 H, d, J = 5,1 Hz), 5,70 (2 H, s), 7,13 (1 H, dd, J = 10,0, 2,4 Hz), 7,53 (1 H, td, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,00 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, br. s.), 8,53 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,72 (2 H, br. s.), 9,55 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 34

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxoimidazolidin-1-il)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Usando 2-bromo-5-clorobenzonitrilo e imidazolidin-2-ona y de la misma manera que en el Ejemplo 351 Etapas 1 a 3, se obtuvo clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]imidazolidin-2-ona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,44 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,91 (2H, q, J = 5,8 Hz), 7,18 (1H, br. s.), 7,41 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,38 (3 H, br. s.).

(Etapa 2) Usando clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]imidazolidin-2-ona obtenido en la Etapa 11 y de la misma manera que en el Ejemplo 33, Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,39-3,57 (2 H, m), 3,82-3,98 (2 H, m), 5,46 (2 H, s), 7,17 (1 H, s), 7,31 (1 H, s), 7,47-7,60 (2 H, m), 8,19 (1 H, s), 8,58-8,75 (3 H, m), 9,25-9,66 (2 H, m).

## Ejemplo 35

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución (139 ml) de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (15,0 g), pirrolidin-2-ona (7,90 ml) y carbonato de cesio (45,2 g) en 1,4-dioxano se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,59 g) y 4,5-bis(bifenilfosfino)-9,9-dimetilxantina (2,0 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo : hexano = 1:10  $\rightarrow$  1:1) para dar 5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (12,5 g) en forma de cristales amarillos.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 2,24-2,31 (2 H, m), 2,62 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 3,94 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 9,2 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 2,4 Hz).

(Etapa 2) A una solución (227 ml) de 5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (5,0 g) e hidrato de cloruro de níquel 6 (0,54 g) en metanol se añadió gradualmente tetrahidroborato de sodio (4,29 g) a 0 °C y

la mezcla se agitó durante 10 min. Lentamente se añadió agua (50 ml) para neutralizar la reacción. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (150 ml), se añadió una solución de dicarbonato de di-t-butilo (5,15 ml) en cloruro de metileno (40 ml) a esta solución y trietilamina (7,82 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se neutralizó con ácido clorhídrico al 5% (10 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:10 → 1:5) para dar [5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)encil]carbamato de t-butilo (2,70 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,36 (9 H, s), 2,11-2,14 (2 H, m), 2,44-2,48 (2 H, m), 3,63-3,66 (2 H, m), 4,03-4,08 (2 H, m), 5,54 (1 H, br. s.), 6,98-7,01 (1 H, m), 7,15-7,18 (1 H, m), 7,34-7,35 (1 H, m).

(Etapa 3) A una solución (83 ml) de [5-cloro-2-(2-oxopirrolidin-1-il)encil]carbamato de t-butilo obtenido en la Etapa 2 (2,70 g) en acetato de etilo se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-dioxano (7,27 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales blanco purificados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]pirrolidin-2-ona (1,20 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,14 (2 H, quinteto, J = 3,6 Hz), 2,48 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 3,81 (2 H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (2 H, q, J = 5,8 Hz), 7,43 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,53 (1 H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 8,41 (3 H, br. s.).

(Etapa 4) Usando Clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]pirrolidin-2-ona obtenido en la Etapa 3 y de la misma manera que en el Ejemplo 33, Etapa 2, se obtuvo el compuesto del título.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,06-2,21 (2 H, m), 2,38-2,52 (2 H, m), 3,81 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 5,35 (2 H, s), 7,29 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,46-7,61 (2 H, m), 8,20 (1 H, s), 8,48-8,67 (3 H, m), 9,18-9,51 (2 H, m).

Ejemplo 36 (comparativo)

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(piperidin-1-ilsulfonil)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 29, Etapas 2 y 3, se sintetizó clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(piperidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, piperidina y ácido clorhídrico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,32-1,90 (6 H, m), 2,88-3,13 (4 H, m), 4,36 (2 H, br. s.), 7,49 (1 H, td, J = 8,3, 2,7 Hz), 7,73 (1 H, dd, J = 10,2, 2,7 Hz), 7,95 (1 H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 8,62 (3 H, br. s.).

(Etapa 2) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,0 g), clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(piperidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 1 (1,58 g) y carbonato de potasio (1,76 g) en etanol (10 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,75 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 (2 H, br. s.), 1,59 (4 H, br. s.), 3,12 (4 H, t, J = 5,0 Hz), 5,71 (2 H, s), 7,15 (1 H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 7,51 (1 H, td, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,98 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,68-8,85 (2 H, m), 9,55 (2 H, br. s.).

Ejemplo 37

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(fenilsulfamoil)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 33, Etapa 1, se sintetizó clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N-fenilbencensulfonamida usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, anilina, trietilamina y ácido clorhídrico.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 4,23 (2 H, s), 6,09-6,72 (2 H, m), 6,83 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 6,90-7,03 (2 H, m), 7,11 (2 H, t, J = 8,0 Hz), 7,23 (1 H, td, J = 8,5, 2,7 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 10,2, 2,7 Hz), 7,87 (1 H, dd, J = 8,7, 6,1 Hz).

(Etapa 2) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,26 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-4-fluoro-N-fenilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 1 (0,37 g) y carbonato de potasio (0,45 g) en etanol (20 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo :

hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,12 g).

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 6,03 (2 H, br. s.), 7,02 (1 H, d, J = 9,1 Hz), 7,07-7,16 (1 H, m), 7,16-7,24 (2 H, m), 7,24-7,40 (3 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 8,24 (1 H, s), 8,50 (1 H, br. s.), 8,70 (2 H, br. s.), 9,69 (2 H, br. s.), 10,84 (1 H, br. s.).

Ejemplo 38 (comparativo)

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

10 (Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 29, Etapas 2 y 3, se sintetizó el clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]metanamina usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, pirrolidina y ácido clorhídrico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,83 (4 H, dt, J = 6,6, 3,4 Hz), 3,20 (4 H, dd, J = 9,2, 4,3 Hz), 4,38 (2 H, s), 7,49 (1 H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 7,96 (1 H, dd, J = 8,9, 5,8 Hz), 8,61 (3 H, br. s.).

15 (Etapa 2) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,87 g), clorhidrato de 1-[5-fluoro-2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)fenil]metanamina obtenido en la Etapa 1 (1,15 g), y carbonato de potasio (1,54 g) en etanol (10 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,20 g).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,74-1,93 (4 H, m), 3,22-3,30 (4 H, m), 5,70 (2 H, s), 7,17 (1 H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,50 (1 H, td, J = 8,4, 2,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, s), 8,48 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,69 (2 H, d, J = 2,1 Hz), 9,50 (2 H, br. s.).

Ejemplo 39

25 Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(ciclopropilsulfamoil)-5-fluorobencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

30 (Etapa 1) Una solución de cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo (1,5 g), ciclopropilamina (0,43 ml) y trietilamina (0,87 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en metanol-agua para dar N-[2-(ciclopropilsulfamoil)-5-fluorobencil]acetamida (1,06 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 0,45 -0,64 (4 H, m), 2,00 (3 H, s), 2,26 -2,36 (1 H, m), 4,70 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 5,47-5,67 (1 H, m), 6,32-6,54 (1 H, m), 6,96-7,23 (1 H, m), 7,27-7,33 (1 H, m), 7,98-8,19 (1 H, m).

35 (Etapa 2) A una solución de N-[2-(ciclopropilsulfamoil)-5-fluorobencil]acetamida obtenido en la Etapa 1 (2,22 g) en etanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2-(aminometil)-N-ciclopropil-4-fluorobencensulfonamida (0,60 g) en forma de un sólido blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0,42-0,60 (4 H, m), 1,64 (3 H, br. s.), 2,06-2,17 (1 H, m), 4,28 (2 H, s), 7,04-7,19 (2 H, m), 8,09 (1 H, dd, J = 9,3, 5,5 Hz).

45 (Etapa 3) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,48 g), 2-(aminometil)-N-ciclopropil-4-fluorobencensulfonamida obtenido en la Etapa 2 (0,60 g) y carbonato de potasio (0,85 g) en etanol (20 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,06 g).

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,46 (2 H, d, J = 2,7 Hz), 0,50-0,61 (2 H, m), 2,24 (1 H, td, J = 6,5, 2,8 Hz), 5,83 (2 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 9,7, 2,5 Hz), 7,51 (1 H, td, J = 8,5, 2,7 Hz), 8,06 (1 H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, br. s.), 8,39 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,67 (2 H, d, J = 1,9 Hz), 9,59 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 40

Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(etilsulfamoil)-5-fluorobencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 29, Etapas 1 y 2, se sintetizó 2-(aminometil)-N-etil-4-fluorobencensulfonamida usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, etilamina y ácido clorhídrico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,06 (3 H, t, J = 7,3 Hz), 2,87 (2 H, q), 4,30 (2 H, s), 6,97-7,17 (2 H, m), 7,39-7,64 (1 H, m), 8,02 (1 H, dd, J = 8,4, 6,3 Hz).

(Etapa 2) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,19 g), 2-(aminometil)-N-etil-4-fluorobencensulfonamida obtenida en la Etapa 1 (0,23 g) y carbonato de potasio (0,34 g) en etanol (10 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,04 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,05 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 2,88 (2 H, d, J = 1,3 Hz), 5,80 (2 H, s), 7,05 (1 H, dd, J = 9,9, 2,2 Hz), 7,48 (1 H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 8,01 (1 H, dd, J = 8,9, 5,7 Hz), 8,04-8,14 (1 H, m), 8,22 (1 H, br. s.), 8,48 (1 H, s), 8,65 (2 H, br. s.), 9,55 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 41

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(metilsulfonil)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,8 g), clorhidrato de 1-[2-(metilsulfonil)fenil]metanamina (1,5 g) y carbonato de potasio (1,8 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 80 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,29 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,41 (3 H, s), 5,89 (2 H, s), 6,82-7,06 (1 H, m), 7,62-7,76 (2 H, m), 8,00-8,14 (1 H, s), 8,63-8,78 (3 H, m), 9,63 (2 H, s).

## Ejemplo 42

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-fluoro-2-[(2-metoxietil)sulfamoil]bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) De acuerdo con el método del Ejemplo 39, Etapas 1 y 2, se sintetizó 2-(aminometil)-4-fluoro-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida usando cloruro de 2-[(acetilamino)metil]-4-fluorobencensulfonilo, 2-metoxietanamina, trietilamina y ácido clorhídrico.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,01 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 3,21 (3 H, s), 3,31-3,45 (2 H, m), 4,28 (2 H, s), 7,10 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1 H, dd, J = 8,7, 5,7 Hz).

(Etapa 2) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,4 g), 2-(aminometil)-4-fluoro-N-(2-metoxietil)bencensulfonamida obtenida en la Etapa 1 (0,61 g) y carbonato de potasio (0,71 g) en etanol (10 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,29 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,96-3,09 (2 H, m), 3,14 (3 H, s), 3,33-3,42 (2 H, m), 5,84 (2 H, s), 7,03 (1 H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,47 (1 H, td, J = 8,4, 2,5 Hz), 8,03 (1 H, dd, J = 8,8, 5,7 Hz), 8,23 (1 H, br. s.), 8,27-8,39 (1 H, m), 8,48 (1 H, s), 8,69 (2 H, br. s.), 9,58 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 43 (comparativo)

Clorhidrato de {2-[(3-carbamoiil-5-cloro-2-iminopiridin-1(2H)-il)metil]-4-clorofenil}carbamato de metilo

(Etapa 1) A una solución de 2-amino-5-clorobenzonitrilo (1,95 g) y dimetilaminopiridina (20,3 mg) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) se añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (3,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 hr. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se

extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 3:20 - 1:4) para dar (4-cloro-2-cianofenil)carbamato de metilo (1,21 g) en forma de un sólido blanco.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,83 (3 H, s), 7,06-7,21 (1 H, m), 7,49-7,58 (2 H, m), 8,28 (1 H, d, J = 9,4 Hz).

(Etapa 2) A una solución de cloruro de níquel (0,74 g), dicarbonato de di-t-butilo (2,6 ml) y (4-cloro-2-cianofenil)carbamato de metilo obtenido en la Etapa 1 (1,21 g) en metanol (50 ml) se añadió borhidruro de sodio (1,52 g) en pequeñas porciones a 0 °C y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio saturado y la sustancia insoluble se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:9 - 2:3) para dar (2- $\{[(\text{t-butoxicarbonil})\text{amino}]\text{metil}\}$ -4-clorofenil)carbamato de metilo (1,25 g) en forma de un sólido blanco.

15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,41-1,49 (9H, m) 3,78 (3 H, s) 4,21 (2 H, d, J = 6,8 Hz) 4,92-5,09 (1 H, m) 7,12 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,23-7,29 (1 H, m), 7,94 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,59-8,78 (1 H, m).

(Etapa 3) A una solución (2 ml) de (2- $\{[(\text{t-butoxicarbonil})\text{amino}]\text{metil}\}$ -4-clorofenil)carbamato de metilo obtenido en la Etapa 2 (1,25 g) en etanol se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Los cristales resultantes se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en etanol y acetato de etilo para dar clorhidrato de [2-(aminometil)-4-clorofenil]carbamato de metilo (0,85 g) en forma de un sólido blanco.

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,68 (3 H, s), 4,00 (2 H, s), 7,38-7,54 (2 H, m), 7,60 (1 H, br. s.), 8,19-8,56 (3 H, m), 9,38 (1 H, br. s.).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,0 g), clorhidrato de [2-(aminometil)-4-clorofenil]carbamato de metilo obtenido en la Etapa 3 (2,12 g) y carbonato de potasio (1,18 g) se agitaron en etanol (10 ml) durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en etanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se cristalizó en etanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (42 mg).

30  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 3,68 (3 H, s), 5,36-5,52 (2 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 7,43-7,59 (2 H, m), 8,16-8,27 (1 H, m), 8,32-8,44 (1 H, m), 8,63 (2 H, br. s.), 9,20-9,60 (3 H, m).

#### Ejemplo 44

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

35 (Etapa 1) A una solución de 2-oxazolidona (1,23 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,62 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (2,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-hexano para dar 5-cloro-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitrilo (1,8 g) en forma de un sólido blanco.

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,21 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,50-7,84 (3 H, m).

(Etapa 2) A una solución de cloruro de níquel (1,0 g), dicarbonato de di-t-butilo (3,75 ml) y 5-cloro-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (1,8 g) en metanol (30 ml) se añadió borhidruro de sodio (2,14 g) en pequeñas porciones a 0 °C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio saturado y la sustancia insoluble se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-hexano) para dar [5-cloro-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil]carbamato de terc-butilo (2,21 g) en forma de un sólido blanco.

50  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (9H, s), 3,89-4,05 (2 H, m), 4,28 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 4,45-4,71 (2 H, m), 5,24 (1H, br. s.), 7,12-7,20 (1 H, m), 7,27-7,36 (1 H, m), 7,45 (1 H, d, J = 2,4 Hz).

(Etapa 3) A una solución de [5-cloro-2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil]carbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 (2,21 g) en metanol (27 ml) se añadió solución 2 N de cloruro de hidrógeno-metanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 hr. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Los cristales



resultantes se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 3-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (1,30 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,88 (2 H, s), 3,48-3,64 (4 H, m), 4,05 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 7,09 (2 H, d, J = 1,1 Hz), 7,29 (1 H, s), 7,93 (2 H, br. s.).

- 5 (Etapa 4) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,50 g), clorhidrato de 3-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-1,3-oxazolidin-2-ona obtenido en la Etapa 3 (0,67 g) y carbonato de potasio (0,88 g) en etanol (15 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,29 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,07 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 4,50 (2 H, t, J = 7,8 Hz), 5,51 (2 H, s), 7,36 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 7,52-7,71 (2 H, m), 8,22 (1 H, s), 8,59 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 8,62-8,72 (2 H, m), 9,50 (2 H, br. s.).

Ejemplo 45

- 15 Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-{2-[(1-metiletil)sulfonil]bencil}-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2 g), clorhidrato de 1-{2-[(1-metiletil)sulfonil]fenil}metanamina (2,55 g) y carbonato de potasio (2,94 g) se agitaron en etanol (50 ml) a 90 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,46 g).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,24 (6 H, d, J = 6,78 Hz), 3,74 (1 H, quin, J = 6,69 Hz), 5,81 (2 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 7,44, 1,22 Hz), 7,71 (2 H, m), 7,99 (1 H, dd, J = 7,44, 1,79 Hz), 8,24 (1 H, br. s.), 8,60 (1 H, d, J = 2,07 Hz), 8,63-8,76 (2 H, m), 9,60 (2 H, br. s.).

Ejemplo 46 (comparativo)

Clorhidrato de 5-cloro-1-{5-fluoro-2-[(metilsulfonil)amina]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

30 (Etapa 1) Una suspensión de 2,5-difluorobenzonitrilo (12,4 g), metansulfanomida (9,3 g) y carbonato de potasio (13,6 g) en DMSO (360 ml) se agitó durante la noche a 120 °C. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-hexano para dar N-(2-ciano-4-fluorofenil)metansulfonamida (6,57 g) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,09 (3 H, s), 7,49 -7,57 (1 H, m), 7,58 -7,68 (1 H, m), 10,02 (1 H, s).

35 (Etapa 2) De acuerdo con el método del Ejemplo 44, Etapas 2 y 3, se obtuvo clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]metansulfonamida (1,92 g) en forma de un sólido blanco, usando cloruro de níquel, borhidruro de sodio, dicarbonato de di-t-butilo, solución 2 N de cloruro de hidrógeno-metanol y N-(2-ciano-4-fluorofenil)metansulfonamida obtenida en la Etapa 1.

40  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 3,02 (3 H, s), 3,57 (3 H, s), 4,13 (2 H, s), 7,31 (1 H, dd, J = 8,3, 3,0 Hz), 7,43 (1 H, dd, J = 8,9, 5,5 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 9,8, 1,7 Hz), 8,38 (2 H, br. s.).

45 (Etapa 3) Una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,77 g), clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-fluorofenil]metansulfonamida obtenido en la Etapa 2 (1,0 g) y carbonato de potasio (1,36 g) en etanol (15 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,04 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,11 (3 H, s), 5,55 (2 H, s), 7,06 (1 H, dd, J = 9,3, 2,7 Hz), 7,34 (1 H, td, J = 8,51, 2,8 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 8,8, 5,4 Hz), 8,22 (1 H, s), 8,42 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 8,64 (2 H, br. s.), 9,45 (3 H, m).

50

## Ejemplo 47

Clorhidrato de 5-cloro-1-{5-cloro-2-[(dimetilcarbamoil)amino]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 (Etapa 1) A una solución de 2-amino-5-clorobenzonitrilo (5,0 g) y dimetilaminopiridina (0,12 g) en dimetilacetamida (25 ml) se añadió gota a gota clorocarbonato de fenilo (6,2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano 1:5 → 3:7) para dar (4-cloro-2-cianofenil)carbamato de fenilo (7,04 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,17-7,33 (3 H, m), 7,37-7,49 (3 H, m), 7,54-7,63 (2 H, m), 8,21-8,30 (1 H, m).

10 (Etapa 2) A una solución de (4-cloro-2-cianofenil)carbamato de fenilo obtenido en la Etapa 1 (3,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió solución 2 N de dimetilamina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4 → 2:3) para dar 3-(4-cloro-2-cianofenil)-1,1-dimetilurea (2,33 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,09 (6 H, s), 6,92-7,03 (1 H, m), 7,45-7,54 (2 H, m), 8,27-8,34 (1 H, m).

(Etapa 3) Usando 3-(4-cloro-2-cianofenil)-1,1-dimetilurea obtenida en la Etapa 2 (2,33 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 43, Etapa 2, se obtuvo {5-cloro-2-[(dimetilcarbamoil)amino]bencil}carbamato de terc-butilo (1,77 g).

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,41 (9H, s), 3,07 (6 H, s), 4,17 (2 H, d, J = 6,6 Hz), 4,96-5,13 (1 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,17-8,32 (1 H, m).

(Etapa 4) Usando {5-cloro-2-[(dimetilcarbamoil)amino]bencil}carbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 (1,77 g) y de la misma manera que en el Ejemplo 43, Etapa 3, se obtuvo clorhidrato de 3-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-1,1-dimetilurea (1,18 g).

25  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,96 (6 H, s), 3,88 (2 H, q, J = 5,3 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,59 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,10-8,32 (3 H, m), 8,42 (1 H, s).

30 (Etapa 5) Se agitaron 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,5 g) y clorhidrato de 3-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-1,1-dimetilurea obtenido en la Etapa 4 (1,12 g) se agitaron en etanol (5 ml) durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en etanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en etanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (46 mg).

35  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 2,95 (6 H, s), 5,41 (2 H, s), 7,06 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 7,26 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1 H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 8,19 (1 H, s), 8,47-8,77 (4 H, m), 9,23-9,77 (2 H, m).

## Ejemplo 48

Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-{2-[(2-metilpropil)sulfonil]bencil}-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

40 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,0 g), clorhidrato de 1-{2-[(2-metilpropil)sulfonil]fenil}metanamina (2,69 g) y carbonato de potasio (2,94 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 90 °C durante 5 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (1,02 g).

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1,08 (6 H, d, J = 6,78 Hz), 2,25 (1 H, dt, J = 13,38, 6,69 Hz), 3,39 (2 H, d, J = 6,59 Hz), 5,84 (2 H, br. s.), 6,86-7,07 (1 H, m), 7,57-7,80 (2 H, m), 7,92-8,11 (1 H, m), 8,24 (1 H, br. s.), 8,50-8,80 (3 H, m), 9,60 (2 H, br. s.).

50

## Ejemplo 49

## Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-{2-[(2-metoxietil)sulfonil]bencil}-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una suspensión de 2-[(2-metoxietil)sulfanil]benzamida (12,0 g) en tetrahidrofurano (122 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (13,4 g) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 hr, se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó sucesivamente con agua (15 ml) y solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (15 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 1-{2-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}metanamina (16,0 g) en forma de un aceite.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,12 (2 H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,57 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,95 (2 H, s), 7,21 (2 H, td, J = 7,1, 2,0 Hz), 7,30-7,33 (1 H, m), 7,37 (1 H, d, J = 7,4, 1,4 Hz).

(Etapa 2) A una solución de 1-{2-[(2-metoxietil)sulfanil]fenil}metanamina obtenida en la Etapa 1 (12,0 g) en diclorometano (122 ml) se añadieron trietilamina (8,55 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (26,5 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr y se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (15 ml) y diclorometano (150 ml). La capa acuosa se separó y luego se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:5) para dar {2-[(2-metoxietil)sulfanil]bencil}carbamato de terc-butilo (16,0 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,44 (9H, s), 3,10 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 3,36 (3 H, s), 3,54 (2 H, t, J = 6,4 Hz), 4,43 (2 H, d, J = 6 Hz), 5,27 (1 H, brs), 7,40 (1 H, td, J = 7,8, 1,4 Hz), 7,24 (1 H, td, J = 7,5, 2,0 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,40 (1 H, d, J = 7,8, 1,4 Hz).

(Etapa 3) {2-[(2-metoxietil)sulfanil]bencil}carbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 2 (16,0 g) se disolvió en acetato de etilo (108 ml) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (27,9 g, 70-75% en peso) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 hr y se lavó dos veces con solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar {2-[(2-metoxietil)sulfonil]bencil}carbamato de terc-butilo (15,0 g) en forma de un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,42 (9H, s), 3,21 (3 H, s), 3,47 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,76 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 4,60 (2 H, d, J = 6,8 Hz), 5,25 (1 H, brs), 7,45-7,49 (1 H, m), 7,59-7,65 (2 H, m), 7,97 (1 H, d, J = 7,6 Hz).

(Etapa 4) El {2-[(2-metoxietil)sulfonil]bencil}carbamato de terc-butilo obtenido en la Etapa 3 (15,0 g) se disolvió en acetato de etilo (91 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (34,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-{2-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}metanamina (10,0 g).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,08 (3 H, s), 3,61-3,64 (2 H, m), 3,68-3,71 (2 H, m), 4,38 (2 H, s), 7,64-7,68 (1 H, m), 7,75-7,82 (2 H, m), 7,95 (1 H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 8,48 (3 H, brs).

(Etapa 5) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,0 g), clorhidrato de 1-{2-[(2-metoxietil)sulfonil]fenil}metanamina obtenido en la Etapa 4 (2,71 g) y carbonato de potasio (2,94 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 90 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,38 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,14 (3 H, s), 3,69-3,76 (2 H, m), 3,79-3,91 (2 H, m), 5,86 (2 H, br. s.), 6,87-7,15 (1 H, m), 7,56-7,79 (2 H, m), 7,98-8,09 (1 H, m), 8,25 (1 H, s), 8,61 (1 H, s), 8,67-8,87 (2 H, m), 9,59 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 50

## Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(dimetilsulfamoil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una mezcla de dimetilamina (49,6 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) y trietilamina (3,46 ml) se añadió una solución de cloruro de 2-cianobencen-1-sulfonilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se filtró. El sólido filtrado se disolvió en diclorometano, la solución se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2) para dar 2-ciano-N,N-dimetilbencensulfonamida (5,1 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,89 (6 H, s), 7,71 (1 H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,77 (1 H, td, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,89-7,91 (1 H, m), 8,06 (1 H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz).

(Etapa 2) Una solución de 2-ciano-N,N-dimetilbencensulfonamida obtenida en la Etapa 1 (9,25 g) y níquel Raney (0,52 g) en metanol (220 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 17 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo : metanol = 5:1). El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (67 ml), y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (33,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 2-(aminometil)-N,N-dimetilbencensulfonamida (7,3 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,75 (6 H, s), 4,36 (2 H, s), 7,64 (1 H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,78 (1 H, td, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,85 (2 H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,66 (3 H, brs).

(Etapa 3) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,56 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-N,N-dimetilbencensulfonamida obtenido en la Etapa 2 (2 g) y carbonato de potasio (2,3 g) se agitaron en etanol (20 ml) a 80 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con un disolvente mixto de acetato de etilo-tetrahidrofurano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,13 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2,80 (6 H, s), 5,73 (2 H, s), 6,97-7,29 (1 H, m), 7,56-7,77 (2 H, m), 7,83-7,99 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,47 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,70 (2 H, d, J = 2,07 Hz), 9,45 (2 H, br. s.).

#### Ejemplo 51 (comparativo)

##### Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)encil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una mezcla de pirrolidina (4,92 ml) y trietilamina (6,91 ml) se añadió una solución de cloruro de 2-cianobencen-1-sulfonilo (10,0 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y la suspensión se filtró. El sólido filtrado se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:2) para dar 2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo (11,3 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,90-1,93 (4 H, m), 3,42-3,45 (4 H, m), 7,69 (1 H, td, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,76 (1 H, td, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,87-7,89 (1 H, m), 8,09 (1 H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz).

(Etapa 2) Una solución de 2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzonitrilo obtenido en la Etapa 1 (0,1 g) y níquel Raney (5 mg) en metanol (2,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 19 hr bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo  $\rightarrow$  acetato de etilo : metanol = 5:1) para dar 1-[2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina (70 mg).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,86 (2 H, brs), 1,88-1,93 (4 H, m), 3,30-3,34 (4 H, m), 4,16 (2 H, s), 7,37-7,41 (1 H, m), 7,55-7,57 (2 H, m), 7,89 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

(Etapa 3) La 1-[2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina obtenida en la Etapa 2 (3,88 g) se disolvió en acetato de etilo (32 ml) y se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (16 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo para dar clorhidrato de 1-[2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina (4,07 g).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1,80-1,99 (4 H, m), 3,20-3,38 (4 H, m), 4,37 (2 H, s), 7,64 (1 H, td, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,77 (1 H, td, J = 7,5, 6Hz), 7,82 (1 H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,88 (1 H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 8,63 (3 H, brs).

(Etapa 4) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,42 g), clorhidrato de 1-[2-(pirrolidin-1-ilsulfonil)encil]metanamina obtenido en la Etapa 3 (2,0 g) y carbonato de potasio (20,8 g) se agitaron en etanol (20 ml) a 90 °C durante 8 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,88 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,85 (4 H, dt, J = 6,55, 3,41 Hz), 3,22-3,31 (4 H, m), 5,74 (2 H, s), 7,12-7,28 (1 H, m), 7,60-7,78 (2 H, m), 7,89-8,01 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,42 (1H, d, J = 2,07 Hz), 8,65-8,84 (2 H m), 9,48 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 52 (comparativo)

## 5 Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,34 g), clorhidrato de 1-[2-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]metanamina (2,0 g) y carbonato de potasio (1,97 g) se agitaron en etanol (20 ml) a 90 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,82 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,01-3,19 (4 H, m), 3,56-3,78 (4 H, m), 5,73 (2 H, s), 7,11 (1 H, d, J = 8,29 Hz), 7,59-7,79 (2 H, m), 7,88-7,99 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,51 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,70 (2 H, br. s.), 9,49 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 53

## Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(fenilsulfamoil)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,31 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-N-fenilbencensulfonamida (2,0 g) y carbonato de potasio (1,93 g) se agitaron en etanol (20 ml) a 90 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo → acetato de etilo : metanol = 9:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,90 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6,03 (2 H, s), 6,97-7,14 (2 H, m), 7,15-7,33 (4 H, m), 7,43-7,53 (1 H, m), 7,56-7,64 (1 H, m), 7,69 (1 H, d, J = 7,57 Hz), 8,25 (1 H, br. s.), 8,38 (1 H, s), 8,72 (2 H, s), 9,67 (2 H, br. s.), 10,83 (1 H, br. s.).

## Ejemplo 54

## 30 Clorhidrato de 5-cloro-2-imino-1-[2-(fenilsulfonil)bencil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,38 g), clorhidrato de 1-[2-(fenilsulfonil)fenil]metanamina (2,0 g) y carbonato de potasio (2,03 g) se agitaron en etanol (20 ml) a 90 °C durante 20 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 4:1). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron para dar el compuesto del título (0,64 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,82 (2 H, s), 7,08-7,20 (1 H, m), 7,59-7,80 (5 H, m), 8,01 (2 H, d, J = 7,16 Hz), 8,09-8,17 (1 H, m), 8,24 (2 H, d, J = 1,88 Hz), 8,47-8,76 (2 H, m), 9,56 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 55

## 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

El clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonil)bencil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida obtenido en el Ejemplo 1 (0,30 g) se disolvió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título (0,23 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,49 (3 H, s), 5,34 (2 H, br. s.), 7,02 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,41 (1 H, br. s.), 7,50-7,76 (2 H, m), 7,84-8,01 (3 H, m), 8,06 (1 H, d, J = 1,5 Hz), 8,24 (1 H, br. s.).

50

## Ejemplo 56

Clorhidrato de 5-cloro-1-[2-(ciclopropilsulfamoil)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

5 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,49 g), clorhidrato de 2-(aminometil)-N-ciclopropilbencensulfonamida (2,0 g) y carbonato de potasio (2,19 g) se agitaron en etanol (30 ml) a 90 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se

10 recristalizaron para dar el compuesto del título (1,29 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,24-0,65 (4 H, m), 2,22 (1 H, dt, J = 6,72, 3,27 Hz), 5,87 (2 H, d, J = 7,57 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 2,65 Hz), 7,53-7,75 (2 H, m), 7,89-8,09 (1 H, m), 8,24 (1 H, br. s.), 8,42 (2 H, br. s.), 8,70 (2 H, br. s.), 9,56 (2 H, br. s.).

## Ejemplo 57

15 Clorhidrato de 5-cloro-1-{5-cloro-2-[(metilcarbamoil)amino]encil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) Usando (4-cloro-2-cianofenil)carbamato de fenilo obtenido en el Ejemplo 47, Etapa 1 y solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano y de la misma manera que en el Ejemplo 47, Etapa 2, se obtuvo 1-(4-cloro-2-cianofenil)-3-metilurea.

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2,90 (3 H, d, J = 4,9 Hz), 4,77-4,92 (1 H, m), 6,75-6,85 (1 H, m), 7,45-7,54 (2 H, m), 8,27-8,37 (1 H, m).

(Etapa 2) Usando 1-(4-cloro-2-cianofenil)-3-metilurea obtenida en la Etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 43, Etapas 2 y 3, se obtuvo clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-3-metilurea.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,66 (3 H, s), 3,86-4,22 (2 H, m), 6,61-6,90 (1 H, m), 7,36 (1 H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,51 (1 H, d, J = 2,6 Hz), 7,70 (1 H, d, J = 8,9 Hz), 8,28 (3 H, br.s.), 8,74 (1 H, s).

25 (Etapa 3) 2-Ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (2,3 g), clorhidrato de 1-[2-(aminometil)-4-clorofenil]-3-metilurea obtenido en la Etapa 2 (2,45 g) y diisopropiletilamina (5 ml) se agitaron en etanol (15 ml) durante la noche a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3  $\rightarrow$  1:0). El residuo obtenido se disolvió en etanol, se añadió solución de

30 cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se cristalizó en etanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recristalizaron para dar el compuesto del título (0,52 g).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,67 (3 H, d, J = 4,5 Hz), 5,36 (2 H, s), 6,61-6,77 (1 H, m), 6,87-7,02 (1 H, m), 7,41 (1 H, dd, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1 H, br. s.), 8,38-8,71 (4 H, m), 9,27-9,78 (2 H, m).

35 Ejemplo 58 (comparativo)

Clorhidrato de 5-cloro-1-[5-cloro-2-(propanoilamino)encil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

(Etapa 1) A una solución de 2-amino-5-clorobenzonitrilo (5,0 g) y dimetilaminopiridina (0,12 g) en dimetilacetamida (25 ml) se añadió cloruro de propionilo (3,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se recristalizó en etanol y éter diisopropílico para dar N-(4-cloro-2-cianofenil)propanamida (5,7 g).

40

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,28 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 2,50 (2 H, q, J = 7,5 Hz), 7,47-7,62 (3 H, m).

(Etapa 2) Usando N-(4-cloro-2-cianofenil)propanamida obtenida en la Etapa 1 y de la misma manera que en el Ejemplo 43, Etapas 2 y 3, se obtuvo clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-clorofenil]propanamida.

45  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,10 (2 H, t, J = 7,6 Hz), 2,40 (2 H, q, J = 7,6 Hz), 3,90-4,01 (2 H, m), 7,40-7,48 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 8,33 (3 H, br. s.), 9,90 (1 H, s).

(Etapa 3) Una solución de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (1,88 g), clorhidrato de N-[2-(aminometil)-4-clorofenil]propanamida obtenido en la Etapa 2 (1,99 g) y diisopropiletilamina (4,1 ml) en etanol (15 ml) se agitó durante la noche a 70 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo e hidróxido de sodio 1 N y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El

50

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido luego se purificó por HPLC. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en etanol y acetato de etilo para dar el compuesto del título (100 mg).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 2,39 (2 H, q, J = 7,3 Hz), 5,43 (2 H, s), 7,12 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 7,38-7,45 (1 H, m), 7,46-7,53 (1 H, m), 8,21 (1 H, s), 8,54 (1 H, br. s.), 8,59-8,72 (2 H, m), 9,15-9,71 (2 H, m), 9,94-10,13 (1 H, m).

#### 10 (Condiciones de HPLC preparativa)

La purificación por HPLC preparativa se realizó en las siguientes condiciones.

Instrumento: Gilson, Inc., columna de sistema de purificación de alto rendimiento: YMC CombiPrep Hidrosphere C18 HS-340-CC, S-5 M, 20 x 50 mm

#### 15 Disolvente: SOLUCIÓN A; ácido trifluoroacético al 0,1% con agua, SOLUCIÓN B; ácido trifluoroacético al 0,1% con acetonitrilo

Ciclo de gradiente: 0,00 min (SOLUCIÓN A / SOLUCIÓN B = 95/5), 1,10 min (SOLUCIÓN A / SOLUCIÓN B = 95/5), 5,00 min (SOLUCIÓN A / SOLUCIÓN B = 0/100), 6,40 min (SOLUCIÓN A / SOLUCIÓN B = 0/100), 6,50 min (SOLUCIÓN A / SOLUCIÓN B = 95/5)

Método de detección: UV 220 nm

#### 20 Ejemplo 59 (comparativo)

Clorhidrato de 1-[3-(acetilamino)bencil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

A una suspensión de 2-ciano-2-(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)acetamida (0,70 g) y clorhidrato de N-[3-(aminometil)fenil]acetamida (1,20 g) en metanol (10 ml) se añadió trietilamina (1,66 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido acético (10 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 hr. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron acetato de etilo e hidrógeno-carbonato de sodio acuoso saturado y la capa acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice básico (acetato de etilo : hexano = 7:3 → 1:0). El residuo obtenido se disolvió en metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 N-acetato de etilo (1 ml) y la mezcla se cristalizó en metanol-acetato de etilo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración y se recrystalizaron en metanol-acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,30 g).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,03 (3 H, s), 5,54 (2 H, s), 6,92 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,44-7,50 (1 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1 H, s), 8,57-8,71 (2 H, m), 8,76 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 9,43 (2 H, br. s.), 10,09 (1 H, s).

Las fórmulas estructurales de los compuestos de los Ejemplos se muestran en las Tablas 1 a 3.

Tabla 1

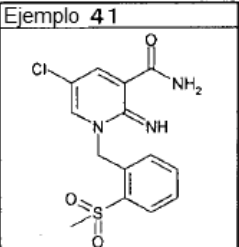
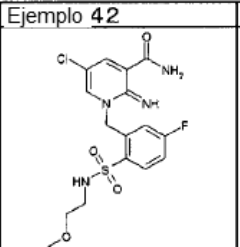
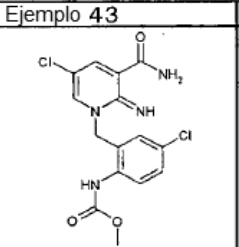
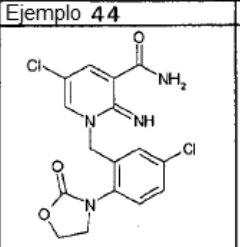
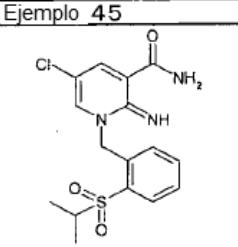
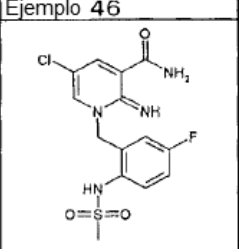
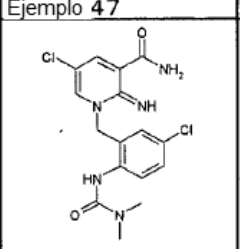
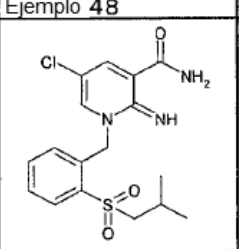
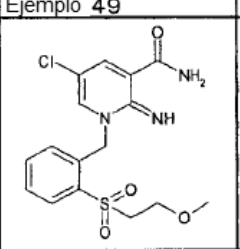
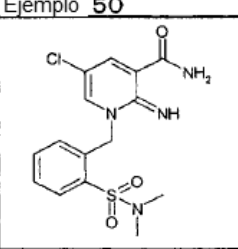
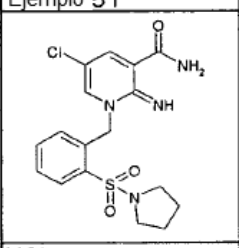
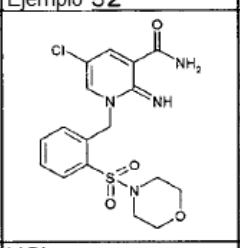
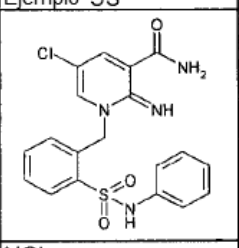
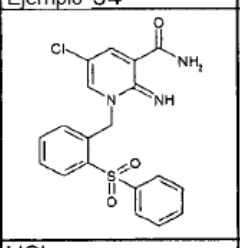
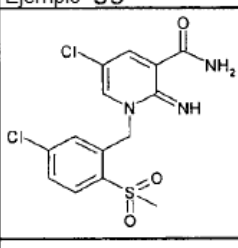
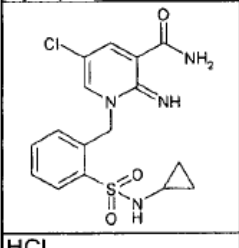
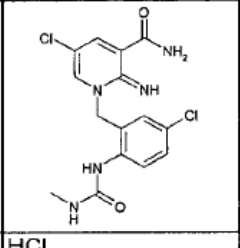
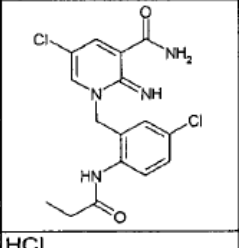
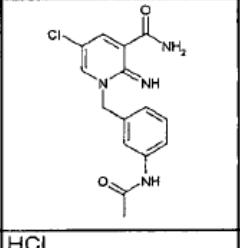
<p>Ejemplo 1</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 2</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 3</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 4</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 5</p> <p>HCl</p>
<p>Ejemplo 6</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 7</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 8</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 9</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 10</p> <p>HCl</p>
<p>Ejemplo 11</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 12</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 13</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 14</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 15</p> <p>HCl</p>
<p>Ejemplo 16</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 17</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 18</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 19</p> <p>HCl</p>	<p>Ejemplo 20</p> <p>HCl</p>



Tabla 2

Ejemplo 21 	Ejemplo 22 	Ejemplo 23 	Ejemplo 24 	Ejemplo 25 
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
Ejemplo 26 	Ejemplo 27 	Ejemplo 28 	Ejemplo 29 	Ejemplo 30 
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
Ejemplo 31 	Ejemplo 32 	Ejemplo 33 	Ejemplo 34 	Ejemplo 35 
HCl	HBr	HCl	HCl	HCl
Ejemplo 36 	Ejemplo 37 	Ejemplo 38 	Ejemplo 39 	Ejemplo 40 
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl

Tabla 3

				
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
				
409.26 HCl	418.71 HCl	418.34 HCl	420.31 HCl	405.30 HCl
				
HCl	HCl	HCl	HCl	
				
HCl	HCl	HCl	HCl	

## Ejemplo experimental 1

Medición de la actividad inhibidora de unión a receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$ 

- 5 Los métodos de manipulación genética que se describen a continuación se basan en los métodos descritos en Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989, el protocolo anexo a un reactivo, y similares.

(i) Preparación del plásmido de expresión del receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$

- 10 El receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$  se clonó a partir de ADNC de hígado humano por el método de PCR. La reacción de PCR se realizó en un Gene Amp PCR System 9700 (Applied Biosystems) con 50 pmol de cada uno del conjunto de cebador 5'-CCGACGCCGCTAGCGAGATGACTTCCGCGATCTCCTGAGCGTC-3'[SEQ ID NO: 1] y 5'-GCTCTGGGTACCTTAAATATCGGTCTCCCGTAGGTTGC-3'[SEC ID N °: 2] preparado con referencia a la secuencia de bases del gen del receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$  informado por DEBRA A. et al. (J. Pharmacol. Exp. Ter., 272, 134-142 (1995)), 200 ng de biblioteca de ADNC de hipocampo de cerebro humano (Takara Shuzo Co., Ltd.)

como molde y Takara LA Taq ADN polimerasa (Takara Shuzo Co., Ltd.) (condiciones de reacción: 45 ciclos de 94 °C durante 15 segundos, 68 °C durante 3,5 min).

El fragmento de PCR obtenido anteriormente se digirió con las enzimas de restricción NheI (Takara Shuzo Co., Ltd.) y Kpn I (Takara Shuzo Co., Ltd.), y se aplicó a una electroforesis en gel de agarosa para recuperar los fragmentos de ADN. Los fragmentos de ADN se ligaron con el plásmido de expresión de células animales pcDNA3.1/Zeo (Invitrogen) digerido con NheI y Kpn I, con el kit de ligamiento de ADN Ver 2 (Takara Shuzo Co., Ltd.), y se transformaron las células competentes de Escherichia coli JM109 para obtener el plásmido, pcDNA3.1/Zeo-Adre  $\alpha_{1D}$ .

(ii) Introducción de plásmido de expresión del receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$  humano en células CHO-K1 y preparación de fracción de membrana

10 Las células CHO-K1 cultivadas en medio 168 HamF12 (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal 10% (TRACE SCIENTIFIC) en un matraz de cultivo de 150 cm<sup>2</sup> (Corning Coaster) se separaron con 0,5 g/L tripsina-0.2 g/l de EDTA (Invitrogen), y las células se lavaron con D-PBS (-) (Invitrogen) y se centrifugaron (1000 rpm, 5 min). Luego, utilizando Gene Pulser II (BioRad), el ADN se introdujo en las células en las siguientes condiciones. Se añadieron 1 x 10<sup>7</sup> células suspendidas en D-PBS(-) y 10 µg de pcDNA3.1/ Zeo-Adre  $\alpha_{1D}$  en una cubeta con separación de 0,4 cm (BioRad), y la electroporación se realizó bajo voltaje a 0,25 kV, capacitancia 960 µF. Las células se cultivaron en medio HamF12 que contiene suero bovino fetal 10% y 250 µg/ml de zeocina (Invitrogen) y se seleccionaron los clones de resistencia a zeocina. Se seleccionaron y se cultivaron una pluralidad de clones de resistencia a zeocina en un matraz de cultivo celular (150 cm<sup>2</sup>) hasta semiconfluencia, y la fracción de membrana celular se preparó de la siguiente manera.

20 Las células semiconfluentes se desprendieron con EDTA 0,02% que contiene D-PBS (-) y se recuperaron por centrifugación. Las células se suspendieron en buffer de preparación de membrana (10 mM de NaHCO<sub>3</sub>, pH 7,4, cóctel inhibidor de proteasa (Roche)) y se disgregaron en 3 veces de tratamiento en un homogeneizador Polytron (modelo PT-3100, KINEMATICA AG) a 20.000 rpm durante 20 segundos. Después de la ruptura, las células se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min y se obtuvo el sobrenadante que contiene las fracciones de membrana. El sobrenadante se centrifugó utilizando una ultracentrífuga (modelo L8-70M, rotor 70 Ti, Beckman Instruments) a 30.000 rpm durante 1 h para obtener un precipitado que contiene fracciones de membrana. La fracción de membrana obtenida de cada clon se sometió al experimento de unión que se muestra a continuación.

30 La fracción de membrana (20 µg/pocillo) y [<sup>3</sup>H] prazosina (2,5 nM, PerkinElmer Lifescience), como un ligando, se diluyeron con un buffer de ensayo de unión (50 mM de Tris-HCl, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0,5% de BSA, cóctel inhibidor de la proteasa, pH 7,5), añadido a una microplaca de 96 pocillos y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 h. Para la medición de la unión no específica, se añadió adicionalmente fentolamina (Sigma) a 10 µM. Luego, la mezcla de reacción se filtró y transfirió a un Unifilter GF/C (PerkinElmer Lifescience) mediante el uso de un recolector de células (PerkinElmer Lifescience). El filtro se lavó 3 veces con buffer Tris 5 mM enfriado con hielo (pH 7,5). Después de secar el filtro, se añadió Microscinti 0 (PerkinElmer Lifescience) al filtro y se midió la radioactividad por TopCount (PerkinElmer Lifescience). Las fracciones de membrana para la evaluación del compuesto que se muestra a continuación se prepararon por un método similar al método mencionado anteriormente de los clones que mostraron el valor S/B más alto (radioactividad de unión total/radioactividad de unión no específica) en la medición de la unión usando las fracciones de membrana.

(iii) Evaluación del compuesto de ejemplo

40 La fracción de membrana (20 µg/pocillo), el compuesto y [<sup>3</sup>H] prazosina (2,5 nM, PerkinElmer Lifescience) se diluyeron con un buffer de ensayo de unión, se añadieron a una microplaca de 96 pocillos y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hr. Para la medición de la unión no específica, se añadió adicionalmente fentolamina (Sigma), que es un ligando frío a razón de 10 µM. Luego, la mezcla de reacción se filtró y transfirió a Unifilter GF/C (PerkinElmer Lifescience) mediante el uso de un recolector de células (PerkinElmer Lifescience). El filtro se lavó 3 veces con buffer Tris 5 mM enfriado con hielo (pH 7,5). Después de secar el filtro, se añadió

Microscinti 0 (PerkinElmer Lifescience) al filtro y se midió la radioactividad por TopCount (PerkinElmer Lifescience).

La concentración del compuesto necesaria para disminuir la cantidad de unión de [<sup>3</sup>H]-prazosina a la fracción de membrana a 50% (CI<sub>50</sub>) se calculó por GlaphPad Prisma Ver3.2 (GlaphPad Software).

50 Los resultados medidos por el método mencionado anteriormente (tasa inhibitoria del receptor de la adrenalina  $\alpha_{1D}$  a 1 µM) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Compuesto de ensayo (Ejemplo N.º)	Tasa inhibitoria de la unión (%)
1	100,0
8	93,5
12	87,5
14	92,0
15	72,8
17	100,0
18	93,5
24	98,4
28	91,2
35	89,0

## Ejemplo de formulación 1

- 5 (1) compuesto del Ejemplo 1 10 mg  
 (2) lactosa 60 mg  
 (3) almidón de maíz 35 mg  
 (4) hidroxipropilmetilcelulosa 3 mg  
 (5) estearato de magnesio 2 mg

10 Una mezcla del compuesto (10 mg) obtenido en el Ejemplo 1, lactosa (60 mg) y almidón de maíz (35 mg) se granula usando una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa 10% en peso (0,03 ml, 3 mg como hidroxipropilmetilcelulosa), se secó a 40 °C y pasado a través de un tamiz. Los gránulos obtenidos se mezclan con estearato de magnesio (2 mg), y la mezcla se comprime. El núcleo del comprimido obtenido se recubrió con una cubierta de azúcar de una suspensión de sacarosa, dióxido de titanio, talco y goma arábica en agua. El comprimido recubierto se encera con cera de abejas para dar un comprimido recubierto.

## 15 Ejemplo de formulación 2

- (1) compuesto del Ejemplo 1 10 mg  
 (2) lactosa 70 mg  
 (3) almidón de maíz 50 mg  
 (4) almidón soluble 7 mg  
 20 (5) estearato de magnesio 3 mg

El compuesto (10 mg) obtenido en el Ejemplo 1 y estearato de magnesio (3 mg) se granulan con una solución acuosa de almidón soluble (0,07 ml, 7 mg de almidón soluble), se seca, y se mezcla con la lactosa (70 mg) y almidón de maíz (50 mg). La mezcla se comprime para dar un comprimido.

## Aplicabilidad industrial

- 25 El compuesto de la presente invención tiene una acción antagonista del receptor de adrenalina  $\alpha_{1D}$  selectivo superior, y es útil como un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad del tracto urinario inferior y similares.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

5 <120> DERIVADOS DE IMINOPIRIDINA Y SU USO

<130> 091376

<150> JP2008-113135

10 <151> 2008-04-23

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

15

<210> 1

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial

20

<220>

<223> Cebador para clonar gen receptor de adrenalina alfa1D humano

<400> 1

25

ccgacggccg ctagcgagat gactttccgc gatctcctga gcgtc 45

<210> 2

<211> 38

30

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador para clonar gen receptor de adrenalina alfa1D humano

35

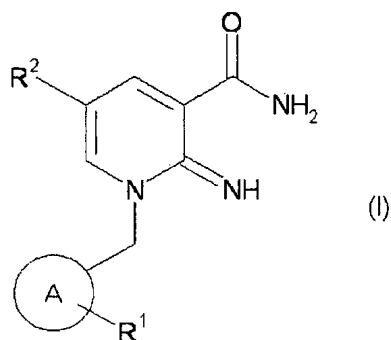
<400> 2

gctctgggta ccitaaatat cggctctccc taggttgc 38

40

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



5 en donde el anillo A- es un grupo de anillo aromático que tiene al menos un sustituyente  $R^1$  y que opcionalmente también tiene sustituyente(s),

$R^1$  es un grupo seleccionado de

(1) un grupo representado por la fórmula  $-S(O)_n^3$ , en donde 3 es un átomo de hidrógeno, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s) y n es un número entero de 0 a 2,

10 (2) un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(3) un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(4) un grupo amino sustituido con carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

(5) un grupo alcoxycarbonilo y

(6) un grupo alquilo sustituido con hidroxilo y

15  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidrocarbonado que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo acilo, un grupo heterocíclico que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo hidroxilo que opcionalmente tiene un sustituyente o un grupo mercapto que opcionalmente tiene un sustituyente,

siempre que se excluyan

20 5-cloro-1-{4-[(dimetilamino)sulfonyl]bencil}-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-1-[3-(1-hidroxilo-1-etil)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

3-{[3-(aminocarbonyl)-5-cloro-2-iminopiridin-1(2H)-il]metil}benzoato de metilo,

1-[3-(aminocarbonyl)benzil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-1-[4-cloro-2-(metilsulfonyl)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

25 5-cloro-2-imino-1-[4-(metilsulfonyl)benzil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-2-imino-1-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)benzil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-1-[2-cloro-4-(metilsulfonyl)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-1-[3-cloro-5-[(metilamino)carbonyl]benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

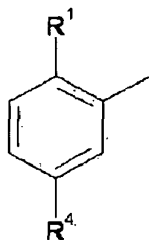
5-cloro-1-[2-cloro-5-(metilsulfonyl)benzil]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

30 1-[3-(aminocarbonyl)-5-clorobenzil]-5-cloro-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida,

5-cloro-2-imino-1-[3-(metilsulfonyl)benzil]-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida y 5-cloro-2-imino-1-(3-morfolin-4-ilbenzil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

o una de sus sales.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A- es un grupo representado por



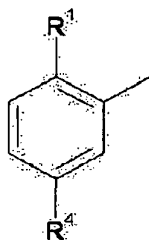
en donde

R<sup>1</sup> es como se definió en la reivindicación 1 y

5 R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s).

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el anillo A- es un grupo representado por



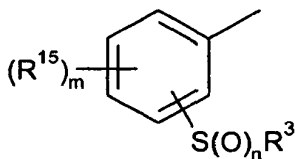
en donde

10 R<sup>1</sup> es como se definió en la reivindicación 1 y

R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A- es un grupo representado por



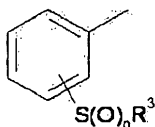
15 en donde

R<sup>15</sup> es (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno o (3) un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

m es un número entero de 0 a 2 y

otros símbolos son como se definen en la reivindicación 1.

20 5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el anillo A- es un grupo representado por



en donde

cada símbolo es como se definió en la reivindicación 1.

6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

el anillo A- es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, donde cada uno tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y opcionalmente también tiene sustituyente(s);

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

5 (1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>, en donde

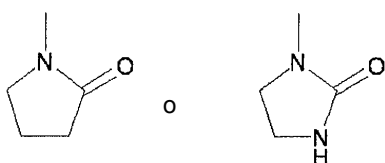
R<sup>3</sup> es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o

(3) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub> y n es un número entero de 1 ó 2,

10 (2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

(5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

15 (6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y el anillo A- opcionalmente tiene, además de R<sup>1</sup>, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

(2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

20 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo.

7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A- es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros, en donde cada uno tiene al menos un sustituyente R<sup>1</sup> y opcionalmente también tiene sustituyente(s);

R<sup>1</sup> es un grupo seleccionado de

25 (1) un grupo representado por la fórmula -S(O)<sub>n</sub>R<sup>3</sup>,

en donde

R<sup>3</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>,

30 (3) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o

(4) un grupo amino opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(a) alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 alcoxi C<sub>1-6</sub>,

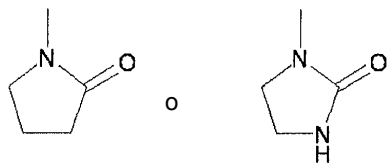
(b) cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y

(c) arilo C<sub>6-14</sub> y

35 n es un número entero de 1 ó 2,



(2)



(3) un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) un grupo carbamoilamino o un grupo mono-o di-alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilamino,

5 (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y

(6) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>; y

el anillo A- también tiene opcionalmente, además de R<sup>1</sup>, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno,

10 (2) alcoxi C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) alquilo C<sub>1-6</sub> que opcionalmente tiene 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno e hidroxilo.

8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

15 9. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

10. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-[5-fluoro-2-(metilsulfonyl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

11. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)-5-fluorobenzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

20 12. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-(5-cloro-2-sulfamoylbenzyl)-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

13. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 5-cloro-1-[5-cloro-2-(2-oxopiperidin-1-yl)benzyl]-2-imino-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida o una de sus sales.

14. Un agente farmacéutico que comprende el compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1.

25 15. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, para usar como un antagonista del adrenoceptor  $\alpha_{1D}$ .

16. El agente farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, para usar como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior.

17. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior en un mamífero.

30 18. Uso del compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto urinario inferior.