

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 398**

51 Int. Cl.:

C07C 269/04 (2006.01)
C07C 247/14 (2006.01)
C07C 271/24 (2006.01)
C07C 303/28 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
C07D 303/38 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2006 E 06810224 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 1925611**

54 Título: **Derivado de diamina ópticamente activo y proceso para producir el mismo**

30 Prioridad:

16.09.2005 JP 2005269642

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

10.05.2016

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, NIHONBASHI-HONCHO CHUO-KU
TOKYO 103-0023, JP**

72 Inventor/es:

**SATO, KOJI;
KAWANAMI, KOTARO y
YAGI, TSUTOMU**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 569 398 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

Derivado de diamina ópticamente activo y proceso para producir el mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para producir intermedios de un compuesto que presenta una acción inhibidora del factor de coagulación sanguínea Xa activado y que es un agente preventivo útil y un agente terapéutico para enfermedades trombóticas.

10

Antecedentes de la técnica

Como se desvela, por ejemplo, en el Documento de Patente 1, el Compuesto (VI-I) que se menciona en el presente documento a continuación es un intermedio importante en la producción de un compuesto que muestra una acción inhibidora del factor de coagulación sanguínea X activado y que es un agente preventivo útil y un agente terapéutico para enfermedades trombóticas. En el proceso para producir el Compuesto (VI-I) como se desvela en el mismo, se usa azida de sodio altamente tóxica en una etapa de producción del Compuesto (II) a partir del Compuesto (I) y la azida formada debe someterse a hidrogenólisis. Por tanto, este proceso es desventajoso en la producción a escala industrial. Puesto que el proceso emplea diclorometano como disolvente en la producción del Compuesto (IV), no se considera un proceso de producción ecológico desde el punto de vista de la química denominada verde. Además, el proceso requiere una instalación de producción que posibilite un proceso a temperatura ultra baja (-30 a -78 °C) y que es industrialmente desventajoso. Además, el rendimiento de la producción del Compuesto (V) es considerablemente bajo (aproximadamente del 30 al 40 %) en este proceso y el rendimiento debe potenciarse desde el punto de vista industrial. Para producir el Compuesto (VI-I), debe realizarse la hidrogenólisis en condiciones de hidrógeno presurizado, lo que requiere un aparato de presión que pueda cerrarse tal como un autoclave.

25

Documento de Patente 1: Publicación de Patente Internacional WO01/74774, folleto.

Los procesos para la preparación de derivados de amino hidroxí ciclohexano que llevan un resto carboxilato por medio de la apertura del epóxido correspondiente con un ion azida, la reducción y la sustitución también se conocen a partir de los documentos EP1415992, EP1405852, US2005119486, WO2004058715 y EP1270557.

30

Divulgación de la invención**Problemas que se resuelven por la invención**

35

Un objeto de la presente invención es resolver los problemas implicados en el proceso que se desvela en la Publicación de Patente Internacional WO01/74774, proporcionando de este modo un proceso industrial para producir el Compuesto (VI-I).

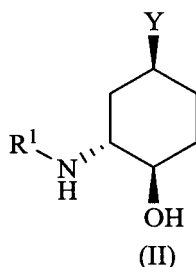
40 **Medios para resolver los problemas**

Los presentes inventores han realizado extensos estudios y han descubierto que el tratamiento del Compuesto (I) con amoníaco acuoso o una sustancia similar en un disolvente da como resultado el ataque nucleófilo regio-específico de la amina, y que el Compuesto (II) se produce a través de la protección de la amina con dicarbonato de dialquilo. Los inventores también han descubierto que el tratamiento del Compuesto (II) con el compuesto (III) en un disolvente en presencia de una base produce efectivamente el Compuesto (IV), consiguiendo satisfactoriamente un proceso de producción ecológico desde el punto de vista de la química verde. Los inventores han descubierto, además, que el Compuesto (V) puede producirse con un alto rendimiento y una alta selectividad mediante el tratamiento con una azida en un disolvente. Los inventores han descubierto además que la reducción del compuesto (V) transcurre a través de la hidrogenólisis en condiciones de presión normales en presencia de una fuente de hidrógeno y un catalizador metálico, por lo que el compuesto (VI-I) puede producirse eficazmente de una manera sencilla por medio de un reactor convencional.

50

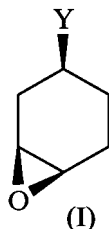
En consecuencia, la presente invención proporciona un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (II):

55



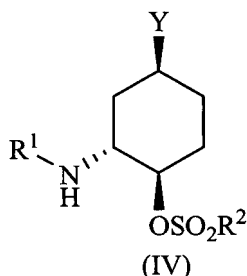
(donde Y representa un grupo dimetilcarbamoilo y R¹ representa un grupo alcóxicarbonilo C2-C7), que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (I):

5



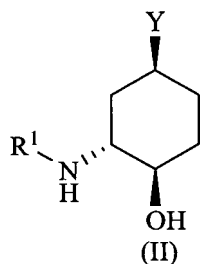
(donde Y tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente) en un disolvente con amoníaco acuoso o una solución de amoníaco en alcohol C1-C4 y, posteriormente, con un dicarbonato de di(alquilo C1-C6).

10 La presente invención puede comprender además, un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (IV):



15 (donde Y y R¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y R² representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6 o un grupo fenilo que puede tener un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano), que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por fórmula (II):

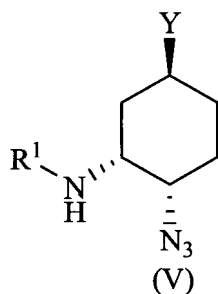
20



(donde Y y R¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) con un compuesto R²SO₂X (III) (en el que R² tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente y X representa un átomo de halógeno) en un disolvente en presencia de una base.

25

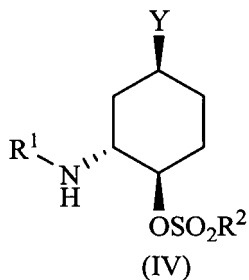
La presente invención puede comprender además un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (V):



30

(donde Y y R¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), que comprende tratar un

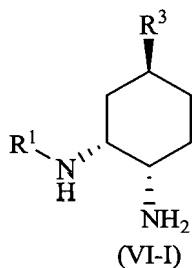
compuesto representado por la fórmula (IV):



- 5 (donde Y, R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) con una azida en un disolvente en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

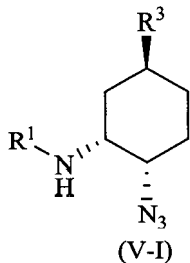
La presente invención puede comprender además un proceso para producir una sal de ácido de un compuesto representado por la fórmula (VI-I):

10



(donde R¹ tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente y R³ representa un grupo dimetilcarbamóilo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (VI):

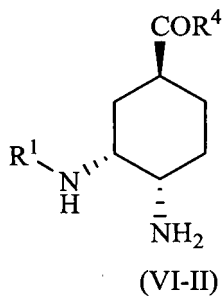
15



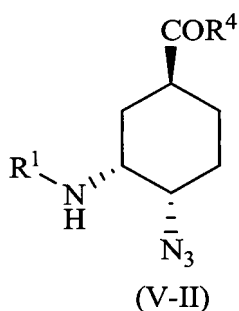
(donde R¹ y R³ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) a hidrogenólisis en un disolvente en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.

20

También se describe un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-II):



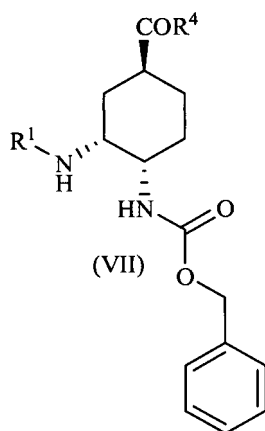
- 25 (donde R⁴ representa un grupo alcoxi C1-C8, un grupo ariloxi C6-C14, un grupo alquenoiloxi C2-C8 o un grupo aralquiloxi C7-C26, y R¹ tiene el mismo significado como se ha definido anteriormente) o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (V-II):



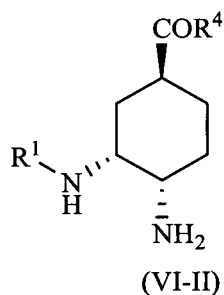
(donde R^1 y R^4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) a hidrogenólisis en un disolvente en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.

5

Se describe además un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (VII):

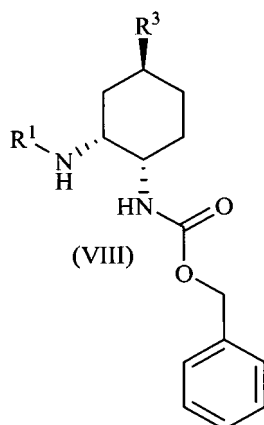


10 (donde R^1 y R^4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (VI-II):



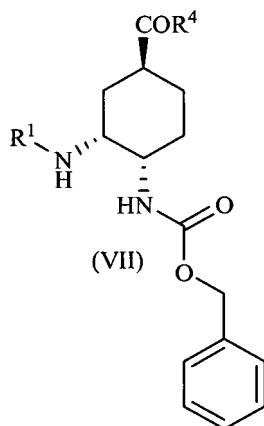
15 (donde R^1 y R^4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) o una sal del mismo con un haluro de benciloxycarbonilo en un disolvente en presencia de una base.

Se describe además un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (VII):

5

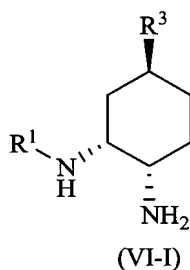


(donde R^1 y R^4 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) con una base y, posteriormente, (1) condensar el producto resultante con una di(alquil C1-C6)amina; (2) condensar el producto resultante con hidrazina para formar una carbohidrazida, transformar la carbohidrazida en un equivalente de acilo correspondiente mediante el uso de un agente acilante en presencia o ausencia de un ácido y tratar el equivalente de acilo en presencia o ausencia de un agente deshidratante; o (3) condensar el producto resultante con amoníaco para formar una carbamida, tratar la carbamida con un agente deshidratante para formar un derivado de nitrilo, tratar el derivado de nitrilo con hidroxilamina para formar una amidoxima y tratar la amidoxima con un agente acilante en presencia o ausencia de un agente deshidratante o un ácido.

10

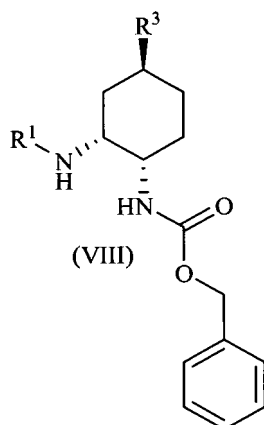
15

Se describe además un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (VI-I):



20

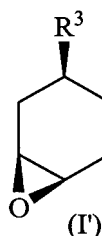
(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) o una sal del mismo, que comprende someter un compuesto representado por la fórmula (VIII):



(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) a hidrogenólisis en un disolvente en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.

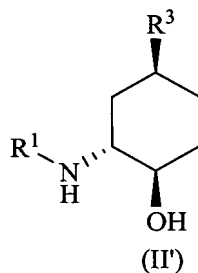
5

También se describe un compuesto representado por la fórmula (I'):



10 (donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

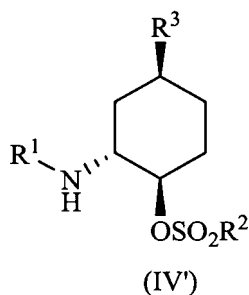
También se describe un compuesto representado por la fórmula (II'):



15

(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

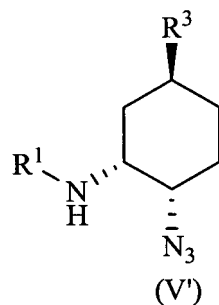
Se describe además un compuesto representado por la fórmula (IV'):



20

(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

Se describe además un compuesto representado por la fórmula (V'):



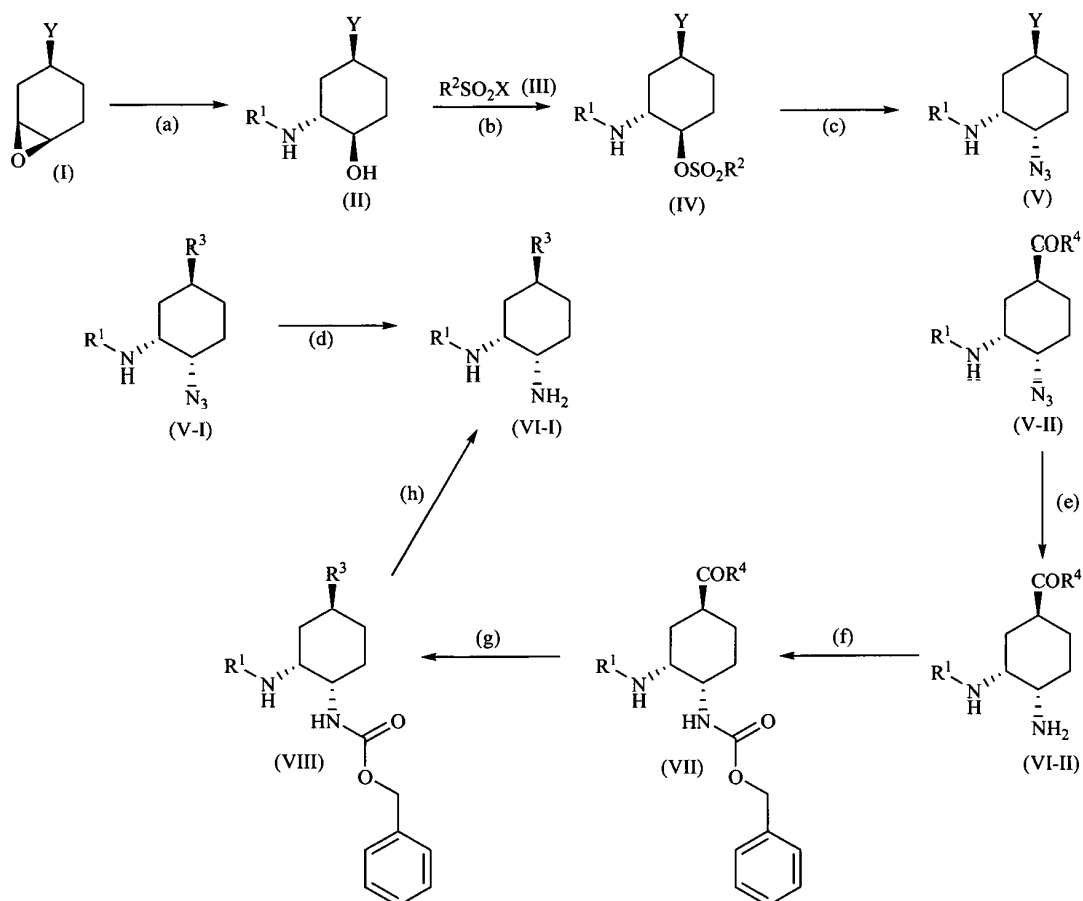
(donde R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente).

Efectos de la invención

El empleo de la presente invención, {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-carbamato de t-butilo pueden producirse con un alto rendimiento y una alta selectividad. El proceso de producción de la presente invención realiza la reducción de la cantidad de un reactivo tóxico, en comparación con el proceso desvelado en la Publicación de Patente Internacional W00V74774 y no emplea un disolvente a base de halógeno. De este modo, el proceso de la invención potencia el rendimiento de la producción y es aplicable industrialmente. Por tanto, el proceso de la presente invención posibilita un proceso industrialmente útil para producir {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-carbamato de t-butilo, que es un material de partida para un compuesto que muestra una acción inhibitoria del factor de coagulación sanguínea X activado y que es un agente preventivo útil y un agente terapéutico para enfermedades trombóticas.

Mejores modos de realizar la invención

Las etapas que se incluyen en el proceso de producción que se describe en el presente documento se muestran en el siguiente esquema (las etapas (e) a (h) no son parte de la invención). Estas etapas se describirán en detalle en lo sucesivo en el presente documento.



En el esquema anterior, Y representa -COR (en el que R representa un grupo dimetilamino); R¹ representa un grupo alcoxycarbonilo C2-C7; R² representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6 o un grupo fenilo que tiene opcionalmente, como un sustituyente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano; R³ representa un grupo dimetilcarbamoilo; R⁴ representa un grupo alcoxi C1-C8, un grupo ariloxi C6-C14, un grupo alquenoiloxi C2-C8 o un grupo aralquiloiloxi C7-C26; y X representa un átomo de halógeno.

Se describirán a continuación los sustituyentes mencionados en las etapas de reacción.

10 Y representa -COR y R es un grupo dimetilamino.

R¹ es un grupo alcoxycarbonilo C2-C7 lineal, ramificado o cíclico tal como grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o un grupo terc-butoxycarbonilo. En la presente invención, R¹ es preferentemente un grupo alcoxycarbonilo C2-C5, prefiriéndose en particular el terc-butoxi carbonilo.

15 R² es un grupo alquilo C1-C6 lineal, ramificado o cíclico como se ha mencionado en relación a R, un grupo halogenoalquilo C1-C6 (por ejemplo, clorometilo o trifluoroetilo) en el que un grupo alquilo C1-C6 está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo); o un grupo fenilo que puede tener un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano. En la presente invención, R² es preferentemente un grupo alquilo C1-C6, prefiriéndose en particular el metilo.

R³ es un grupo dimetilcarbamoilo.

25 R⁴ es un grupo alcoxi C1-C8, un grupo ariloxi C6-C14, un grupo alquenoiloxi C2-C8 o un grupo aralquiloiloxi C7-C26, que son los mismos que los mencionados en relación a R. En la presente invención, R⁴ es preferentemente un grupo alcoxi C1-C8, más preferentemente un grupo alcoxi C1-C6, prefiriéndose en particular el etoxi.

30 X es un átomo de halógeno. En la presente invención, X es preferentemente un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, prefiriéndose en particular el cloro.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán en detalle las etapas que se incluyen en el proceso de producción.

35 <Etapa (a)>

En la Etapa (a), se produce el Compuesto (II). El compuesto (II) puede producirse a través del tratamiento del Compuesto (I) en un disolvente con amoníaco acuoso o una solución de amoníaco en alcohol C1-C4 y, posteriormente, con un dicarbonato de di(alquilo C1-C6).

40 Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

55 Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de alcohol C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol, prefiriéndose en particular el etanol.

Entre el amoníaco acuoso y una solución de amoníaco en alcohol C1-C4 empleados en el tratamiento, la solución de amoníaco en alcohol C1-C4 pueden prepararse a través de la inducción del amoníaco en alcohol C1-C4. Como alternativa, también puede emplearse un producto comercial de la misma.

60 La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente a 75 °C de ebullición. El tiempo de reacción es generalmente de 12 a 96 horas, preferentemente de 24 a 72 horas.

65 Los ejemplos del dicarbonato de di(alquilo C1-C6) empleado en la Etapa (a) incluyen dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de dietilo, dicarbonato de diisopropilo y dicarbonato de di-terc-butilo, prefiriéndose en particular el

dicarbonato de di-terc-butilo. En general, el dicarbonato de di(alquilo C1-C6) se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 5 moles, en particular preferentemente de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (I).

<Etapa (b)>

5 En la Etapa (b), se produce el Compuesto (IV). El compuesto (IV) puede producirse a través de la reacción del Compuesto (II) con el Compuesto (III) en un disolvente en presencia de una base.

10 Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los
15 ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, 4-metil-2-pentanona (MIBK), ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo
20 y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes hidrocarbonados, la 4-metil-2-pentanona (MIBK) y los ésteres de acetato de (alquilo C1-C4), prefiriéndose en particular la 4-metil-2-pentanona (MIBK) y el acetato de etilo.

25 La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 °C a 30 °C. En general, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 5 horas, preferentemente de 1 hora a 3 horas.

30 La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos de la base que puede emplearse en la etapa (b) incluyen los hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y alcóxidos de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sodio, potasio, litio, magnesio o calcio); hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio; reactivos de alquil-litio tales como n-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; y compuestos heterocíclicos tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetilanilina y N-metilmorfolina. Para
35 promover la reacción, la reacción puede realizarse en presencia de, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario tal como bromuro de tetrabutilamonio o cloruro de benciltriethylamonio; un yoduro de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio; o éter corona.

40 En la presente invención, entre estas bases, se prefieren las aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, prefiriéndose en particular la trietilamina.

En general, la base se utiliza en una cantidad de 0,1 a 15 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (II).

45 El compuesto (III) es preferentemente cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo, prefiriéndose en particular el cloruro de metanosulfonilo.

En general, el Compuesto (III) se utiliza en una cantidad de 1 a 15 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (II).

50 <Etapa (c)>

En la etapa (c), se produce el Compuesto (V). El Compuesto (V) puede producirse a través de la reacción del Compuesto (IV) con una azida en un disolvente en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

55 Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los
60 ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes
65

pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de amida tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP) y dimetilacetamida (DMAc); los disolventes de urea cíclica tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU); el dimetilsulfóxido; y el acetato de etilo, prefiriéndose en particular los disolventes de amida tales como N-metil-2-pirrolidona (NMP) y dimetilacetamida (DMAc).

La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 50 °C a 90 °C. Generalmente, el tiempo de reacción es de 24 horas a 96 horas, preferentemente de 60 a 75 horas.

Los ejemplos del catalizador de transferencia de fases incluyen las sales de amonio cuaternario tales como cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, sulfato de tetrabutilamonio y cloruro de trioctilmetilamonio; las sales de fosfonio cuaternario tales como cloruro de tetrabutilfosfonio; los compuestos de piridinio tales como cloruro de dodecilpiridinio; y éter corona. De éstos, se prefieren el cloruro de trioctilmetilamonio, el cloruro de tetrabutilamonio, el cloruro de tetrahexilamonio, el cloruro de tetrametilamonio, el cloruro de tetraetilamonio y el cloruro de dodecilpiridinio, prefiriéndose en particular el cloruro de tetrabutilamonio y el cloruro de dodecilpiridinio. En general, el catalizador se utiliza en una cantidad de 0,05 a 3 moles, preferentemente de 0,1 a 0,5 mol, con respecto a 1 mol del Compuesto (IV).

Los ejemplos de la azida incluyen las azidas de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio); las azidas de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio) y las azidas de amonio cuaternario (por ejemplo, tetrabutilamonio). De estas, se prefieren las azidas de metales alcalinos y las azidas de amonio cuaternario, prefiriéndose en particular la azida de sodio. En general, la azida se utiliza en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de 1 a 3 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (IV).

<Etapa (d)>

En la etapa (d), se produce el Compuesto (VI-I). El Compuesto (VI-I) puede producirse sometiendo el Compuesto (VI) a hidrogenólisis en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.

Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen los alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol, prefiriéndose en particular el metanol y el etanol.

La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente a 70 °C.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno empleados en la Etapa (d) de producción incluyen hidrazina, hidrato de hidrazina, ácido fórmico, sales de formiato tales como formiato de sodio y formiato de amonio, ciclohexeno y tetrahidronaftaleno. De éstos, se prefieren el ácido fórmico y las sales de formiato, prefiriéndose en particular el formiato de amonio. El formiato de amonio puede usarse en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 moles con respecto a 1 mol del Compuesto (VI).

El catalizador que puede emplearse en la Etapa (d) puede ser un catalizador metálico que en general se emplea en dicha hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen paladio-carbono, níquel Raney y cobalto Raney, prefiriéndose el paladio-carbono.

El Compuesto (VI-I) puede formar una sal con un ácido. El ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido benzoico y ácido málico; y ácidos sulfónicos tales como ácido tosílico. De éstos, se prefieren el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido oxálico y el ácido tosílico, prefiriéndose en particular el ácido oxálico.

Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO),

sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C6) y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren el acetonitrilo y el acetato de etilo, prefiriéndose el particular el acetonitrilo.

La temperatura de formación de la sal, que varía de acuerdo con el tipo del disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 ° a 50 °C.

El ácido puede usarse en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles con respecto a 1 mol del Compuesto (VI-I).

<Etapa (e)> (no es parte de la invención)

En la Etapa (e), se produce el Compuesto (VI-II). El Compuesto (VI-II) puede producirse sometiendo el Compuesto (V-II) a hidrogenólisis en un disolvente en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno.

Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol, prefiriéndose en particular el etanol.

La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente a 70 °C.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno empleadas en la Etapa (e) de producción incluyen hidrazina, hidrato de hidrazina, ácido fórmico, sales de formiato tales como formiato de sodio y formiato de amonio, ciclohexeno y tetrahidronaftaleno. De éstos, se prefieren el ácido fórmico y las sales de formiato, prefiriéndose en particular el formiato de amonio. El formiato de amonio puede usarse en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 moles con respecto a 1 mol del Compuesto (VI).

El catalizador que puede emplearse en la Etapa (e) puede ser un catalizador metálico que en general se emplea en dicha hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen paladio-carbono, níquel Raney y cobalto Raney, prefiriéndose el paladio-carbono.

El Compuesto (VI-II) puede formar una sal con un ácido. El ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido benzoico y ácido málico; y ácidos sulfónicos tales como ácido tosílico. De éstos, se prefieren el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido oxálico y el ácido tosílico, prefiriéndose en particular el ácido oxálico.

Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren el acetonitrilo y el acetato de etilo, prefiriéndose el particular el acetato de etilo.

La temperatura de formación de la sal, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 ° a 50 °C.

El ácido puede usarse en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles con respecto a 1 mol del Compuesto (VI-II).

<Etapa (f)> (no es parte de la invención)

En la Etapa (f), se produce el Compuesto (VII). El Compuesto (VII) puede producirse tratando el Compuesto (VI-II) o una sal del mismo con un haluro de benciloxycarbonilo en un disolvente en presencia de una base.

Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de alcohol C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA) y n-butanol; tetrahidrofurano; y acetato de etilo, prefiriéndose en particular el tetrahidrofurano y el acetato de etilo.

La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo del disolvente empleado, es -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 3 horas.

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos de la base que puede emplearse en la etapa (f) incluyen los hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y alcóxidos de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sodio, potasio, litio, magnesio o calcio); hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio; reactivos de alquil-litio tales como n-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; y compuestos heterocíclicos tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetilanilina y N-metilmorfolina.

Entre estas bases, se prefieren los hidrogenocarbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio), los carbonatos de metal alcalino o de metal alcalinotérreos (por ejemplo, carbonato de potasio) y los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de potasio). Estas bases pueden usarse en forma de solución acuosa.

En general, la base se utiliza en una cantidad de 1 a 30 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VI-II) o una sal del mismo.

El haluro de benciloxycarbonilo es preferentemente cloruro de benciloxycarbonilo. En general, el haluro de benciloxycarbonilo se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 10 moles, en particular preferentemente de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VI II) o una sal del mismo.

<Etapa (g)> (no es parte de la invención)

En la Etapa (g), se produce el Compuesto (VIII). El Compuesto (VIII) puede producirse tratando el Compuesto (VII) con una base en un disolvente y, posteriormente, (1) condensando el producto resultante con una di(alquil C1-C6)amina; (2) condensando el producto resultante con hidrazina para formar una carbohidrazida, transformando la carbohidrazida en un equivalente de acilo corresponden mediante el uso de un agente acilante en presencia o ausencia de un ácido y tratando el equivalente de acilo en presencia o ausencia de un agente deshidratante; o (3) condensando el producto resultante con amoníaco para formar una carbamida, tratando la carbamida con un agente deshidratante para formar un derivado de nitrilo, tratando el derivado con hidroxilamina para formar una amidoxima y tratando la amidoxima con un agente acilante en presencia o ausencia de un agente deshidratante o un ácido.

Puede emplearse una diversidad de disolventes en la condensación con dimetilamina, hidrazina o amoníaco. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales

como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahydrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de alcohol C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol; los disolventes de amida tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y el acetonitrilo, prefiriéndose en particular el isopropanol y la dimetilacetamida.

En la transformación de la carbohidrazida en el equivalente de acilo, puede emplearse una diversidad de disolventes. Los ejemplos de los disolventes incluyen disolventes hidrocarbonados, disolventes alcohólicos, disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de urea cíclica y disolventes halohidrocarbonados como se han descrito anteriormente. Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies. Puede no usarse ningún disolvente.

Entre estos disolventes, se prefiere en particular la dimetilformamida (DMF). También se prefiere en particular no usar ningún disolvente.

En la transformación del equivalente de acilo en oxadiazol, la transformación de la carbamida en el nitrilo o la transformación de la amidoxima en oxadiazol, puede emplearse una diversidad de disolventes. Los ejemplos de los disolventes incluyen disolventes hidrocarbonados, disolventes alcohólicos, disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de urea cíclica y disolventes halohidrocarbonados como se han descrito anteriormente. Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies. Puede no usarse ningún disolvente.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes hidrocarbonados tales como benceno, tolueno y xileno; y los disolventes de amida tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). También se prefiere no usar ningún disolvente. Se prefieren en particular el tolueno, el xileno y la dimetilformamida (DMF) y no usar ningún disolvente.

En la transformación del nitrilo en la amidoxima, puede emplearse una diversidad de disolventes. Los ejemplos de los disolventes incluyen disolventes hidrocarbonados, disolventes alcohólicos, disolventes de éter, disolventes de amida, disolventes de urea cíclica y disolventes halohidrocarbonados como se han descrito anteriormente. Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes alcohólicos C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol, prefiriéndose en particular el metanol y el etanol.

En la condensación con dimetilamina, hidrazina o amoníaco acuoso, o la transformación de la carbamida en el nitrilo o del nitrilo en la amidoxima, la temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo del disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 0 °C a la temperatura ambiente. En la transformación de la carbohidrazida en el equivalente de acilo, del equivalente de acilo en oxadiazol, o de la amidoxima en oxadiazol, la temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 100 °C al punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es de 15 minutos a 48 horas, preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos de la base que puede emplearse en la Etapa (g) incluyen los hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y alcóxidos de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (por ejemplo, sodio, potasio, litio, magnesio o calcio); hidruros metálicos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio; reactivos de alquil-litio tales como n-butil-litio, metil-litio y diisopropilamida de litio; aminas terciarias tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; y compuestos heterocíclicos tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetilanilina y N-metilmorfolina.

Entre estas bases, se prefieren los hidruros metálicos tales como el hidruro de litio. Estas bases pueden usarse en forma de solución acuosa. En general, la base se usa en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VII).

Los ejemplos del agente de condensación incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida, cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivalilo, cloruro de isovalerilo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, la 1-ciclohexil-3-morfolinoetilcarbodiimida, 1-ciclohexil-3-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y cloroformiato de isobutilo. De éstos, se prefieren la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, la 1-ciclohexil-3-morfolinoetilcarbodiimida y la 1-ciclohexil-3-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, prefiriéndose en particular la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

En las reacciones de condensación, se prefiere el uso de un aditivo con el agente de condensación para promover la reacción y potenciar el rendimiento de la producción. Los ejemplos del aditivo incluyen p-nitrofenol, hidroxisuccinimida, hidroxiftalimida, 1-hidroxibenzotriazol, 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida y el acetato de 2-hidroxiimino-2-cianoetilo. De éstos, se prefieren la hidroxisuccinimida y el 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol, prefiriéndose en particular el 1-hidroxibenzotriazol. En general, el aditivo o aditivos se usan en una cantidad de 1 a 3 moles, preferentemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VII). El aditivo puede estar en forma de hidrato.

Cuando se emplea clorhidrato de dimetilamina, se usa preferentemente un aditivo básico con el fin de retirar el cloruro de hidrógeno formado para promover la reacción. El aditivo básico puede usarse en combinación con el aditivo anteriormente mencionado. Los ejemplos del aditivo básico incluyen trietilamina, diisopropiletamina y N-metilmorfolina. De éstos, se prefiere en particular la trietilamina.

El ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos del ácido que puede usarse incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido benzoico y ácido málico; ácidos sulfónicos tales como ácido tosílico; y ácidos de Lewis tales como haluros de un metal seleccionado entre magnesio, aluminio, silano, boro, escandio, titanio(IV), cromo(II, III o IV), manganeso, hierro(II o III), cobalto, níquel, cobre(I o II), cinc, galio, germanio, itrio, circonio, plata, cadmio, indio, estaño(II o IV), antimonio(III o IV), hafnio, plomo, bismuto, lantano, cerio y iterbio, y ésteres de trifluorometanosulfonato (triflato) de los mismos. De éstos, se prefieren el ácido acético, el ácido tosílico, el cloruro de cinc, el cloruro de magnesio, el cloruro de aluminio y el trifluoruro de boro, prefiriéndose en particular el ácido tosílico y el trifluoruro de boro. Estos ácidos pueden estar en forma de hidrato y pueden formar un complejo con el disolvente.

Los ejemplos del agente acilante incluyen ortoformiato de metilo, ortoformiato de etilo, ortoacetato de metilo, ortoacetato de etilo, ácido fórmico, dimetilformamida, dimetilacetal de dimetilformamida, dietilacetal de dimetilformamida, formiato de acetilo y anhídrido acético. De éstos, se prefieren en particular el ortoformiato de metilo, el ortoformiato de etilo, el ácido fórmico y la dimetilformamida. En general, el agente acilante se usa en una cantidad de 1 a 100 mol, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 10 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VII).

Los ejemplos del agente deshidratante incluyen pentóxido de difósforo, oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo y anhídrido trifluoroacético. De éstos, se prefieren en particular el oxiclورو de fósforo y el cloruro de tionilo. En general, el agente deshidratante se usa en una cantidad de 1 a 10 moles, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 3 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VII).

Los ejemplos de la di(alquil C₁-C₆)amina empleada en la Etapa (g) incluyen dimetilamina y dietilamina. De éstas, se prefiere en particular la dimetilamina. En general, la di(alquil C₁-C₆)amina se usa preferentemente en una cantidad de 1 a 10 moles, en particular preferentemente de 1 a 2 moles, con respecto a 1 mol del Compuesto (VII).

<Etapa (h)> (no es parte de la invención)

En la Etapa (h), se produce el Compuesto (VI-I). El Compuesto (VI-I) puede producirse sometiendo el Compuesto (VIII) a hidrogenólisis en un disolvente en presencia de un catalizador metálico.

Puede emplearse una diversidad de disolventes. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C₁-C₄ tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butílico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C₁-C₄) tales como acetato de etilo y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren los disolventes de alcohol C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol, prefiriéndose en particular el isopropanol.

La temperatura de reacción, que varía de acuerdo con el tipo de disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de la temperatura ambiente a 70 °C.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno empleada en la etapa incluyen el gas hidrógeno, hidrazina, hidrato de hidrazina, ácido fórmico, sales de formiato tales como formiato de sodio y formiato de amonio, ciclohexeno y tetrahidronaftaleno. De éstos, se prefiere el gas hidrógeno. La presión de gas hidrógeno puede ser de 1 a 50 atm, prefiriéndose de 1 a 10 atm.

El catalizador que puede emplearse en la Etapa (h) puede ser un catalizador metálico que en general se emplea en dicha hidrogenólisis. Los ejemplos incluyen paladio-carbono, níquel Raney y cobalto Raney, prefiriéndose el paladio-carbono.

El Compuesto (VI-I) puede formar una sal con un ácido. El ácido puede ser un ácido orgánico o inorgánico. Los ejemplos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido benzoico y ácido málico; y ácidos sulfónicos tales como ácido tosílico. De éstos se prefieren el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido oxálico y el ácido tosílico, prefiriéndose en particular el ácido oxálico.

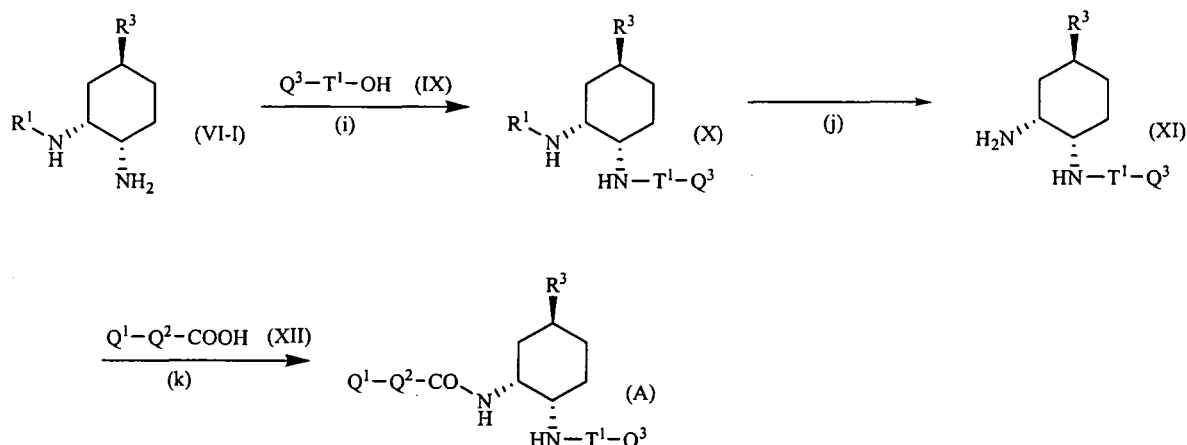
Puede emplearse una diversidad de disolventes en la formación de la sal con un ácido. Por ejemplo, puede emplearse disolvente hidrocarbonado, disolvente alcohólico, disolvente de éter, disolvente de amida, disolvente de urea cíclica y disolvente halohidrocarbonado. Los ejemplos del disolvente hidrocarbonado incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno y xileno. Los ejemplos del disolvente alcohólico incluyen alcoholes C1-C4 tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Los ejemplos del disolvente de éter incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), éter metil t-butilico (MTBE), tetrahidrofurano (THF), éter ciclopentil metílico, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Los ejemplos del disolvente de amida incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Los ejemplos del disolvente de urea cíclica incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU). Los ejemplos del disolvente halohidrocarbonado incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Aparte de estos disolventes, pueden usarse agua, dimetilsulfóxido (DMSO), sulfolano, acetonitrilo, ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) y acetona. Estos disolventes pueden usarse solos o en una combinación de dos o más especies.

Entre estos disolventes, se prefieren el acetonitrilo y el acetato de etilo, prefiriéndose en particular el acetonitrilo.

La temperatura de formación de la sal, que varía de acuerdo con el tipo del disolvente empleado, es de -78 °C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente de 10 ° a 50 °C.

El ácido puede usarse en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 moles con respecto a 1 mol del Compuesto (VI-I).

El Compuesto (A) como se desvela, por ejemplo, en el Documento de Patente 1, que muestra una acción inhibidora del factor de coagulación sanguínea X activado y que es un agente preventivo y terapéutico útil para las enfermedades trombóticas, puede producirse a partir del Compuesto (VI-I) de la presente invención como un producto intermedio, a través del siguiente proceso de acuerdo con un proceso como se describe, por ejemplo, en el documento WO2004/058715.



En el esquema anterior, Q^1 representa un grupo hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, o que puede estar sustituido, un grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que puede ser sustituido;

Q^2 representa un enlace sencillo, un grupo alquénico C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquénico C2-C6 lineal o ramificado, un grupo alquénico C2-C6 lineal o ramificado, un grupo hidrocarbonado cíclico divalente de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico divalente de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado que puede estar sustituido, un grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico divalente, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico divalente, saturado o insaturado, que puede estar sustituido;

Q^3 representa un grupo arilo que puede estar sustituido, un grupo arilalquénico que puede estar sustituido, un grupo arilalquénico que puede estar sustituido, un grupo heteroarilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilalquénico que puede estar sustituido, un grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado que puede estar sustituido;

T^1 representa un grupo carbonilo, un grupo sulfonilo, un grupo $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, un grupo $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, un grupo $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ - (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo $-C(=O)-A^1-N(R'')$ - (en el que A^1 representa un grupo alquénico C1-C5 que puede estar sustituido y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo $-C(=O)-NH-$, un grupo $-C(=S)-NH-$, un grupo $-C(=O)-NH-NH-$, un grupo $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ (en el que A^2 representa un enlace sencillo o un grupo alquénico C1-C5), un grupo $-C(=O)-A^3(=O)-NH-$ (en el que A^3 representa un grupo alquénico C1-C5), un grupo $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$, un grupo $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ (en el que R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alcanoilo, y R^b representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo $-C(=O)-N=N-$, un grupo $-C(=S)-N=N-$, un grupo $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (en el que R^c representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo y R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o grupo alcoxi), un grupo $-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ (en el que R^e y R^f representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo o un grupo alquil(tiocarbonilo) y R^g representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo $-C(=O)-NH-C(=O)-$, un grupo $-C(=S)-NH-C(=O)-$, un grupo $-C(=O)-NH-C(=S)-$, un grupo $-C(=S)-NHC(=S)-$, un grupo $-C(=O)-NH-SO_2-$, un grupo $-SO_2-NH-$, un grupo $-C(=NCN)-NH-C(=O)-$, un grupo $-C(=S)-C(=O)-$ o un grupo tiocarbonilo; y

R^1 y R^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Es decir, el compuesto intermedio (VI-I) se hace reaccionar con el Compuesto (IX) o una sal del mismo y el grupo protector del Compuesto (X) formado se retira. Posteriormente, se hace reaccionar el compuesto desprotegido con un ácido carboxílico (XII) o una sal del mismo en las mismas condiciones, para producir de ese modo el Compuesto (A).

Se describirán a continuación los sustituyentes implicados en las etapas de reacción anteriores.

En el grupo Q^3 , el grupo arilo puede incluir grupos arilo C6-C14, por ejemplo grupos fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo. El grupo arilalquénico significa un grupo formado por un grupo arilo C6-C14 y un grupo alquénico C2-C6 y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo estirilo. El grupo arilalquénico significa un grupo formado por un grupo arilo C6-C14 y un grupo alquénico C2-C6 y los ejemplos del mismo pueden incluir un grupo fenileténico.

El grupo heteroarilo significa un grupo aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y los ejemplos del mismo pueden incluir grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros, por ejemplo grupos piridilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo y tetrazolilo. El grupo heteroarilalquénico significa un grupo formado por el grupo heteroarilo anteriormente descrito y un grupo alquénico C2-C6 y los ejemplos del mismo pueden incluir grupos tienileténico y piridileténico.

El grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, significa un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado. El hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, representa un hidrocarburo condensado bicíclico o tricíclico formado mediante la condensación de 2 o 3 hidrocarburos cíclicos de 5 o de 6 miembros, saturados o insaturados, que son iguales o diferentes unos de otros. En este caso, los ejemplos de los hidrocarburos cíclicos de 5 o de 6 miembros, saturados o insaturados, pueden incluir el ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno y benceno. Los ejemplos específicos del grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, pueden incluir grupos indenilo, indanilo, tetrahidronaftilo y naftilo. Casualmente, la posición del grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, enlazado a T^1 no está limitado en particular.

El grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, significa un grupo monovalente derivado de un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado. El anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado representa el siguiente anillo heterocíclico 1), 2) o 3):

- 5 1) un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico formado mediante la condensación de 2 o 3 anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, que son iguales o diferentes unos de otros,
 2) un anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico formado mediante la condensación de un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, con 1 o 2 hidrocarburos cíclicos de 5 o 6 miembros, saturados o insaturados; o
 10 3) un anillo heterocíclico condensado tricíclico formado mediante la condensación de dos anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, con un anillo hidrocarbonado cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado.

- 15 La posición del grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, unido a T¹ no está en particular limitado.

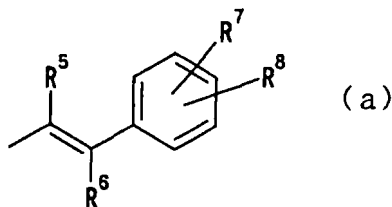
El anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, representa un anillo heterocíclico que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y los ejemplos específicos del mismo pueden incluir grupos furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, 20 pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, tiadiazina, oxadiazina, azepina, diazepina, triazepina, tiazepina y oxazepina. El hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, representa el mismo hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, como se muestra en la descripción del grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, pueden incluir benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, 25 indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, quinolilo, dihidroquinolilo, 4-oxodihidroquinolil(dihidroquinolin-4-ona), tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, 4H-4-oxobenzopirano, 3,4-dihidro-4H-4-oxobenzopirano, 4H-quinolizino, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, cinolinilo, tetrahidrocínolinilo, indolizino, 30 tetrahidroindolizino, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, tiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, tetrahidropirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirimidinilo, piridoquinazolinilo, dihidropiridoquinazolinilo, piridopirimidinilo, tetrahidropiridopirimidinilo, piranotiazolilo, dihidropiranotiazolilo, furopiridilo, tetrahidrofuropiridilo, 35 oxazolopiridilo, tetrahidroxazolopiridilo, oxazolopiridazinilo, tetrahidroxazolopiridazinilo, pirrolotiazolilo, dihidropirrolotiazolilo, pirrolooxazolilo, dihidropirrolooxazolilo, tienopirrolilo, tiazolopirimidinilo, 4-oxotetrahidrocínolinilo, 1,2,4-benzotiadiazinilo, 1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 1,2,4-benzoxadiazinilo, ciclopentapirano, tienofurano, furopirano, piridoxazinilo, pirazoloxazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridilo, tetrahidropiridilo, pirazinopiridazinilo, benzisquinolilo, furocinolilo, pirazolotiazolopiridazinilo, 40 tetrahidropirazolotiazolopiridazinilo, hexahidrotiazolopiridazinopiridazinilo, imidazotriazinilo, oxazolopiridilo, benzoxepinilo, benzazepinilo, tetrahidrobenzazepinilo, benzodiazepinilo, benzotriazepinilo, tienoazepinilo, tetrahidrotienoazepinilo, tienodiazepinilo, tienotriazepinilo, tiazoloazepinilo, tetrahidrotiazoloazepinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolopiridazinilo y 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo.

- 45 No se impone ninguna limitación particular en la forma de condensación del grupo heterocíclico condensado. Por ejemplo, el grupo naftiridinilo puede ser cualquiera de los grupos 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- y 2,7-naftiridinilo, el grupo tienopiridilo puede ser cualquiera de los grupos tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-b]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, tieno[3,4-b]piridilo y tieno[3,4-c]piridilo, el grupo tienopirrolilo puede ser cualquiera de los grupos tieno[2,3-b]pirrolilo y tieno[2,3-b]pirrolilo, el grupo tiazolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos tiazolo[4,5-b]piridilo, 50 tiazolo[4,5-c]piridilo, tiazolo[5,4-b]piridilo, tiazolo[5,4-b]piridilo, tiazolo[3,4-a]piridilo y tiazolo[3,2-a]piridilo, el grupo tiazolopiridazinilo puede ser cualquiera de los grupos tiazolo[4,5-c]piridazinilo, tiazolo[4,5-d]piridazinilo, tiazolo[5,4-c]piridazinilo y tiazolo[3,2-b]piridazinilo, el grupo pirrolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,4-b]piridilo y pirrolo[3,4-c]piridilo grupo, el grupo piridopirimidinilo puede ser cualquiera de los grupos pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, 55 pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[1,2-c]pirimidinilo y pirido[1,2-a]pirimidinilo, el grupo piranotiazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirano[2,3-d]tiazolilo, pirano[4,3-d]tiazolilo, pirano[3,4-d]tiazolilo y pirano[3,2-d]tiazolilo, el grupo furopiridilo puede ser cualquiera de los grupos furo[2,3-b]piridilo, furo[2,3-c]piridilo, furo[3,2-b]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, furo[3,4-b]piridilo y furo[3,4-c]piridilo, el grupo oxazolopiridilo puede ser cualquiera de los grupos oxazolo[4,5-b]piridilo, oxazolo[4,5-c]piridilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, 60 oxazolo[3,4-a]piridilo y oxazolo[3,2-a]piridilo, el grupo oxazolopiridazinilo puede ser cualquiera de los grupos oxazolo[4,5-c]piridazinilo, oxazolo[4,5-d]piridazinilo, oxazolo[5,4-c]piridazinilo y oxazolo[3,4-b]piridazinilo, el grupo pirrolotiazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,1-b]tiazolilo, pirrolo[1,2-c]tiazolilo, pirrolo[2,3-d]tiazolilo, pirrolo[3,2-d]tiazolilo y pirrolo[3,4-d]tiazolilo, el grupo pirrolooxazolilo puede ser cualquiera de los grupos pirrolo[2,1-b]oxazolilo, pirrolo[1,2-c]oxazolilo, pirrolo[2,3-d]oxazolilo, pirrolo[3,2-d]oxazolilo y pirrolo[3,4-d]oxazolilo, el grupo benzazepinilo puede ser cualquiera de los grupos 1H-1-benzazepinilo, 1H-2-benzazepinilo y 1H-3-benzazepinilo o puede ser un grupo benzazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 4,5-dihidro-1-oxo-1H-2-

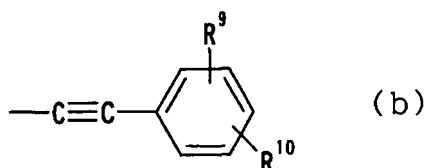
benzazepinilo, el grupo benzodiazepinilo puede ser cualquiera de los grupos 1H-1,3-benzodiazepinilo, 1H-1,4-benzodiazepinilo y 1H-1,5-benzodiazepinilo o puede ser un grupo benzodiazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 4,5-dihidro-4-oxo-1H-1,3-benzodiazepinilo, el grupo benzotriazepinilo puede ser cualquiera de los grupos 1H-1,3,4-benzotriazepinilo y 1H-1,3,5-benzotriazepinilo o puede ser un grupo benzotriazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 4,5-dihidro-5-oxo-1H-1,3,4-benzotriazepinilo y el grupo tienoazepinilo puede ser cualquiera de los grupos tieno[2,3-b]azepinilo, tieno[2,3-c]azepinilo, tieno[2,3-d]azepinilo, tieno[3,2-c]azepinilo y tieno[3,2-b]azepinilo o puede ser un grupo tienoazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 5,6,7,8-tetrahidro-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]azepinilo. Los grupos tienodiazepinilo y tienotriazepinilo también pueden ser cualesquier formas de condensación o pueden ser los del tipo derivado de dihidro-oxo. El grupo benzotiazepinilo puede ser cualquiera de los grupos 1H-1-benzotiazepinilo, 1H-2-benzotiazepinil y 1H-3-benzotiazepinilo o puede ser un grupo benzotiazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 4,5-dihidro-1-oxo-1H-2-benzotiazepinilo y el grupo benzoxazepinilo puede ser cualquiera de los grupos 1H-1-benzoxazepinilo, 1H-2-benzoxazepinilo y 1H-3-benzoxazepinilo o pueden ser un grupo benzoxazepinilo de tipo derivado de dihidro-oxo tal como el grupo 4,5-dihidro-1-oxo-1H-2-benzoxazepinilo. Pueden permitirse otras formas de condensación distintas de éstas.

Los grupos arilo, grupos heteroarilo, grupo arilalquenilo, grupos heteroarilalquenilo, grupos hidrocarbonados condensados bicíclico o tricíclicos, saturados o insaturados, y grupos heterocíclicos condensados bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados, descritos anteriormente pueden tener cada uno de 1 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir un grupo hidroxilo, átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, grupos halogenoalquilo C1-C6 sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, grupos aminoalquilo, un grupo nitro, grupos hidroxialquilo (por ejemplo, el grupo hidroximetilo, el grupo 2-hidroxietilo, etc.), grupos alcoxialquilo (por ejemplo, el grupo metoximetilo, el grupo 2-metoxietilo, etc.), un grupo carboxilo, grupos carboxialquilo (por ejemplo, el grupo carboximetilo, el grupo 2-carboxietilo, etc.), grupos alcóxicarbonilalquilo (por ejemplo, el grupo metóxicarbonilmetilo, el grupo etóxicarbonilmetilo, etc.), grupos acilo (por ejemplo, grupos alcanóilo, tales como el grupo formilo, el grupo acetilo y el grupo propionilo), un grupo amidino, un grupo hidroxiamidino (grupo amino(hidroxiimino)metilo), grupos alquilo C1-C6 lineales, ramificados o cíclicos (por ejemplo, el grupo metilo, el grupo etilo, etc.), grupos alcoxi C1-C6 lineales, ramificados o cíclicos (por ejemplo, el grupo metoxi, el grupo etoxi, etc.), grupos amidino sustituidos con un grupo alquilo C1-C6 lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, el grupo imino(metilamino)metilo), grupos amidino sustituidos con un grupo alcoxil C1-C6 lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, el grupo amino(metoxiimino)metilo), grupos amidino sustituidos con un grupo alcóxicarbonilo C2-C7 lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, el grupo amino(metóxicarbonilimino)metilo y el grupo amino(etóxicarbonilimino)metilo), grupos alquenilo C2-C6 lineales, ramificados o cíclicos (por ejemplo, el grupo vinilo, el grupo alilo, etc.), grupos alquinilo C2-C6 lineales o ramificados (por ejemplo, el grupo etinilo, el grupo propinilo, etc.), grupos alcóxicarbonilo C2-C6 lineales, ramificados o cíclicos (por ejemplo, el grupo metóxicarbonilo, el grupo etóxicarbonilo, etc.), un grupo carbamoilo, grupos mono- o di-alquilcarbamoilo sustituidos con un grupo alquilo C1-C6 lineal, ramificado o cíclico en el átomo o átomos de nitrógeno (por ejemplo, el grupo metilcarbamoilo, el grupo etilcarbamoilo, el grupo dimetilcarbamoilo, el grupo etilmetilcarbamoilo, etc.), grupos mono- o di-alquilamino sustituidos con un grupo alquilo C1-C6 lineal, ramificado o cíclico (por ejemplo, los grupos etilamino, dimetilamino y metiletilamino) y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno de 5 o 6 miembros (por ejemplo, el grupo pirrolidino, el grupo piperidino, el grupo piperazino, el grupo morfolino, etc.).

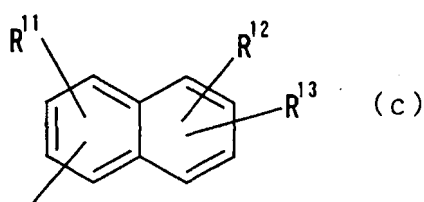
Como el grupo Q³, se prefieren los siguientes 12 grupos (a) a (1) entre los grupos anteriormente descritos. A saber,



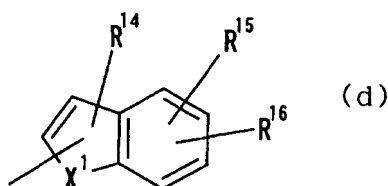
(en el que R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcóxicarbonilalquilo o un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi y R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcóxicarbonilalquilo);



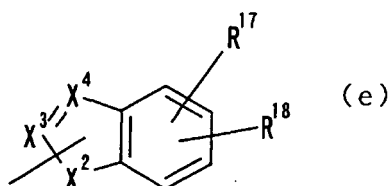
(en el que R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcóxicarbonilalquilo);



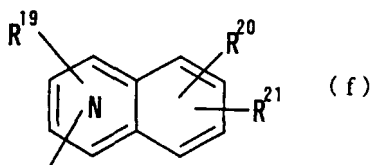
(en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcóxicarbonilalquilo);



(en el que X^1 representa CH_2 , CH , NH , NOH , N , O o S , y R^{14} , R^{15} y R^{16} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcóxicarbonilalquilo);



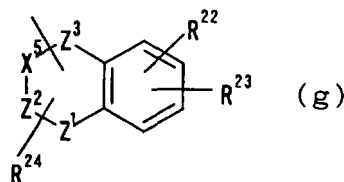
(en el que X^2 representa NH , N , O o S , X^3 representa N , C o CH , X^4 representa N , C o CH y R^{17} y R^{18} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcóxicarbonilalquilo, excluyendo los casos en los que X^3 y X^4 son combinaciones de C y CH y son los dos C o CH);



(en el que N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido con R^{19} han sido sustituidos con un átomo de

nitrógeno y R^{19} , R^{20} y R^{21} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo);

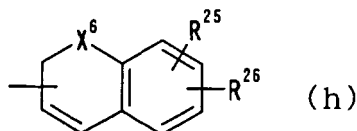
5



(en el que X^5 representa CH_2 , CH , N o NH , Z^1 representa N , NH u O , Z^2 representa CH_2 , CH , C o N , Z^3 representa CH_2 , CH , S , SO_2 o $C=O$, X^5-Z^2 indica que X^5 y Z^2 están unidos entre sí por un enlace sencillo o por un doble enlace, R^{22} y R^{23} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo y R^{24} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo);

10

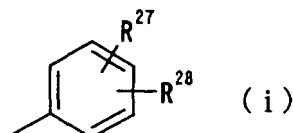
15



(en el que X^6 representa O o S y R^{25} y R^{26} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo);

20

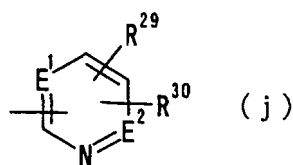
25



(en el que R^{27} y R^{28} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, alcoxialquilo grupo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo);

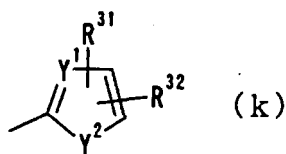
30

35

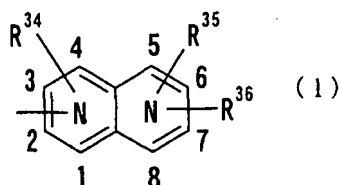


(en el que E^1 y E^2 representan cada uno independientemente N o CH y R^{29} y R^{30} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcocarbonilalquilo);

40



(en el que Y^1 representa CH o N, Y^2 representa $-N(R^{33})-$ (en el que R^{33} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6), O o S y R^{31} y R^{32} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxycarbonilalquilo); y el grupo siguiente



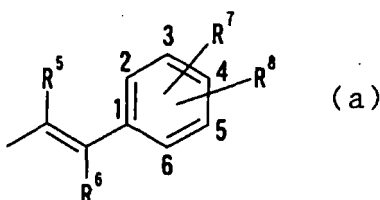
(en el que los números de 1 a 8 indican localizadores, cada N indica que uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los átomos de carbono de las posiciones 5 a 8 ha sido sustituido con un átomo de nitrógeno y R^{34} , R^{35} y R^{36} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo amidino o un grupo alcoxycarbonilalquilo).

Estos grupos se describirán en lo sucesivo en el presente documento.

En la descripción de R^5 a R^{36} , el átomo de halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, el grupo alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal, ramificado o cíclico, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C2-C6 lineal, ramificado o cíclico, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C2-C6 lineal o ramificado, el grupo hidroxialquilo significa el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido con un grupo hidroxilo, el grupo alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal, ramificado o cíclico, el grupo alcoxialquilo significa el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido con un grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente, el grupo carboxialquilo significa el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido con un grupo carboxilo, el grupo acilo es un grupo alcanoilo C1-C6 (incluyendo el formilo), un grupo aroilo tal como un grupo benzoilo o naftoilo, o un grupo arilalcanoilo con el grupo arilo C_6-C_{14} anteriormente descrito sustituido en el grupo alcanoilo C1-C6 anteriormente descrito, el grupo N-carbamoilo significa un grupo carbamoilo con el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido en el átomo de nitrógeno, el grupo N,N-dialquilcarbamoilo significa un grupo carbamoilo con dos grupos alquilo C1-C6 sustituidos en el átomo de nitrógeno, el grupo alcoxycarbonilo es un grupo compuesto por el grupo alcoxi C1-C6 anteriormente descrito y un grupo carbonilo, el grupo alcoxycarbonilalquilo significa el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido con un grupo alcoxycarbonilo C1-C6 y el grupo halogenoalquilo significa el grupo alquilo C1-C6 anteriormente descrito sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno. Casualmente, en la descripción anterior, no se impone ninguna limitación particular sobre la posición de sustitución.

En el siguiente grupo:

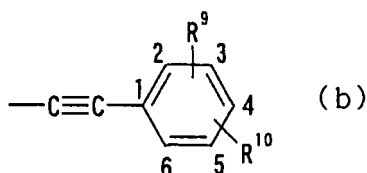
En el grupo:



(en el que R^5 , R^6 , R^7 y R^8 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 1 a 6 indican localizadores), R^5 y R^6 son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. R^5 y R^6 son más preferentemente átomos de hidrógeno o grupos alquilo. En el caso del grupo alquilo, se prefiere un

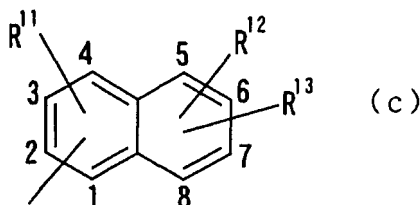
grupo metilo. Es de preferencia que uno de R^7 y R^8 sea un átomo de hidrógeno y que el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquino, se prefiere en particular un grupo etinilo. Como ejemplos de preferencia específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos cloroestirilo, fluoroestirilo, bromoestirilo y etinilestirilo. La posición en el grupo sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquino es en particular preferentemente una posición 4 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos 4-cloroestirilo, 4-fluoroestirilo, 4-bromoestirilo y 4-etinilestirilo.

En el siguiente grupo:



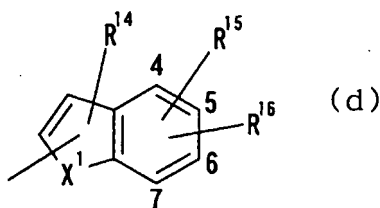
(en el que R^9 y R^{10} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números del 1 al 6 indican localizadores), R^9 y R^{10} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino. Es más de preferencia que R^9 sea un átomo de hidrógeno, y R^{10} sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquino, se prefiere en particular un grupo etinilo. Como ejemplos de preferencia específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos clorofeniletinilo, fluorofeniletinilo, bromofeniletinilo y etinilfeniletinilo. La posición en el grupo sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquino es en particular preferentemente una posición 4 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos 4-clorofeniletinilo, 4-fluorofeniletinilo, 4-bromofeniletinilo y 4-etinilfeniletinilo.

En el siguiente grupo:



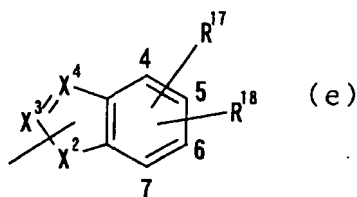
(en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los numerales 1 a 8 indican localizadores), R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. R^{11} es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, prefiriéndose en particular un átomo de hidrógeno. Es de preferencia que uno de R^{12} y R^{13} sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquino, se prefiere un grupo etinilo. En el grupo naftilo, se prefiere un grupo 2-naftilo a un grupo 1-naftilo. En el caso del grupo 2-naftilo, la posición donde el grupo está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino es preferentemente una posición 7 o 6 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular, siendo la posición 6 la más preferida. Estos grupos naftilo están sustituidos más preferentemente con un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquino, o similares, prefiriéndose en particular un grupo que tiene un sustituyente tal como un átomo de cloro, flúor o bromo, un grupo alquino, o similares. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-2-naftilo, 6-fluoro-2-naftilo, 6-bromo-2-naftilo, 6-etinil-2-naftilo, 7-cloro-2-naftilo, 7-fluoro-2-naftilo, 7-bromo-2-naftilo y 7-etinil-2-naftilo.

En el siguiente grupo:



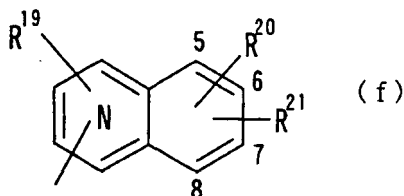
(en el que X^1 , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen los mismos significados como se han definido anteriormente y los números 4 a 7 indican localizadores), X^1 es preferentemente NH, NOH, N, O o S, prefiriéndose más NH, O o S. R^{14} es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo acilo, un grupo N-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilcarbamoilo o un grupo alquilo y R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es de preferencia que uno de R^{15} y R^{16} sea un átomo de hidrógeno o de halógeno, preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición en el grupo sustituido con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente una posición 4, 5 o 6 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos de preferencia específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 5-cloroindolilo, 5-fluoroindolilo, 5-bromoindolilo, 5-etinilindolilo, 5-metilindolilo, 5-cloro-4-fluoroindolilo, 5-cloro-3-fluoroindolilo, 5-fluoro-3-cloroindolilo, 5-etinil-3-fluoroindolilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indolilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indolilo, 5-cloro-3-formilimidolilo, 5-fluoro-3-formilindolilo, 6-cloroindolilo, 6-fluoroindolilo, 6-bromoindolilo, 6-etinilindolilo, 6-metilindolilo, 5-clorobenzotienilo, 5-fluorobenzotienilo, 5-bromobenzotienilo, 5-etinilbenzotienilo, 5-metilbenzotienilo, 5-cloro-4-fluorobenzotienilo, 6-clorobenzotienilo, 6-fluorobenzotienilo, 6-bromobenzotienilo, 6-etinilbenzotienilo, 6-metilbenzotienilo, 5-clorobenzofurilo, 5-fluorobenzofurilo, 5-bromobenzofurilo, 5-etinilbenzofurilo, 5-metilbenzofurilo, 5-cloro-4-fluorobenzofurilo, 6-clorobenzofurilo, 6-fluorobenzofurilo, 6-bromobenzofurilo, 6-etinilbenzofurilo y 6-metilbenzofurilo. La posición del grupo sustituyente descrito anteriormente unido a T^1 no se limita en particular, pero es preferentemente una posición 2 o una posición 3 en la fórmula (d). Específicamente, son más preferidos los grupos 5-cloroindol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromoindol-2-ilo, 5-etinilindol-2-ilo, 5-metilindol-2-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-cloroindol-2-ilo, 3-cloro-5-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromo-3-cloroindol-2-ilo, 5-bromo-3-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-formilindol-2-ilo, 5-fluoro-3-formilindol-2-ilo, 5-bromo-3-formilindol-2-ilo, 5-etinil-3-formilindol-2-ilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 6-bromoindol-2-ilo, 6-etinilindol-2-ilo, 6-metilindol-2-ilo, 5-cloroindol-3-ilo, 5-fluoroindol-3-ilo, 5-bromoindol-3-ilo, 5-etinilindol-3-ilo, 5-metilindol-3-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-3-ilo, 6-cloroindol-3-ilo, 6-fluoroindol-3-ilo, 6-bromoindol-3-ilo, 6-etinilindol-3-ilo, 6-metilindol-3-ilo, 5-clorobenzotiofen-2-ilo, 5-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-bromobenzotiofen-2-ilo, 5-etinilbenzotiofen-2-ilo, 5-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-clorobenzotiofen-2-ilo, 6-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-bromobenzotiofen-2-ilo, 6-etinilbenzotiofen-2-ilo, 6-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-clorobenzotiofen-3-ilo, 5-fluorobenzotiofen-3-ilo, 5-bromobenzotiofen-3-ilo, 5-etinilbenzotiofen-3-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-3-ilo, 6-clorobenzotiofen-3-ilo, 6-fluorobenzotiofen-3-ilo, 6-bromobenzotiofen-3-ilo, 6-etinilbenzotiofen-3-ilo, 6-metilbenzotiofen-3-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5-bromobenzofuran-2-ilo, 5-etinilbenzofuran-2-ilo, 5-metilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-2-ilo, 6-clorobenzofuran-2-ilo, 6-fluorobenzofurano-2-ilo, 6-bromobenzofuran-2-ilo, 6-etinilbenzofuran-2-ilo, 6-metilbenzofuran-2-ilo, 5-clorobenzofuran-3-ilo, 5-fluorobenzofuran-3-ilo, 5-bromobenzofuran-3-ilo, 5-etinilbenzofuran-3-ilo, 5-metilbenzofuran-3-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofuran-3-ilo, 6-clorobenzofuran-3-ilo, 6-fluorobenzofuran-3-ilo, 6-bromobenzofuran-3-ilo, 6-etinilbenzofuran-3-ilo y 6-metilbenzofuran-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 5-cloroindol-2-ilo, 5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromoindol-2-ilo, 5-etinilindol-2-ilo, 5-metilindol-2-ilo, 5-cloro-4-fluoroindol-2-ilo, 6-cloroindol-2-ilo, 6-fluoroindol-2-ilo, 6-bromoindol-2-ilo, 6-etinilindol-2-ilo, 6-metilindol-2-ilo, 5-cloro-3-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-cloroindol-2-ilo, 3-cloro-5-fluoroindol-2-ilo, 3-bromo-5-fluoroindol-2-ilo, 5-bromo-3-cloroindol-2-ilo, 5-bromo-3-fluoroindol-2-ilo, 5-cloro-3-formilindol-2-ilo, 5-fluoro-3-formilindol-2-ilo, 5-bromo-3-formilindol-2-ilo, 5-etinil-3-formilindol-2-ilo, 5-cloro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-fluoro-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-bromo-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-etinil-3-(N,N-dimetilcarbamoil)indol-2-ilo, 5-clorobenzotiofen-2-ilo, 5-fluorobenzotiofen-2-ilo, 5-bromobenzotiofen-2-ilo, 5-etinilbenzotiofen-2-ilo, 5-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-clorobenzotiofen-2-ilo, 6-fluorobenzotiofen-2-ilo, 6-bromobenzotiofen-2-ilo, 6-etinilbenzotiofen-2-ilo, 6-metilbenzotiofen-2-ilo, 5-clorobenzofuran-2-ilo, 5-fluorobenzofuran-2-ilo, 5-bromobenzofurano-2-ilo, 5-etinilbenzofuran-2-ilo, 5-metilbenzofuran-2-ilo, 5-cloro-4-fluorobenzofurano-2-ilo, 6-clorobenzofuran-2-ilo, 6-fluorobenzofurano-2-ilo, 6-bromobenzofurano-2-ilo, 6-etinilbenzofuran-2-ilo y 6-metilbenzofuran-2-ilo.

En el siguiente grupo:



(en el que X^2 , X^3 , X^4 , R^{17} y R^{18} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 4 a 7 indicar localizadores), X^2 es preferentemente NH, O o S, uno cualquiera de X^3 y X^4 es preferentemente CH o C, en particular preferentemente C. R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es de preferencia que uno de R^{17} y R^{18} sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente una posición 5 o 6 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular limitado. Como ejemplos de preferencia específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 5-cloroindazolilo, 5-fluoroindazolilo, 5-bromoindazolilo, 5-etinilindazolilo, 6-cloroindazolilo, 6-fluoroindazolilo, 6-bromoindazolilo, 6-etinilindazolilo, 5-clorobenzimidazolilo, 5-fluorobenzimidazolilo, 5-bromobenzimidazolilo, 5-etinilbenzimidazolilo, 6-clorobenzimidazolilo, 6-fluorobenzimidazolilo, 6-bromobenzimidazolilo, 6-etinilbenzimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 5-fluorobenzotiazolilo, 5-bromobenzotiazolilo, 5-etinilbenzotiazolilo, 6-clorobenzotiazolilo, 6-fluorobenzotiazolilo, 6-bromobenzotiazolilo, 6-etinilbenzotiazolilo, 5-clorobenzoxazolilo, 5-fluorobenzoxazolilo, 5-bromobenzoxazolilo, 5-etinilbenzoxazolilo, 6-clorobenzoxazolilo, 6-fluorobenzoxazolilo, 6-bromobenzoxazolilo, 6-etinilbenzoxazolilo, 5-clorobenzisotiazolilo, 5-fluorobenzisotiazolilo, 5-bromobenzisotiazolilo, 5-etinilbenzisotiazolilo, 6-clorobenzisotiazolilo, 6-fluorobenzisotiazolilo, 6-bromobenzisotiazolilo, 6-etinilbenzisotiazolilo, 5-clorobenzisoxazolilo, 5-fluorobenzisoxazolilo, 5-bromobenzisoxazolilo, 5-etinilbenzisoxazolilo, 6-clorobenzisoxazolilo, 6-fluorobenzisoxazolilo, 6-bromobenzisoxazolilo y 6-etinilbenzisoxazolilo. La posición del grupo sustituyente descrito anteriormente unido a T^1 no se limita en particular. Son más preferidos los grupos 5-cloroindazol-3-ilo, 5-fluoroindazol-3-ilo, 5-bromoindazol-3-ilo, 5-etinilindazol-3-ilo, 6-cloroindazol-3-ilo, 6-fluoroindazol-3-ilo, 6-bromoindazol-3-ilo, 6-etinilindazol-3-ilo, 5-clorobenzimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzimidazol-2-ilo, 5-bromobenzimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzimidazol-2-ilo, 6-clorobenzimidazol-2-ilo, 6-fluorobenzimidazol-2-ilo, 6-bromobenzimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzimidazol-2-ilo, 5-clorobenzotiazol-2-ilo, 5-fluorobenzotiazol-2-ilo, 5-bromobenzotiazol-2-ilo, 5-etinilbenzotiazol-2-ilo, 6-clorobenzotiazol-2-ilo, 6-fluorobenzotiazol-2-ilo, 6-bromobenzotiazol-2-ilo, 6-etinilbenzotiazol-2-ilo, 5-clorobenzoxazol-2-ilo, 5-fluorobenzoxazol-2-ilo, 5-bromobenzoxazol-2-ilo, 5-etinilbenzoxazol-2-ilo, 6-clorobenzoxazol-2-ilo, 6-fluorobenzoxazol-2-ilo, 6-bromobenzoxazol-2-ilo, 6-etinilbenzoxazol-2-ilo, 5-clorobenzisotiazol-3-ilo, 5-fluorobenzisotiazol-3-ilo, 5-bromobenzisotiazol-3-ilo, 5-etinilbenzisotiazol-3-ilo, 6-clorobenzisotiazol-3-ilo, 6-fluorobenzisotiazol-3-ilo, 6-bromobenzisotiazol-3-ilo, 6-etinilbenzisotiazol-3-ilo, 5-clorobenzisoxazol-3-ilo, 5-fluorobenzisoxazol-3-ilo, 5-bromobenzisoxazol-3-ilo, 5-etinilbenzisoxazol-3-ilo, 6-clorobenzisoxazol-3-ilo, 6-fluorobenzisoxazol-3-ilo, 6-bromobenzisoxazol-3-ilo y 6-etinilbenzisoxazol-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 5-clorobenzimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzimidazol-2-ilo, 5-bromobenzimidazol-2-ilo, 5-etinilbenzimidazol-2-ilo, 6-clorobenzimidazol-2-ilo, 6-fluorobenzimidazol-2-ilo, 6-bromobenzimidazol-2-ilo, 6-etinilbenzimidazol-2-ilo, 5-clorobenzotiazol-2-ilo, 5-fluorobenzotiazol-2-ilo, 5-bromobenzotiazol-2-ilo, 5-etinilbenzotiazol-2-ilo, 6-clorobenzotiazol-2-ilo, 6-fluorobenzotiazol-2-ilo, 6-bromobenzotiazol-2-ilo, 6-etinilbenzotiazol-2-ilo, 5-clorobenzoxazol-2-ilo, 5-fluorobenzoxazol-2-ilo, 5-bromobenzoxazol-2-ilo, 5-etinilbenzoxazol-2-ilo, 6-clorobenzoxazol-2-ilo, 6-fluorobenzoxazol-2-ilo, 6-bromobenzoxazol-2-ilo y los grupos 6-etinilbenzoxazol-2-ilo. Entre éstos, son más preferidos los grupos 5-clorobenzimidazol-2-ilo, 5-fluorobenzimidazol-2-ilo, 5-bromobenzimidazol-2-ilo y 5-etinilbenzimidazol-2-ilo.

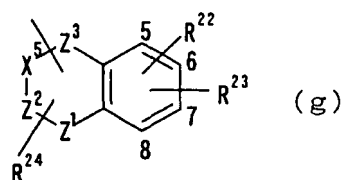
En el siguiente grupo:



(en el que N indica que 1 o 2 átomos de carbono del anillo sustituido con R^{19} han sido sustituidos con un átomo de nitrógeno, R^{19} , R^{20} y R^{21} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 5 a 8 indican localizadores), R^{19} , R^{20} y R^{21} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. R^{19} es en particular preferentemente un átomo de hidrógeno. Es de preferencia que uno de R^{20} y

R^{21} sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente una posición 6 o 7 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos quinolinilo, isoquinolinilo y cinolinilo. Son más preferidos los grupos 6-cloroquinolinilo, 6-fluoroquinolinilo, 6-bromoquinolinilo, 6-etinilquinolinilo, 6-cloroisoquinolinilo, 6-fluoroisoquinolinilo, 6-bromoisoquinolinilo, 6-etinilisoquinolinilo, 7-clorocinolinilo, 7-fluorocinolinilo, 7-bromocinolinilo y 7-etinilcinolinilo, prefiriéndose en particular los grupos 6-cloroquinolin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, 6-etinilquinolin-2-ilo, 6-cloroquinolin-3-ilo, 6-fluoroquinolin-3-ilo, 6-bromoquinolin-3-ilo, 6-etinilquinolin-3-ilo, 7-cloroquinolin-2-ilo, 7-fluoroquinolin-2-ilo, 7-bromoquinolin-2-ilo, 7-etinilquinolin-2-ilo, 7-cloroquinolin-3-ilo, 7-fluoroquinolin-3-ilo, 7-bromoquinolin-3-ilo, 7-etinilquinolin-3-ilo, 6-cloroisoquinolin-3-ilo, 6-fluoroisoquinolin-3-ilo, 6-bromoisoquinolin-3-ilo, 6-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo, 7-fluoroisoquinolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-clorocinolin-3-ilo, 7-fluorocinolin-3-ilo, 7-bromocinolin-3-ilo y 7-etinilcinolin-3-ilo. Entre éstos, son más preferidos los grupos 6-cloroquinolin-2-ilo, 6-fluoroquinolin-2-ilo, 6-bromoquinolin-2-ilo, 6-etinilquinolin-2-ilo, 7-cloroquinolin-3-ilo, 7-fluoroquinolin-3-ilo, 7-bromoquinolin-3-ilo, 7-etinilquinolin-3-ilo, 7-cloroisoquinolin-3-ilo, 7-fluoroisoquinolin-3-ilo, 7-bromoisoquinolin-3-ilo, 7-etinilisoquinolin-3-ilo, 7-clorocinolin-3-ilo, 7-fluorocinolin-3-ilo, 7-bromocinolin-3-ilo y 7-etinilcinolin-3-ilo.

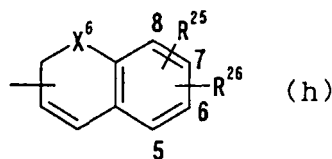
En el siguiente grupo:



(en el que los números de 5 a 8 indican localizadores, X^5 representa CH_2CH , N o NH, Z^1 representa N, NH u O, Z^2 representa CH_2 , CH, C o N, Z^3 representa CH_2 , CH, S, SO_2 o C=O, X^5-Z^2 indica que X^5 y Z^2 están unidos entre sí por un enlace sencillo o un doble enlace y R^{22} , R^{23} y R^{24} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), R^{22} y R^{23} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es de preferencia que uno de R^{22} y R^{23} sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente una posición 6 o 7 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. R^{24} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y se prefiere un grupo metilo como el grupo alquilo. Como R^{24} , se prefiere en particular un átomo de hidrógeno. Como grupos preferidos específicos representados por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 4-oxodihidroquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 4-oxodihidroquinazolin-2-ilo, 4-oxotetrahydrocinolinilo, 4-oxobenzopirano, 4-oxobenzotiadiazinilo, 1,1-dioxi-4-oxo-benzotiadiazinilo y benzoxadiazinilo. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-4-oxodihidroquinolinilo, 6-fluoro-4-oxodihidroquinolinilo, 6-bromo-4-oxodihidroquinolinilo, 6-etinil-4-oxodihidroquinolinilo, 7-cloro-4-oxodihidroquinolinilo, 7-fluoro-4-oxodihidroquinolinilo, 7-bromo-4-oxodihidroquinolinilo, 7-etinil-4-oxodihidroquinolinilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolinilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxocinolinilo, 6-cloro-4H-4-oxobenzopirano, 6-fluoro-4H-4-oxobenzopirano, 6-bromo-4H-4-oxobenzopirano, 6-etinil-4H-4-oxobenzopirano, 7-cloro-4H-4-oxobenzopirano, 7-fluoro-4H-4-oxobenzopirano, 7-bromo-4H-4-oxobenzopirano, 7-etinil-4H-4-oxobenzopirano, 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazinilo y 7-etinil-2H-1,2,4-

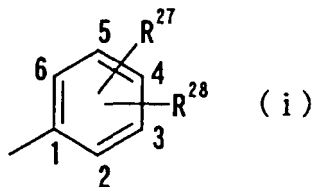
benzoxadiazinilo; prefiriéndose en particular los grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 7-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 6-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 7-etinil-1,2,3,4-tetrahidro-4-oxocinolin-2-ilo, 6-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-fluoro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-cloro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-fluoro-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-bromo-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 7-etinil-4H-4-oxobenzopiran-2-ilo, 6-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-fluoro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-cloro-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-fluoro-1,1-dioxi-2H-benzotiadiazin-3-ilo, 7-bromo-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 7-etinil-1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazin-3-ilo, 6-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 6-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-cloro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-fluoro-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo, 7-bromo-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo y 7-etinil-2H-1,2,4-benzoxadiazin-3-ilo. Entre éstos, son más preferidos los grupos 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-ilo, 6-cloro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo, 6-bromo-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo y 6-etinil-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-ilo.

En el siguiente grupo:



(en el que X^6 representa O o S, R^{25} y R^{26} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 5 a 8 indican localizadores), X^6 es preferentemente O, y R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Es de preferencia que uno de R^{25} y R^{26} sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo es preferentemente una posición 6 o 7 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos específicos de los preferidos, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-2H-cromen-3-ilo, 6-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 6-bromo-2H-cromen-3-ilo, 6-etinil-2H-cromen-3-ilo, 7-cloro-2H-cromen-3-ilo, 7-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 7-bromo-2H-cromen-3-ilo y 7-etinil-2H-cromen-3-ilo, prefiriéndose en particular los grupos 7-cloro-2H-cromen-3-ilo, 7-fluoro-2H-cromen-3-ilo, 7-bromo-2H-cromen-3-ilo y 7-etinil-2H-cromen-3-ilo.

En el siguiente grupo:

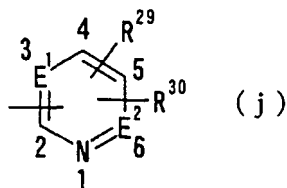


(en el que R^{27} y R^{28} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 1 a 6 indican localizadores), es de preferencia que uno de R^{27} y R^{28} sea un átomo de hidrógeno o halógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo halogenoalquilo o un grupo N,N-dialquilcarbamoilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere en particular un grupo etinilo. Como ejemplos específicos de grupos preferidos representados por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos

fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, bromofenilo, etinilfenilo y clorofluorofenilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo en estos grupos es en particular preferentemente una posición 3 o 4 en la fórmula anterior en el caso de un sustituyente, o una combinación de una posición 4 y una posición 2 o 3 en la fórmula anterior en el caso de dos sustituyentes, aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos

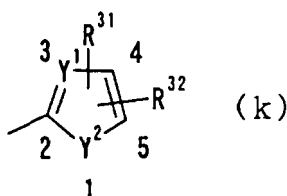
específicos de los preferidos, pueden mencionarse los grupos fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-etinilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-bromofenilo, 3-etinilfenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,4-dibromofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 4-bromo-2-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo y 3,4-dibromofenilo.

En el siguiente grupo:



(en el que E^1 , E^2 , R^{29} y R^{30} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 1 a 6 indican localizadores), es de preferencia que uno de R^{29} y R^{30} sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere en particular un grupo etinilo. Como ejemplos específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos piridilo, pirimidilo y piridazinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo en estos grupos es en particular preferentemente una posición 4 o 5 en la fórmula anterior en el caso de que su unión al grupo T^1 sea en una posición 2 en la anterior fórmula, aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos específicos de los preferidos, pueden mencionarse los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 4-bromo-2-piridilo, 4-etinil-2-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 4-bromo-3-piridilo, 4-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-pirimidilo, 5-fluoro-2-pirimidilo, 5-bromo-2-pirimidilo, 5-etinil-2-pirimidilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo, 4-etinil-3-piridazinilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-fluoro-3-piridazinilo, 6-bromo-3-piridazinilo y 6-etinil-3-piridazinilo. Se prefieren en particular los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 4-fluoro-2-piridilo, 4-bromo-2-piridilo, 4-etinil-2-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 4-fluoro-3-piridilo, 4-bromo-3-piridilo, 4-etinil-3-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 5-cloro-3-piridilo, 5-fluoro-3-piridilo, 5-bromo-3-piridilo, 5-etinil-3-piridilo, 6-cloro-3-piridazinilo, 6-fluoro-3-piridazinilo, 6-bromo-3-piridazinilo, 6-etinil-3-piridazinilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo y 4-etinil-3-piridazinilo. Entre éstos, son más preferidos los grupos 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-etinil-2-piridilo, 5-cloro-4-fluoro-2-piridilo, 4-cloro-5-fluoro-2-piridilo, 4-cloro-3-piridazinilo, 4-fluoro-3-piridazinilo, 4-bromo-3-piridazinilo y 4-etinil-3-piridazinilo.

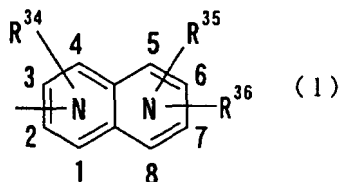
En el siguiente grupo:



(en el que Y^1 , Y^2 , R^{31} y R^{32} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y los números 1 a 5 indican localizadores), es de preferencia que uno de R^{31} y R^{32} sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquinilo. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquinilo, se prefiere en particular un grupo etinilo. Como ejemplos específicos del grupo representado por la fórmula anterior, pueden citarse los grupos tienilo, pirrolilo, furilo, oxazolilo y tiazolilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquinilo en estos grupos es en particular preferentemente una posición 4 o 5 en la fórmula anterior aunque no debería limitarse en particular. Como ejemplos específicos de los preferidos, pueden mencionarse los grupos 4-cloro-2-tienilo, 4-fluoro-2-tienilo, 4-bromo-2-tienilo, 4-etinil-2-tienilo, 4-cloro-2-

pirrolilo, 4-fluoro-2-pirrolilo, 4-bromo-2-pirrolilo, 4-etinil-2-pirrolilo, 4-cloro-2-furilo, 4-fluoro-2-furilo, 4-bromo-2-furilo, 4-etinil-2-furilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-fluoro-2-tienilo, 5-bromo-2-tienilo, 5-etinil-2-tienilo, 5-cloro-2-tiazolilo, 5-fluoro-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo, 5-etinil-2-tiazolilo, 5-cloro-2-oxazolilo, 5-fluoro-2-oxazolilo, 5-bromo-2-oxazolilo y 5-etinil-2-oxazolilo. En particular se prefieren los grupos 5-cloro-tiazolilo, 5-fluoro-2-tiazolilo, 5-bromo-2-tiazolilo y 5-etinil-2-tiazolilo.

En el siguiente grupo:



(en el que los números de 1 a 8 indican localizadores, cada N indica que uno cualquiera de los cuatro átomos de carbono en las posiciones 1 a 4 y uno cualquiera de los cuatro átomos de carbono en las posiciones 5 a 8 ha sido sustituido con un átomo de nitrógeno y R^{34} a R^{36} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente), la posición de cada átomo de nitrógeno puede estar en cualquier relación posicional y R^{34} es preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Es de preferencia que uno de R^{35} y R^{36} sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y el otro sea un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino o un grupo halogenoalquilo. Entre otros, se prefiere en particular que el otro grupo sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alquino. En este caso, el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Como el grupo alquilo, se prefiere un grupo metilo. Como el grupo alquino, se prefiere en particular un grupo etinilo. La posición sustituida con el átomo de halógeno, el grupo alquilo o el grupo alquino no debe limitarse en particular. Como ejemplos específicos de grupos preferidos representados por la fórmula anterior, pueden mencionarse los grupos 6-cloro-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-cloro-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-fluoro-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-bromo-1,5-naftiridin-2-ilo, 7-etinil-1,5-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-1,5-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-1,5-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,7-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,7-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-fluoro-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-bromo-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-etinil-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-cloro-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-fluoro-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-bromo-1,8-naftiridin-2-ilo, 7-etinil-1,8-naftiridin-2-ilo, 6-cloro-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-1,8-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-1,8-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,6-naftiridin-3-ilo, 7-etinil-2,6-naftiridin-3-ilo, 6-cloro-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-fluoro-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-bromo-2,8-naftiridin-3-ilo, 6-etinil-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-cloro-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,8-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,8-naftiridin-3-ilo y 7-etinil-2,8-naftiridin-3-ilo. Los ejemplos de particular preferencia del mismo incluyen los grupos 7-cloro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-fluoro-2,5-naftiridin-3-ilo, 7-bromo-2,5-naftiridin-3-ilo y 7-etinil-2,5-naftiridin-3-ilo.

Además de los 12 grupos anteriormente mencionados (a) a (1), se prefiere un grupo tienopirrolilo que puede estar sustituido. Este grupo puede tener de 1 a 3 sustituyentes y los ejemplos de los sustituyentes incluyen un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo amino, un grupo ciano, átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino, grupos halogenoalquilo, grupos hidroxialquilo, grupos alcoxi, grupos alcoxialquilo, un grupo carboxilo, grupos carboxialquilo, grupos acilo, un grupo carbamoilo, grupos N-carbamoilo, grupos N,N-dialquilcarbamoilo, grupos alcocarbonilo, un grupo amidino y grupos alcocarbonilalquilo. Entre éstos, se prefieren un grupo ciano, átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos alqueno, grupos alquino y grupos halogenoalquilo. Como ejemplos de preferencia específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos 2-clorotieno[2,3-b]pirrol-5-ilo, 2-fluorotieno[2,3-b]pirrol-5-ilo, 2-bromotieno[2,3-b]pirrol-5-ilo y 2-etiniltieno[2,3-b]pirrol-5-ilo.

Como ejemplos del grupo hidrocarbonado cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, representado por Q^1 , pueden mencionarse los grupos ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y fenilo. Se prefieren los grupos ciclopentilo, ciclohexilo y fenilo, prefiriéndose más un grupo fenilo.

El grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, representado por Q^1 significa un grupo heterocíclico monovalente que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y los ejemplos del mismo pueden incluir los grupos furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazolinilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, oxazinilo, oxadiazinilo, morfolinilo, tiazinilo, tiadiazinilo, tiomorfolinilo, tetrazolilo, triazolilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo y triazepinilo. De éstos, se prefieren los grupos tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo,

morfolinilo, tiadiazinilo y triazolilo, prefiriéndose más los grupos tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidinilo. De estos grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar en forma de un N-óxido.

- 5 El grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, representado por Q¹ significa el mismo grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado como se ha descrito en la descripción de Q³. Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos indenilo, indanilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antrilo y fenantrilo, prefiriéndose los grupos indenilo, indanilo, naftilo y tetrahidronaftilo.
- 10 El grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, representado por Q¹ significa el mismo grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, como se ha descrito en la descripción de Q³. Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isoindolinilo, indazolilo, quinolilo, dihidroquinolilo, 4-oxo-dihidroquinolilo (dihidroquinolin-4-ona), tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, 4H-4-oxobenzopirano, 3,4-dihidro-4H-4-oxobenzo-pirano, 4H-quinolizino, quinazolinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, cinolinilo, tetrahidrocinnolinilo, indolizino, tetrahidroindolizino, benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, tiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, tetrahidropirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirimidinilo, piridoquinazolinilo, dihidropiridoquinazolinilo, piridopirimidinilo, tetrahidropiridopirimidinilo, piranotiazolilo, dihidropiranotiazolilo, furopiridilo, tetrahidrofuropiridilo, oxazolopiridilo, tetrahidrooxazolopiridilo, oxazolopiridazinilo, tetrahidrooxazolopiridazinilo, pirrolootiazolilo, dihidropirrolootiazolilo, pirrolooxazolilo, dihidropirrolooxazolilo, tienopirrolilo, tiazolopirimidinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, 4-oxo-tetrahidrocinnolinilo, 1,2,4-benzotiadiazinilo, 1,1-dioxi-2H-1,2,4-benzotiadiazinilo, 1,2,4-benzoxadiazinilo, ciclopentapirano, tienofurano, furopirano, piridoxazinilo, pirazoloxazolilo, imidazotiazolilo, imidazopiridilo, tetrahidroimidazopiridilo, pirazinopiridazinilo, benzisoquinolilo, furocinnolilo, pirazolotiazolopiridazinilo, tetrahidropirazolotiazolopiridazinilo, hexahidrotiazolopiridazinopiridazinilo, imidazotriazinilo, oxazolopiridilo, benzoxepinilo, benzazepinilo, tetrahidrobenzazepinilo, benzodiazepinilo, benzotriazepinilo, tienoazepinilo, tetrahidrotienoazepinilo, tienodiazepinilo, tienotriazepinilo, tiazoloazepinilo, tetrahidrotiazoloazepinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolopiridazinilo y 5,6-trimetilen-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo. Entre ellos, se prefieren los grupos benzotiazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, tienopiridilo, tetrahidrotienopiridilo, tienopirrolilo, tiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tiazolopiridazinilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, pirrolopirimidinilo, dihidropirrolopirimidinilo, piranotiazolilo, dihidropiranotiazolilo, furopiridilo, tetrahidrofuropiridilo, oxazolopiridilo, tetrahidrooxazolopiridilo, pirrolopiridilo, dihidropirrolopiridilo, tetrahidropirrolopiridilo, oxazolopiridazinilo, tetrahidrooxazolopiridazinilo, pirrolootiazolilo, dihidropirrolootiazolilo, pirrolooxazolilo, dihidropirrolooxazolilo, tiazolopirimidinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, benzazepinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tiazoloazepinilo, tetrahidrotiazoloazepinilo, tienoazepinilo, tetrahidrotienoazepinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolopiridazinilo y 5,6-trimetilen-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo, prefiriéndose en particular los grupos tetrahidrobenzotiazolilo, tetrahidrotienopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, tetrahidrotiazolopiridazinilo, dihidropirrolopirimidinilo, dihidropiranotiazolilo, tetrahidrooxazolopiridilo, dihidropirrolootiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolopiridazinilo y 5,6-trimetileno-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo.

- No se impone ninguna limitación particular en la forma de condensación de los grupos heterocíclicos condensados. Por ejemplo, tienopiridina puede ser cualquiera de tieno[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[3,4-b]piridina y tieno[3,4-c]piridina, prefiriéndose la tieno[2,3-c]piridina y la tieno[3,2-c]piridina. Tienopirrolilo puede ser cualquiera de tieno[2,3-b]pirrolilo y tieno[3,2-b]pirrolilo. Tiazolopiridina puede ser cualquiera de tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, tiazolo[3,4-a]piridina y tiazolo[3,2-a]piridina, prefiriéndose la tiazolo[4,5-c]piridina y la tiazolo[5,4-c]piridina. Tiazolopiridazina puede ser cualquiera de tiazolo[4,5-c]piridazina, tiazolo[4,5-d]piridazina, tiazolo[5,4-c]piridazina y tiazolo[3,2-b]piridazina, prefiriéndose la tiazolo[4,5-d]piridazina. Pirrolopiridina puede ser cualquiera de pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,4-b]piridina y pirrolo[3,4-c]piridina, prefiriéndose la pirrolo[2,3-c]piridina y la pirrolo[3,2-c]piridina. Pirrolopirimidina puede ser cualquiera de pirrolo[3,4-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina y pirrolo[2,3-d]pirimidina, prefiriéndose la pirrolo[3,4-d]pirimidina. Piridopirimidina puede ser cualquiera de pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina, pirido[3,4-d]pirimidina, pirido[4,3-d]pirimidina, pirido[1,2-c]pirimidina y pirido[1,2-a]pirimidina, prefiriéndose la pirido[3,4-d]pirimidina y la pirido[4,3-d]pirimidina. Piranotiazol puede ser cualquiera de pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d]tiazol, pirano[3,4-d]tiazol y pirano[3,2-d]tiazol, prefiriéndose el pirano[4,3-d]tiazol y el pirano[3,4-d]tiazol. Furopiridina puede ser cualquiera de furo[2,3-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo[3,4-b]piridina y furo[3,4-c]piridina, prefiriéndose la furo[2,3-c]piridina y la furo[3,2-c]piridina. Oxazolopiridina puede ser cualquiera de oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, oxazolo[3,4-a]piridina y oxazolo[3,2-a]piridina, prefiriéndose la oxazolo[4,5-c]piridina y la oxazolo[5,4-c]piridina. Oxazolopiridazina puede ser cualquiera de oxazolo[4,5-c]piridazina, oxazolo[4,5-d]piridazina, oxazolo[5,4-c]piridazina y oxazolo[3,4-b]piridazina, prefiriéndose la oxazolo[4,5-d]piridazina. Pirrolootiazol puede ser cualquiera de pirrolo[2,1-b]tiazol, pirrolo[1,2-c]tiazol, pirrolo[2,3-d]tiazol, pirrolo[3,2-d]tiazol y pirrolo[3,4-d]tiazol, prefiriéndose el pirrolo[3,4-d]tiazol. Pirrolooxazol puede ser cualquiera de pirrolo[2,1-b]oxazol, pirrolo[1,2-c]oxazol, pirrolo[2,3-d]oxazol, pirrolo[3,2-d]oxazol y pirrolo[3,4-d]oxazol, prefiriéndose el pirrolo[3,4-d]oxazol. Benzazepina puede ser cualquiera de 1H-1-benzazepina, 1H-2-benzazepina y

1H-3-benzazepina, prefiriéndose la 1H-3-benzazepina. Tiazolo[4,5-c]azepina puede ser cualquiera de 4H-tiazolo[4,5-c]azepina, 4H-tiazolo[4,5-d]azepina y 4H-tiazolo[5,4-c]azepina, prefiriéndose la 4H-tiazolo[4,5-d]azepina. Tieno[2,3-c]azepina puede ser cualquiera de 4H-tieno[2,3-d]azepina y 4H-tieno[3,2-c]azepina, prefiriéndose la 4H-tieno[2,3-d]azepina.

5

De estos grupos heterocíclicos, los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno pueden estar en forma de un N-óxido. Casualmente, la posición del grupo sustituyente anterior unido a Q² no está limitado en particular.

Los grupos hidrocarbonados cíclicos de 5 o 6 miembros, saturados o insaturados, los grupos heterocíclicos de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, los grupos hidrocarbonados condensados bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados, y los grupos heterocíclicos condensados bicíclicos o tricíclicos, saturados o insaturados, anteriormente descritos, pueden tener cada uno de 1 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir un grupo hidroxilo; átomos de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; grupos halógenoalquilo con 1 a 3 átomos de halógeno; un grupo amino; un grupo ciano; un grupo amidino; un grupo hidroxiamidino; o grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo denominados grupos alquilo C₁-C₆ que significan grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos, por ejemplo, grupos alquilo C₁-C₆ lineales o ramificados tales como el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo isopropilo y el grupo terc-butilo; grupos cicloalquilo C₃-C₆ tales como el grupo ciclopropilo, el grupo ciclobutilo, el grupo ciclopentilo y el grupo 1-metilciclopropilo y grupos cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆ tales como un grupo ciclopropilmetilo; grupos hidroxialquilo C₁-C₆ tales como los grupos hidroxietilo y 1,1-dimetil-2-hidroxietilo; grupos alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y similares); grupos alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆; un grupo carboxilo; grupos carboxialquilo C₂-C₆ (por ejemplo, el grupo carboximetilo y similares); grupos alcóxicarbonilo C₂-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metoxycarbonilmetilo, el grupo terc-butoxycarbonilmetilo y similares); grupos amidino sustituidos con un grupo alcóxicarbonilo C₂-C₆; grupos alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, el grupo vinilo, el grupo alilo y similares); grupos alquino C₂-C₆ (por ejemplo, el grupo etinilo, el grupo propinilo y similares); grupos alcoxi C₂-C₆-carbonilo (por ejemplo, el grupo metoxycarbonilo, el grupo etoxycarbonilo, el grupo terc-butoxycarbonilo y similares); grupos aminoalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el aminometilo, el grupo aminoetilo y similares); grupos alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo N-metilaminometilo, el grupo N-etilaminometilo y similares); grupos di(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo N,N-dimetilaminometilo, el grupo N,N-dietilaminometilo, el grupo N-etil-N-metilaminoetilo y similares); grupos alcóxicarbonilamino C₂-C₆-alquilo C₁-C₆ grupos (por ejemplo, el grupo metoxycarbonilaminoetilo, el grupo terc-butoxycarbonilaminoetilo y similares); grupos alcanóilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo formilo, el grupo acetilo, el grupo metilpropionilo, el grupo ciclopentanocarbonilo y similares); grupos alcanóilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo acetilaminometilo y similares); grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metanosulfonilo y similares); grupos alquilsulfonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metanosulfonilaminometilo y similares); un grupo carbamoilo; grupos carbamoilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metilcarbamoilo, el grupo etilcarbamoilo, el grupo isopropilcarbamoilo, el grupo terc-butilcarbamoilo y similares); grupos N,N-di(alquil C₁-C₆)carbamoilo (por ejemplo, el grupo dimetilcarbamoilo, el grupo dietilcarbamoilo, el grupo metiletilcarbamoilo y similares); grupos alquilamino C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo N-metilamino, el grupo N-etilamino y similares); grupos di(alquil C₁-C₆)amino (por ejemplo, el grupo N,N-dimetilamino, el grupo N,N-dietilamino, el grupo N-etil-N-metilamino y similares); un grupo aminosulfonilo; grupos arilsulfonilo (por ejemplo, el grupo fenilsulfonilo y similares); grupos arilcarbonilo que pueden estar sustituidos con, por ejemplo, un átomo de halógeno (por ejemplo, el grupo benzoilo, el grupo 4-fluoro-benzoilo y similares); grupos alcóxicarbonil C₂-C₆-(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metoxycarbonil(metil)aminometilo, el grupo terc-butoxycarbonil(metil)aminometilo y similares); grupos alquilsulfonil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, el grupo metilsulfonilmetilo y similares); grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen un átomo de nitrógeno, oxígeno y azufre, o los mismos o diferentes átomos dos de los mismos (por ejemplo, el grupo pirrolidinilo, el grupo piperidinilo, el grupo piperazinilo, el grupo morfolinilo, el grupo piridilo, el grupo pirimidinilo, el grupo tetrahidropirano y similares); grupos heterocíclicoalquilo C₁-C₄ de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo morfolinometilo y similares); grupos heterocíclico-carbonilo de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo pirrolidinocarbonilo y similares); grupos heterocíclico-aminoalquilo C₁-C₄ de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo N-(oxazol-2-il)aminometilo y similares); grupos anteriores heterocíclico-amino de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo piridilamino y similares); grupos heterocíclicos-oxi de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo 4-piridiniloxi, el grupo (1-metiliminopiperidin-4-il)oxi y similares); grupos heterocíclico-carbonilalquilo C₁-C₄ anteriores (por ejemplo, el grupo 4,4-dioxotiomorfolin-1-il)carbonilmetilo y similares); y los grupos heterocíclicos (alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₄ de 5 o 6 miembros anteriores (por ejemplo, el grupo N-(4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il)-N-metilaminometilo y similares).

Como ejemplos específicos de Q¹, pueden mencionarse grupos hidrocarbonados cíclicos de 5 a 6 miembros tales como el grupo 2-aminosulfonilfenilo; grupos heterocíclicos bicíclicos tales como los grupos 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-carboximetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-butil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-ilo, 6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidroxazolo[5,4-c]piridin-2-ilo, 5-metil-4,6-dihidro-5H-pirrolidona[3,4-d]tiazol-2-ilo, 5,7-dihidro-6-metilpirrolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo, 5,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidroxazolo[4,5-d]piridazin-2-ilo, 5-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo, 5-(4-piridil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilo y 6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilo; y los grupos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, tales como los

grupos piridilo, tales como 4-piridilo y 2-piridilo; los grupos dihidroxazolilo tales como los grupos 4,5-dihidroxazol-2-ilo; 4-[N-(4,5-dihidroxazol-2-il)-N-metilaminometil]tiofen-2-ilo, 4-[N-(4,5-dihidroxazol-2-il)-N-metilaminometil]-3-clorotiofen-2-ilo, 5-(N-metilaminometil)tiazol-2-ilo, 5-(N-metilaminometil)tiofen-2-ilo, 5-(N,N-dimetilaminometil)tiazol-2-ilo, 5-(N,N-dimetilaminometil)tiofen-2-ilo y 5-(N,N-dimetilaminometil)piridin-2-ilo.

A continuación se describirá Q². Los ejemplos del grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen los grupos metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

Los ejemplos del grupo alquencileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono incluyen los grupos vinileno, propenileno, butenileno y pentenileno. No se impone ninguna limitación particular sobre la posición de un doble enlace carbono-carbono.

Los ejemplos del grupo alquinileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono incluyen los grupos etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno. No se impone ninguna limitación particular sobre la posición de un triple enlace carbono-carbono.

El grupo hidrocarbonado cíclico divalente de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, significa un grupo divalente derivado del hidrocarburo cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que se describe en la descripción de Q³. Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse los grupos ciclohexileno, ciclohexenileno y fenileno, prefiriéndose los grupos ciclohexileno y fenileno.

El grupo heterocíclico divalente de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, significa un grupo divalente derivado del anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que se describe en la descripción de Q³. Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse grupos divalentes derivados de furano, pirrol, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, oxazolidina, tiazol, tiadiazol, furazano, pirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, oxazina, oxadiazina, morfolina, tiazina, tiadiazina, tiomorfolina, tetrazol, triazol, triazina, azepina, diazepina y triazepina. Entre éstos, los ejemplos de preferencia del mismo incluyen los grupos divalentes derivados de pirazol, imidazol, oxazol, tiazol, tiadiazol, furazano, piridina, pirimidina, piridazina, pirrolidina, piperazina, piperidina, triazol, triazina, azepina, diazepina y triazepina.

El hidrocarbonado condensado divalente bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, significa un grupo divalente derivado del grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que se describe en la descripción de Q³ en la fórmula (1). Como ejemplos específicos de los mismos, pueden mencionarse los grupos divalentes derivados de indeno, indano, naftaleno, tetrahidronaftaleno, antraceno, fenantreno y similares. Como ejemplos de preferencia de los mismos, pueden mencionarse los grupos divalentes derivados de indano y naftaleno.

El grupo heterocíclico condensado divalente bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, significa un grupo divalente derivado del anillo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que se describe en la descripción de Q³ en la fórmula (1). Como ejemplos específicos del mismo, pueden mencionarse grupos divalentes derivados de benzofurano, benzo-tiofeno, indol, isoindol, indazol, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, quinazolina, dihydroquinazolina, tetrahydroquinazolina, quinoxalina, tetrahydroquinoxalina, cinolina, tetrahydrocinolina, indolizina, tetrahydroindolizina, benzotiazol, tetrahydrobenzotiazol, naftiridina, tetrahydronaftiridina, tienopiridina, tetrahydrotienopiridina, tiazolopiridina, tetrahydrotiazolopiridina, tiazolopiridazina, tetrahydrotiazolopiridazina, pirrolopiridina, dihidropirrolopiridina, tetrahidropirrolopiridina, pirrolopirimidina, dihidropirrolopirimidina, dihidropiridoquinazolina, piranotiazol, dihidropiranotiazol, fuopiridina, tetrahydrofuopiridina, oxazolopiridina, tetrahydroxazolopiridina, oxazolopiridazina, tetrahydroxazolopiridazina, pirrolotiazol, dihidropirrolotiazol, pirrolooxazol, dihidropirrolooxazol y benzazepina. Como ejemplos de preferencia de los mismos, pueden mencionarse los grupos divalentes derivados de benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol, quinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, benzotiazol, naftiridina, tienopiridina, tiazolopiridina, tetrahydrotiazolopiridina, tiazolopiridazina, pirrolopiridina, tetrahidropirrolopiridina, piridopirimidina, piranotiazol, dihidropiranotiazol, fuopiridina, oxazolopiridina, oxazolopiridazina, pirrolotiazol, dihidropirrolotiazol, pirrolooxazol y dihidropirrolooxazol. No se impone ninguna limitación particular en la forma de condensación del grupo heterocíclico condensado. Por ejemplo, naftiridina puede ser cualquiera de 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6- y 2,7-naftiridina; tienopiridina puede ser cualquiera de tieno[2,3-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tieno[3,4-b]piridina y tieno[3,4-c]piridina; tiazolopiridina puede ser cualquiera de tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[4,5-c]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina, tiazolo[5,4-c]piridina, tiazolo[3,4-a]piridina y tiazolo[3,2-a]piridina; tiazolopiridazina puede ser cualquiera de tiazolo[4,5-c]piridazina, tiazolo[4,5-d]piridazina, tiazolo[5,4-c]piridazina y tiazolo[3,2-b]piridazina, pirrolopiridina puede ser cualquiera de pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,4-b]piridina y pirrolo[3,4-c]piridina, pirrolopirimidina pueden ser cualquiera de pirrolo[3,4-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina y pirrolo[2,3-d]pirimidina; piridopirimidina puede ser cualquiera de pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina y pirido[3,4-d]pirimidina; piranotiazol puede ser cualquiera de pirano[2,3-d]tiazol, pirano[4,3-d]tiazol, pirano[3,4-d]tiazol y pirano[3,2-d]tiazol; fuopiridina puede ser cualquiera de furo[2,3-b]piridina, furo[2,3-c]piridina, furo[3,2-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, furo[3,4-b]piridina y furo[3,4-c]piridina; oxazolopiridina puede ser cualquiera de oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[4,5-c]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina, oxazolo[5,4-c]piridina, oxazolo[3,4-a]piridina y oxazolo[3,2-a]piridina; oxazolopiridazina puede ser cualquiera de oxazolo[4,5-c]piridazina, oxazolo[4,5-d]piridazina, oxazolo[5,4-c]piridazina y oxazolo[3,4-b]piridazina; pirrolotiazol puede ser cualquiera de pirrolo[2,1-b]tiazol,

pirrolo[1,2-c]tiazol, pirrolo[3,2-d]tiazol y pirrolo[3,4-d]tiazol; y pirrolooxazol puede ser cualquiera de pirrolo[2,1-b]oxazol, pirrolo[1,2-c]oxazol, pirrolo[2,3-d]oxazol, pirrolo[3,2-d]oxazol y pirrolo[3,4-d]oxazol. Pueden permitirse otras formas de condensación distintas de éstas.

- 5 Los grupos hidrocarbonados cíclicos divalentes de 5 o 6 miembros, saturados o insaturados, los grupos heterocíclicos divalentes de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, los grupos hidrocarbonados condensados bicíclicos o tricíclicos divalentes, saturados o insaturados, y los grupos heterocíclicos condensados bicíclicos o tricíclicos divalentes, saturados o insaturados, anteriormente descritos, pueden tener cada uno de 1 a 3 sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes pueden incluir un grupo hidroxilo, átomos de halógeno tales como
- 10 flúor, cloro, bromo y yodo, grupos halógenoalquilo con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, grupos aminoalquilo, un grupo amidino, un grupo hidroxiamidino, grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo metilo, el grupo etilo, etc.), grupos alcoxi lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo metoxi, el grupo etoxi, etc.), un
- 15 grupo amidino sustituido con un grupo alcoxicarbonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo metoxycarbonilamido, el grupo etoxycarbonilamido, etc.), grupos alqueno lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo vinilo, el grupo alilo, etc.), grupos alquino lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo etinilo, el grupo propinilo, etc.), grupos alcoxicarbonilo lineales, ramificados o cíclicos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, el grupo metoxycarbonilo, el grupo etoxycarbonilo, etc.) y un grupo carbamoilo.

20 Los grupos de preferencia en Q² descritos anteriormente son un enlace simple, grupos hidrocarbonados cíclicos divalentes de 5 o 6 miembros, saturados o insaturados, que pueden estar sustituidos, grupos heterocíclicos divalentes de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados, que pueden estar sustituidos y grupos heterocíclicos condensados bicíclicos o tricíclicos divalentes, saturados o insaturados, que pueden estar sustituidos. De éstos, son

25 más preferidos un enlace simple, los grupos hidrocarbonados cíclicos de 5 o 6 miembros divalentes, saturados o insaturados y los grupos heterocíclicos divalentes de 5 a 7 miembros, saturados o insaturados.

30 Cuando Q¹ es un grupo hidrocarbonado condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico condensado bicíclico o tricíclico, saturado o insaturado, que puede estar sustituido, el grupo Q² es preferentemente un enlace sencillo.

Específicamente, los más preferidos son aquellos en los que el grupo Q¹ es un grupo tienopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrotienopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tiazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrotiazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tiazolopiridazinilo que puede estar

35 sustituido; un grupo tetrahidrotiazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo piranotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropiranotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo furopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidrofuropiridilo que puede estar sustituido; un grupo oxazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahydroxazolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahidropirrolopiridilo que puede estar sustituido; un grupo

40 pirrolopirimidinilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolopirimidinilo que puede estar sustituido; un grupo oxazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahydroxazolopiridazinilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo pirrolooxazolilo que puede estar sustituido; un grupo dihidropirrolooxazolilo que puede estar sustituido; un grupo benzotiazolilo que puede estar sustituido; un grupo tetrahydrobenzotiazolilo que puede estar sustituido; un

45 tiazolopirimidinilo que puede estar sustituido; un dihidrotiazolopirimidinilo que puede estar sustituido; un benzazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahydrobenzazepinilo que puede estar sustituido; un tiazoloazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahidrotiazoloazepinilo que puede estar sustituido; un tienoazepinilo que puede estar sustituido; un tetrahidrotienoazepinilo que puede estar sustituido; un grupo 4,5,6,7-tetrahidro-5,6-tetrametilentiazolopiridazinilo que puede estar sustituido; o un grupo 5,6-trimetilen-4,5,6,7-tetrahidrotiazolopiridazinilo

50 que puede estar sustituido y Q² es un enlace sencillo.

Cuando Q¹ es un grupo hidrocarbonado cíclico de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido, el grupo Q² es preferentemente un grupo hidrocarbonado cíclico divalente de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico divalente de 5 a 7 miembros, saturado o insaturado, que puede estar

55 sustituido. Como ejemplos de preferencia del grupo Q¹Q², pueden mencionarse los grupos 4-(4-piridil)fenilo, 4-(2-piridil)fenilo, 5-(4-piridil)tiazolil-1-(4-piridil)piperidilo, 4-(4-piridil)piperidilo, 4-hidroxi-1-(4-piridil)piperidil-4-ilo, bifenililo, 4-(2-aminosulfonilfenil)fenilo, 4-(2-amidinofenil)fenilo, 4-(2-metilsulfonilfenil)fenilo, 4-(2-aminometilfenil)fenilo, 4-(2-carbamoiifenil)fenilo, 4-(2-imidazolil)fenilo, 4-(1-metil-2-imidazolil)fenilo, 4-(2,3,4,5-tetrahidropirimidin-2-il)fenilo, 4-(1-metil-tetrahidropirimidin-2-il)fenilo, 4-(5-tetrazolil)fenilo, 1-(4-piridil)piperidin-4-ilo, 3-(4-piperidil)isoxazolin-5-ilo, 3-(4-amidinofenil)isoxazolin-5-ilo, 3-(4-piperidil)isoxazolidin-5-ilo, 2-(4-piperidil)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(4-aminofenil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 4-(4-piperidil)piperidin-1-ilo, 4-(4-piperidil)piperazin-1-ilo, 4-(4-piperazinil)piperazin-1-ilo, 1-(4-pirimidinil)piperidin-1-ilo, 1-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-4-ilo, 1-(4-pirimidinil)pirrolidin-3-ilo, 1-(4-metilpirimidin-6-il)piperazin-4-ilo, 1-(2-metilpirimidin-4-il)pirrolidin-4-ilo, 1-(6-cloropirimidin-4-il)piperidin-4-ilo, 5-(4-clorofenil)tiófen-2-ilo, 2-(4-clorofenil)tiazol 4-ilo, 3-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-ilo, 4-(4-pirimidinil)fenilo, 4-(4-imidazolil)fenilo, 5-(piridin-4-il)pirimidin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil][1,1'-bifenil]-4-ilo, 4-[2-

60

(hidroximetil)piridin-4-il]fenilo, 4-[2-(aminometil)piridin-4-il]fenilo, 2'-(aminosulfonyl)[1,1'-bifenil]-4-ilo y 4-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo.

El grupo T¹ representa un grupo carbonilo, un grupo sulfonilo, un grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, un grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- (en el que R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo -C(=O)-A¹-N(R'')- (en el que A¹ representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, que puede estar sustituido y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo -C(=O)-NH-, un grupo -C(=S)-NH-, un grupo -C(=O)-NH-NH-, un grupo -C(=O)-A²-C(=O)- (en el que A² representa un enlace sencillo o un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono), un grupo -C(=O)-A³-C(=O)-NH- (en el que A³ representa un grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono), un grupo -C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-, un grupo -C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)- (donde R^a representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alcanoilo, y R^b representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo -C(=O)-N=N-, un grupo -C(=S)-N=N-, un grupo -C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)- (en el que R^c representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo, un grupo arilo o un grupo aralquilo y R^d representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo -C(=NN(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)- (en el que R^e y R^f representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alcanoilo o un grupo alquil(tiocarbonilo) y R^g representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxi), un grupo -C(=O)-NH-C(=O)-, un grupo -C(=S)-NH-C(=O)-, un grupo -C(=O)-NH-C(=S)-, un grupo -C(=S)-NHC(=S)-, un grupo -C(=O)-NH-SO₂-, un grupo -SO₂-NH-, un grupo -C(=NCN)-NH-C(=O)-, un grupo -C(=S)-C(=O)- o un grupo tiocarbonilo.

En los grupos anteriores, el grupo alquileo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono en A¹, A² y A³ representa un grupo alquileo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen los grupos metileno, etileno, propileno, ciclopropileno, 1,3-ciclopentileno y similares. El grupo alquilo en R', R'', R^a, R^b, R^d, R^c, R^e, R^f y R^g representa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y los ejemplos del mismo incluyen los grupos metilo, etilo y similares. El grupo alcoxi significa un grupo alcoxi lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y los ejemplos del mismo incluyen los grupos metoxi, etoxi y similares.

En R^a, R^c, R^e y R^f, el grupo alcanoilo significa un grupo compuesto por un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo carbonilo y sus ejemplos incluyen los grupos acetilo, propionilo y similares.

En R^c, el grupo arilo significa un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y sus ejemplos incluyen los grupos fenilo, naftilo y similares. El grupo aralquilo significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con el grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y los ejemplos del mismo incluyen los grupos bencilo, fenetilo y similares.

Como T¹, se prefiere un grupo carbonilo, un grupo -C(=O)-C(=O)-N(R'), un grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')-, un grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- y un grupo -C(=O)-CH₂-N(R''), prefiriéndose en particular un grupo carbonilo, un grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, un grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- y un grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')-.

En un caso preferido, T¹ es un grupo carbonilo o un grupo sulfonilo y Q³ es, de entre los doce grupos mencionados, cualquiera de (b), (f), (g), (h), (i), (j), (k) y (1) (nótese que N en (f) indica que 2 átomos de carbono del anillo sustituido con R¹⁹ se han sustituido con un átomo de nitrógeno).

En otro caso preferido, T¹ es el grupo -C(=O)-C(=O)-N(R')-, el grupo -C(=S)-C(=O)-N(R')-, el grupo -C(=O)-C(=S)-N(R')- o el grupo -C(=S)-C(=S)-N(R')- y Q³ es, de entre los doce grupos los mencionados, cualquiera de (i), (j) y (k).

A continuación se describirán las Etapas (i) a (k) en detalle.

<Etapa (i)>

En la Etapa (i), se produce el Compuesto (X).

El Compuesto (X) pueden producirse haciendo reaccionar Compuesto (VI-I) con el Compuesto (IX) o una sal del mismo en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte a -78 °C a 150 °C. Los ejemplos de la sal del Compuesto (IX) incluyen las sales de metales alcalinos y las sales de metales alcalinotérreos tales como las sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio y sales de calcio.

Los ejemplos específicos de la base empleada en una cualquiera de las etapas incluyen carbonatos de metal alcalino de metal alcalinotérreo tales como el carbonato de sodio y el carbonato de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como el etóxido de sodio y el butóxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; bases organometálicas tales como el alquil-litio (por ejemplo, el n-butil-litio) y dialquilamino litios (por

ejemplo, la diisopropilamida de litio); bases organometálicas de bis(silil)amina tales como la bis(trimetilsilil)amida de litio; y bases orgánicas tales como la piridina, la 2,6-lutidina, la colidina, la 4-dimetilaminopiridina, la trietilamina, la N-metilmorfolina, la diisopropiletilamina y el diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte que se usa en esta reacción incluyen disolventes de haluros de alquilo tales como el diclorometano, el cloroformo y el tetracloruro de carbono; disolventes de éter tales como el tetrahidrofurano, el 1,2-dimetoxietano y el dioxano; disolventes aromáticos tales como el benceno y el tolueno; y disolventes de amida tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida y la N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, también puede usarse un disolvente de sulfóxido tal como el dimetilsulfóxido o el sulfolano; un disolvente de cetona tal como la acetona o la metil etil cetona; el acetonitrilo; ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) y acetona.

- Si es necesario, el Compuesto (IX) puede transformarse en un anhídrido mixto de ácido, un haluro de ácido, un éster activo o similares, antes de hacerse reaccionar. En esta reacción, pueden aplicarse los reactivos y las condiciones que se usan en general en la síntesis de péptidos. El anhídrido de ácido mixto puede prepararse mediante, por ejemplo, la reacción de un cloroformiato tal como el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de isobutilo con el Compuesto (IX) en presencia de una base. El haluro de ácido puede prepararse tratando el Compuesto (IX) con un haluro de ácido tal como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. El éster activado incluye diversos tipos de ésteres. Un éster de este tipo puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto tal como fenol (por ejemplo, p-nitrofenol), N-hidroxibenzotriazol o N-hidroxisuccinimida con el Compuesto (IX) usando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El éster activado puede prepararse también mediante la reacción del Compuesto (IX) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similares, la reacción del Compuesto (IX) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, la reacción del Compuesto (IX) con cianofosfonato de dietilo (método de Shioiri), la reacción del Compuesto (IX) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (método Mu-Kaiyama) o similares. El anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del Compuesto (IX) obtenidos de esta forma pueden hacerse reaccionar con el Compuesto (VI-I) a -78 °C a 150 °C en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte, para producir de este modo el Compuesto (A).

- Los ejemplos específicos de la base empleada en una cualquiera de las etapas incluyen carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como el carbonato de sodio y el carbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como el etóxido de sodio y el butóxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; bases organometálicas tales como el alquil-litio (por ejemplo, el n-butil-litio) y dialquilamino litios (por ejemplo, la diisopropilamida de litio); bases organometálicas de bis(silil)amina tales como la bis(trimetilsilil)amida de litio; y bases orgánicas tales como la piridina, la 2,6-lutidina, la colidina, la 4-dimetilaminopiridina, la trietilamina, la N-metilmorfolina, la diisopropiletilamina y el diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

- Los ejemplos del disolvente inerte que se usa en esta reacción incluyen disolventes de haluros de alquilo tales como el diclorometano, el cloroformo y el tetracloruro de carbono; disolventes de éter tales como el tetrahidrofurano, el 1,2-dimetoxietano y el dioxano; disolventes aromáticos tales como el benceno y el tolueno; y disolventes de amida tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida y la N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, también puede usarse un disolvente de sulfóxido tal como el dimetilsulfóxido o el sulfolano; un disolvente de cetona tal como la acetona o la metil etil cetona; el acetonitrilo; ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) y acetona.

45 <Etapa (j)>

En la Etapa (j), el Compuesto (XI) o una sal del mismo se produce a través de la retirada del grupo protector (R¹) del Compuesto (X) o una sal del mismo.

- 50 Las condiciones de desprotección pueden seleccionarse de acuerdo con el tipo del grupo protector y pueden emplearse los reactivos y condiciones que se emplean en general. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un grupo terc-butoxicarbonilo, la desprotección se realiza a -20 a 70 °C mediante el uso de un ácido tal como el ácido trifluoroacético, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido p-toluenosulfónico o el ácido metanosulfónico.

55 <Etapa (k)>

- En la Etapa (k), se produce el Compuesto (A). Si es necesario, el ácido carboxílico (XII) o una sal del mismo pueden transformarse en un anhídrido de ácido mixto, un haluro de ácido, un éster activo o similares, antes de hacerse reaccionar. En esta reacción, pueden aplicarse los reactivos y las condiciones que se usan en general en síntesis de péptidos. El anhídrido de ácido mixto puede prepararse mediante, por ejemplo, la reacción de un cloroformiato tal como el cloroformiato de etilo o el cloroformiato de isobutilo con ácido carboxílico (XII) en presencia de una base. El haluro de ácido puede prepararse mediante el tratamiento del ácido carboxílico (XII) con un haluro de ácido tal como el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. El éster activado incluye diversos tipos de ésteres. Un éster de este tipo puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto tal como el fenol (por ejemplo, p-nitrofenol), el N-hidroxibenzotriazol o la N-hidroxisuccinimida con ácido carboxílico (XII) usando un agente de condensación tal como la N,N'-3-1-etil(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o la diciclohexilcarbodiimida. El éster activado puede prepararse

también mediante la reacción del ácido carboxílico (XII) con trifluoroacetato de pentafluorofenilo o similares, la reacción del ácido carboxílico (XII) con hexafluorofosfito de 1-benzotriazoliloxitripirrolidinofosfonio, la reacción del ácido carboxílico (XII) con cianofosfonato de dietilo (método de Shioiri), la reacción del ácido carboxílico (XII) con trifenilfosfina y disulfuro de 2,2'-dipiridilo (método de Mukaiyama) o similares. El anhídrido de ácido mixto, el haluro de ácido o el éster activado del ácido carboxílico (XII) obtenidos de esta forma pueden hacerse reaccionar con el Compuesto (XI) a -78 °C a 150 °C en presencia de una base apropiada en un disolvente inerte, para producir de este modo el Compuesto (A).

Los ejemplos específicos de la base empleada en una cualquiera de las etapas incluyen carbonatos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos tales como el carbonato de sodio y el carbonato de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tales como el etóxido de sodio y el butóxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; bases organometálicas tales como el alquil-litio (por ejemplo, el n-butil-litio) y dialquilamino litios (por ejemplo, la diisopropilamida de litio); bases organometálicas de bis(silil)amina tales como la bis(trimetilsilil)amida de litio; y bases orgánicas tales como la piridina, la 2,6-lutidina, la colidina, la 4-dimetilaminopiridina, la trietilamina, la N-metilmorfolina, la diisopropiletilamina y el diazabicio[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Los ejemplos del disolvente inerte que se usa en esta reacción incluyen disolventes de haluros de alquilo tales como el diclorometano, el cloroformo y el tetracloruro de carbono; disolventes de éter tales como el tetrahidrofurano, el 1,2-dimetoxietano y el dioxano; disolventes aromáticos tales como el benceno y el tolueno; y disolventes de amida tales como la N,N-dimetilformamida, la N,N-dimetilacetamida y la N-metilpirrolidin-2-ona. Además de estos disolventes, también puede usarse en algunos casos un disolvente de sulfóxido tal como el dimetilsulfóxido o el sulfolano; un disolvente de cetona tal como la acetona o la metil etil cetona; el acetonitrilo; ésteres de acetato de (alquilo C1-C4) y acetona.

Los ejemplos de la sal de ácido carboxílico (XII) incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos del mismo, por ejemplo, sales de sodio, sales de potasio, sales de litio, sales de magnesio y sales de calcio.

El Compuesto A puede incluir estereoisómeros o isómeros ópticos atribuidos a un carbono asimétrico. Sin embargo, estos estereoisómeros, isómeros ópticos y mezclas de los mismos están todos incluidos en la presente invención.

No se impone ninguna limitación particular a la sal del Compuesto (A), siempre que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sulfonatos orgánicos tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluenosulfonatos; y carboxilatos orgánicos, tales como acetatos, propanoatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos, citratos y mandelatos.

En el caso de que el Compuesto (A) tenga un grupo ácido, la sal puede formarse con un ion de metal alcalino o un ion de metal alcalinotérreo. El Compuesto (A) o una sal del mismo pueden estar en forma de solvato y no se impone ninguna limitación particular al solvato de los mismos siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos específicos del mismo, sin embargo, pueden mencionarse hidratos y solvatos con etanol. Cuando un átomo de nitrógeno esté presente en el Compuesto (A), un compuesto de este tipo puede convertirse en un N-óxido del mismo.

Como el Compuesto (A), se prefieren en particular los siguientes compuestos y las sales y los solvatos de cualquiera de éstos.

clorhidrato de N-{1R*,2S*,5S*}-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]amino}-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]amino}-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-{(1R*,2S*,4S*)-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]amino}-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil)-2-quinolincarboxamida,
 clorhidrato de N-{(1R,2S,5S)-2-[(5-cloro-4-fluoroindol-2-il)carbonil]amino}-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida,
 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil}isoquinolina-3-carboxamida,
 clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil}etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino)ciclohexil}etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(3-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-

c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-N²-(4-fluorofenil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(4-bromofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 5 clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-metilfenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-metilfenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 10 clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-fluorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(2,4-diclorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 N¹-(3,4-diclorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 15 N¹-(2,4-difluorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 N¹-(3,4-difluorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 20 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-N²-(piridin-4-il)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-bromopiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(6-cloropiridin-3-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 25 clorhidrato de N¹-(6-cloropiridazin-3-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-clorotiazol-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 30 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)acetil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloro-2-fluoroanilino)acetil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 35 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 40 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloro-4-fluoroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloro-3-fluoroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[3-bromo-5-cloroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 45 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[3-cloro-5-fluoroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloro-3-formilindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 50 clorhidrato de 5-cloro-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-N³,N³-dimetilindol-2,3-dicarboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[(6-cloro-2-naftoil)amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)cinolin-3-carboxamida,
 55 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[5-clorobenzimidazol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-7-fluoroisoquinolin-3-carboxamida,
 60 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[7-cloro-2H-cromen-3-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[(E)-3-(4-clorofenil)-2-propenoi]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxamida,
 65 2-[[((1R,2S,5S)-2-[(5-cloroindol-2-il)carbonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)amino]carbonil]-4,6-

dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo,
 clorhidrato de 5-cloro-N-((1S,2R,4S)-2-(((5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil)amino)-4-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)indol-2-carboxamida,
 clorhidrato de 5-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-
 5 il)carbonil)amino)ciclohexil)indol-2-carboxamida,
 2-(((1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-fluoroindol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)amino)carbonil]-4,6-
 dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo,
 clorhidrato de N-((1S,2R,4S)-2-(((5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil)amino)-4-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-fluoroindol-2-carboxamida,
 10 clorhidrato de N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)-5-fluoroindol-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((6-cloro-2-naftoil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-5,6-dihidro-
 4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-carboxamida,
 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-
 15 il)carbonil)amino)ciclohexil)cinolin-3-carboxamida y 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-
 5H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)cinolin-3-carboxamida,
 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)isoquinolin-3-carboxamida,
 2-(((1R,2S,5S)-2-(((5-cloroindol-2-il)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)amino)carbonil]-6,6-
 20 dimetil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-(((5-cloroindol-2-il)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-6,6-dimetil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-carboxamida,
 2-(((1R,2S,5S)-2-(((5-cloroindol-2-il)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)amino)carbonil]-5,7-
 dihidro-6H-pirrol[3,4-d]pirimidin-6-carboxilato de terc-butilo,
 25 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-(((5-cloroindol-2-il)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-6-metil-6,7-
 dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-carboxamida,
 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((6-metil-6,7-dihidrotiazolo[4,5-d]pirimidin-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)isoquinolin-3-carboxamida,
 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-
 30 c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)isoquinolin-3-carboxamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-(((2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-il)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de 6-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)-4-oxo-1,4-dihidroquinazolin-2-carboxamida,
 35 N-((1R,2S,5S)-2-[[2-(4-cloroanilino)-2-oxoetanotioil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-[[2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanotioil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)aminol-2-tioacetil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-
 40 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloro-2-tienil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-(((4-cloroanilino)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 45 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)-N²-(5-fluoropiridin-2-il)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-
 d]tiazol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 50 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-[4-cloro-2-((dimetilamino)carbonil)fenil]-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-[4-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 55 clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-metoxifenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-(4-cloroanilino)-2-(hidroxiimino)acetil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N³-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-
 60 c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)malonamida,
 clorhidrato de N¹-(3-clorofenil)-N³-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-
 c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)malonamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 65 clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-(((5-metil-4,5,6,7-
 tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,

- clorhidrato de N¹-(5-bromopiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-fluorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 5 N-((1R,2S,5S)-2-[[3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1R,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-N²-((1R,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 10 N¹-(4-clorofenil)-N²-((1R,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-(piridin-4-il)etanodiamida,
- 15 clorhidrato de N¹-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-(piridin-3-il)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-(piperidin-4-il)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-((1R,2S,5S)-2-[[5-cloroindol-2-il]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-(1-metilpiperidin-4-il)etanodiamida,
- 20 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)-N¹-metiletanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(5-cloropirimidin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 25 clorhidrato de N¹-(4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(5-bromopiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[[etil(metil)amino]carbonil]-2-[[5-metil-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 30 clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-metoxifenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)-N²-(4-etilfenil)etanodiamida,
- 35 clorhidrato de N¹-(5-cloropirazin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(4-cloro-3-nitrofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(4-cloro-2-nitrofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 40 clorhidrato de N¹-(3-amino-4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N¹-(2-amino-4-clorofenil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 45 clorhidrato de N¹-(6-cloro-4-metilpiridin-3-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((E)-2-(4-clorofenil)diazenil]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((E)-2-(4-clorofenil)hidrazino]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- 50 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[2-(4-clorofenoxi)acetil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- 55 clorhidrato de 7-cloro-N-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)-3-isoquinolincarbonamida,
- clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[6-cloro-4-oxo-4H-cromen-2-il]carbonil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- 60 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[5-isopropil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino)ciclohexil)etanodiamida,
- clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[2-(4-fluoroanilino)-2-oxoetanotioil]amino]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
- 65 N-((1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[2-[[5-fluoropiridin-2-il]amino]-2-oxoetanotioil]amino)ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,

clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-carboxamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-
 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-carboxamida,
 5 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((6-(dimetilamino)-4,5,6,7-
 tetrahidrobenzotiazol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-(((4-clorofenil)sulfonil)amino)carbonil)amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-
 5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 10 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-
 2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 monohidrato de p-toluenosulfonato N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-
 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-((2-((5-metilpiridin-2-il)amino)-2-
 15 oxoetanotioil)amino)ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-(4-cloroanilino)-1-metoxiimino-2-oxoetil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((1-(piridin-4-il)piperidin-4-
 20 il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbon-
 il)amino)ciclohexil)-N²-(5-etinilpiridin-2-il)etanodiamida,
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((6-cloropiridazin-3-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-5-
 25 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-((2-((6-cloropiridin-3-il)amino)-2-oxoetanotioil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((tieno[3,2-b]piridin-2-
 ilcarbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-
 30 il)carbonil)amino)ciclohexil)-N²-(5-metilpiridin-2-il)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)-N²-(4-metilfenil)etanodiamida,
 {4-cloro-5-(((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)amino)carbonil]-3-tienil)metil(metil)carbamato de terc-butilo,
 35 N¹-((1S,2R,4S)-2-((3-cloro-4-((metilamino)metil)-2-tienil)carbonil)amino)-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-
 (5-cloropiridin-2-il)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-2-((3-cloro-4-((4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il(metil)amino)metil)-2-
 tienil)carbonil)amino)-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-N²-(5-cloropiridin-2-il)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1R,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-
 40 tiazolo[5,4-c]japen-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((4,4,5-trimetil-5,6-dihidro-4H-
 pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 6-(((1R,2S,5S)-2-((2-((5-cloropiridin-2-il)amino)-2-oxoacetil)amino)-5-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)amino)carbonil]-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxilato de terc-butilo,
 45 clorhidrato de N¹-(5-cloro-2-piridinil)-N²-((1S,2R,4S)-2-((2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-ilcarbonil)amino)-4-
 [(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloro-2-piridinil)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((2-metil-2,3-dihidro-1H-
 pirrolo[3,4-c]piridin-6-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridin-
 50 2-il-carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((6-metil-5,6,7,8-
 tetrahidro[1,6]naftiridin-2-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((5-(piridin-4-il)pirimidin-2-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 55 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((2'-((dimetilamino)metil)[1,1'-
 bifenil]-4-il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((4-[2-(hidroximetil)piridin-4-
 il]benzoi]amino)ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-((1S,2R,4S)-2-((4-[2-(aminometil)piridin-4-il]benzoi]amino)-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-
 60 N²-(5-cloropiridin-2-il)etanodiamida,
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il)carbon-
 il)amino)ciclohexil)etanodiamida,
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((1-(4-fluorobenzoi]piperidin-4-
 il)carbonil)amino)ciclohexil)etanodiamida D22-5792,
 65 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-((4-(pirrolidin-1-
 ilcarbonil)benzoi]amino)ciclohexil)etanodiamida,

clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoil]amino]ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-[[4-cloroanilino)sulfonil]amino]-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 5 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(4-cloro-3-nitroanilino)-2-oxoetanotioil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(3-amino-4-cloroanilino)-2-oxoetanotioil]amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 10 6-[[[(1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacetil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil]amino]carbonil]-1,3-dihidro-2H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxilato de terc-butilo,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-2-metil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-carboxamida,
 15 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-1-(piridin-4-il)-4-piperidincarboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{7-clorocinolin-3-il)carbotoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{f(4-clorobenzoil)amino]carbonil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 20 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{(E)-3-(5-cloropiridin-2-il)acrilol}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{(Z)-3-(4-clorofenil)-2-fluoroacrilol}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 25 clorhidrato de N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)ciclohexil]-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[5,4-c]azepina-2-carboxamida,
 (3-[[[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]amino]carbonil]fenil)(imino)metilcarbamato de terc-butilo,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{3-[amino(imino)metil]benzoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 30 N-((1R,2S,5S)-2-{{3-cianobenzoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{3-[amino(hidroxiimino)metil]benzoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 35 (3-[[[(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]amino]carbonil]fenil)(imino)metilcarbamato de etilo,
 formiato de N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{3-[imino(metilamino)metil]benzoil}amino)ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida D22-9226,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{3-[amino(metoxiimino)metil]benzoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 40 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)benzoil]amino]ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{(Z)-3-(5-clorotien-2-il)-2-fluoro-2-propenoil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 45 clorhidrato de N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-tiazolo[5,4-d]azepina-2-carboxamida,
 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-2-[[6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ilcarbonil]amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)etanodiamida,
 N-((1R,2S,5S)-2-{{2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil)-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro[1,6]naftiridina-2-carboxamida,
 50 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-[[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)carbonil]amino]ciclohexil)etanodiamida,
 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclohexil)etanodiamida,
 55 N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil)etanodiamida,
 N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida,
 monohidrato de citrato de N-[(1R,2S,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{2-[(5-fluoropiridin-2-il)amino]-2-oxoetanotioil}amino)ciclohexil]-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxamida y
 60 clorhidrato de N¹-(5-cloropiridin-2-il)-N²-[(1S,2R,4S)-2-[[5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-(1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclohexil)etanodiamida

Ejemplos

65

La presente invención se ilustrará a modo de ejemplos.

Ejemplo 1 (comparativo)

(1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo

- 5 Se disolvió (1S,3S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo (5 g) en etanol (25 ml) y se añadió amoníaco acuoso al 28 % (50 ml) a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40 °C durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, para obtener 5,25 g de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo en bruto. El producto en bruto se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió una solución (5 ml) de dicarbonato de di-terc-butilo (7,69 g) en etanol a la solución con enfriamiento con hielo, seguido de
- 10 agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar de este modo 5,42 g del compuesto del título.
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38-1,57 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 2,61-2,68 (1H, m), 3,25-3,66 (3H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,53 (1H, s a).
- 15 [α]_D²⁵ = +25 ° (c = 1,0, cloroformo)

Ejemplo 2 (comparativo)

(1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo

- 20 Se añadió solución de amoníaco-etanol 2 N (80 ml) a temperatura ambiente a (1S,3S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo (8 g) y la mezcla se agitó en un autoclave a 75 °C durante 72 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar de este modo 9,13 g de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo en bruto. El producto en bruto se
- 25 disolvió en etanol (40 ml) y se le añadió una solución (6 ml) de dicarbonato de di-terc-butilo (11,28 g) en etanol a la solución con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para proporcionar de este modo 9,95 g del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo 3 (comparativo)

(1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo

- 35 Se añadió solución saturada de amoníaco-etanol (20 ml) a temperatura ambiente a (1S,3S,6S)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de etilo (1 g) y la mezcla se agitó en un autoclave a 50 °C durante 72 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar de este modo 1,21 g de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo. El producto en bruto se disolvió en etanol (5 ml) y se le añadió una solución (2 ml) de dicarbonato de di-terc-butilo (1,28 g) en etanol a la solución con enfriamiento con hielo. La mezcla
- 40 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1), para proporcionar de este modo 1,46 g del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo 4 (comparativo)

(1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxi ciclohexanocarboxilato de etilo

- 50 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,42 ml) a temperatura ambiente a una solución (16,4 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-hidrox ciclohexanocarboxilato de etilo (1,09 g) en acetato de etilo. Se añadió trietilamina (0,90 ml) a temperatura ambiente a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se recuperó y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y una mezcla de disolventes (10,2 ml) de éter diisopropílico y alcohol isopropílico (2:1) se añadió al residuo, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Los
- 55 cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de este modo 1,15 g del compuesto del título.
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,65-1,80 (2H, m), 1,87-2,07 (3H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,80-3,86 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,60-4,70 (1H, m), 4,72 (1H, s).
- [α]_D²⁵ = -10 ° (c = 1,0, cloroformo)

Ejemplo 5 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

- 65 se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de tetrabutilamonio (229,3 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxi ciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la

mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 734,7 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 1,38-2,33 (6H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 3,77-4,20 (4H, m), 4,63 (1H, s a).
[α]_D²⁵ = +62 ° (c = 1,0, cloroformo)

Ejemplo 6 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadió azida de sodio (357,6 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 601,7 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 7 (comparativo)

(1S,3R, 4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de tetrametilamonio (91,0 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R, 4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 648,3 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 8 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de benciltrietilamonio (189,1 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R, 4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 655,2 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 9 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de tetraetilamonio (137,5 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 675,1 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 10 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de trioctilmetilamonio (335,5 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g)

en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 706,2 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 11 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadieron azida de sodio (357,6 mg) y cloruro de tetrahexilamonio (323,8 mg) a temperatura ambiente a una solución (2 ml) de (1S,3R,4R)-3-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-metanosulfoniloxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,01 g) en N-metil-2-pirrolidona, seguido de agitación a 60 °C durante 74 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1), para proporcionar de este modo 712,2 mg del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 5.

Ejemplo 12 (de acuerdo con la invención)

{(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxyciclocarbonil}carbamato de t-butilo

Se añadió amoníaco acuoso al 28 % (5 ml) a (1S,3S,6R)-N,N-dimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-3-carboxamida (1 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 40 °C durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar de este modo 1,18 g de (1S,3R,4R)-3-amino-4-hidroxi-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida. El producto en bruto se disolvió en agua (5 ml) y se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,93 g) e hidróxido de sodio acuoso 10 N (1,5 ml) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas y después se extrajo tres veces con 4-metil-2-pentanona (MIBK) (5 ml). El disolvente de extracción se evaporó a presión reducida, y se añadió 4-metil-2-pentanona (MIBK) (3 ml) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Los cristales formados se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar de este modo 1,26 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,48-1,59 (2H, m), 1,77-1,78 (2H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,53-3,60 (1H, m), 3,94 (1H, s), 4,52-4,68 (1H, m).

Ejemplo 13 (de acuerdo con la invención)

(1R,2R,4S)-2-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (159,07 g) a temperatura ambiente a una solución (1875 ml) de {(1R,2R,5S)-5-[(dimetilamino)carbonil]-2-hidroxyciclohexilcarbamato de t-butilo (214,59 g) en 4-metil-2-pentanona (MIBK). Se añadió trietilamina (170,62 g) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora mientras se mantuvo la temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se recuperó la capa orgánica. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió MIBK (750 ml) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Los cristales formados se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar de este modo 242,57 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (9H, s), 1,58-1,66 (1H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,17-2,26 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,00-4,08 (1H, m), 4,69-4,82 (2H, m).

Ejemplo 14 (de acuerdo con la invención)

{(1R,2R,5S)-2-azido-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de t-butilo

Se añadieron azida de sodio (7,14 g) y cloruro de dodecilpiridinio (7,80 g) a temperatura ambiente a una solución (40 ml) de (1R,2R,4S)-2-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (20,0 g) en N,N-dimetilacetamida (DMAC), seguido de agitación a 60 °C durante 72 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. El disolvente se evaporó a presión reducida y una mezcla disolvente (300 ml) de n-hexano y acetato de etilo (5:1) se añadió al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los cristales formados se recuperaron por filtración. Una mezcla de disolvente (300 ml) de n-hexano y acetato de etilo (5:1) se añadió a los cristales recuperados, seguido de agitación/recuperación por filtración dos veces, para proporcionar de este modo 4,6 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (9H, s), 1,55-1,74 (3H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,74-2,83 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,02 (3H, s), 3,72-3,78 (1H, m), 4,07-4,13 (1H, m), 4,61-4,66 (1H, m)

Ejemplo 15 (de acuerdo con la invención)

Oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de t-butilo

- 5 se añadieron azida de sodio (7,14 g) y cloruro de dodecilpiridinio (7,80 g) a temperatura ambiente a una solución (100 ml) de (1R,2R,4S)-2-[(t-butoxicarbonil)amino]-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexilmetanosulfonato (20,0 g) en tolueno, seguido de agitación a 60 °C durante 72 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa orgánica se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua. Se añadieron metanol, Pd al 7,5 %-C y formiato de amonio a la capa orgánica lavada, seguido de agitación a 40 °C durante 1 hora. Se retiró el Pd-C por
10 filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron acetonitrilo hidratado (200 ml) y ácido oxálico anhidro (4,94 g) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y los cristales formados se recuperaron por filtración. Se añadió acetonitrilo (200 ml) a los cristales recuperados, seguido de agitación a 40 °C durante 24 horas. Los cristales formados se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar de este modo 12,7 g del compuesto del título.
- 15 RMN-¹H (D₂O) δ: 1,30 (9H, s), 1,37-1,49 (2H, m), 1,63 (1H, t, J = 2,7 Hz), 1,72-1,83 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,80 (1H, t, J = 12,4 Hz), 2,96 (3H, m), 3,32 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,10 (1H, a)
Análisis elemental: Calc. C; 50,70 %, H; 7,75 %, N; 10,96 %, Obsd. C; 51,19 %, H; 7,79 %, N; 11,19 %

Ejemplo 16 (comparativo)

- 20 Oxalato de (1S,3R,4S)-4-amino-3-t-butoxicarbonilaminociclohexanocarboxilato de etilo
- Se añadieron Pd al 7,5 %-C (100 mg) y formiato de amonio (444,1 mg) a temperatura ambiente a una solución (10 ml) de (1S,3R,4S)-4-azido-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g) en etanol, seguido de
25 agitación a 50 °C durante 1 hora. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró, para proporcionar de este modo 911,0 mg de (1S,3R,4S)-4-amino-3-t-butoxicarbonilaminociclohexanocarboxilato de etilo en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se añadió ácido oxálico anhidro (286,4 mg) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Los cristales formados se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar de este modo 1,16 g del compuesto del título.
- 30 RMN-¹H (CD₃OD) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,90 (4H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,58-2,72 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,18 (1H, m).
Análisis elemental (como hidrato 1/3): Calc. C; 50,25 %, H; 7,56 %, N; 7,33 %, Obsd. C; 50,29 %, H; 7,45 %, N; 7,29 %

Ejemplo 17 (comparativo)

(1S,3R,4S)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

- Se disolvió oxalato de (1S,3R,4S)-4-amino-3-t-butoxicarbonilaminociclohexanocarboxilato de etilo (1,2 g) en acetato
40 de etilo (20 ml) y se añadieron agua (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (1,48 g) a la solución. Se añadió cloroformiato de bencilo (737,3 mg) gota a gota a la mezcla con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, seguida de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió éter diisopropílico (20 ml) al
45 residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y los cristales formados se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar de este modo 1,09 g del compuesto del título.
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29-1,44 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,51-1,64 (1H, m), 1,72-2,10 (4H, m), 2,27-2,43 (1H, m), 3,60-3,73 (1H, m), 4,00-4,18 (3H, m), 4,62 (1H, s), 5,01-5,3 (2H, m), 5,26 (1H, s), 7,27-7,38 (5H, m).
50 [α]_D²⁵ = -22 ° (c = 1,0, cloroformo).

Ejemplo 18 (comparativo)

{(1S,2R,4S)-4[(dimetilamino)carbonil]ciclohexan-1,2-diilo}biscarbamato de bencilo y t-butilo

- 55 Se disolvió (1S,3R,4S)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (3,2 g) en etanol (32 ml) y se añadió solución de hidróxido de litio 2 M acuosa (11,4 ml) a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 6 N (2,6 ml) a la mezcla de reacción de manera que el pH del mismo se ajustó a 7 y la mezcla de reacción se evaporó tal cual. Se añadieron DMF (32 ml),
60 clorhidrato de dimetilamina (2,48 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,54 g) al residuo, seguido de agitación para la disolución. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,19 g) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, seguida de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a
65 cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar de este modo 2,94 g del compuesto del título.
- RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,20-1,50 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,50-2,10 (4H, m), 2,60 (1H, t a, J = 11,6 Hz), 2,93 (3H, s), 3,02

(3H, s), 3,70 (1H, s a), 4,14 (1H, s), 4,65 (1H, s), 5,00-5,30 (3H, m), 7,26-7,40 (5H, m).

Ejemplo 19 (comparativo)

5 Oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de t-butilo

Se añadió Pd al 7,5 %-C (230 mg) a una solución (35 ml) de {(1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexan-1,2-diilo}biscarbamato de bencilo y t-butilo (2,3 g) en etanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se retiró el Pd-C por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (20 ml) y ácido oxálico anhidro (493,6 mg) al residuo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Los cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de este modo 1,93 g del compuesto del título. Se encontró que los datos espectrales de este compuesto son idénticos a los del compuesto del Ejemplo 15.

15 Ejemplo de Referencia 1: [(1R,2S,5S)-2-([(5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil)amino]-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil}carbamato de t-butilo

Se añadió trietilamina (169 ml) a 60 °C a una suspensión (550 ml) de oxalato de {(1R,2S,5S)-2-amino-5-[(dimetilamino)carbonil]ciclohexil}carbamato de t-butilo (100,1 g) en acetonitrilo. A la misma temperatura, se añadió clorhidrato de [5-cloropiridin-2-il]amino[(oxo)acetato de etilo (84,2 g) a la mezcla, seguido de agitación durante 6 horas. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguida de agitación a 10 °C durante 1,5 horas. Los cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de este modo 106,6 g del compuesto del título.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,25-1,55 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,60-2,15 (5H, m), 2,56-2,74 (1H, s a), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,01 (1H, m), 4,18-4,27 (1H, m), 4,70-4,85 (0,7H, a), 5,70-6,00 (0,3H, s a), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,75-8,00 (1H, a), 8,16 (1H, d a, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,73 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2: N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida

30 Se añadió ácido metanosulfónico (66 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de [(1R,2S,5S)-2-([(5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil)amino]-5-(dimetilaminocarbonil)ciclohexil}carbamato de t-butilo (95,1 g) en acetonitrilo (1900 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadieron trietilamina (155 ml), clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (52,5 g), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron trietilamina y agua a la misma, seguido de agitación durante 1 hora con enfriamiento con hielo. Los cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de este modo 103,2 g del compuesto del título.

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,60-1,98 (3H, m), 2,00-2,16 (3H, m), 2,52 (3H, s), 2,78-2,90 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,69 (1H, d, J = 15,4 Hz), 3,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 2,4, 0,6 Hz), 9,72 (1H, s).

45 Ejemplo de Referencia 3: monohidrato de p-toluenosulfonato de N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida

Se disolvió ácido N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-4-(dimetilcarbamoil)-2-[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]ciclohexil]etanodiamida p-toluenosulfónico (86,8 g) en etanol hidratado al 30 % (418 ml) a 60 °C y una solución (167 ml) de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (29,0 g) en etanol hidratado al 30 % se añadió a la solución. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora y después se enfrió gradualmente. A temperatura ambiente, se añadió etanol a la mezcla enfriada, seguido de agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora con enfriamiento con hielo y los cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de este modo 102,9 g del compuesto del título.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 1,45-1,54 (1H, m), 1,66-1,78 (3H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,79 (3H, s), 3,02 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,13-3,24 (2H, m), 3,46-3,82 (2H, m), 3,98-4,04 (1H, m), 4,43-4,80 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (2H, d, J = 1,8 Hz), 8,46 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,10-9,28 (1H, s a), 10,18 (1H, s a), 10,29 (1H, s).

Análisis elemental: Calc. C; 50,43 %, H; 5,46 %, N; 13,28 % Obs. C; 50,25 %, H; 5,36 %, N; 13,32 %

60 Ejemplo de Referencia 4: [(1R,2S,4S)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexano-1,2-diilo]biscarbamato de bencilo y t-butilo

Se disolvió (1S,3R,4S)-4-[(benciloxi)carbonil]amino]-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (5,0 g) en isopropanol (50 ml), y se añadió hidróxido de litio acuoso 2 M (11,4 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico 6 N a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo de manera que el pH de la misma se ajustó a 2,5 y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se mantuvo la temperatura. Los cristales formados se recuperaron por filtración, para proporcionar de

este modo 4,3 g de ácido (1S,3R,4S)-4-[[benciloxi]carbonil]amino]-3-[(t-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico en bruto. El producto en bruto (4,0 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml) y se añadieron monohidrato de hidrazina (765 mg), 1-hidroxibenzotriazol (33,0 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46,8 g) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo. La capa orgánica se secó con anhídrido de sulfato de magnésico y el desecante se retiró por filtración. Se añadieron gel de sílice y metanol al filtrado y la materia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, para proporcionar de este modo 3,71 g de [(1S,2R,4S)-4-(hidrazinocarbonil)ciclohexan-1,2-diilo]biscarbamato de bencilo y t-butilo en bruto. Se añadieron ortoformiato de metilo (10 ml) y complejo de éter trifluoroboro-dietílico (2 gotas) al producto en bruto (1,73 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente, seguido de concentración a reducida presión. Se añadieron cloruro de metileno e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado al residuo y la capa orgánica se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = 1:19), para proporcionar de este modo 1,89 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) 1,45 (9H, s), 1,71-2,30 (6H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,80 (1H, s), 4,17 (1H, s), 4,75 (1H, s), 5,15 (2H, m), 5,25 (1H, s), 7,30-7,38 (5H, m), 8,35 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 5: [(1R,2S,5S)-2-[[[(5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil]amino]-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de t-butilo

Se añadió Pd al 10 %-C (1,2 g) a una solución (200 ml) de [(1R,2S,4S)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexan-1,2-diilo]biscarbamato de bencilo y t-butilo (4,11 g) en metanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró el Pd-C por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml) y se añadieron sal de litio del ácido 2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]-2-oxoacético (2,45 g), 1-hidroxibenzotriazol (1,47 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,12 g) a la solución, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y ácido cítrico acuoso al 10 % al residuo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de secado sobre anhídrido de sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar de este modo 3,35 g del compuesto del título.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,47 (9H, s), 1,59-1,92 (2H, m), 2,00-2,33 (4H, m), 3,02-3,22 (1H, m), 3,94-4,10 (1H, m), 4,27 (1H, s), 4,83 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,37 (1H, s), 9,72 (1H, s).

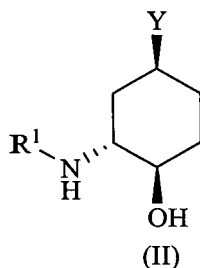
Ejemplo de Referencia 6: N-(5-cloropiridin-2-il)-N'-[(1S,2R,4S)-2-[[[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino]-4-(1,3,4-oxazol-2-il)ciclohexil]etanodiamida

Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano (1,3 ml) a una solución de (60 ml) de [(1R,2S,5S)-2-[[[(5-cloropiridin-2-il)amino](oxo)acetil]amino]-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclohexil]carbamato de t-butilo (241,7 mg) en cloruro de metileno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se añadió solución de ácido clorhídrico 4 N-dioxano adicional (0,65 ml), seguido de agitación durante 1 hora mientras que se mantuvo la temperatura. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió cloruro de metileno (10 ml) al residuo. La etapa de concentración a presión reducida se repitió tres veces. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml), y se añadieron clorhidrato del ácido 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-carboxílico (160 mg), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (120 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (150 mg) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, seguido de secado sobre anhídrido de sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:cloruro de metileno = de 2:23 a 1:9), para proporcionar de este modo 181,3 mg del compuesto del título.

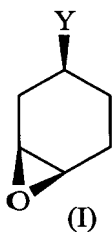
RMN-¹H (CDCl₃) δ: 1,72-2,00 (2H, m), 2,13-2,23 (2H, m), 2,28-2,36 (1H, m), 2,39-2,46 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,80-2,91 (2H, m), 2,93-3,00 (2H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,69-3,79 (2H, m), 4,14-4,24 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 4,68-4,77 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,72 (1H, s).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un compuesto representado por la fórmula (II):

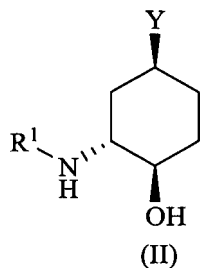


donde Y es un grupo dimetilcarbamoilo, y R¹ representa un grupo alcóxicarbonilo C2-C7, que comprende tratar un compuesto representado por la fórmula (I):

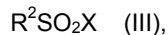


donde Y tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, en un disolvente con amoníaco acuoso o una solución de amoníaco en alcohol C1-C4 y, posteriormente, con un dicarbonato de di(alquilo C1-C6).

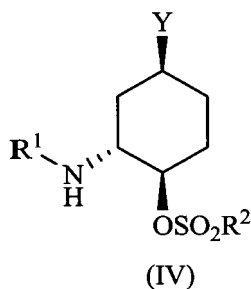
15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además las etapas de hacer reaccionar el compuesto obtenido de este modo representado por la fórmula (II):



donde Y es un grupo dimetilcarbamoilo y R¹ representa un grupo alcóxicarbonilo C2-C7, con un compuesto

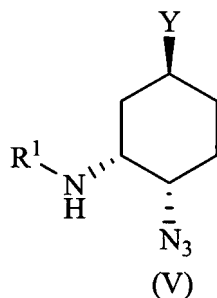


25 en el que R² representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6 o un grupo fenilo que puede tener un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo nitro, un grupo carbamoilo o un grupo ciano, y X representa un átomo de halógeno, en un disolvente en presencia de una base para obtener de este modo un compuesto representado por la fórmula (IV):



donde Y, R¹ y R² tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y

hacer reaccionar el compuesto obtenido de este modo representado por la fórmula (IV) con una azida en un disolvente, en presencia de un catalizador de transferencia de fases para obtener de este modo un compuesto representado por la fórmula (V):



donde Y y R¹ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde R² es un grupo alquilo C1-C6.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde el catalizador de transferencia de fases es una sal de amonio cuaternario, una sal de fosfonio cuaternario, un compuesto de piridinio o un éter corona.

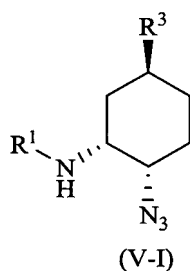
5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde el catalizador de transferencia de fases es cloruro de trioctilmetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio o cloruro de dodecilpiridinio.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, donde el catalizador de transferencia de fases es cloruro de tetrabutilamonio o cloruro de dodecilpiridinio.

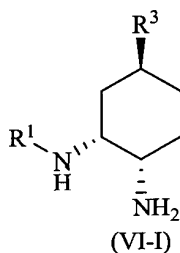
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, donde la azida es una azida de metal alcalino o una azida de amonio cuaternario.

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, donde la azida es azida de sodio.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además las etapas de someter el compuesto de fórmula (V-I):



donde R¹ representa un grupo alcóxicarbonilo C2-C7 y R³ representa un grupo dimetilcarbamoilo, a hidrogenólisis en un disolvente alcohólico en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno para obtener un compuesto representado por la fórmula (VI-I):



donde R¹ y R³ son como se han definido anteriormente, y después formando una sal de ácido mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (VI-I) obtenido de este modo con un ácido.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la fuente de hidrógeno es ácido fórmico o una sal del mismo.

5 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde el catalizador metálico es paladio-carbono, níquel Raney o cobalto Raney.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde el ácido es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido málico o ácido tosílico.

10 13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde el ácido es ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico o ácido tosílico.

15 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R¹ es un grupo terc-butoxicarbonilo.