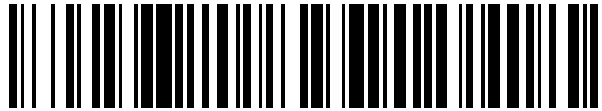


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 511**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2008 E 08849500 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2209790**

54 Título: **Inhibidores del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1**

30 Prioridad:

14.11.2007 EP 07120630

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

11.05.2016

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**BOSMANS, JEAN-PAUL RENÉ MARIE ANDRÉ;
BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE;
PIETERS, SERGE MARIA ALOYSIUS;
VERBIST, BIE MARIA PIETER y
DE CLEYN, MICHEL ANNA JOZEF**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 569 511 T3

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

DESCRIPCIÓN

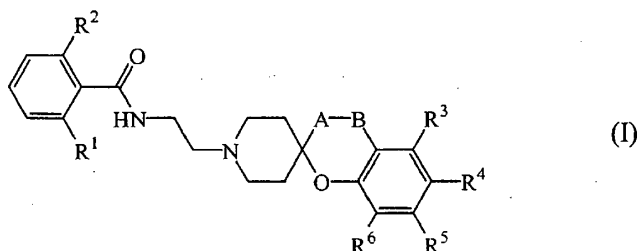
Inhibidores del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades inhibitorias del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procedimientos químicos para preparar estos compuestos, y a su uso en el tratamiento de enfermedades ligadas a la inhibición de receptores de ENT1 en animales, en particular seres humanos.

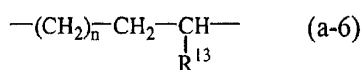
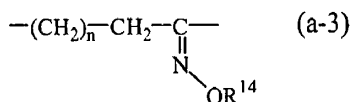
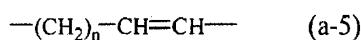
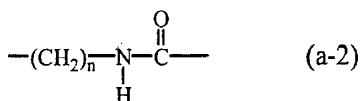
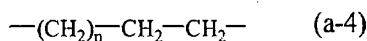
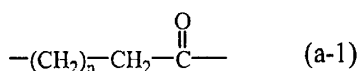
Se necesitan transportadores específicos para la permeación de nucleósidos a través de las membranas celulares. Entre las familias de transportadores de nucleósidos, los transportadores equilibrativos de nucleósidos (ENTs) son los más ampliamente expresados, y se han identificado cuatro ENTs humanos en seres humanos: hENT-1, hENT-2, hENT-3 y hENT-4. Los más caracterizados a conciencia son hENT-1 y hENT-2, que son proteínas de la superficie celular y son ampliamente selectivas tanto para nucleósidos purínicos como pirimidínicos. Se pueden distinguir entre sí por sus sensibilidades a la inhibición mediante nitrobenzilmercaptapurina ribósido (NBMPR). ENT1 es inhibido potentemente por concentraciones nanomolares de NBMPR, y por lo tanto se denomina también una proteína transportadora equilibrativa de nucleósidos sensible a NBMPR. ENT2 es insensible a concentraciones nanomolares de NBMPR, pero puede ser inhibido por concentraciones mayores (micromolares) de NBMPR, y por lo tanto también se denomina como una proteína transportadora equilibrativa de nucleósidos insensible a NBMPR (ENTP) [véase Griffith et al., Biochim. Biophys. Acta 1286:153-181 (1986)].

La adenosina es un nucleósido de purina endógeno que se libera particularmente en estados patofisiológicos como isquemia, inflamación y dolor. En estas circunstancias, desarrolla un papel neuro- e inmunomodulador importante. La administración de adenosina es analgésica en diversas modalidades nocirreceptoras en seres humanos. Debido a la semivida corta de la adenosina y a los efectos secundarios provocados por su administración, ha habido un considerable interés en encontrar vías para reforzar los efectos de la adenosina endógena. La inhibición del ENT1 bloquea la captación de adenosina en células, y podría potenciar sus efectos beneficiosos.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que -A-B- representa



en los que n es un número entero 0 o 1;

R¹³ representa hidróxi o halo;

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

en los radicales bivalentes (a-4), (a-5) y (a-6), cualquiera de los átomos de hidrógeno en el mismo o en un átomo de carbono diferente puede estar sustituido por halo;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo o alquilo de C₁₋₆;

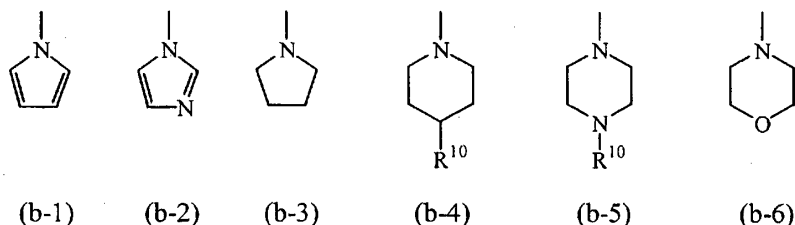
R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, NO₂, Ciclo¹, Ciclo², o X-R⁹, en el que X representa O o NR⁹,

en el que R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, y

5 en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, polihalo-alquil C₁₋₆-carbonilo, Ciclo², -(C=O)-(CH₂)_m-Ciclo², -(C=O)-(CH₂)_m-CH₂-OH, -(C=O)-(CH₂)_m-CH₂-O-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₆ sustituido con halo, hidroxilo, ciano, cicloalquilo de C₃₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo, fenilo, Ciclo¹, o Ciclo², o NR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, o alquil C₁₋₆-oxicarbonilo;

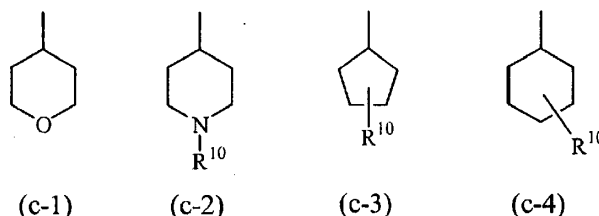
m es un número entero de 0, 1 o 2;

Ciclo¹ se selecciona de



en los que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, o alquil C₁₋₆-oxicarbonilo; y

10 Ciclo² se selecciona de



en los que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo o alquil C₁₋₆-oxicarbonilo sustituido con halo o hidroxilo;

15 o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, o una forma de N-óxido del mismo.

Como se usa en definiciones anteriores:

- halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;
- alquilo de C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;
- 20 - alquilo de C₁₋₆ pretende incluir alquilo de C₁₋₄ y sus homólogos superiores que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;
- alqueno de C₃₋₆ define radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 3 a 6 átomos de carbono, tales como propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo;
- 25 - polihalo-alquilo de C₁₋₄ se define como un alquilo de C₁₋₄ polihalosustituido, en particular alquilo de C₁₋₄ (tal como se define anteriormente) sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno, tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, y similares;
- polihalo-alquilo de C₁₋₆ se define como un alquilo de C₁₋₆ polihalosustituido, en particular alquilo de C₁₋₆ (tal como se define anteriormente) sustituido con 2 a 6 átomos de halógeno, tal como difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, y similares;
- 30 - cicloalquilo de C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa aquí anteriormente, define todas las posibles formas isoméricas que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). Excepto que se mencione o se indique de otro modo, la denominación química de los compuestos representa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración cis o trans.

35 Cuando los sustituyentes R¹ y R² tienen un significado diferente, el enlace entre el grupo ariilo y el grupo carbonilo

forma un eje de quiralidad. A los enantiómeros de compuestos axialmente quirales se les da habitualmente las etiquetas estereoquímicas R_a y S_a (o aR o aS), y tales enantiómeros también están abarcados bajo la expresión "formas estereoquímicamente isoméricas".

5 Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están destinadas obviamente a ser abarcadas dentro del alcance de esta invención.

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los intermedios usados en su preparación se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica mientras se usan métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

10 Además, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los intermedios usados en su preparación pueden mostrar polimorfismo. Se ha de entender que la presente invención engloba cualesquiera formas polimórficas que posean propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones señaladas aquí anteriormente.

15 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, como se mencionan aquí anteriormente, pretenden comprender las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

20 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir, mediante tratamiento con una base apropiada, en la forma de base libre.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa aquí para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua o etanol. El término "hidrato" se usa cuando el disolvente es agua.

30 Las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I), que se pueden preparar de maneras conocidas en la técnica, pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al *N*-óxido. Particularmente se conciben aquellos *N*-óxidos en los que el nitrógeno de piperidina está *N*-oxidado.

Compuestos interesantes de fórmula (I) son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- 35 a) R^1 y R^2 son ambos halo, en particular cloro; o
- b) R^1 y R^2 son ambos alquilo de C_{1-4} , en particular metilo; o
- 40 c) el radical -A-B- representa (a-1); o
- d) el radical -A-B- representa (a-2); o
- e) R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , o $X-R^8$, en el que X representa O; o
- f) R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , o $X-R^8$, en el que X representa O y R^8 representa alquilo de C_{1-6} o Het^2 ; o
- 45 g) R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , o $X-R^8$, en el que X representa O y R^8 representa Het^2 , en el que Het^2 representa un radical (c-2); o
- h) R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , o $X-R^8$, en el que X representa NR^9 ; o
- i) R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-6} , o $X-R^8$, en el que R^8 es hidrógeno y X representa NR^9 , en el que R^9 representa hidrógeno; o
- j) R^3 es hidrógeno; o
- k) R^4 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} o halo; o
- l) R^5 es $X-R^8$; o

m) R⁶ es halo; o

n) n es un número entero 0.

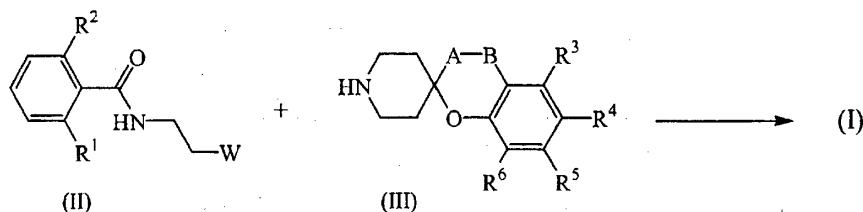
Otros compuestos interesantes son *N*-(2-{7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il}etil)-2,6-diclorobenzamida, o *N*-[2-(7-amino-8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazin-2,4'-piperidin]-1'-il)etil]-2,6-diclorobenzamida,

o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

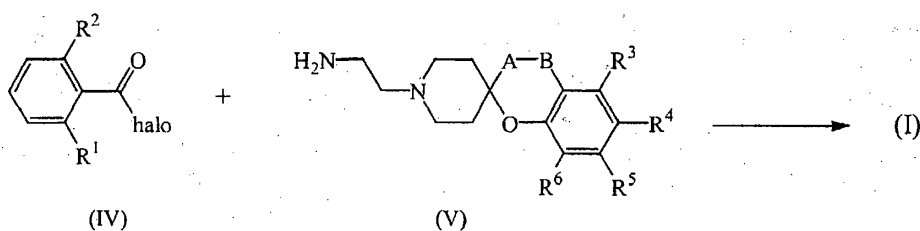
En los siguientes párrafos se describen diferentes formas de preparar los compuestos de fórmula (I). A fin de simplificar las fórmulas estructurales de los compuestos de fórmula (I) y los intermedios que intervienen en su preparación, el resto de benzamida se representará aquí en lo sucesivo mediante el símbolo T.



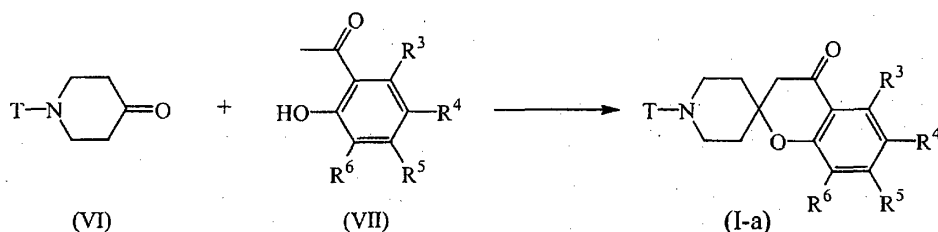
15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar generalmente *N*-alquilando un intermedio de fórmula (III) con un intermedio de fórmula (II), en el que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, por ejemplo fluoro, cloro, bromo, yodo, o en algunos casos W también puede ser un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metanosulfonyloxi, bencenosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi y grupos salientes reactivos similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano, o dimetilformamida, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA). La agitación puede potenciar la velocidad de la reacción. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de alrededor de 0°C.



Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) con un intermedio de fórmula (V). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, diclorometano o dimetilformamida, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina (DIPEA).

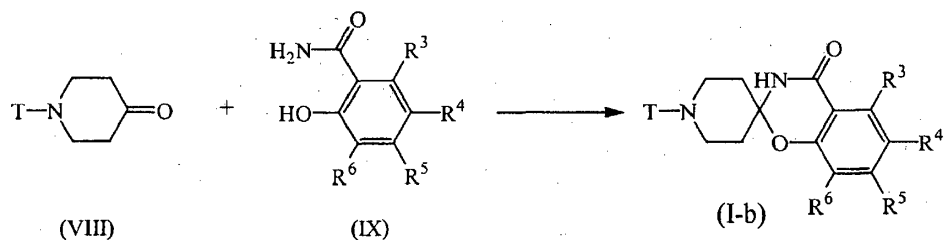


Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa el radical (a-1) en el que n es 0, se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (VI) con intermedios de fórmula (VII) en un disolvente inerte para la reacción, tal como metanol en presencia de pirrolidina.

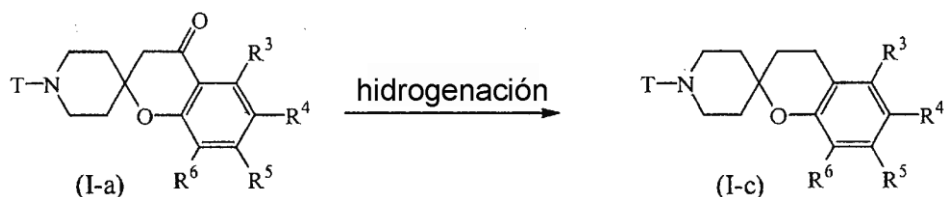


Los compuestos de fórmula (I-b), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa el radical (a-2) en el que n es 0, se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (VIII) con intermedios de fórmula (IX) en un disolvente inerte para la reacción, tal como tolueno en presencia de pirrolidina, o tolueno en

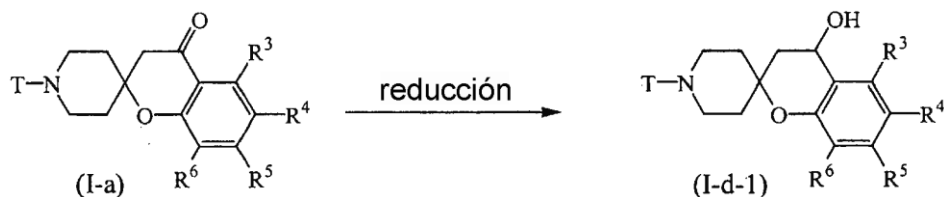
presencia de ácido *p*-toluenosulfónico y tamices moleculares.



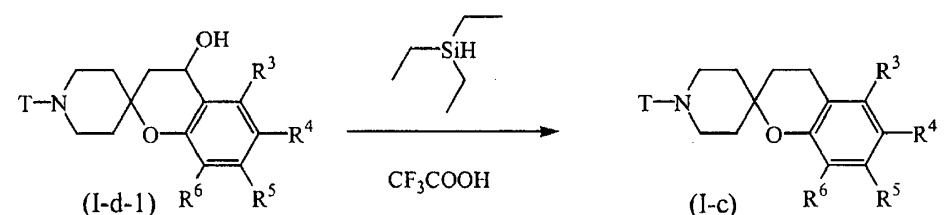
5 Los compuestos de fórmula (I-c), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa el radical (a-4) en el que n es 0, se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-a) usando condiciones de hidrogenación catalítica, por ejemplo usando gas hidrógeno y un catalizador tal como níquel Raney en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, metanol.



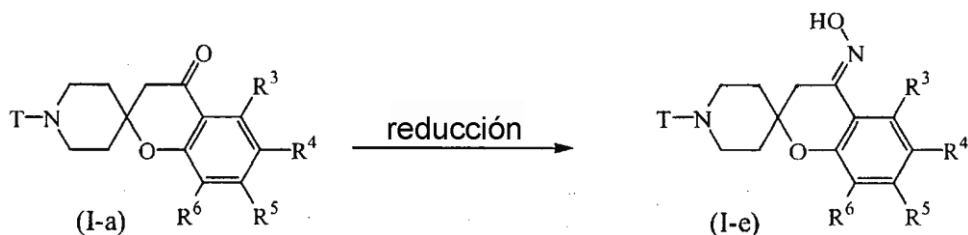
10 Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-d-1), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa el radical (a-6) en el que R¹¹ representa hidroxil y n es 0, mediante procedimientos de reducción conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, tratamiento con borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol.



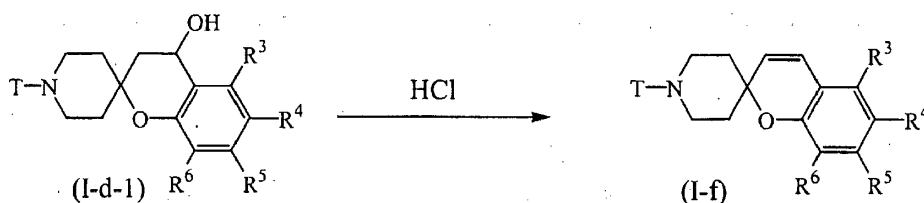
15 Los compuestos de fórmula (I-d-1) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-c) mediante tratamiento con hidruro de trietilsililo en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente inerte para la reacción, tal como diclorometano.



Los compuestos de fórmula (I-a) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-e), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa un radical (a-3) en el que n es 0, mediante tratamiento con hidroxilamina en condiciones básicas.



20 Los compuestos de fórmula (I-d-1) se pueden convertir en compuestos de fórmula (I-f), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que -A-B- representa el radical (a-5) en los que n es 0, mediante tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente inerte para la reacción, tal como THF.



Los compuestos de fórmula (I-f), definidos como compuestos de fórmula (I-c) usando condiciones de hidrogenación catalítica, por ejemplo usando gas hidrógeno y un catalizador tal como platino sobre carbono en un disolvente inerte para la reacción, tal como, por ejemplo, metanol.



5

10

15

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidroperóxido de *tert*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

20

25

30

Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están comercialmente disponibles, o se pueden preparar según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica. Los compuestos de fórmula (I), como se preparan en los procedimientos descritos aquí anteriormente, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Esos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen propiedades inhibitoras del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1, según se demuestra en el Ejemplo Farmacológico C.1.

35

Por lo tanto, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como un medicamento, especialmente en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1, en particular actividad inhibitora del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1. Subsiguientemente, los presentes compuestos se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o de una enfermedad mediada por la actividad del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1, en particular actividad inhibitora del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1.

40

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1.

45

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento o para uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1.

Además, la presente descripción también proporciona un método de tratamiento de una afección mediada por actividad del transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1, en un sujeto mamífero, método el cual comprende

administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El documento US 2001/0039286 describe compuestos de 1'H-espiro(1,3-benzoxazin-2,4'-piperidina) útiles en el tratamiento del dolor.

5 Las afecciones o trastornos mediados por el transportador equilibrativo de nucleósidos ENT1 son, por ejemplo, estados de dolor agudo y crónico, incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor por cáncer, cardioprotección, cerebroprotección, lesión cerebral traumática (TBI), mieloprotección, neuroprotección, úlceras de la piel por presión crónicas, curación de heridas, anticonvulsivantes, trasplante de órganos (conservación de órganos, como cardioplegia), trastornos del sueño, pancreatitis, glomerulonefritis, y antiplaquetarios.

10 Los estados de dolor crónico están relacionados con hiperalgesia y alodinia. Estos estados pueden incluir dolor agudo, dolor del músculo esquelético, lumbalgia y radiculopatía, dolor de las extremidades superiores, síndromes de fibromialgia y de dolor miofascial, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor fantasma, tic doloroso y algia facial atípica, daño de la raíz del nervio y aracnoiditis, dolor geriátrico, dolor central, dolor inflamatorio.

15 El dolor neuropático resulta de lesiones en el sistema nervioso periférico o central. A menudo está asociado con déficits somatosensoriales, y la distribución del dolor está relacionada mayoritariamente con el área de la disfunción somatosensorial. El comienzo del dolor se puede retrasar tras el suceso etiológico, incluso hasta meses o años. Hay varias causas de dolor neuropático con una variabilidad considerable en los síntomas y déficits neurológicos. Los ejemplos son daño de nervios periféricos debido a compresión por lesión traumática, isquemia, toxinas, deficiencias nutricionales, infecciones víricas, y complicaciones del hígado y del riñón.

20 Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan aquí, se refieren al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluyendo invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir la enfermedad, trastorno o afección a la que se aplican tales términos, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección.

25 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

A fin de preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de base o de sal de adición de ácidos, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

30 Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos líquidos habituales, tales como por ejemplo agua, glicoles, aceites, alcoholes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones para inyección parenteral, el vehículo farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes a fin de mejorar la solubilidad del ingrediente activo. Las disoluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, usando un vehículo farmacéutico que comprende una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar usando vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados que no provocan un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar a fin de facilitar la administración del ingrediente activo a la piel, y/o para que sean útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo como un parche transdérmico, una aplicación por puntos, o un ungüento. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

45 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de unidad de dosificación por facilidad de administración y uniformidad de la dosis. "Forma unitaria de dosificación", como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, pastillas, paquetes en polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y sus múltiples segregados.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo comprimidos (tanto formas tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gel, preparadas por medios convencionales con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (por ejemplo almidón de patata, glicolato de almidón sódico y similares), agentes humectantes (por ejemplo laurilsulfato de sodio), y similares. Tales comprimidos también se pueden revestir mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma por ejemplo de disoluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para mezcla con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, sabores, agentes enmascarantes, y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, o ácido sórbico).

Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, edulcorante de hidrocalcona, monelina, sucralosa de esteviósido (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente un edulcorante voluminoso tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenado, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de sacarina sódica, la mencionada concentración puede oscilar de alrededor de 0,04% a 0,1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante voluminoso se puede usar eficazmente en concentraciones más grandes que oscilan de alrededor de 10% a alrededor de 35%, preferiblemente de alrededor de 10% a 15% (peso/volumen).

Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación son preferiblemente sabores de frutas tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede producir resultados muy buenos. En las formulaciones de alta dosificación, pueden ser necesarios sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramelo Chocolate, Menta Fresca, Fantasía y similares. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que oscila de alrededor de 0,05% a 1% (peso/volumen). Ventajosamente se usan combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente, se usa un sabor que no sufre ningún cambio o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección de bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección pueden estar presentes en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, que incluyen un conservante añadido. Pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes isotonicantes, de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para el mezclamiento con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades ligadas a la mediación de los receptores de cannabinoides determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de ensayo presentados aquí en lo sucesivo. En general se contempla que una dosis terapéuticamente eficaz será de alrededor de 0,001 mg/kg a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal del paciente a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitaria, por ejemplo conteniendo cada una de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 1000 mg, más particularmente de alrededor de 1 a alrededor de 500 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Como se usa aquí, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo o animal, da como resultado un nivel suficientemente elevado de ese compuesto en el individuo o animal para provocar una inhibición discernible de los transportadores ENT1.

La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) usado, de la

afección particular que se esté tratando, de la gravedad de la afección que se esté tratando, de la edad, peso y estado físico general del paciente particular, así como la otra medicación que el paciente puede estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, dicha "cantidad terapéuticamente eficaz" se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la actual invención. Los intervalos de la cantidad diaria eficaz mencionados aquí anteriormente son por lo tanto solamente unas reglas generales.

Parte experimental

En los procedimientos descritos aquí en lo sucesivo, se usaron las siguientes abreviaturas: "CH₃OH" significa metanol, "CH₂Cl₂" significa diclorometano, "CH₃CN" significa acetonitrilo, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DIPEA" significa diisopropiletilamina, "MgSO₄" significa sulfato de magnesio, "Na₂SO₄" significa sal disódica del ácido sulfúrico, "Na₂CO₃" significa sal disódica del ácido carbónico, "THF" significa tetrahidrofurano, "EtOH" significa etanol, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "CF₃COOH" significa ácido trifluoroacético, "H₂SO₄" significa ácido sulfúrico, "KOAc" significa acetato de potasio, "NH₃" significa amoníaco, "NaBH₄" significa borohidruro de sodio, "NH₄Cl" significa cloruro de amonio, "NaOH" significa hidróxido de sodio, "NaBH(OAc)₃" significa triacetatohidrobórato de sodio, "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio, "BINAP" significa 1,1'-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[1,1-difenilfosfina], "Cs₂CO₃" significa carbonato de cesio, "BBr₃" significa tribromoborano, "BF₃" significa trifluoroborano, "K₂CO₃" significa carbonato de potasio, "Et₃N" significa trietilamina, "NH₂OH" significa hidroxilamina, "NaHCO₃" significa sal monosódica del ácido carbónico, "NaOAc" significa acetato de sodio, "Et₂O" significa éter dietílico, "PTSA" significa ácido *p*-toluenosulfónico, "DMS" significa sulfuro de dimetilo, "LiOH" significa hidróxido de litio, "HCl" significa ácido clorhídrico, "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio, "HBTU" significa (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-benzotriazolío, "NH₄HCO₃" significa sal monoamónica del ácido carbónico, "CHCl₃" significa triclorometano, "HNO₃" significa ácido nítrico, "CH₃NH₂" significa metanamina, "NH₄OH" significa hidróxido de amonio, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, y "NaBH₃CN" significa cianoborohidruro de sodio.

25 Métodos de purificación de cromatografía de líquidos de altas prestaciones:

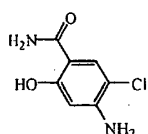
- Método A de purificación:

El producto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa (Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (sílice desactivada por bases) 8 μm, 250 g, I.D. 5 cm). Se aplicó un gradiente con tres fases móviles (fase A: una disolución al 0,25% de NH₄HCO₃ en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se trataron.

A. Síntesis de los intermedios

Ejemplo A.1

Preparación de

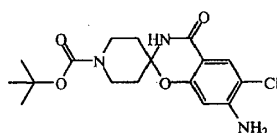


intermedio (1)

35 Se agitaron y se pusieron a reflujo durante 1 hora 4'-carbamoil-2'-cloro-5'-hidroxiacetanilida (0,081 moles) y H₂SO₄ (15 ml) en metanol (150 ml). El metanol se evaporó (vacío). Se añadió agua (100 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 15,0 g de intermedio (1).

Ejemplo A.2

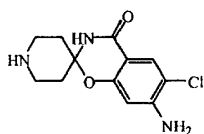
a) Preparación de



intermedio (2)

40 Se agitaron y se pusieron a reflujo toda la noche éster 1,1-dimetilético del ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico (0,067 moles), intermedio (1) (0,08 moles) y pirrolidina (0,0066 moles) en tolueno (200 ml). El tolueno se evaporó. El precipitado se separó por filtración, se lavó 3 veces con DIPE (200 ml) y se secó, produciendo 23,3 g de intermedio (2).

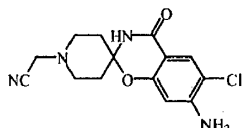
45 b) Preparación de



intermedio (3)

Se añadió $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 ml; 50/50) lentamente a una mezcla agitada de intermedio (1) (0,0407 moles) en CH_2Cl_2 (50 ml), y se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH_3CN , el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 11,84 g de intermedio (3).

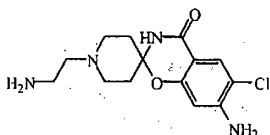
5 c) Preparación de



intermedio (4)

Se agitaron y se pusieron a reflujo durante 1 hora intermedio (3) (0,031 moles), 2-cloroacetnitrilo (0,046 moles) y DIPEA (0,155 moles) en CH_3CN (150 ml). El CH_3CN se evaporó (vacío). El residuo se agitó en agua (150 ml), el precipitado se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó (vacío), produciendo 9,3 g de intermedio (4).

10 d) Preparación de

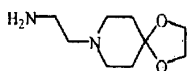


intermedio (5)

Una mezcla de intermedio (4) (0,03 moles) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (250 ml) se hidrogenó a 14°C con níquel Raney (cantidad catalítica) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes; 1500 ml de hidrógeno), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH_3CN , y el precipitado se separó por filtración, produciendo 6,6 g de intermedio (5).

Ejemplo A.3

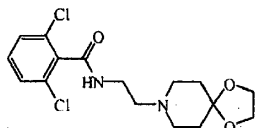
a) Preparación de



intermedio (6)

Se agitó 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (2,1 moles) en tolueno (4200 ml) a temperatura ambiente. Se añadió DIPEA (2,3 moles) a la mezcla de reacción. Se añadió lentamente 2-cloro-acetonitrilo (2,2 moles) a la mezcla de reacción, y después se agitó durante 2 horas a 80°C . La mezcla de reacción se enfrió. Después, la mezcla de reacción se lavó 2 veces con agua (2000 ml). El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó, produciendo 175,3 g de residuo. Las 2 capas acuosas separadas se combinaron y se lavaron con CH_2Cl_2 (3000 ml). Esta capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó (y se coevaporó con tolueno), produciendo otros 100 g de residuo. Los residuos se combinaron y se disolvieron en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$, y después se hidrogenaron con níquel Raney (cantidad catalítica) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (2 equivalentes), la mezcla se separó por filtración, y el filtrado se evaporó, produciendo 242,1 g de intermedio (6).

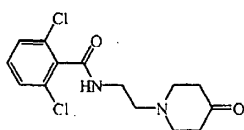
b) Preparación de



intermedio (7)

Una mezcla de intermedio (6) (1,04 moles) en DIPEA (5,23 moles) y CH_2Cl_2 (2000 ml) se agitó a 0°C . Se añadió lentamente en gotas en 50 minutos a 0°C cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (1,25 moles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (2000 ml) a la mezcla de reacción. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE (1000 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 321 g de intermedio (7).

35 c) Preparación de

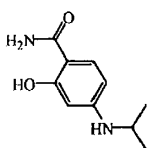


intermedio (8)

- Se disolvió intermedio (7) (0,180 moles) en agua (861 ml) y HCl (430 ml, 12 M). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 kg de hielo, y se alcalinizó con Na₂CO₃. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó durante 2 horas en DIPE, después se separó por filtración y se secó a vacío, produciendo intermedio (8).

Ejemplo A.4

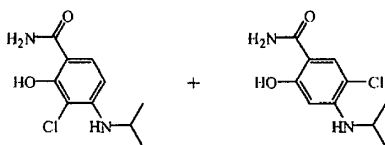
a) Preparación de



intermedio (9)

- Una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-hidroxi-benzamida (8 g, 0,043 moles) en metanol (250 ml) se hidrogenó con paladio sobre carbono (10%) (1 g) como catalizador en presencia de KOAc (5 g). Tras la captación de hidrógeno (1212 ml), la mezcla de reacción se usó como tal con 4-amino-2-hidroxibenzamida (0,0480 moles) y 4-amino-2-hidroxibenzamida (0,048 moles), y la mezcla de reacción se hidrogenó posteriormente a 75°C (presión de hidrógeno de 100 atmósferas) en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de hidrógeno, el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 4,8 g de intermedio (9).

b) Preparación de



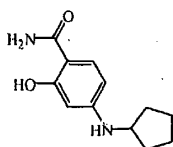
(intermedio (10))

mezcla 50:50 de regioisómeros

- Una mezcla de intermedio (9) (0,0051 moles) y 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,0051 moles) en CH₃CN se agitó durante 3 horas a 50°C. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (50 ml), y el precipitado blanco resultante se separó por filtración y se secó (vacío, 50°C, 16 horas), produciendo 0,850 g de intermedio (10) (mezcla 1:1 de dos regioisómeros).

Ejemplo A.5

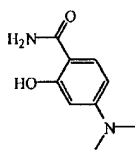
25 Preparación de



intermedio (11)

- Una mezcla de 4-amino-2-hidroxibenzamida (0,039 moles) y ciclopentanona (0,039 moles) en metanol (100 ml) y THF (50 ml) se hidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono (10%) (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,5 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró en DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 4,1 g de intermedio (11).

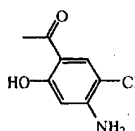
El intermedio (12) se preparó siguiendo el mismo procedimiento, sustituyendo ciclopentanona por formaldehído.



intermedio (12)

Ejemplo A.6

Preparación de

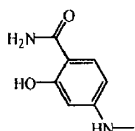


intermedio (13)

- 5 Una mezcla de 4'-acetil-2'-cloro-5'-hidroxiacetanilida (0,014 moles) en H_2SO_4 (5 ml) y metanol (100 ml) se puso a reflujo durante 1 hora. El metanol se evaporó. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH = 7 con disolución acuosa 1N de NaOH. Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica separada se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el disolvente se evaporó (vacío), produciendo 1,6 g de intermedio (13).

Ejemplo A.7

Preparación de

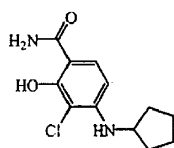


intermedio (14)

- 15 Una mezcla de 4-amino-2-hidroxibenzamida (0,0328 moles) y benzaldehído (0,0328 moles) en metanol (100 ml) y THF (50 ml) se prehidrogenó a 50°C con paladio sobre carbono (10%) (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,5 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), la mezcla de reacción se hizo reaccionar adicionalmente. Se añadió formaldehído (1,5 g) a la mezcla de reacción bruta, y el conjunto se hidrogenó adicionalmente (a 100 atmósferas de hidrógeno) a 75°C. Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se desbenciló de forma reductiva mediante hidrogenación en metanol (150 ml) con paladio sobre carbono (10%) (1 g) como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó, produciendo 3,7 g de intermedio (14).

Ejemplo A.8

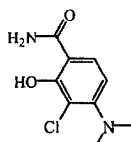
Preparación de



intermedio (15)

- 25 Se disolvió intermedio (11) (0,0122 moles) en DMF (20 ml). Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,0122 moles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 40°C. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La disolución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 50/50 v/v). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,5 g de intermedio (15).

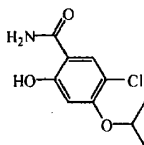
El intermedio (16) se preparó siguiendo el mismo procedimiento, pero partiendo del intermedio (12).



intermedio (16)

Ejemplo A.9

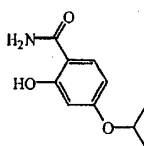
Preparación de



intermedio (17)

5 Se disolvió éster metílico del ácido 5-cloro-2-hidroxi-4-(1-metiletoxi)benzoico (0,0273 moles) en NH_3 en dioxano (0,5N) (300 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó toda la noche a 100°C (autoclave). El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 7N, y esta disolución se agitó a 100°C en un autoclave toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 5,14 g de intermedio (17) (p.f.: $179,5^\circ\text{C}$).

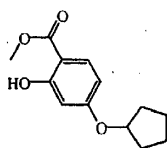
10 El intermedio (17) se preparó siguiendo el mismo procedimiento, pero partiendo de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-isopropoxi-benzoico.



intermedio (18)

Ejemplo A.10

a) Preparación de



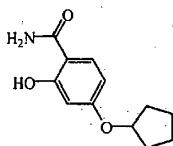
intermedio (19)

15 A una suspensión de hidruro de sodio (0,0970 moles) en DMF (30 g), enfiada en una atmósfera de argón con nitrógeno líquido, se añadió éster metílico del ácido 2,4-dihydroxibenzoico (0,0974 moles) en DMF (60 g) (el procedimiento se llevó a cabo en un matraz de 500 ml debido a la fuerte espumación generada por el aislamiento de hidrógeno). La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente agitando con un agitador magnético. Después de que cesó el desprendimiento de hidrógeno, la mezcla se agitó durante otros 30 minutos.

20 Después, se añadió bromociclo-pentano (0,1220 moles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. La DMF se evaporó; se añadió CH_2Cl_2 (100 ml) a un residuo; se separó un precipitado mediante filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). La disolución de CH_2Cl_2 combinada se evaporó a vacío. El producto bruto se disolvió en metanol (20 g), y la disolución obtenida se dejó cristalizar a -10°C (en un congelador) durante 15 horas. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con metanol frío (2 x 20 ml) y se secaron a vacío, produciendo 10,5 g de intermedio

25 (19) (p.f.: $42-43^\circ\text{C}$).

b) Preparación de



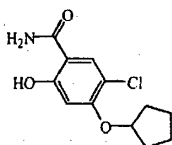
intermedio (20)

30 Se disolvió intermedio (19) (0,0797 moles) en NH_3 en CH_3OH (7N) (300 ml), y la mezcla se agitó en un autoclave a 125°C durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró y se coevaporó con metanol. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. Se recogieron las fracciones del producto puras, y el disolvente se evaporó, produciendo la fracción A del producto. Las fracciones menos puras se purificaron adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Se recogieron las fracciones del producto, y el disolvente se evaporó, produciendo la fracción B del producto. Las fracciones del producto impuras

35 (fracciones mixtas) también se recogieron y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo la fracción C del producto. Las fracciones A, B y C del producto se combinaron, produciendo 8,05 g de intermedio (20) (p.f.: 146°C).

Ejemplo A.11

Preparación de

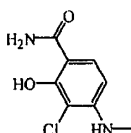


intermedio (21)

- Se disolvió intermedio (19) (0,0866 moles) en CH₃CN (200 ml). Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,0901 moles). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante ± 16 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió CH₂Cl₂ (300 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml), con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml), después se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo desde 98/2 hasta 97/3). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se coevaporó con acetato de etilo, después con CH₂Cl₂. El residuo se disolvió de nuevo en THF (110 ml) y metanol (11 ml). Se añadió NaOH 1M (140 ml) a esta disolución, y la mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo (85°C) durante 270 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (150 ml). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 6N (± 25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). El disolvente del filtrado se evaporó. El residuo obtenido se convirtió en el éster metílico. Posteriormente, el residuo se disolvió en metanol, y se añadió H₂SO₄ (0,792 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas. Después, se añadió más H₂SO₄ (1 ml), y la mezcla se agitó y se puso a reflujo durante 1 semana. El disolvente se evaporó. Se añadió cuidadosamente una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó y se coevaporó con CH₂Cl₂. El residuo se agitó en NH₃ 7N en metanol (300 ml) toda la noche a 100°C en un autoclave. Después, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en 2-propanol (90 ml). El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se almacenó toda la noche a temperatura ambiente. Se separó un nuevo precipitado mediante filtración (Residuo (I)), y el disolvente del filtrado se evaporó (Residuo (II)). Los Residuos (I) y (II) se volvieron a combinar, después se recrystalizaron en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se recrystalizó en 2-propanol, después se separó por filtración y se secó, produciendo 3,69 g de intermedio (21) (p.f.: 181°C).

Ejemplo A.12

Preparación de

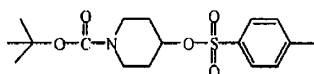


intermedio (22)

- Se disolvió intermedio (14) (0,0144 moles) en DMF (20 ml). Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,0144 moles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 40°C. El disolvente (DMF) se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en acetato de etilo. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano 50/50 v/v). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,53 g de intermedio (22).

Ejemplo A.13

Preparación de

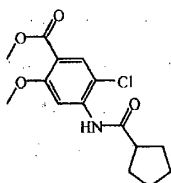


intermedio (23)

- Se añadió trietilamina (14 ml) a una disolución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,0670 moles) en CH₂Cl₂ (300 ml). Se añadió lentamente cloruro de 4-metilbenceno-sulfonilo (0,0740 moles) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en piridina. Se añadió a 0°C cloruro de 4-metilbencenosulfonilo en piridina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche en nitrógeno. El precipitado se separó por filtración, y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo (filtrado) se recogió en CH₂Cl₂ y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. Tras coevaporar con tolueno, el residuo se recogió en heptano, y el precipitado se separó por filtración, produciendo intermedio (23).

Ejemplo A.14

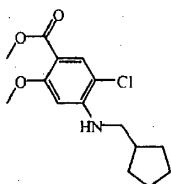
a) Preparación de



intermedio (24)

5 Reacción en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de sodio (0,525 moles) a una disolución de ácido
 10 ciclopentanocarboxílico (0,105 moles) en CH_2Cl_2 (200 ml) mientras se enfriaba en un baño de hielo. Esta mezcla se
 puso a reflujo durante 2 horas, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml), y se añadieron
 éster metílico del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoico (0,07 moles) y Et_3N (19,6 ml, 0,140 moles). La mezcla de
 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en
 CH_2Cl_2 (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), con salmuera saturada (30 ml), y después la capa
 orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/ CH_2Cl_2 desde 2/1 hasta 0/1). Las fracciones del producto se
 recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 8 g de intermedio (24).

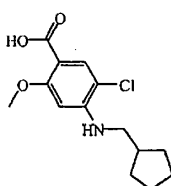
b) Preparación de



intermedio (25)

15 Reacción en una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió intermedio (24) (0,026 moles) en THF seco (150 ml). Se añadió
 borano/DMS (2,6 ml, 0,026 moles) a esta disolución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y
 subsiguientemente se puso a reflujo durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se
 añadió HCl 1N (50 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las capas
 orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante
 20 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: desde éter de petróleo/ CH_2Cl_2 4/1 hasta 100% de CH_2Cl_2).
 Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,8 g de intermedio (25).

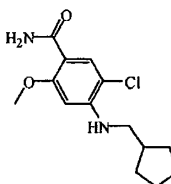
c) Preparación de



intermedio (26)

25 Se disolvió intermedio (25) (0,0235 moles) en THF seco (147 ml). Se añadió $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ (147 ml) a esta disolución, y
 la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50°C . Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura
 ambiente, y el disolvente orgánico se evaporó. El precipitado se separó por filtración y se añadió CH_2Cl_2 . La mezcla
 se acidificó con HCl (concentrado) hasta que el precipitado se disolvió completamente. La capa acuosa se extrajo
 con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El
 residuo se lavó con éter diisopropílico, produciendo 6,00 g de intermedio (26).

d) Preparación de

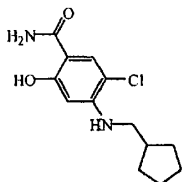


intermedio (27)

Reacción en una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió intermedio (26) (0,0194 moles) en CH_2Cl_2 seco (100 ml). Se
 añadió 4-metilmorfolina (0,0213 moles) a la disolución, y esta mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo.

Después, se añadió lentamente cloroformiato de 2-metilpropilo (0,0388 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se introdujo NH₃ en la mezcla a 0°C durante 30 minutos, y después el CH₂Cl₂ se evaporó, produciendo 10,6 g de intermedio (27).

e) Preparación de

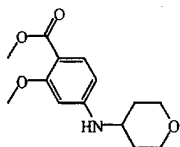


intermedio (28)

Se disolvió intermedio (27) (0,0194 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (100 ml). Se añadió piperazina (0,194 moles) a esta disolución, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 140°C. Después, la 1-metil-2-pirrolidinona se evaporó, y se añadió agua al residuo. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en acetato de etilo. Esta disolución se secó, el agente de secado se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo y éter diisopropílico (1/1 v/v), produciendo 3,8 g de intermedio (28).

Ejemplo A.15

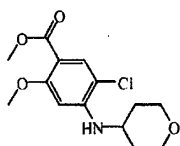
a) Preparación de



intermedio (29)

Una disolución de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (0,1 moles) y tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,3 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (800 ml) se agitó a 40°C. Se añadió Cs₂CO₃ (0,2 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,002 moles) y BINAP (0,003 moles). La disolución de la reacción se desgasificó aplicando, de forma alterna, atmósfera de nitrógeno y vacío. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 110°C. El disolvente 1-metil-2-pirrolidinona se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 13 g de intermedio (29).

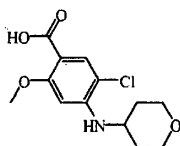
b) Preparación de



intermedio (30)

Una disolución de intermedio (29) (0,049 moles) y 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,044 moles) en CH₃CN (150 ml) se agitó y se puso a reflujo a 100°C durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución en gradiente; eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 50/50). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 7 g de intermedio (30).

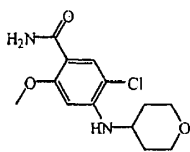
c) Preparación de



intermedio (31)

Se disolvió intermedio (30) (0,0233 moles) en THF (100 ml). Se añadió LiOH/H₂O (2N) (300 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 50°C. El disolvente (THF) se evaporó. El pH se cambió hasta pH = 8. Se añadió CH₂Cl₂ (250 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 6,58 g de intermedio (31).

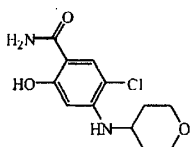
d) Preparación de



intermedio (32)

- 5 Se disolvió intermedio (31) (0,0227 moles) en CH_2Cl_2 (200 ml), protegido en gas nitrógeno. Se añadió 4-metilmorfolina (0,02497 moles). La disolución se agitó durante varios minutos. Se añadió gota a gota cloroformiato de 2-metilpropilo (0,02497 moles). La mezcla de reacción resultante se agitó durante \pm 30 minutos a temperatura ambiente. Se introdujo NH_3 a la disolución hasta que todo el material de partida desapareció. La mezcla de reacción se agitó durante media hora. El disolvente se evaporó. El residuo se secó a vacío, produciendo 7 g de intermedio (32).

e) Preparación de

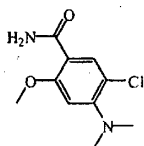


intermedio (33)

- 10 Se disolvió intermedio (32) (0,021 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (120 ml). Se añadió piperazina (0,21 moles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 140°C . El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo desde 100/0 hasta 50/50). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,5 g de intermedio (33).

15 Ejemplo A.16

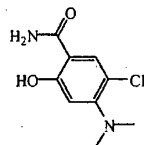
a) Preparación de



intermedio (34)

- 20 Se añadió HBTU (0,012 moles) en porciones a una mezcla de ácido 5-cloro-4-(dimetilamino)-2-metoxibenzoico (0,010 moles) en DIPEA (2 ml) y DMF (20 ml), y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C en un baño de hielo/EtOH. Se añadió NH_3 en dioxano (0,5M) (40 ml), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua (100 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración. El residuo se agitó en CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,7 g de intermedio (34).

25 b) Preparación de

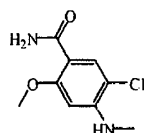


intermedio (35)

- 30 Se agitaron durante 16 horas a 140°C intermedio (34) (0,0074 moles) y piperazina (0,0223 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (7 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (100 ml). La mezcla de reacción se acidificó con disolución acuosa 1N de HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,1 g de intermedio (35).

Ejemplo A.17

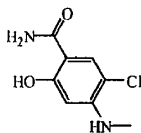
a) Preparación de



intermedio (36)

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(metilamino)benzoico (0,010 moles), HBTU (0,010 moles) y DIPEA (0,100 moles) en DMF (100 ml) se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-etanol, y se añadió NH_4HCO_3 (0,050 moles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua con hielo (\pm 500 ml). El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, produciendo 1,760 g de intermedio (36).

b) Preparación de

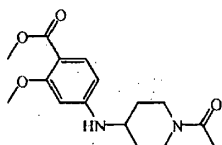


intermedio (37)

Una mezcla de intermedio (36) (0,010 moles) y piperazina (0,030 moles) en 1-metil-2-pirrolidiona (10 ml) se agitó durante 20 horas a 140°C en un vial de reacción cerrado. La mezcla se vertió en agua con hielo (180 ml), después se neutralizó con HCl 1N. Esta mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,413 g de intermedio (37).

Ejemplo A.18

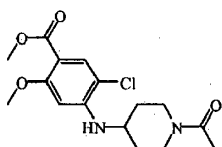
a) Preparación de



intermedio (38)

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxibenzoico (0,138 moles) y 1-acetil-4-piperidinona (0,14 moles) en metanol (300 ml) se hidrogenó a 100°C (100 bares) durante 32 horas con paladio sobre carbono (10%) (3 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración sobre dicalita, y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: en primer lugar acetato de etilo al 100% y después $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 41,5 g de intermedio (38).

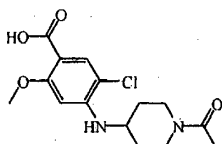
b) Preparación de



intermedio (39)

Se calentó hasta 60°C intermedio (38) (0,13 moles) en DMF (500 ml). Se añadió en porciones 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,13 moles), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en agua. Esta mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. El residuo se recristalizó en acetato de etilo, el precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 16,5 g de intermedio (39).

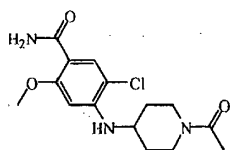
c) Preparación de



intermedio (40)

Se añadió NaOH 1N (disolución acuosa) (0,094 moles) a una mezcla de intermedio (39) (0,047 moles) en THF (188 ml) y agua (94 ml), y después se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta que el pH = 7. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en agua. El precipitado se separó por filtración y después se secó (vacío), produciendo 7,3 g de intermedio (40).

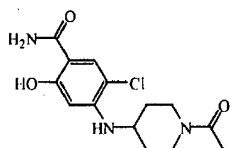
d) Preparación de



intermedio (41)

Se añadió HBTU (0,0106 moles) a una mezcla de intermedio (40) (0,00887 moles) en DIPEA (0,0106 moles) y DMF (20 ml), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5°C en un baño de hielo. Se añadió NH₃ en dioxano (0,5M) (35 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente. Esta mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua (100 ml). El precipitado se separó por filtración para obtener la fracción A. El filtrado se volvió a extraer con acetato de etilo. Esta capa orgánica separada y la fracción A se combinaron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) desde 100/0 hasta 97/3). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, el precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,9 g de intermedio (41).

e) Preparación de

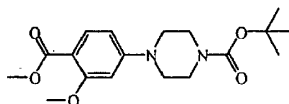


intermedio (42)

Se agitaron durante 16 horas a 140°C intermedio (41) (0,0058 moles), piperazina (0,018 moles) y 1-metil-2-pirrolidiona (6 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (100 ml). Esta mezcla se acidificó con disolución acuosa 1N de HCl. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,5 g intermedio (42).

Ejemplo A.19

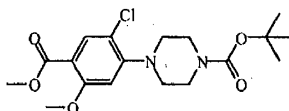
a) Preparación de



intermedio (43)

Reacción en caudal de nitrógeno. Se añadió 1-metil-2-pirrolidiona (40 ml) a una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (0,040 moles) y 1-(terc-butiloxycarbonil)piperazina (0,048 moles). La mezcla se agitó hasta disolución completa. Después, se añadió Cs₂CO₃ (0,06 moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C. Después, se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,0004 moles) y BINAP al 98% (0,0012 moles). Después, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (200 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 ciclos). El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂. Después, la mezcla se secó, se filtró, y el CH₂Cl₂ se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 8 g de intermedio (43).

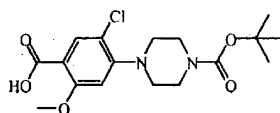
b) Preparación de



intermedio (44)

Una mezcla de intermedio (43) (0,0078 moles) y 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,0078 moles) en CH₃CN (50 ml) se agitó durante 16 horas a reflujo. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en hexano. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,8 g de intermedio (44).

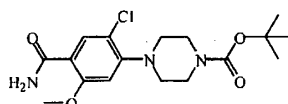
c) Preparación de



intermedio (45)

- 5 Se añadió NaOH 1N (disolución acuosa) (0,00935 moles) a una mezcla de intermedio (44) (0,00468 moles) en agua (9 ml) y THF (18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua (10 ml). La mezcla se acidificó con HCl 1N (disolución acuosa) (9 ml). El precipitado se separó por filtración y se recogió de nuevo en DIPE. Después, el precipitado recristalizado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,5 g de intermedio (45).

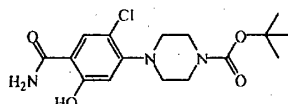
d) Preparación de



intermedio (46)

- 10 Se añadió DIPEA (0,020 moles) a una mezcla de intermedio (45) (0,0088 moles) y HBTU (0,010 moles) en DMF (50 ml), agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-etanol y se añadió NH₃ en dioxano (0,5M) (0,020 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora mientras se enfriaba en un baño de hielo-etanol, después durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó toda la noche en agua/CH₃CN, después el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, produciendo 3,27 g de intermedio (46).

15 e) Preparación de

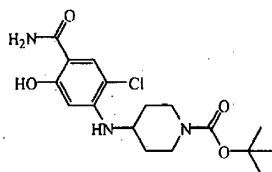


intermedio (47)

- 20 Una mezcla de intermedio (46) (0,003 moles) y piperazina (0,009 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C en un vial de reacción cerrado. La mezcla se vertió en agua (10 ml), después se neutralizó con ácido acético. Esta mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,825 g de intermedio (47).

Ejemplo A.20

Preparación de



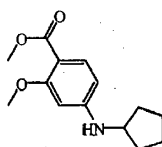
intermedio (48)

- 25 Una mezcla de éster 1,1-dimetil-2-etílico del ácido 4-[4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-1-piperidincarboxílico (0,021 moles) y piperazina (0,063 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (21 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió en agua con hielo (300 ml). La mezcla se acidificó hasta pH = ± 4 con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, después se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío, produciendo 7,3 g de intermedio (48).

30

Ejemplo A.21

a) Preparación de



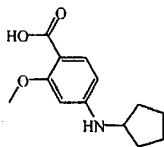
intermedio (49)

- 35 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxibenzoico (0,29 moles) y ciclopentanona (52 ml) en tolueno (400 ml) se hidrogenó durante 20 horas a 130°C (50 kg de presión de hidrógeno) con paladio sobre carbono (10%)

(3 g) como catalizador en presencia de una disolución al 4% de tiofeno (2 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración sobre dicalita y el filtrado se evaporó, produciendo 72 g de intermedio (49).

b) Preparación de

5

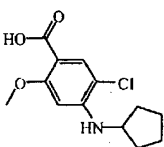


intermedio (50)

Una disolución de intermedio (49) (0,29 moles) y NaOH (1,5 moles) en agua (1000 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 horas. La disolución de la reacción se enfrió, y el precipitado resultante se separó por filtración y se recristalizó en 2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 51,7 g de intermedio (50).

c) Preparación de

10



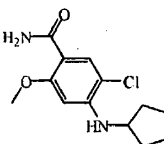
intermedio (51)

15

Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,00935 moles) a una mezcla de intermedio (50) (0,00850 moles) en DMF (40 ml), y esta mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, se agitó en DIPE, se separó por filtración, y se secó (vacío). La fracción obtenida se recristalizó en DIPE/CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,0 g de intermedio (51).

d) Preparación de

20

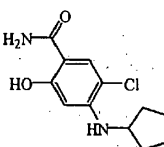


intermedio (52)

Se añadió DIPEA (0,050 moles) a una mezcla de intermedio (51) (0,035 moles) en DMF (p.a.) (150 ml). Se añadió HBTU (0,035 moles) en porciones a la mezcla de reacción, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/EtOH. Se añadió NH₃ en dioxano (0,5M) (100 ml), y se agitó durante 1 hora en el baño de hielo/EtOH. La mezcla de reacción se agitó otras 12 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua con hielo/algo de CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 11,56 g de intermedio (52).

25

e) Preparación de



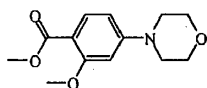
intermedio (53)

30

Una mezcla de intermedio (52) (0,010 moles) y piperazina (0,030 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se neutralizó hasta pH = 7 con ácido acético. La mezcla se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 1,960 g de intermedio (53).

Ejemplo A.22

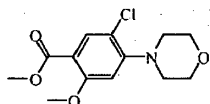
a) Preparación de



intermedio (54)

5 Reacción en caudal de nitrógeno. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (32 ml) a una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (98%) (0,032 moles) y morfolina (0,038 moles). La mezcla se agitó hasta disolución completa. Después, se añadió Cs_2CO_3 (0,048 moles). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C. Después, se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,00032 moles) y BINAP (98%) (0,00096 moles). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se vertió en agua (200ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 ciclos). El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 , se secó, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 3,8 g de intermedio (54).

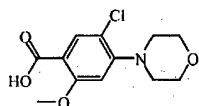
b) Preparación de



intermedio (55)

15 Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,014 moles) a una mezcla de intermedio (54) (0,014 moles) en CH_3CN (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 40°C. Después, el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,6 g de intermedio (55).

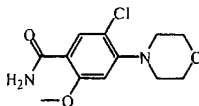
c) Preparación de



intermedio (56)

20 Se añadió NaOH 1N (disol. ac.) (0,0182 moles) a una mezcla de intermedio (55) (0,0091 moles) en agua (18 ml) y THF (36 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua (40 ml). La mezcla se neutralizó con HCl 1N (disolución acuosa) (9 ml). El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. Después, el precipitado se secó (vacío), produciendo 2,3 g de intermedio (56).

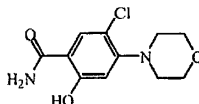
d) Preparación de



intermedio (57)

25 Reacción en caudal de nitrógeno. Se añadió HBTU (0,024 moles) a una mezcla de intermedio (56) (0,020 moles) y DIPEA (0,026 moles) en DMF (100 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió entonces en un baño de hielo hasta 5°C. Se añadió gota a gota NH_3 en dioxano (0,5M) (0,040 moles) a la mezcla de reacción, y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. Este residuo se agitó en CH_3CN , el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5,4 g de intermedio (57).

e) Preparación de

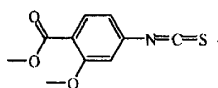


intermedio (58)

35 Una mezcla de intermedio (57) (0,01 moles) y piperazina (0,03 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua (100 ml). La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (disolución acuosa) hasta un pH = 6. El precipitado se separó por filtración y el residuo del filtro se agitó en DIPE. Este precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 1,4 g de intermedio (58).

Ejemplo A.23

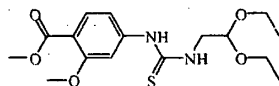
40 a) Preparación de



intermedio (59)

- 5 Se disolvió éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxibenzoico (0,3 moles) en CHCl_3 agitado (1000 ml), mientras se calentaba. La mezcla se enfrió hasta $\pm 35^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota tiofosgeno (0,39 moles), y la mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta la temperatura de reflujo, después se agitó y se puso a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, después se vertió en agua con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó tres veces con agua, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante destilación a vacío (p.e. a 0,2 mm Hg: 138°C), produciendo 56,5 g de intermedio (59).

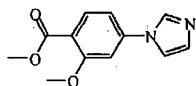
b) Preparación de



intermedio (60)

- 10 Se disolvió 2,2-dietoxietanamina (0,24 moles) en EtOH (250 ml). Se añadió intermedio (59) (0,24 moles) (elevación exotérmica de la temperatura hasta $\pm 60^\circ\text{C}$). Comenzó la precipitación. La mezcla de reacción se agitó toda la noche, dejando enfriar hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, produciendo ± 80 g de intermedio (60).

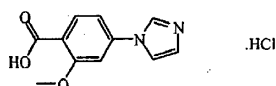
c) Preparación de



intermedio (61)

- 15 Se añadió HCl al 10% (480 ml) a intermedio (60) (0,24 moles). La mezcla de reacción se calentó (hasta $\pm 90^\circ\text{C}$). Se formó un sólido. Se añadió agua (300 ml) a $\pm 90^\circ\text{C}$. La mezcla se dejó enfriar lentamente hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, con éter de petróleo, y se secó. Una parte de esta fracción (I) se hizo reaccionar de nuevo en HCl al 10% (480 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió en un baño de hielo, y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua, después con éter de petróleo y se secó, produciendo la fracción (Ia). La otra parte de la fracción (I) se hizo reaccionar de nuevo en HCl al 10% (480 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 45 minutos, después se enfrió en un baño de hielo, y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua, después con éter de petróleo, y se secó, produciendo la fracción (Ib). Ambas fracciones del producto (Ia) y (Ib) se combinaron, produciendo 50,7 g de intermedio (61).

d) Preparación de

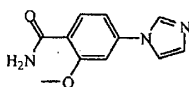


intermedio (62)

- 30 Se añadió HNO_3 (53,13 ml) a agua (127,8 ml). Se añadió NaNO_2 (0,42 g) (elevación exotérmica de la temperatura hasta $\pm 35^\circ\text{C}$). A $30\text{--}35^\circ\text{C}$, se añadió intermedio (61) (0,106 moles) en porciones, permitiendo que la temperatura se mantenga entre 30°C y 35°C (exotérmica; vapores, comienzo de precipitación). Al terminar la adición de intermedio (61), la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 45°C . La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a 45°C , después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua, después se recogió en una pequeña cantidad de agua. La mezcla se alcalinizó hasta que dio como resultado la disolución completa.

Se añadió agua (cuando se necesitó). La mezcla se acidificó con HCl, y el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, produciendo 18,5 g de intermedio (62).

e) Preparación de



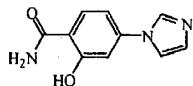
intermedio (63)

- 40 Una mezcla de intermedio (62) (0,014 moles) y DIPEA (0,031 moles) en DMF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió HBTU (0,016 moles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se enfrió hasta $\pm 5^\circ\text{C}$ en un baño de hielo, y se añadió gota a gota NH_3 en dioxano (0,5M) (56 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a $\pm 5^\circ\text{C}$. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura

ambiente, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, se agitó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 2,9 g de intermedio (63).

f) Preparación de

5

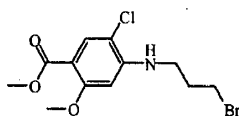


intermedio (64)

Una mezcla de intermedio (63) (0,013 moles) y piperazina (0,040 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (13 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml), después acidificó con HCl 1N hasta pH de alrededor de 4. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (vacío), produciendo 1,6 g de intermedio (64).

10 Ejemplo A.24

a) Preparación de



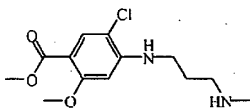
intermedio (65)

15

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (0,020 moles) en 1,3-dibromopropano (40 ml) y DIPEA (6,6 ml) se agitó durante 2 horas a 140°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y después se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 hasta 99/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 3,770 g de intermedio (65).

b) Preparación de

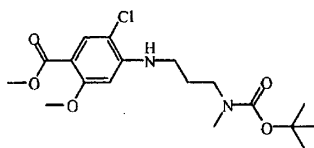
20



intermedio (66)

Una mezcla de intermedio (65) (0,020 moles) en CH₃NH₂ en metanol (2M) (60 ml) se agitó durante 24 horas a 50°C en un vial cerrado herméticamente. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (gradiente de elución estándar con tampón de NH₄HCO₃). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 5 g de intermedio (66).

25 c) Preparación de



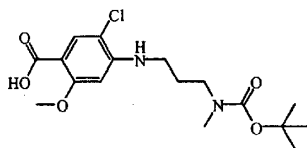
intermedio (67)

30

Se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,020 moles) en CH₂Cl₂ (p.a.) (20 ml) a una mezcla de intermedio (66) (0,0175 moles) y DIPEA (0,020 moles) en CH₂Cl₂ (80 ml), y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó dos veces con agua con hielo. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 7,2 g de intermedio (67).

d) Preparación de

35

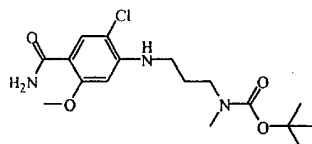


intermedio (68)

Una mezcla de intermedio (67) (0,0175 moles) y LiOH.H₂O (0,035 moles) en agua (50 ml) y dioxano (150 ml) se agitó durante 2 horas a 50°C y después toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó otras 4 horas a 50°C y después toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en

agua con hielo, y después se neutralizó con HCl 1N (disolución acuosa) (135 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5,53 g de intermedio (68).

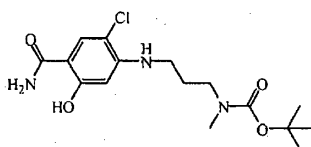
e) Preparación de



intermedio (69)

- 5 Se añadió HBTU (0,015 moles) en porciones a una mezcla agitada de intermedio (68) (0,0147 moles) y DIPEA (0,030 ml) en DMF (100 ml), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de EtOH/hielo. Se añadió NH₃ en dioxano (0,5M) (0,030 moles) en porciones de 10 ml a la mezcla de reacción, y se agitó durante 2 horas en un baño de hielo. Después, la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua con hielo con algo de CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5,3 g de intermedio (69).

f) Preparación de

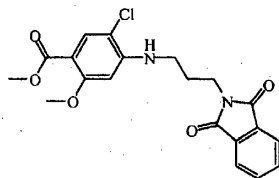


intermedio (70)

- 15 Una mezcla de intermedio (69) (0,003 moles) y piperazina (0,009 moles) en 1-metil-2-pirrolidiona (3 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y después se neutralizó con disolución acuosa 1N de HCl y con ácido acético. Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El disolvente de la capa acuosa separada se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo desde 90/10 hasta 50/50). Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 0,8 g de intermedio (70).

Ejemplo A.25

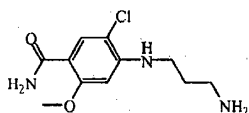
20 a) Preparación de



intermedio (71)

- 25 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (0,1 moles), 2-(3-bromopropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,1 moles) y yoduro de potasio (cantidad catalítica) en DIPEA (16,5 ml) se agitó durante 2 horas a 130°C. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadieron de nuevo 2-(3-bromopropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,056 moles) y DIPEA (10 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 4 horas a 130°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y después se agitó en agua (200 ml) y CH₃CN (200 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 26,1 g de intermedio (71).

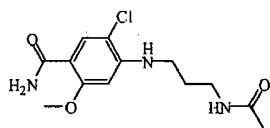
b) Preparación de



intermedio (72)

- 30 Una mezcla de intermedio (71) (0,027 moles) en NH₄OH (110 ml) se agitó durante 2 horas a 125°C en un microondas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en CH₃OH/CH₃CN hirviendo, y después se agitó toda la noche. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 8,17 g de intermedio (72).

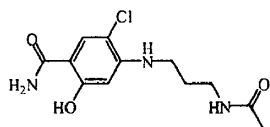
c) Preparación de



intermedio (73)

- 5 Una mezcla de intermedio (72) (0,020 moles) en acetato de acetilo (40 ml) y CH_2Cl_2 (6,6 ml) se agitó durante 2 horas a 140°C . La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , y después se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ desde 100/0 hasta 99/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 3,76 g de intermedio (73).

d) Preparación de

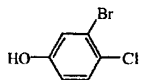


intermedio (74)

- 10 Una mezcla de intermedio (73) (0,013 moles) y piperazina (0,039 moles) en 1-metil-2-pirrolidiona (13 ml) se agitó durante 20 horas a 140°C . Se añadió algo más de piperazina (0,0395 moles) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 24 horas a 140°C . La mezcla de reacción se enfrió, y después se vertió en agua con hielo (200 ml). La mezcla de reacción se filtró, y el residuo se desechó. El filtrado se neutralizó con ácido acético. Este precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,42 g de intermedio (74).

15 Ejemplo A.26

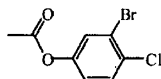
a) Preparación de



intermedio (75)

- 20 Se añadió lentamente en gotas durante 15 minutos BBr_3 (50 ml) a una disolución de 2-bromo-1-cloro-4-metoxibenceno (0,448 moles) en CH_2Cl_2 (600 ml), agitada a -20°C . La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 minutos a -20°C , después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante una hora a temperatura ambiente, produciendo 85 g de intermedio (75).

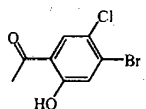
b) Preparación de



intermedio (76)

- 25 Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,036 moles) a una disolución de intermedio (75) (0,024 moles) y Et_3N (0,024 moles) en CH_2Cl_2 seco (60 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó y se puso a reflujo durante 12 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se lavó con una disolución acuosa 2,5M de NaOH , después con una disolución acuosa 2,5M de HCl . La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,9 g de intermedio (76).

c) Preparación de

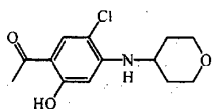


intermedio (77)

- 30 Un matraz se cargó con intermedio (76) (0,24 moles) y complejo de ácido acético-trifluoruro de boro (2:1) (320 ml). La disolución de la reacción se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla (que contiene un precipitado) se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, después se purificaron mediante cromatografía de capa fina preparativa. Las fracciones del producto se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 33 g de intermedio (77).

- 35

d) Preparación de

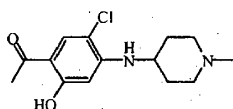


intermedio (78)

5 Un matraz se cargó con intermedio (77) (0,008 moles), Pd₂(dba)₃ (0,366 g), BINAP (0,398 g) y Cs₂CO₃ (0,012 moles). Después, se añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,012 moles). La mezcla se disolvió en DMF. La disolución de la reacción se agitó durante 13 horas a 120°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa. Las fracciones del producto se alcalinizaron (pH 8-9) añadiendo NaHCO₃ sólido. Se añadió cloruro de sodio. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó a alto vacío, produciendo 2,16 g de intermedio (78).

10 Ejemplo A.27

Preparación de



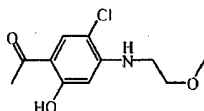
intermedio (79)

15 Un matraz se cargó con intermedio (77) (0,012 moles), Pd₂(dba)₃ (0,549 g), BINAP (0,597 g) y Cs₂CO₃ (0,018 moles). Después, se añadió 1-metilpiperazina (0,018 moles). La mezcla se disolvió en DMF. La disolución de la reacción se agitó durante 13 horas a 120°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x). La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, después mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa. La mezcla orgánica de la purificación se saturó con cloruro de sodio. La fase acuosa se lavó con NaOH 1N y con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se secó a alto vacío, produciendo 1 g de intermedio (79).

20

Ejemplo A.28

Preparación de



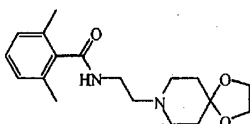
intermedio (80)

25 Un matraz se cargó con intermedio (77) (0,012 moles), Pd₂(dba)₃ (0,549 g), BINAP (0,597 g) y Cs₂CO₃ (0,018 moles). Después, se añadió 2-metoxietanamina (0,018 moles). La mezcla se disolvió en DMF. La disolución de la reacción se agitó durante 13 horas a 120°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x). La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, después mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa. La mezcla orgánica de la purificación se saturó con cloruro de sodio. La fase acuosa se lavó con NaOH 1N y con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se secó a alto vacío, produciendo 0,600 g de intermedio (80).

30

Ejemplo A.29

35 a) Preparación de

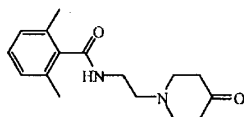


intermedio (81)

40 Se disolvió ácido 2,6-dimetilbenzoico (0,0666 moles) en CH₂Cl₂ seco (150 ml). Se añadió una gota de DMF. Se añadió cloruro de tionilo (0,33 moles) en gotas en atmósfera nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó (a vacío con una bomba de aceite), para dar el cloruro de ácido intermedio, que se disolvió en CH₂Cl₂ seco (30 ml), para dar la disolución (I). La disolución (I) se añadió a una disolución de 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano-8-etanamina (0,0733 moles) y Et₃N (0,0666 moles) en CH₂Cl₂ seco (150 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso

a) a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 ml), se lavó con agua (30 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 23 g de intermedio (81).

b) Preparación de



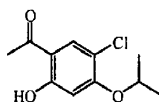
5

intermedio (82)

Una mezcla de intermedio (81) (0,066 moles) y HCl (80 ml) en agua (160 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo. Esta mezcla se alcalinizó hasta $\text{pH} = 9$ con Na_2CO_3 , después se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se filtró y se trató a presión reducida. El residuo se secó a vacío, produciendo 17,20 g de intermedio (82).

10 Ejemplo A.30

Preparación de



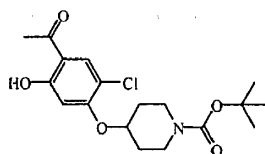
intermedio (83)

15

Se agitó una disolución de 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (0,0320 moles), K_2CO_3 (8,87 g) y yoduro de sodio (0,24 g) en DMF (60 ml). Se añadió 2-bromopropano (0,0320 moles). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua. La capa orgánica se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente; CH_2Cl_2 /heptano 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, el disolvente se evaporó, produciendo 0,55 g de intermedio (83).

Ejemplo A.31

Preparación de



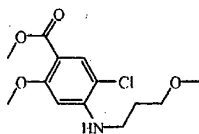
20

intermedio (84)

Se disolvieron 1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)etanona (0,054 moles), intermedio (23) (0,067 moles) y NaHCO_3 (9 g) en CH_2Cl_2 seco. El disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se calentó durante 8 horas a 120°C , después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 . La mezcla orgánica se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 14,6 g de intermedio (84).

25 Ejemplo A.32

a) Preparación de

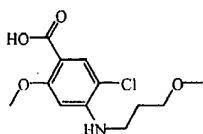


30

intermedio (85)

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (0,069 moles), 1-bromo-3-metoxipropano (0,088 moles) y DIPEA (0,069 moles) se agitó durante 2 horas a 150°C . Después, la disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió CH_2Cl_2 . La disolución se lavó con agua, después con salmuera saturada y después de nuevo con agua. La capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/ CH_2Cl_2 desde 1/1 hasta 0/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, produciendo 10 g de intermedio (85).

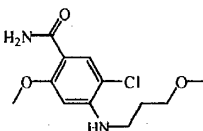
b) Preparación de



intermedio (86)

Se añadió LiOH en agua (1M) (80 ml) a una disolución de intermedio (85) (0,0279 moles) en THF (120 ml), y después se agitó toda la noche a 40°C. El disolvente se evaporó. El concentrado se neutralizó hasta pH = 7. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 4,5 g de intermedio (86).

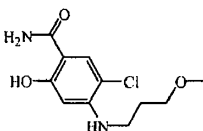
5 c) Preparación de



intermedio (87)

Reacción en caudal de nitrógeno. Se añadió 4-metilmorfolina (0,0370 moles) a una disolución de intermedio (86) (0,0340 moles) en CH₂Cl₂ seco (100 ml). Después, se añadió lentamente cloroformiato de 2-metilpropilo a la mezcla de reacción, y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió NH₃ a la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó, produciendo 10 g de intermedio (87).

d) Preparación de

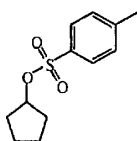


intermedio (88)

Una disolución de intermedio (87) (0,0370 moles) y piperazina (0,370 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (200 ml) se agitó a 140°C durante 14 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió agua al bruto, y esta mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: éter de petróleo/CH₂Cl₂ desde 50/50 hasta 0/100). Las fracciones deseadas del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 7 g de intermedio (88).

20 **Ejemplo A.33**

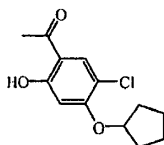
a) Preparación de



intermedio (89)

Se disolvieron ciclopentanol (0,2400 moles), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (0,1400 moles) e hidróxido de potasio (0,9600 moles) en CH₂Cl₂ (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se lavó con agua. Las capas orgánicas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 21,5 g de intermedio (89).

b) Preparación de

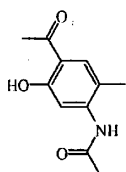


intermedio (90)

Se disolvió 1-(5-cloro-2,4-dihidroxi-fenil)-etanon (0,0550 moles) en DMSO (150 ml), se añadieron intermedio (89) (0,0660 moles) y NaHCO₃ (11 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. Se añadió agua. El precipitado se filtró y se lavó con agua, produciendo intermedio (90).

Ejemplo A.34

Preparación de

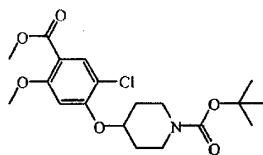


intermedio (91)

- 5 Una mezcla de N-[5-(acetiloxi)-2-metilfenil]-acetamida (0,087 moles), tricloruro de aluminio (0,27 moles) y cloruro de sodio (4 g) se agitó a 160°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió hielo. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente del filtrado se eliminó mediante evaporación. El residuo se secó a vacío, produciendo 9 g de intermedio (91).

Ejemplo A.35

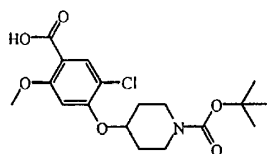
a) Preparación de



intermedio (92)

- 10 Una mezcla de ácido 5-cloro-4-hidroxi-2-metoxibenzoico (0,0420 moles), intermedio (23) (0,0730 moles) y K₂CO₃ (10,1 g) en DMSO (200 ml) se agitó a 125°C. El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con agua y con CH₂Cl₂. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó, produciendo 15 g de intermedio (92).

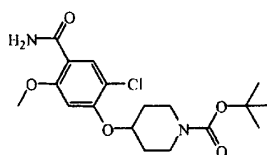
b) Preparación de



intermedio (93)

- 15 Una mezcla de intermedio (92) (0,0375 moles) en LiOH 2N (500 ml) y THF (150 ml) se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl a la mezcla de reacción hasta pH entre 6 y 7. La mezcla de reacción se extrajo con éter. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó, produciendo 10 g de intermedio (93).

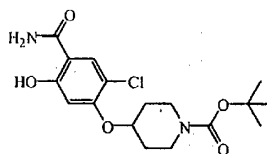
c) Preparación de



intermedio (94)

- 20 Se añadió di-1*H*-imidazol-1-il-metanona (0,0143 moles) en porciones a una disolución agitada de intermedio (93) (0,0119 moles) en CH₂Cl₂ seco (150 ml), y después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción se añadió gota a gota a NH₃ en metanol (7N) (200 ml) en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y después 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, produciendo intermedio (94).

d) Preparación de

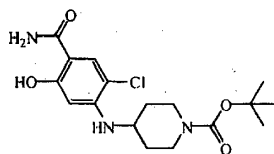


intermedio (95)

- 25 Una mezcla de intermedio (94) (0,0130 moles) y piperazina (0,1169 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La piperazina y la 1-metil-2-pirrolidinona se evaporaron (vacío). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: desde éter de petróleo/CH₂Cl₂ 50/50 hasta CH₂Cl₂ y después CH₂Cl₂/acetato de etilo 4/1). Las fracciones deseadas del producto se recogieron y el disolvente se evaporó,
30 produciendo 4,1 g de intermedio (95).

Ejemplo A.36

Preparación de

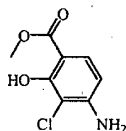


intermedio (96)

5 Una mezcla de éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-[[4-(aminocarbonil)-2-cloro-5-metoxifenil]amino]-1-piperidincarboxílico (0,021 moles) y piperazina (0,063 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (21 ml) se agitó durante 16 horas a 140°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se vertió en agua con hielo (300 ml). La mezcla se acidificó hasta pH = ± 4 con ácido acético. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua, después se recogió en CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío, produciendo 7,3 g de intermedio (48).

Ejemplo A.37

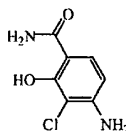
a) Preparación de



intermedio (97)

15 Una disolución de 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,2270 moles) en DMF se añadió gota a gota a una disolución de éster metílico del ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico (0,2510 moles) en DMF, y se agitó toda la noche a 40°C. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones deseadas del producto se recogieron y se lavaron con disolución acuosa de Na₂CO₃ hasta que el pH alcanzó 8-9. Se añadió CH₂Cl₂ (1000 ml). La capa orgánica separada se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 14 g de intermedio (97).

20 b) Preparación de

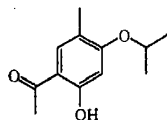


intermedio (98)

Una disolución de intermedio (97) (0,0496 moles) en CH₃OH (600 ml) saturado con NH₃ se agitó en un autoclave a 125°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con DIPE, produciendo 8,5 g de intermedio (98).

Ejemplo A.38

Preparación de

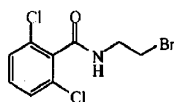


intermedio (99)

30 Se disolvieron 1-(2,4-dihidroxi-5-metilfenil)etanona (0,0120 moles) y 2-bromopropano (0,0120 moles) en 2-butanona (8 ml). Se añadieron K₂CO₃ (0,0210 moles), yoduro de potasio (cantidad catalítica) y DMSO (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 40°C y se diluyó con agua (22 ml). El producto se extrajo con tolueno (2 veces, 30 ml). La disolución toluénica se lavó con NaOH 0,5N (2 veces, 20 ml), 1 vez con HCl 1N (20 ml) y 2 veces con agua (20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,3 g de intermedio (99).

Ejemplo A.39

35 Preparación de

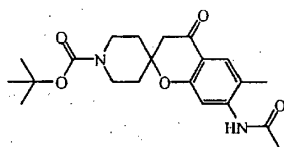


intermedio (100)

- 5 A una mezcla bien agitada de NaOH al 20% (disolución acuosa) (500 ml) y benceno (200 ml) a +5°C se añadió hidrobromuro de 2-bromoetamina (0,3300 moles). La mezcla se agitó durante 10 minutos a +3°C (baño de sal con hielo); después se añadió una disolución de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,3320 moles) en benceno (50 ml) en el transcurso de 20 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de +7°C. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 20°C. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (5 x 200 ml) hasta pH de alrededor de 7, se secó, y después se disolvió en CH₃CN (200 ml); la disolución se trató con carbón activo, se concentró hasta 135 g, y se dejó cristalizar durante 15 horas a +25°C y después durante 2 horas a -10°C. Los cristales se decantaron, se secaron a vacío, después se trituraron hasta el grado de polvo fino y se secaron a 100°C y 0,05 mm Hg durante 1 hora, produciendo 82 g de intermedio (100) (p.f.: 110-111°C).

Ejemplo A.40

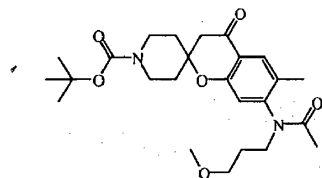
a) Preparación de



intermedio (101)

- 15 Una mezcla de intermedio (91) (0,0220 moles), éster 1,1-dimetileílico del ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico (0,0250 moles) y pirrolidina (0,0480 moles) en metanol (150 ml) se agitó a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE y CH₃CN, se separó por filtración, después se secó a vacío a 50°C, produciendo 3,5 g de intermedio (101).

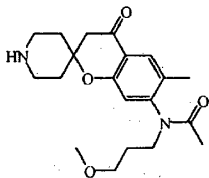
b) Preparación de



intermedio (102)

- 20 Se agitó intermedio (101) (0,0130 moles) en THF (100 ml) en atmósfera nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,0170 moles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 minutos. Se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (0,0250 moles). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 20 horas. Se añadió 1-bromo-3-metoxipropano extra. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,5 g de intermedio (102).

c) Preparación de

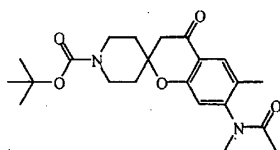


intermedio (103)

- 30 Una mezcla de intermedio (102) (0,0100 moles) en HCl 6N (17 ml) y EtOH (50 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas, después se enfrió, y el EtOH se separó por evaporación. La capa acuosa se alcalinizó con NaOH al 50% (¡mientras se enfriaba!). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,8 g de intermedio (103).

Ejemplo A.41

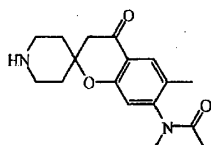
- 35 a) Preparación de



intermedio (104)

- Intermedio (101) (0,0103 moles) en THF en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,0120 moles) y después se agitó a 40°C durante 15 minutos. Después, se añadió yodometano (0,0200 moles), y se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en CH₂Cl₂/agua.
- 5 La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 3 g de intermedio (104).

Preparación de

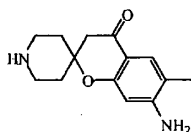


intermedio (105)

- 10 Una mezcla de intermedio (104) (0,0075 moles) en HCl 6N (15 ml) y EtOH (50 ml) se puso a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, el EtOH se evaporó, el residuo se alcalinizó con NaOH al 50% con enfriamiento. Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío, produciendo 1,9 g de intermedio (105).

15 Ejemplo A.42

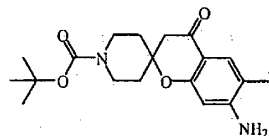
a) Preparación de



intermedio (106)

- 20 Una mezcla de intermedio (101) (0,0050 moles) en EtOH (25 ml). Se añadió HCl 6N (7 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó y se puso a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente EtOH se evaporó. El concentrado ácido acuoso se alcalinizó con NaOH al 50%, mientras se enfriaba en un baño de hielo. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío a 50°C, produciendo 1 g de intermedio (106).

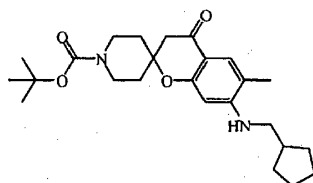
b) Preparación de



intermedio (107)

- 25 Una mezcla de dicarbonato de di-*tert*-butilo en CHCl₃ (5 ml) se añadió a una mezcla de intermedio (106) (0,0040 moles) en CHCl₃ (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE y se secó a vacío a 50°C, produciendo 1 g de intermedio (107).

c) Preparación de

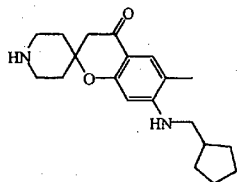


intermedio (108)

- 30 Se añadió ciclopentanocarboxaldehído (0,0080 moles) a una mezcla de intermedio (107) (0,0060 moles) en CH₂Cl₂ (120 ml) y ácido acético (1,2 ml), después se añadió isopropóxido de titanio (exceso), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió NaBH₃CN (0,5 g), y la mezcla de reacción se agitó

durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con una disolución 1N de NaOH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, produciendo 2,5 g de intermedio (108).

d) Preparación de



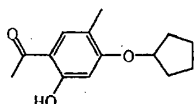
5

intermedio (109)

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) en un baño de hielo a una mezcla de intermedio (108) (0,0060 moles) en CHCl_3 (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ 1N, después la capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,8 g de intermedio (109).

10 Ejemplo A.43

Preparación de



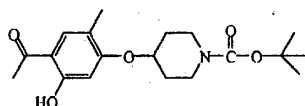
intermedio (110)

15

Se disolvieron 1-(2,4-dihidroxi-5-metilfenil)etanona (0,024 moles) y bromociclopentano (2,7 ml) en 2-butanona (16 ml). Se añadieron K_2CO_3 (5,8 g), yoduro de potasio (cantidad catalítica) y DMSO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta 40°C y se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con tolueno (dos veces, 30 ml). La disolución toluénica se lavó con NaOH 0,5N (dos veces, 20 ml), con HCl 1N (una vez, 20 ml) y con agua (dos veces, 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 3,5 g de intermedio (110).

20 Ejemplo A.44

Preparación de



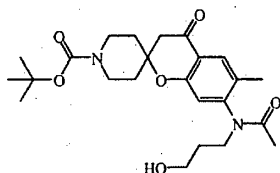
intermedio (111)

25

Se disolvieron 1-(2,4-dihidroxi-5-metilfenil)etanona (0,018 moles) e intermedio (23) (0,019 moles) en 2-butanona (12 ml). Se añadieron K_2CO_3 (4,4 g), yoduro de potasio (cantidad catalítica) y DMSO (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 40°C y se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con tolueno (2 veces, 30 ml). La disolución toluénica se lavó con NaOH 0,5N (dos veces, 20 ml), con HCl 1N (una vez, 20 ml) y con agua (dos veces, 20 ml). La capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 4,9 g de intermedio (111).

30 Ejemplo A.45

a) Preparación de



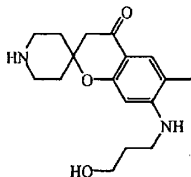
30

intermedio (112)

35

Se agitó intermedio (101) (0,013 moles) en THF (150 ml) en un caudal de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,017 moles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 15 minutos. Se añadió 3-bromo-1-propanol (0,025 moles). La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 20 horas, después se enfrió, y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,8 g de intermedio (112).

b) Preparación de

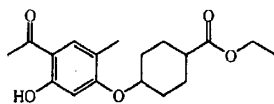


intermedio (113)

5 Una mezcla de intermedio (112) (0,004 moles) y HCl 6N (5,4 ml) en EtOH (20 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y el disolvente etanólico se evaporó. El concentrado acuoso se alcalinizó con NaOH al 50%. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (+ CH₃OH)/un poco de agua + cloruro de sodio. La mezcla se agitó y se filtró. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,7 g de intermedio (113).

Ejemplo A.46

a) Preparación de

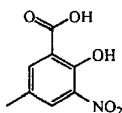


intermedio (114)

10 A una mezcla de 1-(2,4-dihidroxi-5-metilfenil)-etenona (12,035 mmoles) y éster etílico del ácido 4-[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-ciclohexanocarboxílico (12,035 mmoles) en 2-butanona (8 ml), se añadieron yoduro de potasio (cantidad catalítica), carbonato de potasio (3 g) y DMSO (2 ml). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 20 horas y se enfrió. Se añadió agua, la mezcla de reacción se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,7 g de intermedio (114).

Ejemplo A.47

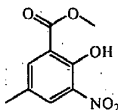
a) Preparación de



intermedio (115)

20 Se disolvió ácido 2-hidroxi-5-metil-benzoico (328,6 mmoles) en ácido sulfúrico (concentrado, 175 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico (concentrado, 15,2 ml) y ácido sulfúrico (concentrado, 15,2 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante otras 7 horas. La mezcla se separó por filtración, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (100 ml * 3), se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó. El producto se secó a vacío a 60°C durante 8 horas, produciendo 30 g de intermedio (115).

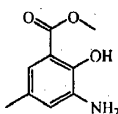
b) Preparación de



intermedio (116)

Se disolvió intermedio (115) (152,17 mmoles) en CH₃OH (150 ml). Se añadió ácido sulfúrico (concentrado, 30 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a 60°C durante 12 horas, produciendo 13 g de intermedio (116).

c) Preparación de

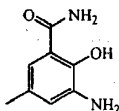


intermedio (117)

35 Se disolvió intermedio (116) en THF (165 ml). Se añadió NaHCO₃ (260,5 mmoles), seguido de agua (165 ml). Se añadió Na₂S₂O₄ (156,3 mmoles) en porciones, seguido de CH₃OH (165 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en disolución de HCl (2 N). El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2*50 ml). La capa acuosa se basificó con NaHCO₃ sólido hasta pH hasta 8, y se extrajo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml * 3) y se secó (Na_2SO_4), se separó por filtración, se evaporó, produciendo 6,6 g de intermedio (117).

d) Preparación de

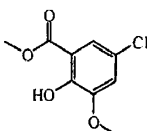


intermedio (118)

- 5 Se introdujo gas amoníaco a CH_3OH a -78°C durante 1,5 horas para dar $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, y se usó inmediatamente en esta reacción. Se disolvió intermedio (117) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. La mezcla se agitó a 125°C en un autoclave durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida a 50°C . El bruto se purificó mediante columna (elución en gradiente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 15/0 hasta 4/1). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó a vacío a 60°C durante 12 horas, produciendo 4 g de intermedio (118).

10 Ejemplo A.48

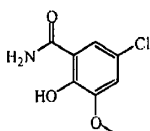
a) Preparación de



intermedio (119)

- 15 Se disolvió éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-metoxi-benzoico (137,2 mmoles) en tolueno (600 ml). Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (22,2 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas, y después se calentó hasta 60°C durante 6 horas. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se ajustó hasta $\text{pH} = 7$ con Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo mediante acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera y con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. El residuo se recrystalizó en dioxano para producir 7,6 g de producto puro. Después, el líquido madre se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa sobre RP-18 (eluyente: CH_3CN /agua desde 45/55 hasta 85/15 v/v con 0,1% de CF_3COOH). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó para dar 9,6 g de producto puro. Se combinaron dos lotes de producto puro y se usaron en la etapa siguiente, produciendo 17,2 g de intermedio (119).

b) Preparación de

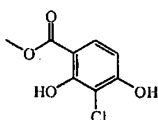


intermedio (120)

- 25 Se disolvió intermedio (119) (35,09 mmoles) en amoníaco saturado en CH_3OH (400 ml). La reacción se agitó a 125°C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con la mezcla de éter de petróleo (20 ml) y éter isopropílico (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 6,2 g de intermedio (120).

Ejemplo A.49

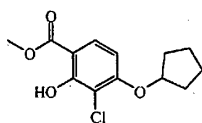
30 a) Preparación de



intermedio (121)

- 35 Se disolvió éster metílico del ácido 2,4-dihidroxi-benzoico (892,9 mmoles) en DMF (1200 ml). Se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (892,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (eluyente: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ desde 30/70 hasta 60/30 con 0,1% de CF_3COOH). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El producto se secó a vacío a 50°C durante 12 horas, produciendo 45 g de intermedio (121).

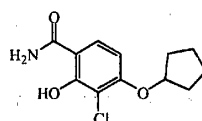
b) Preparación de



intermedio (122)

- 5 Se disolvió intermedio (121) (148,08 mmoles) en DMF (350 ml). Se añadieron yoduro de sodio (7,40 mmoles) y Na_2CO_3 (296,15 mmoles). Una disolución de bromo-ciclo-pentano (296,15 mmoles) en DMF (100 ml) se añadió a 25°C durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 25°C, el Na_2CO_3 se separó por filtración. El filtrado se lavó con disolución 2N de NaOH (200 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en acetato de etilo, produciendo 21,5 g de intermedio (122).

c) Preparación de

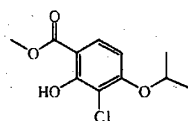


intermedio (123)

- 10 Se incorporó gas amoníaco en CH_3OH en el baño de hielo seco/acetona durante 30 minutos para dar $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$. El intermedio (122) (70,1832 mmoles) se disolvió en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (1000 ml). La mezcla se agitó a 125°C y 3 MPa en el autoclave durante 24 horas. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo 1:1, v/v). El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a 50°C durante 24 horas, produciendo 16,4 g de intermedio (123).

Ejemplo A.50

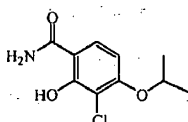
a) Preparación de



intermedio (124)

- 20 Se disolvió intermedio (121) (98,7 mmoles) en DMF (200 ml). Se añadieron 2-bromo-propano (197 mmoles), yoduro de sodio (4,9 mmoles) y K_2CO_3 (197 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 15 horas. El K_2CO_3 se separó por filtración. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml). La mezcla se lavó con agua (30ml). Los orgánicos se separaron, se secaron (Na_2SO_4), se separaron mediante filtración y se evaporaron. El residuo se purificó mediante columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/ CH_2Cl_2 desde 99/1 hasta 30/1). Las fracciones del producto se recogieron y se secaron, produciendo 6,1 g de intermedio (124).

25 b) Preparación de

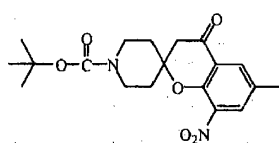


intermedio (125)

- 30 Se disolvió intermedio (124) (24,9 mmoles) en amoníaco saturado en CH_3OH (180 ml). La reacción se agitó a 125°C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se lavó con una mezcla de éter de petróleo (20 ml) y éter isopropílico (20 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 5,4 g de intermedio (125).

Ejemplo A.51

a) Preparación de

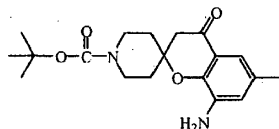


intermedio (126)

- 35 Una mezcla de 1-(2-hidroxi-5-metil-3-nitrofenil)-etenona (92 mmoles), éster 1,1-dimetiletílico del ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico (110 mmoles) y pirrolidina (220 mmoles) en CH_3OH (600 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C. La

mezcla de reacción se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío a 50°C, produciendo 17 g de intermedio (126).

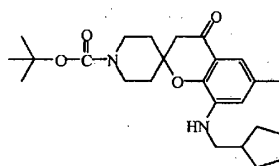
b) Preparación de



intermedio (127)

- 5 Se disolvió intermedio (126) (44 mmoles) en metanol (300 ml), y la mezcla se hidrogenó a 25°C con Pd/C (10%) (3 g) como catalizador y en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró hasta sequedad, se suspendió en DIPE, se filtró y se secó a vacío a 50°C, produciendo 14 g de intermedio (127).

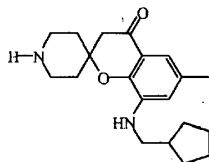
c) Preparación de



intermedio (128)

- 10 Se añadió isopropóxido de titanio (10 ml) a una mezcla de intermedio (127) (5,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (120 ml) y CH₃COOH (1,2 ml). Se añadió ciclopentanocarboxaldehído (7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,7 g de intermedio (128).

d) Preparación de

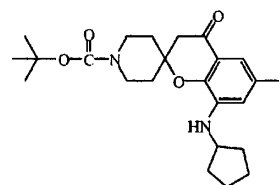


intermedio (129)

- 20 Se añadió CF₃COOH (13 ml) en un baño de hielo a una mezcla de intermedio (128) (4 mmoles) en CHCl₃ (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó. El residuo se extrajo en CH₂Cl₂/NaOH 1N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se filtró y se secó a vacío, produciendo 0,66 g de intermedio (129).

Ejemplo A.52

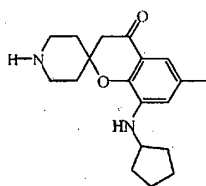
a) Preparación de



intermedio (130)

- 25 Se añadió isopropóxido de titanio (10 ml) a una mezcla de intermedio (127) (7,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (120 ml) y CH₃COOH (1,2 ml). Se añadió ciclopentanona (7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaBH₃CN (0,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó con agua, se secó con MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,8 g de intermedio (130).

b) Preparación de

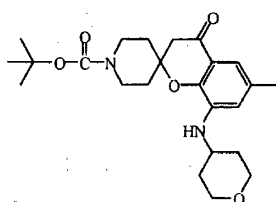


intermedio (131)

- 5 Se añadió CF_3COOH (20 ml) en un baño de hielo a una mezcla de intermedio (130) (6,7 mmoles) en CHCl_3 (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, produciendo 1,5 g de intermedio (131).

Ejemplo A.53

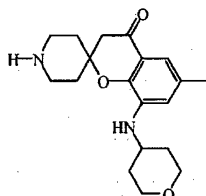
a) Preparación de



intermedio (132)

- 10 Se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (10 mmoles) a una mezcla de intermedio (127) (5,7 mmoles) en CH_2Cl_2 (120 ml) y ácido acético (1,2 ml). Se añadió isopropóxido de titanio (12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NaBH_3CN (0,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones puras se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 2,2 g de intermedio (132).

15 b) Preparación de

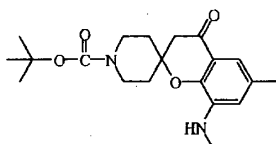


intermedio (133)

- 20 Se añadió CF_3COOH (17 ml) en un baño de hielo a una mezcla de intermedio (132) (5,3 mmoles) en CHCl_3 (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, produciendo 1 g de intermedio (133).

Ejemplo A.54

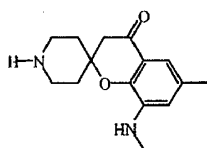
a) Preparación de



intermedio (134)

- 25 Una mezcla de intermedio (127) (8,7 mmoles) y paraform (0,26 g) en CH_3OH se hidrogenó con Pd/C al 10% (0,5 g) como catalizador en presencia de disolución de tiofeno (0,5 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío, produciendo 2 g de intermedio (134).

b) Preparación de

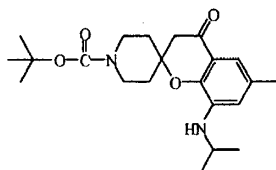


intermedio (135)

Se agitó intermedio (134) (5,5 mmoles) en CHCl_3 (30 ml). Se añadió CF_3COOH (18 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante una hora. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,55 g de intermedio (135). Este producto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo A.55

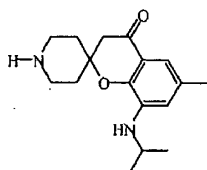
a) Preparación de



intermedio (136)

A una disolución agitada de intermedio (127) (8,7 mmoles) en 1,2-dicloro-etano (26 ml) en N_2 se añadió 2-metoxi-1-propeno (13 mmoles), ácido acético (0,5 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,8 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se lavó con NaOH 1 N. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,8 g de intermedio (136).

b) Preparación de

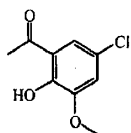


intermedio (137)

Se agitó intermedio (136) (4,7 mmoles) en CHCl_3 (25 ml). Se añadió CF_3COOH (14 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante una hora. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , con enfriamiento. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 1,3 g de intermedio (137).

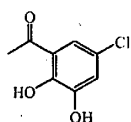
Ejemplo A.56

Preparación de



intermedio (138)

y

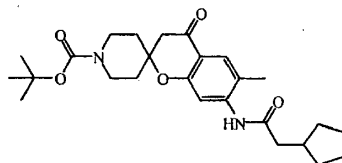


intermedio (139)

Se disolvió 4-cloro-2-metoxi-fenol (63,058 mmoles) en $\text{BF}_3 \cdot \text{HOAc}$ (72 ml). La mezcla se calentó hasta 135°C durante 24 horas. Tras enfriar hasta 40°C , la mezcla se vertió en hielo. La mezcla se extrajo (CH_2Cl_2). Las capas orgánicas se lavaron con agua. La capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (10 g) se purificó con cromatografía en columna (CH_2Cl_2 /heptano 70/30), produciendo intermedio (138) y 4,9 g de intermedio (139).

Ejemplo A.57

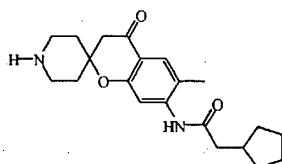
a) Preparación de



intermedio (140)

Se disolvió intermedio (107) (8,66 mmoles) en CH_2Cl_2 . Se añadieron trietilamina (9,526 mmoles) y cloruro de ciclopentanoacetilo (9,526 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo (CH_2Cl_2), y la capa orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se usó como tal, produciendo 4,5 g de intermedio (140).

b) Preparación de



intermedio (141)

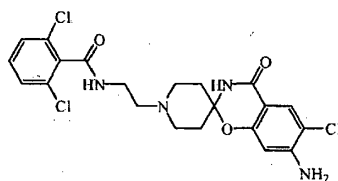
Se disolvió intermedio (140) (4,38 mmoles) en EtOH (30 ml). Se añadió HCl (6M, 43,804 mmoles). La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 hora, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con DIPE y se secó. El residuo se usó bruto, produciendo 1,66 g de intermedio (141).

Otros compuestos intermedios que se usaron en la preparación de los compuestos finales son compuestos conocidos en la técnica, tales como 2-hidroxi-4-metoxi-benzamida, 2-acetil-4-cloro-5-metilfenilo, 2-hidroxi-4-acetamido-5-clorobenzamida, 5-cloro-2,4-dihidroxi-benzamida, 2-acetil-5-aminofenol, 2-acetilfenol, 2-acetil-4,5-dimetilfenol, 2-acetil-4-metilfenol, 2-acetilbenceno-1,3-diol, 2-acetil-5-etoxifenol, 2-acetil-4-metoxifenol, 1-(2-etil-6-metoxi-fenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-4,5-dimetoxifenil)-etanona, 1-(4-etoxi-2-hidroxi-3-metilfenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-etanona, 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 4-amino-1-metilpiperidina, 1-(3,5-dicloro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(5-etoxi-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(3-bromo-5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(2,6-dihidroxi-4-metoxifenil)-etanona, 1-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-[2-hidroxi-6-(2-propenilo)-fenil]-etanona, 1-(2-hidroxi-4-metilfenil)-etanona, 1-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(3,5-dibromo-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(3-amino-2-hidroxi-5-metilfenil)-etanona, 1-[2-hidroxi-3-metil-4-(fenil-metoxi)fenil]-etanona, 1-(3,5-difluoro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(5-etil-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-[2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-etanona, 1-(2-hidroxi-3,6-dimetoxifenil)-etanona, 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-etanona, 1-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-etanona, 1-(terc-butoxicarbonil)-4-aminopiperidina, éster 1,1-dimetilético del ácido *N*-(3-acetil-2-hidroxi-5-metilfenil)-carbámico, 1-(3-cloro-2-hidroxi-fenil)-etanona, 3-metoxi-1-propanamina, *N*-(4-acetil-3-hidroxi-fenil)-acetamida, tetrahidro-2*H*-piran-4-amina, anhídrido de ácido trifluoroacético, hidrocioruro de ciclopentanometanamina, 2'-hidroxi-3'-metoxi-5'-metil-acetofenona, 2',3'-dihidroxi-5'-metil-acetofenona, y 3-amino-5-cloro-2-hidroxi-benzamida.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B.1

Preparación de

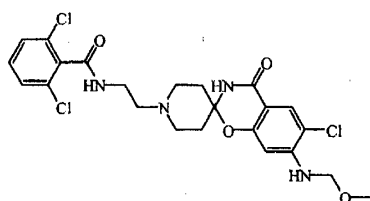


compuesto (1)

Se añadió gota a gota a temperatura ambiente en 5 minutos cloruro de 2,6-diclorobenzoilo (0,00723 moles) a una mezcla de intermedio (5) (0,00482 moles) y DIPEA (0,024 moles) en CH_2Cl_2 (20 ml) y DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se precipitó en DIPE, y el precipitado se separó por filtración, produciendo 0,710 g de compuesto (1).

Ejemplo B.2

Preparación de

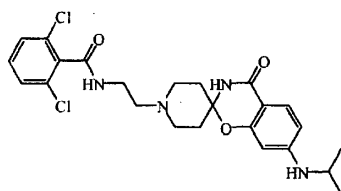


compuesto (2)

- 5 Una mezcla de compuesto (1) (0,0021 moles) y formaldehído (0,124 g) en THF (50 ml) y metanol (100 ml) se hidrogenó con platino sobre carbono (5%; 0,3 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,3 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, y el precipitado se separó por filtración, produciendo 0,143 g de compuesto (2).

Ejemplo B.3

Preparación de

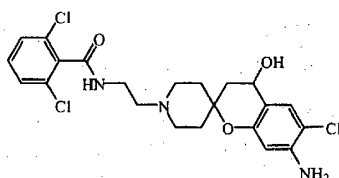


compuesto (3)

- 10 Se añadió pirrolidina (0,0009 moles) a una mezcla de intermedio (8) (0,009 moles) e intermedio (9) (0,009 moles) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó y se puso a reflujo durante 16 horas usando un separador de agua Dean Stark. El tolueno se separó por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Esta mezcla se lavó con agua, se lavó con salmuera, y después se lavó de nuevo con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró en DIPE, y el precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,151 g de compuesto (3).

Ejemplo B.4

Preparación de

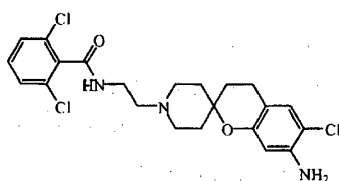


compuesto (17)

- 20 Se añadió NaBH₄ (0,00055 moles) a una disolución de compuesto (7) (0,00046 moles) en EtOH (5 ml), y se agitó toda la noche a 50°C. La mezcla de reacción se paralizó con NH₄Cl. Esta mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,190 g de compuesto (17).

Ejemplo B.5

Preparación de



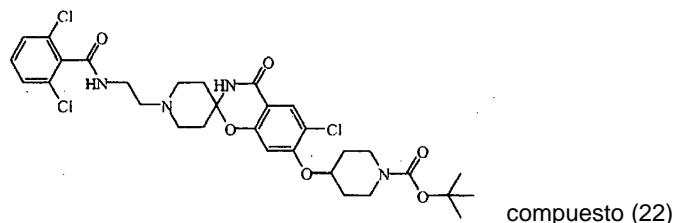
compuesto (10)

- 30 Se calentaron toda la noche a 60°C en un tubo cerrado herméticamente compuesto (17) (0,00039 moles) y trietilsilano (0,0039 moles) en ácido trifluoroacético (0,00235 moles) y CH₂Cl₂ (5 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂. Esta mezcla se lavó con disolución acuosa de NH₃, y se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,089 g de compuesto (10).

Ejemplo B.6

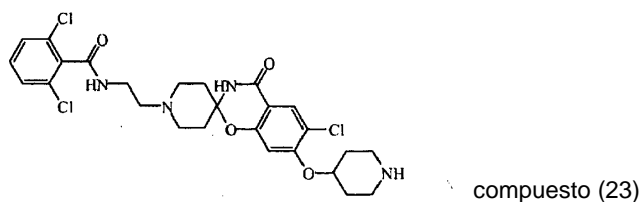
Preparación de



- 5 Una mezcla de compuesto (21) (0,0167 moles), éster 1,1-dimetilético del ácido 4-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]-1-piperidincarboxílico (0,0283 moles) y K₂CO₃ (6,9 g) en CH₃CN se agitó y se puso a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (200 ml). Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió CH₃CN (50 ml). La disolución oleosa bruta se dejó reposar, y el precipitado blanco resultante se separó por filtración, se lavó con DIPE y se secó, produciendo 6,16 g de compuesto (22).

Ejemplo B.7

Preparación de

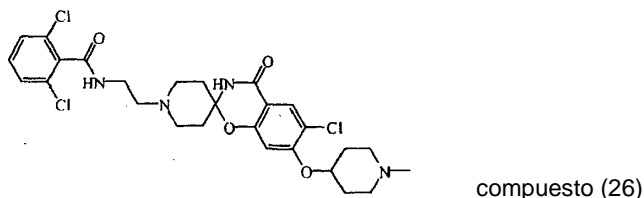


- 15 Se disolvió compuesto (22) (0,0092 moles) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió gota a gota una disolución de ácido trifluoroacético en CH₂Cl₂ (50%) (40 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). La disolución orgánica se lavó con NaOH 1N, después se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se precipitó en DIPE, se separó por filtración y se secó (vacío, 50°C), produciendo 3,28 g de compuesto (23).
- 20 Esta reacción también se puede llevar a cabo usando HCl disuelto en isopropanol o dioxano.

El compuesto (99) se preparó de forma análoga partiendo del compuesto (103), usando HCl disuelto en dioxano.

Ejemplo B.8

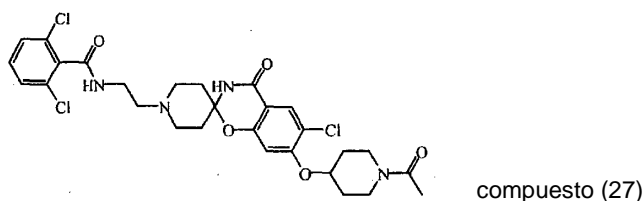
Preparación de



- 25 Se disolvió compuesto (23) (0,00264 moles) en metanol (20 ml). Se añadió formaldehído (0,00792 moles) en una porción, seguido de adición de NaBH(OAc)₃ (95%) (0,0792 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 55°C. Se añadió NaBH(OAc)₃ extra (95%) (1 g) (desprendimiento gaseoso durante 10 minutos). El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (100 ml), y se añadió NaOH 1N (hasta 50 ml). Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el disolvente se evaporó. El residuo se precipitó en DIPE, después se separó por filtración y se secó (50°C, toda la noche, a presión reducida), produciendo 0,984 g de compuesto (26).

Ejemplo B.9

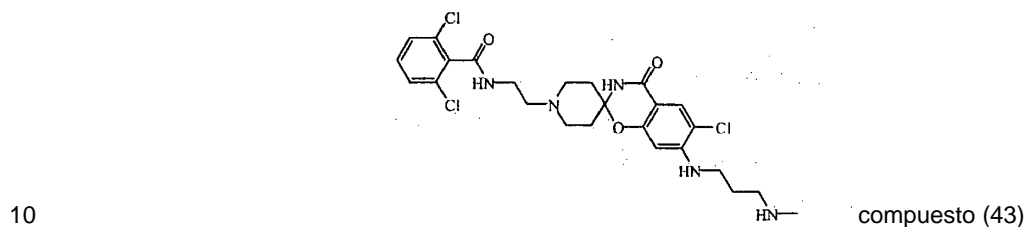
Preparación de



Se disolvieron compuesto (23) (0,00176 moles) y DIPEA (0,00880 moles) en CH₂Cl₂ y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,00352 moles). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 0°C. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo (aceite bruto) se cristalizó en CH₃CN. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 0,825 g de compuesto (27).

Ejemplo B.10

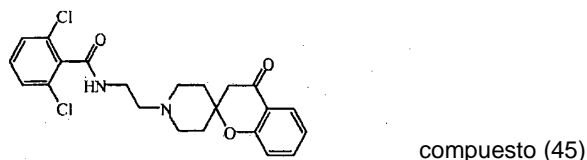
Preparación de



Una mezcla de compuesto (42) (0,00173 moles) en CH₂Cl₂ (11 ml) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una mezcla de ácido trifluoroacético (4 ml) y CH₂Cl₂ (p.a.) (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua/CH₃CN y se alcalinizó con NaOH 1N. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, produciendo 0,501 g de compuesto (43).

Ejemplo B.11

Preparación de

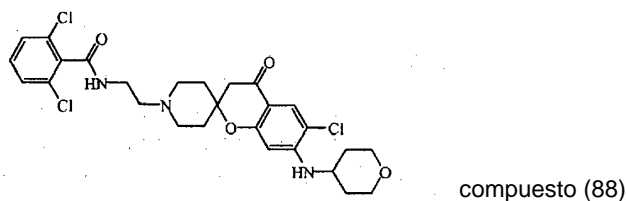


Se añadió 1-(2-hidroxifenil)etanona (0,021 moles) a una mezcla de intermedio (8) (0,013 moles) y pirrolidina (0,043 moles) en metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80°C, después se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml). La disolución orgánica se lavó con agua, después con salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 200/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se recrystalizó en CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, produciendo 2,6 g de compuesto (45).

El compuesto (103) se preparó de forma análoga usando los intermedios (8) y (84).

Ejemplo B.12

Preparación de

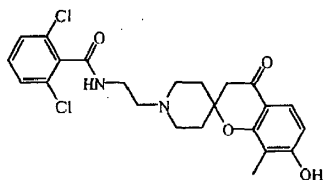


Reacción en horno de microondas. Se disolvieron compuesto (87) (0,00549 moles), Pd(OAc)₂ (0,24 g), BINAP (0,27 g) y Cs₂CO₃ (0,01097 moles) en 1-metil-2-pirrolidinona (60 ml). Después, se añadió tetrahidro-2H-piran-4-amina (0,01097 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos a 110°C. El disolvente se evaporó. El residuo

se diluyó con CH_2Cl_2 , después se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con $\text{HCl}/1,4$ -dioxano. La sal se separó por filtración y se secó, produciendo 0,48 g de compuesto (88).

5 Ejemplo B.13

Preparación de

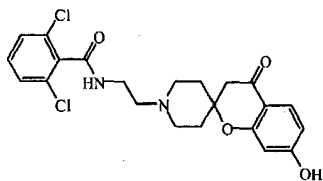


compuesto (91)

Se disolvió compuesto (74) (0,0107 moles) en metanol (150 ml). Se añadió níquel Raney (cantidad catalítica). La mezcla se hidrogenó durante 12 horas. Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano, y se convirtió en la sal del ácido clorhídrico (1:1) con $\text{HCl}/2$ -propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío), produciendo 0,75 g de compuesto (91).

15 Ejemplo B.14

Preparación de

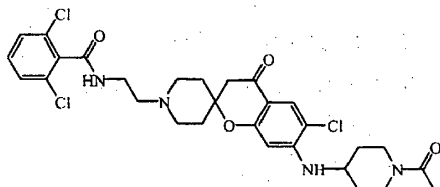


compuesto (93)

Reacción en una atmósfera de nitrógeno. Se disolvió compuesto (58) (0,0065 moles) en CH_2Cl_2 y se enfrió hasta -20°C . Se añadió BBr_3 (30 ml) a -20°C . La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (paralizando el BBr_3). El pH se ajustó hasta $\text{pH} = 7$ añadiendo K_2CO_3 . Se añadió CH_2Cl_2 . La mezcla se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se separó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y se añadió cloruro de sodio hasta saturación. Se añadió K_2CO_3 para llevar el pH a valor 9. Se añadió CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se secó (horno de vacío), produciendo 0,350 g de compuesto (93).

25 Ejemplo B.15

Preparación de



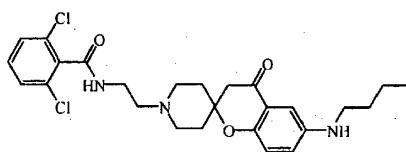
compuesto (96)

Se disolvió compuesto (83) (0,0110 moles) en CH_2Cl_2 (400 ml). Se añadieron acetato de acetilo (0,0100 moles) y Et_3N (6,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, después con una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 , y de nuevo con agua. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (96).

El compuesto (100) se preparó de forma análoga partiendo del compuesto (99).

Ejemplo B.16

Preparación de

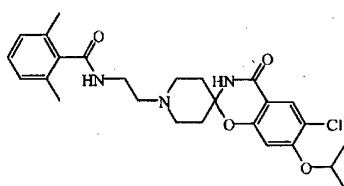


compuesto (97)

5 Se añadieron K_2CO_3 (0,0056 moles) y 1-bromobutano (0,0022 moles) a una disolución de compuesto (121) (0,0022 moles) en DMF (20 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a $80^\circ C$. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml). Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica separada se lavó con agua. El disolvente de la capa orgánica separada se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,6 g compuesto (97).

Ejemplo B.17

Preparación de



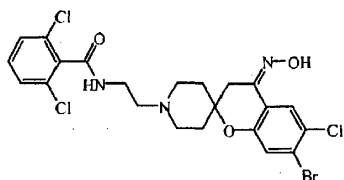
compuesto (151)

10 Se añadieron tamices moleculares 4\AA (15 g) y después PTSA (0,0013 moles) a una disolución de intermedio (17) (0,0132 moles) e intermedio (82) (0,0158 moles) en tolueno (30 ml), y se agitó y se puso a reflujo durante 12 horas a $50^\circ C$. El tolueno se evaporó (vacío). El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 . La mezcla se lavó con NaOH (2N) y después se lavó con salmuera. La capa orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró, y el disolvente del filtrado se evaporó.
15 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc/ NH_3 7N en metanol) 100/100/1 y 0/50/1). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en EtOH, y el precipitado se separó por filtración, produciendo 2,2 g de compuesto (151).

El compuesto (135) se preparó de forma análoga usando los intermedios (8) y (98).

Ejemplo B.18

20 Preparación de

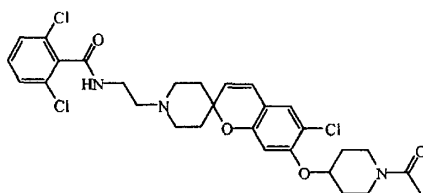


compuesto (106)

Una mezcla de compuesto (87) (0,0005 moles), $NH_2OH.HCl$ (0,0009 moles) y NaOAc (0,075 g) en EtOH se agitó y se puso a reflujo durante 4 horas. Tras terminar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se cristalizó en metanol, produciendo compuesto (106).

Ejemplo B.19

Preparación de

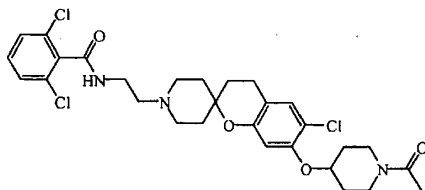


compuesto (108)

30 Se disolvió compuesto (104) (0,0003 moles) en THF (10 ml), y después se añadió HCl 1N (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a $70^\circ C$. La reacción se alcalinizó con $NaHCO_3$, se extrajo y se lavó con agua. La mezcla se secó sobre Isolute, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (108).

Ejemplo B.20

Preparación de

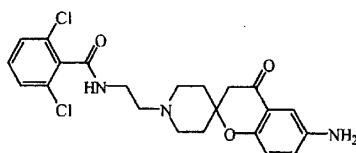


compuesto (117)

- 5 Se hidrogenó compuesto (108) (0,0015 moles) usando platino sobre carbono (5%) (0,3 g) en metanol (40 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), la mezcla de reacción se filtró. El disolvente se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa. El residuo se extrajo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$), se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (117).

Ejemplo B.21

Preparación de

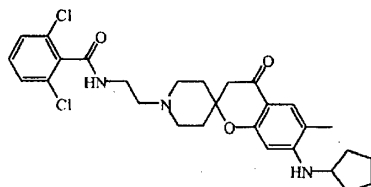


compuesto (121)

- 10 Una mezcla de compuesto (81) en metanol se hidrogenó durante 12 horas con níquel Raney como catalizador. Tras la captación de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se separó por filtración, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,92 g de compuesto (121).

Ejemplo B.22

Preparación de

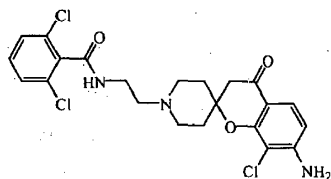


compuesto (127)

- 15 Una mezcla de compuesto (120) (0,0012 moles) y yodociclopentano (0,0050 moles) se calentó en un horno de microondas durante 40 minutos a 180°C . La mezcla de reacción residual bruta se repartió entre CH_2Cl_2 (+ metanol) y una disolución acuosa de amoníaco. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. La reacción se llevó a cabo 4 veces. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y parte del disolvente se evaporó. El concentrado se repartió entre CH_2Cl_2 y agua (con una gota de amoníaco). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó a vacío a 50°C , produciendo 0,09 g de compuesto (127).
- 20

Ejemplo B.23

- 25 Preparación de

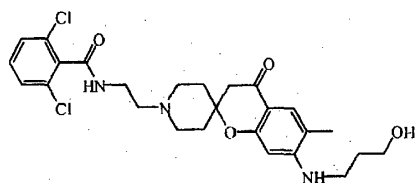


compuesto (130)

- 30 A una mezcla de compuesto (41) (0,0020 moles), cloruro de sodio (0,482 g) y oxona (0,0020 moles) en 2-propanona (150 ml), se añadió agua (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. El disolvente se evaporó. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 , unas pocas gotas de metanol y una disolución acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (CH_2Cl_2 hasta 90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (130).

Ejemplo B.24

Preparación de

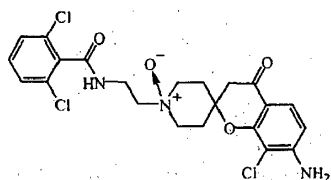


compuesto (141)

- 5 Una mezcla de intermedio (113) (0,0043 moles), intermedio (100) (0,0050 moles) y DIPEA (0,0055 moles) en DMF (25 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó (vacío, 40°C), produciendo 0,4 g de compuesto (141).

10 **Ejemplo B.25**

Preparación de

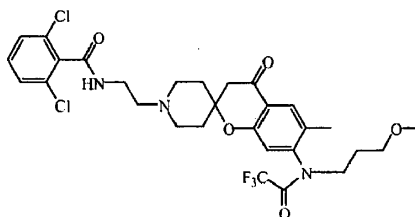


compuesto (180)

- 15 A una mezcla de compuesto (40), cloruro de sodio (0,157 g) y oxona (0,0007 moles) en acetona (50 ml), se añadió agua (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 , unas pocas gotas de metanol y NaHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2 hasta 90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$). Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente se evaporó, produciendo compuesto (180).

Ejemplo B.26

20 Preparación de

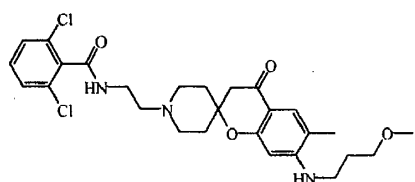


compuesto (181)

- 25 Una disolución de compuesto (123) (0,0016 moles) en DMF (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,0016 moles), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 minutos. Se añadió 1-bromo-3-metoxipropano (0,0027 moles), y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora a 70°C . La mezcla de reacción se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, produciendo 0,8 g de compuesto (181).

Ejemplo B.27

Preparación de

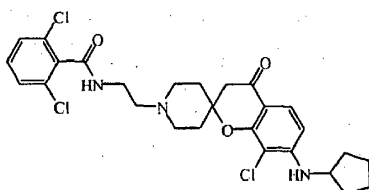


compuesto (133)

El compuesto (120) (0,0011 moles) y 1-bromo-3-metoxipropano (0,5 g) se agitaron a 180°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (+ metanol) y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 98/2). Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones de fase inversa. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en agua (+ gota de NH₃)/CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, y se separó por filtración. La fracción se volvió a someter a cromatografía de líquidos de altas prestaciones. Las fracciones del producto se recogieron, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó como un oxalato en acetato de etilo, después se filtró y se secó a vacío a 50°C, produciendo 0,035 g de compuesto (133).

Ejemplo B.28

Preparación de

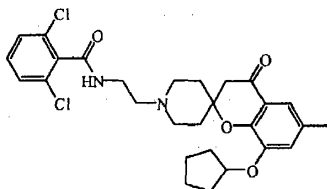


compuesto (208)

Se disolvió compuesto (129) (0,4 mmoles) en CH₃CN (5 ml). Se añadió N-clorosuccinimida (0,051 g). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 8 horas, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, la mezcla se extrajo (CH₂Cl₂/H₂O, NaHCO₃). La fase orgánica se secó, se filtró, y el disolvente se evaporó. La mezcla se purificó vía HPLC de fase inversa, método A, produciendo 39 mg de compuesto (208).

Ejemplo B.29

Preparación de

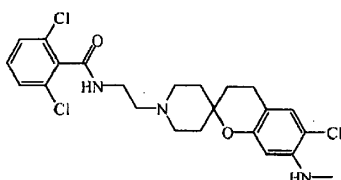


compuesto (189)

Se añadió bromo-ciclopentano (4,856 mmoles) a una mezcla de compuesto (235) (3,237 mmoles), K₂CO₃ (4,208 mmoles) y yoduro de potasio (catalizador) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas a 60°C. Se añadió más bromo-ciclopentano (0,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo (CH₂Cl₂/H₂O). Las capas orgánicas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó. La mezcla se purificó con cromatografía en columna (CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 96/4). Las fracciones deseadas se recogieron, el disolvente se evaporó (1g). El residuo se cristalizó en DIPE, produciendo 530 mg de compuesto (189).

Ejemplo B.30

Preparación de

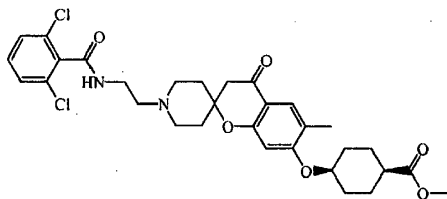


compuesto (239)

Una mezcla de compuesto (233) (1,4 g) y paraform (0,090 g) en CH₃OH (40 ml) se hidrogenó con Pt/C al 5% (0,05 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,1 ml). Tras la captación de hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se separó por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó con cromatografía en columna de altas prestaciones. El disolvente se evaporó. Se necesitó purificar de nuevo la segunda fracción con cromatografía en columna de altas prestaciones usando el método A. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración y se secó, produciendo 77 mg de compuesto (239).

Ejemplo B.31

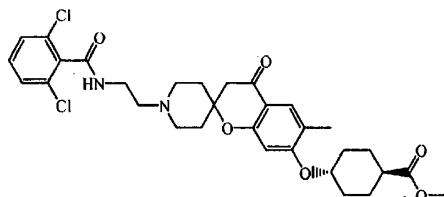
Preparación de



compuesto (222)

CIS

y



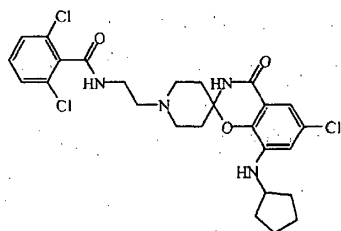
compuesto (199)

TRANS

5 Una mezcla de 2,6-dicloro-*N*-[2-(4-oxo-1-piperidinil)etil]-benzamida (9 mmoles), intermedio (114) (12,485 mmoles) y pirrolidina (18 mmoles) en CH₃OH (300 ml) se agitó a 80°C durante 48 horas y se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se extrajo en CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía usando el método A. Se recogieron dos fracciones, y el disolvente se evaporó. La fracción 1 se cristalizó como un oxalato en acetato de etilo, se filtró y se secó a vacío a 50°C, produciendo 305 mg de compuesto (222). La fracción 2 se cristalizó como un oxalato en acetato de etilo, se filtró y se secó a vacío a 50°C, produciendo 147 mg de compuesto (199).

10 **Ejemplo B.32**

Preparación de



compuesto (223)

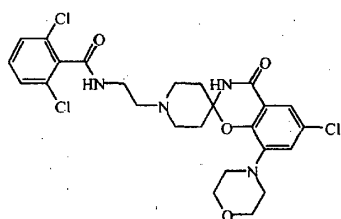
15 La reacción se llevó a cabo en una atmósfera de N₂. Se disolvió compuesto (226) (5,58 mmoles) en ácido acético (seco glacial, 30 ml), y se añadió ciclopentanona (39,06 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadió NaBH₃CN (33,5 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. Se añadieron otros 500 mg de ciclopentanona, y la reacción se continuó agitando durante 1 hora a 25°C. Se añadieron agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml), y esta disolución se ajustó hasta pH = 8 mediante Na₂CO₃ sólido. Después, esta mezcla se filtró para eliminar la sal inorgánica. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron mediante salmuera y agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron.

20 El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa sobre RP-18 (eluyente: CH₃CN/ H₂O desde 45/55 hasta 85/15 v/v con 0,1% de CF₃COOH). Las fracciones deseadas se recogieron, se basificaron hasta pH = 8 con NaHCO₃ y se extrajeron dos veces mediante acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para producir producto puro. El producto se secó adicionalmente en un horno de vacío a 60°C durante 12 horas, produciendo 1,16 g de compuesto (223).

25

Ejemplo B.33

Preparación de

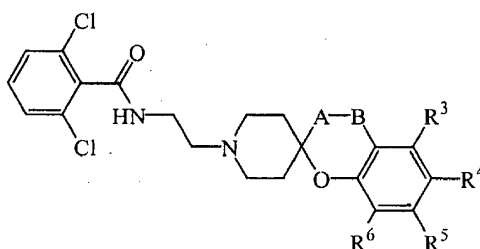


compuesto (205)

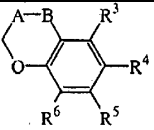
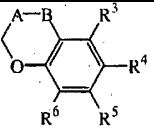
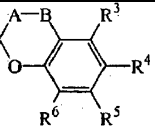
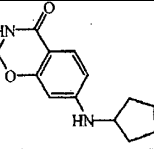
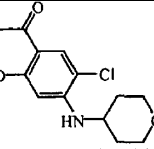
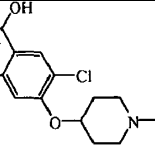
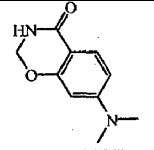
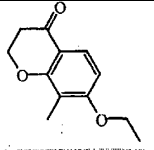
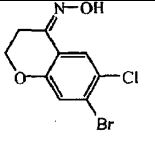
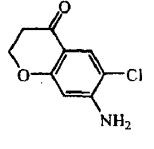
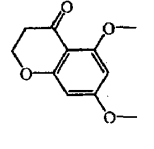
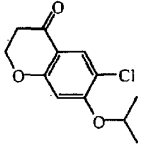
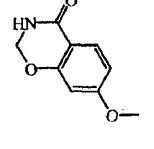
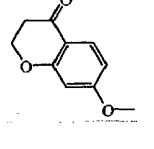
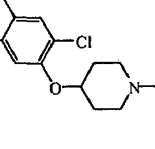
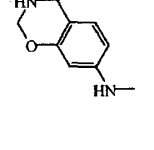
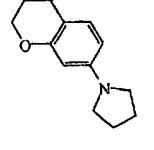
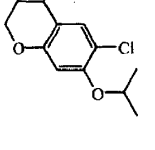
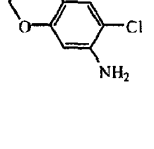
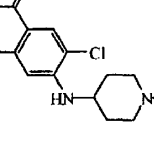
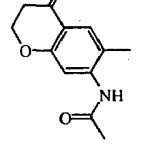
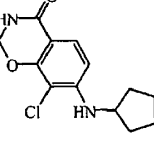
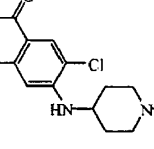
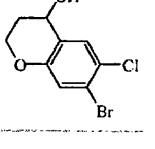
La reacción se llevó a cabo en un horno de microondas. Una mezcla de compuesto (226) (6,20103 mmoles), 1,1'-oxibis[2-bromo-etano] (31,0051 mmoles), carbonato de potasio (12,4021 mmoles) y yoduro de sodio (0,6201 mmoles) en DMF (30 ml) se agitó a 140°C durante 40 minutos. El carbonato de potasio se separó por filtración. El filtrado se concentró y se disolvió en CH₃OH, y se decoloró mediante carbón activo. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones preparativa (CH₃CN/H₂O desde 15/85 hasta 40/60 con 0,1% de CF₃COOH). El producto se basificó con Na₂CO₃ sólido hasta pH 9, y el CH₃CN se evaporó. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua (2 veces 10 ml), se filtró y después se recristalizó en CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a 80°C durante 1 hora, produciendo 563,36 mg de compuesto (205).

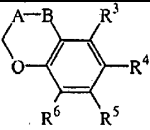
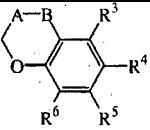
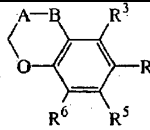
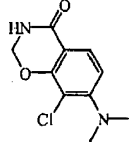
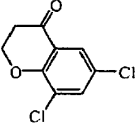
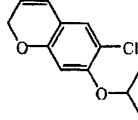
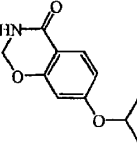
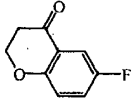
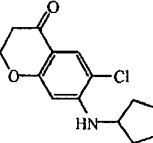
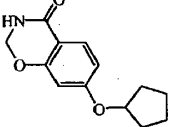
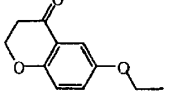
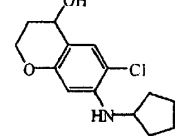
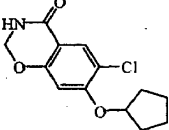
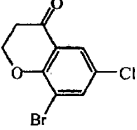
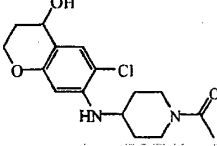
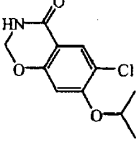
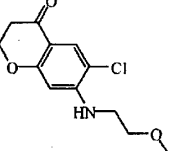
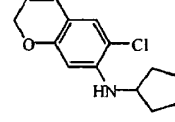
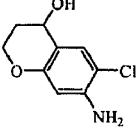
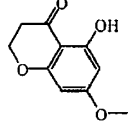
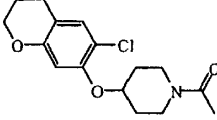
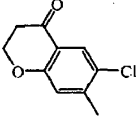
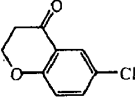
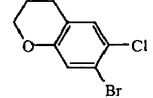
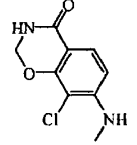
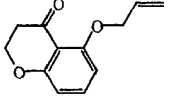
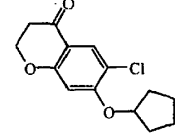
- 5
- 10 Las Tablas F-1, F-2, F-3, F-4 y F-5 enumeran los compuestos que se prepararon según uno de los Ejemplos anteriores.

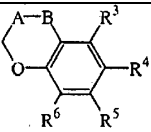
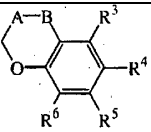
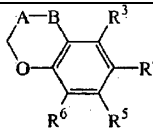
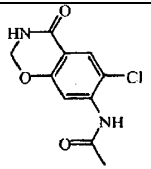
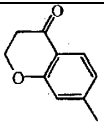
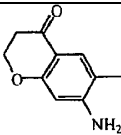
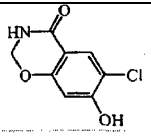
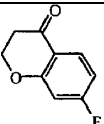
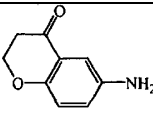
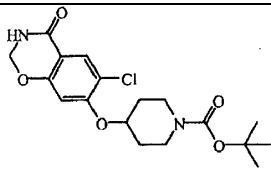
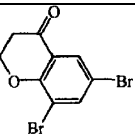
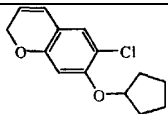
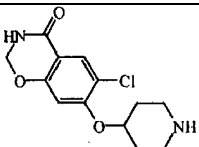
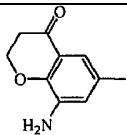
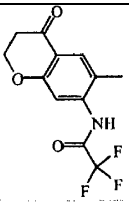
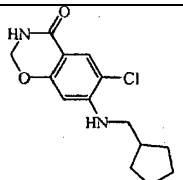
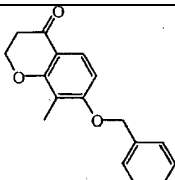
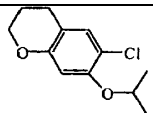
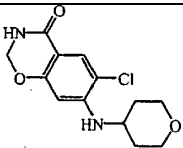
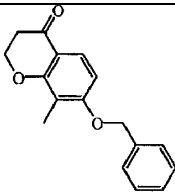
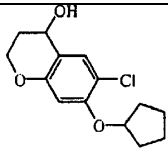
Tabla F-1

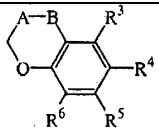
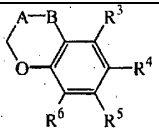
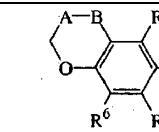
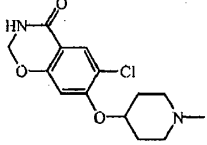
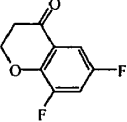
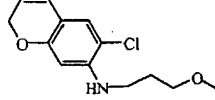
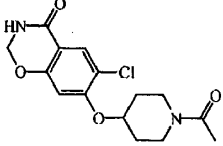
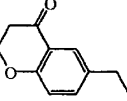
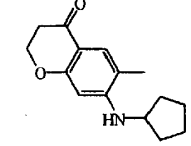
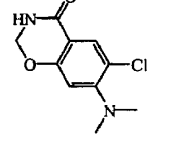
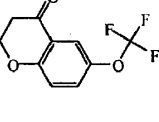
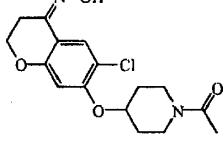
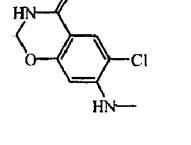
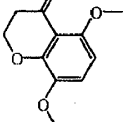
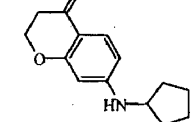
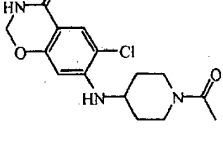
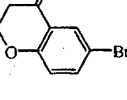
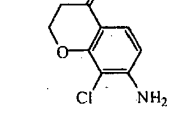
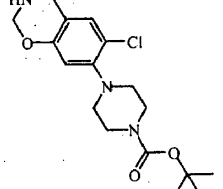
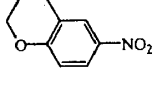
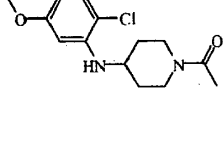
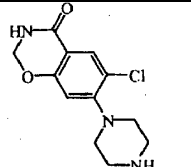
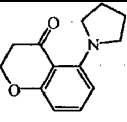
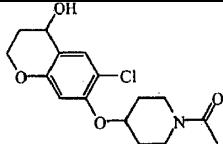


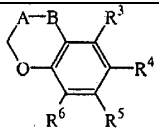
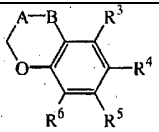
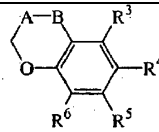
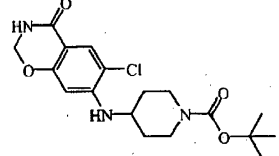
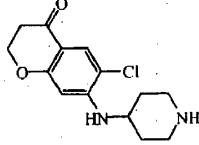
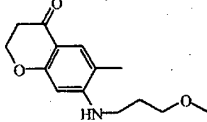
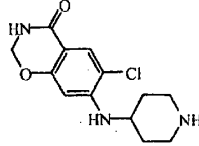
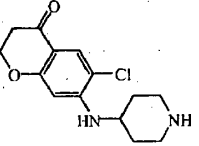
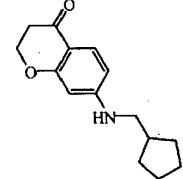
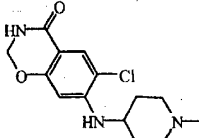
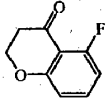
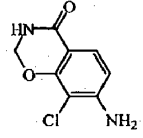
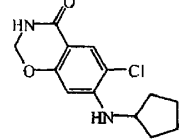
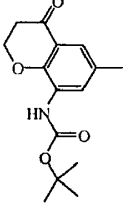
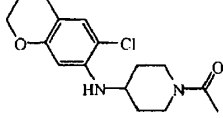
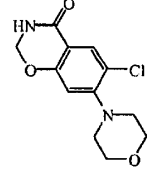
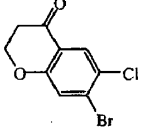
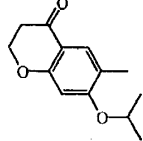
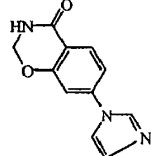
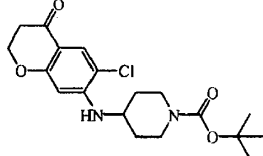
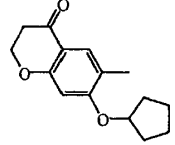
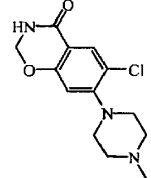
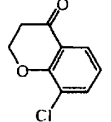
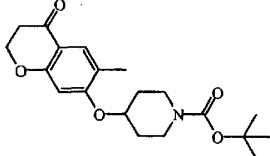
Co. n° 1; Ej. B.1	Co. n° 51; Ej. B.11	Co. n° 101; Ej. B.15; .2C ₂ H ₂ O ₄
Co. n° 2; Ej. B.2	Co. n° 52; Ej. B.11	Co. n° 102; Ej. B.8
Co. n° 3; Ej. B.3	Co. n° 53; Ej. B.11	Co. n° 103; Ej. B.11
Co. n° 4; Ej. B.3	Co. n° 54; Ej. B.11	Co. n° 104; Ej. B.4

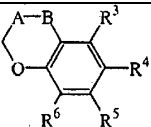
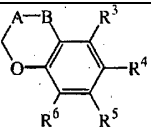
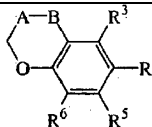
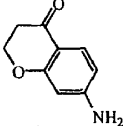
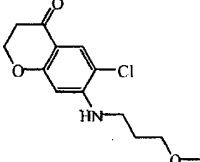
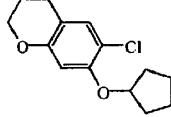
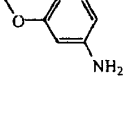
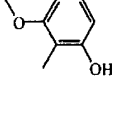
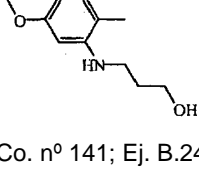
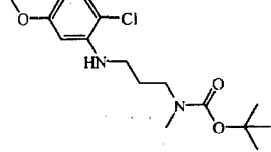
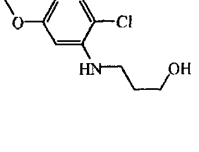
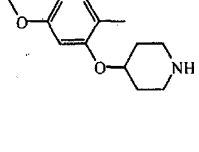
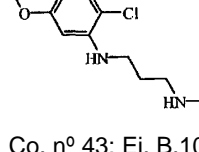
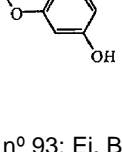
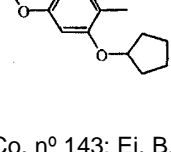
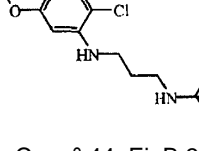
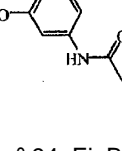
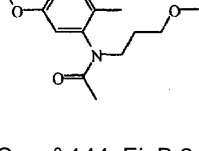
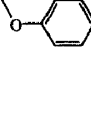
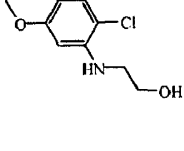
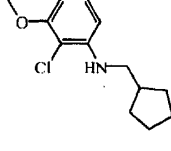
		
 <p>Co. nº 5; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 55; Ej. B.11;.HCl</p>	 <p>Co. nº 105; Ej. B.4; .1,5C₂H₂O₄</p>
 <p>Co. nº 6; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 56; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 106; Ej. B.18</p>
 <p>Co. nº 7; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 57; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 107; Ej. B.11</p>
 <p>Co. nº 8; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 58; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 108; Ej. B.19</p>
 <p>Co. nº 9; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 59; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 109; Ej. B.4</p>
 <p>Co. nº 10; Ej. B.5</p>	 <p>Co. nº 60; Ej. B.11</p>	 <p>Co. nº 110; Ej. B.11</p>
 <p>Co. nº 11; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 61; Ej. B.11;.HCl</p>	 <p>Co. nº 111; Ej. B.4</p>

		
 Co. nº 12; Ej. B.3	 Co. nº 62; Ej. B.11; .HCl	 Co. nº 112; Ej. B.19
 Co. nº 13; Ej. B.3	 Co. nº 63; Ej. B.11	 Co. nº 113; Ej. B.12
 Co. nº 14; Ej. B.3	 Co. nº 64; Ej. B.11	 Co. nº 114; Ej. B.4
 Co. nº 15; Ej. B.11	 Co. nº 65; Ej. B.11	 Co. nº 115; Ej. B.4
 Co. nº 16; Ej. B.3	 Co. nº 66; Ej. B.12; .HCl	 Co. nº 116; Ej. B.19; .C2H2O4
 Co. nº 17; Ej. B.4	 Co. nº 67; Ej. B.11; .HCl	 Co. nº 117; Ej. B.20
 Co. nº 18; Ej. B.11	 Co. nº 68; Ej. B.11; .HCl	 Co. nº 118; Ej. B.5
 Co. nº 19; Ej. B.3	 Co. nº 69; Ej. B.11; .HCl	 Co. nº 119; Ej. B.19

		
<p>Co. n° 19; Ej. B.3</p>	<p>Co. n° 69; Ej. B.11; .HCl</p>	<p>Co. n° 119; Ej. B.11</p>
		
<p>Co. n° 20; Ej. B.3</p>	<p>Co. n° 70; Ej. B.11.; .HCl</p>	<p>Co. n° 120; Ej. B.7</p>
		
<p>Co. n° 21; Ej. B.3</p>	<p>Co. n° 71; Ej. B.11; .HCl</p>	<p>Co. n° 121; Ej. B.21</p>
		
<p>Co. n° 22; Ej. B.6</p>	<p>Co. n° 72; Ej. B.11; .HCl</p>	<p>Co. n° 122; Ej. B.19</p>
		
<p>Co. n° 23; Ej. B.7</p>	<p>Co. n° 73; Ej. B.11; .3HCl</p>	<p>Co. n° 123; Ej. B.15</p>
		
<p>Co. n° 24; Ej. B.3</p>	<p>Co. n° 74; Ej. B.11</p>	<p>Co. n° 124; Ej. B.20</p>
		
<p>Co. n° 25; Ej. B.3</p>	<p>Co. n° 75; Ej. B.11; .HCl</p>	<p>Co. n° 125; Ej. B.4</p>

		
 <p>Co. n° 26; Ej. B.8</p>	 <p>Co. n° 76; Ej. B.11; .HCl</p>	 <p>Co. n° 126; Ej. B.19</p>
 <p>Co. n° 27; Ej. B.9</p>	 <p>Co. n° 77; Ej. B.11; .HCl</p>	 <p>Co. n° 127; Ej. B.22</p>
 <p>Co. n° 28; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 78; Ej. B.11; .HCl</p>	 <p>Co. n° 128; Ej. B.18</p>
 <p>Co. n° 29; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 79; Ej. B.11; .HCl</p>	 <p>Co. n° 129; Ej. B.22</p>
 <p>Co. n° 30; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 80; Ej. B.11; .HCl</p>	 <p>Co. n° 130; Ej. B.23</p>
 <p>Co. n° 31; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 81; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 131; Ej. B.19</p>
 <p>Co. n° 32; Ej. B.7</p>	 <p>Co. n° 82; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 132; Ej. B.4</p>

		
 <p>Co. n° 33; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 83; Ej. B.7</p>	 <p>Co. n° 133; Ej. B.27; .C₂H₂O₄</p>
 <p>Co. n° 34; Ej. B.7</p>	 <p>Co. n° 84; Ej. B.7; .2HCl</p>	 <p>Co. n° 134; Ej. B.16</p>
 <p>Co. n° 35; Ej. B.8</p>	 <p>Co. n° 85; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 135; Ej. B.17</p>
 <p>Co. n° 36; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 86; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 136; Ej. B.20</p>
 <p>Co. n° 37; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 87; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 137; Ej. B.11</p>
 <p>Co. n° 38; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 88; Ej. B.12</p>	 <p>Co. n° 138; Ej. B.11</p>
		

		
<p>Co. nº 39; Ej. B.8</p>	<p>Co. nº 89; Ej. B.11</p>	<p>Co. nº 139; Ej. B.11</p>
		
<p>Co. nº 40; Ej. B.11</p>	<p>Co. nº 90; Ej. B.12</p>	<p>Co. nº 140; Ej. B.20</p>
		
<p>Co. nº 41; Ej. B.3;.HCl</p>	<p>Co. nº 91; Ej. B.13; .HCl</p>	<p>Co. nº 141; Ej. B.24</p>
		
<p>Co. nº 42; Ej. B.3</p>	<p>Co. nº 92; Ej. B.12</p>	<p>Co. nº 142; Ej. B.7</p>
		
<p>Co. nº 43; Ej. B.10</p>	<p>Co. nº 93; Ej. B.14</p>	<p>Co. nº 143; Ej. B.4</p>
		
<p>Co. nº 44; Ej. B.3</p>	<p>Co. nº 94; Ej. B.11</p>	<p>Co. nº 144; Ej. B.24</p>
		
<p>Co. nº 45; Ej. B.11</p>	<p>Co. nº 95; Ej. B.12</p>	<p>Co. nº 145; Ej. B.23</p>

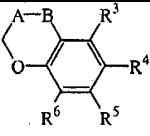
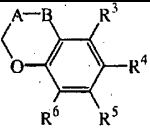
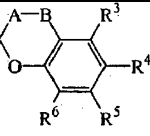
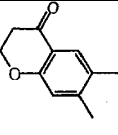
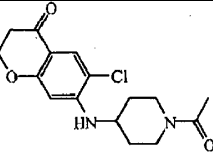
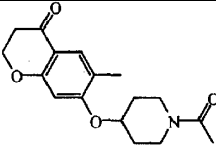
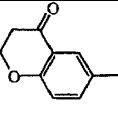
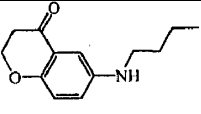
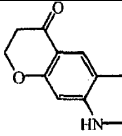
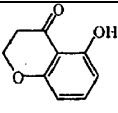
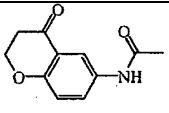
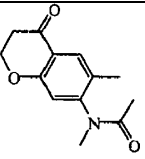
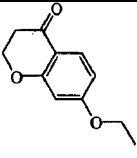
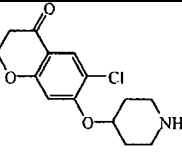
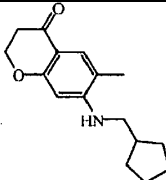
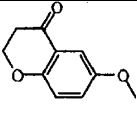
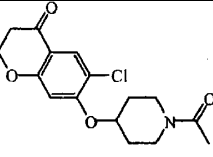
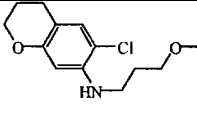
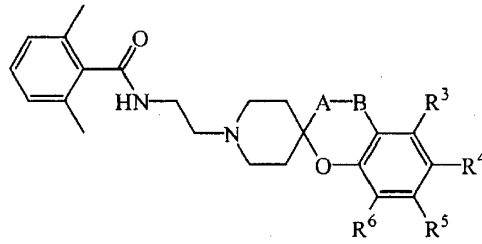
		
 <p>Co. n° 46; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 96; Ej. B.15</p>	 <p>Co. n° 146; Ej. B.15</p>
 <p>Co. n° 47; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 97; Ej. B.16</p>	 <p>Co. n° 147; Ej. B.24</p>
 <p>Co. n° 48; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 98; Ej. B.15</p>	 <p>Co. n° 148; Ej. B.24</p>
 <p>Co. n° 49; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 99; Ej. B.7</p>	 <p>Co. n° 149; Ej. B.24</p>
 <p>Co. n° 50; Ej. B.11</p>	 <p>Co. n° 100; Ej. B.15</p>	 <p>Co. n° 150; Ej. B.20</p>

Tabla F-2:



Co. n° 151; Ej. B.17	Co. n° 161; Ej. B.12	Co. n° 171; Ej. B.12
Co. n° 152; Ej. B.17	Co. n° 162; Ej. B.15; .HCl	Co. n° 172; Ej. B.7
Co. n° 153; Ej. B.17	Co. n° 163; Ej. B.11	Co. n° 173; Ej. B.17
Co. n° 154; Ej. B.11	Co. n° 164; Ej. B.14	Co. n° 174; Ej. B.7
Co. n° 155; Ej. B.17	Co. n° 165; Ej. B.7; .HCl	Co. n° 175; Ej. B.11

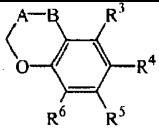
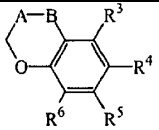
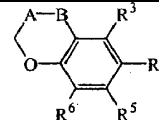
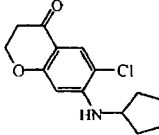
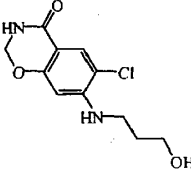
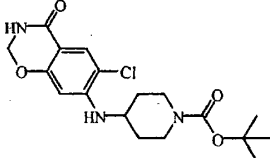
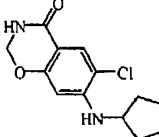
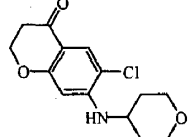
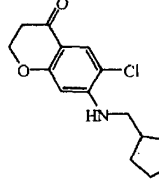
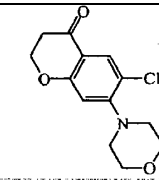
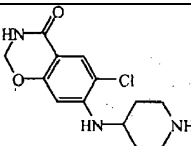
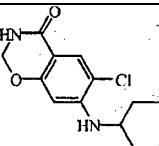
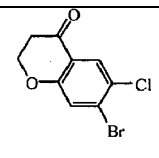
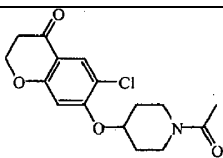
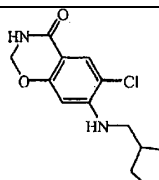
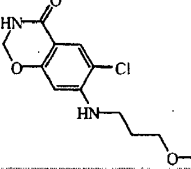
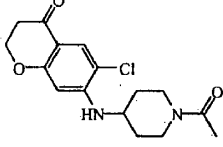
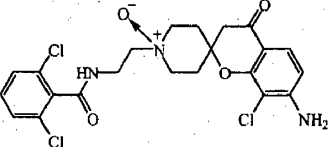
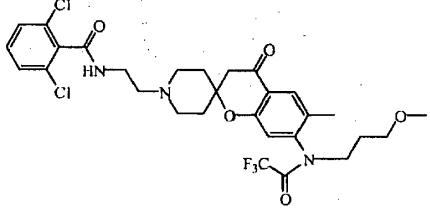
		
 Co. nº 156; Ej. B.12	 Co. nº 166; Ej. B.14	 Co. nº 176; Ej. B.17
 Co. nº 157; Ej. B.17	 Co. nº 167; Ej. B.12	 Co. nº 177; Ej. B.12
 Co. nº 158; Ej. B.12	 Co. nº 168; Ej. B.7	 Co. nº 178; Ej. B.17
 Co. nº 159; Ej. B.11	 Co. nº 169; Ej. B.15	 Co. nº 179; Ej. B.17
 Co. nº 160; Ej. B.17	 Co. nº 170; Ej. B.15	

Tabla F-3

 Co. nº 180; Ej. B.25	 Co. nº 181; Ej. B.26
---	--

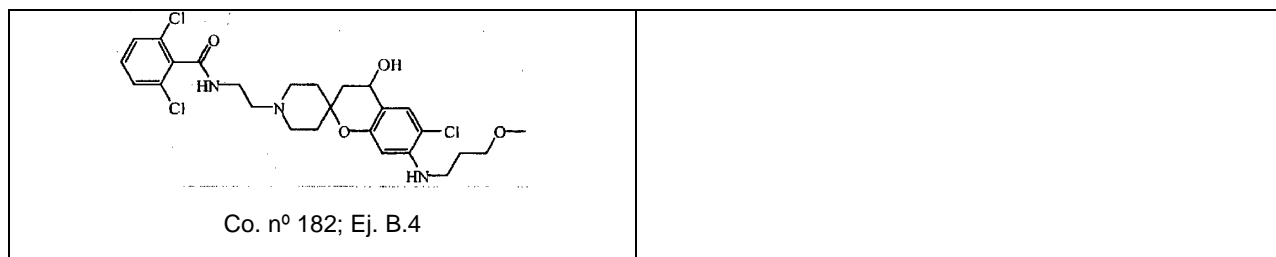
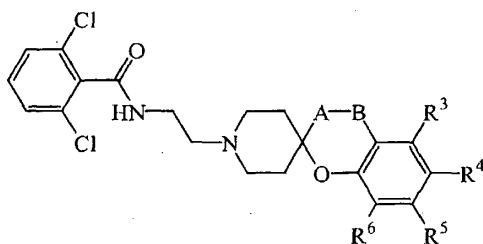
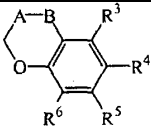
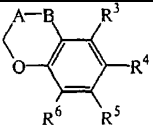
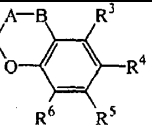
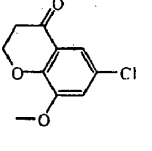
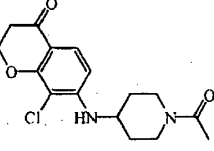
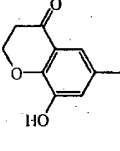
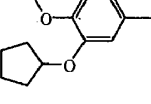
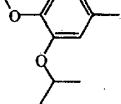
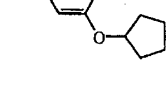
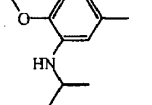
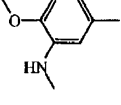
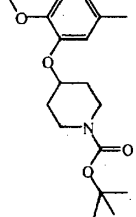
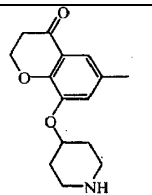
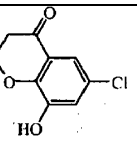
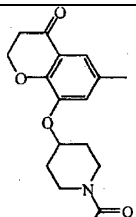
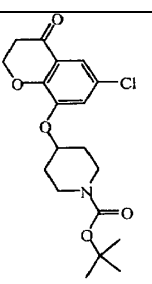
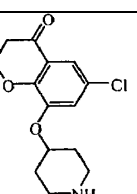
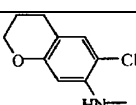
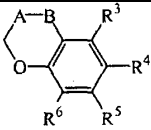
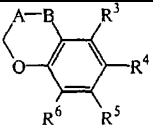
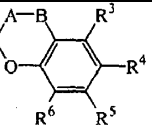
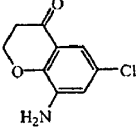
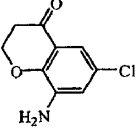
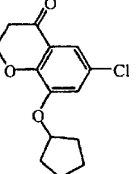
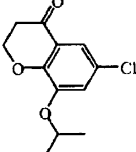
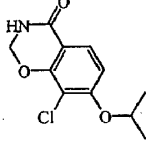
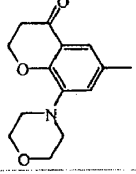
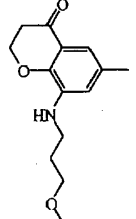
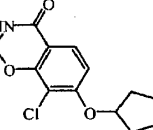
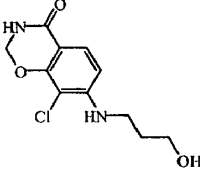
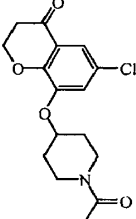
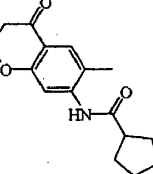
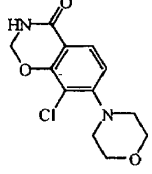
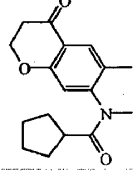
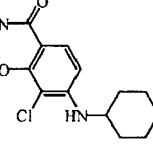
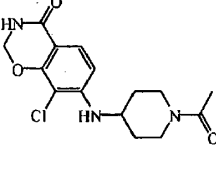
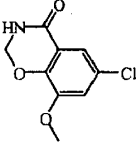
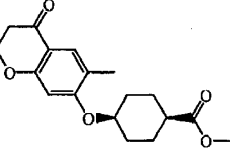
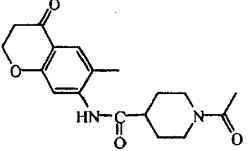


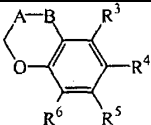
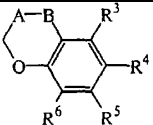
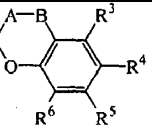
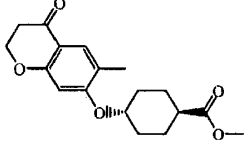
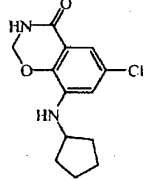
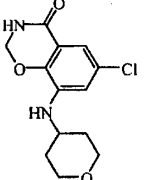
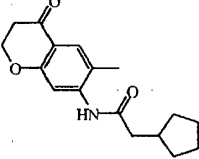
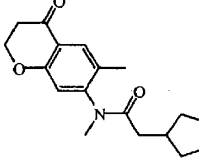
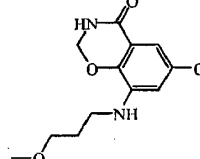
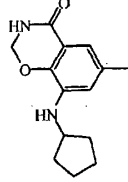
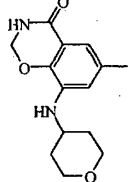
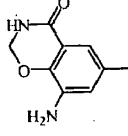
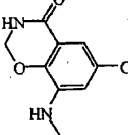
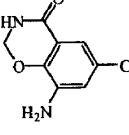
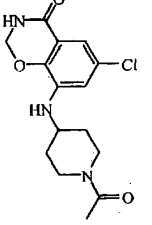
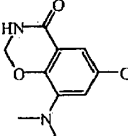
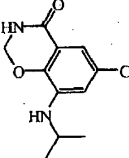
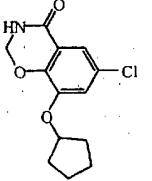
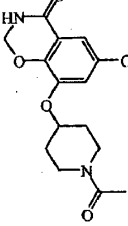
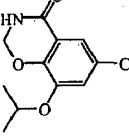
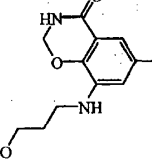
Tabla F-4

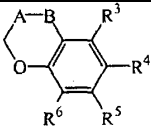
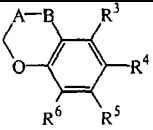
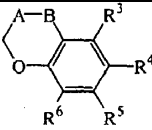
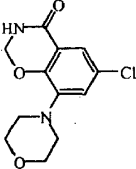
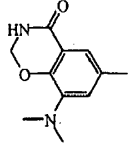
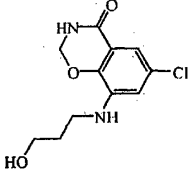
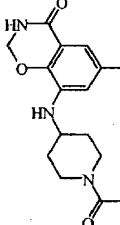
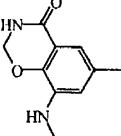
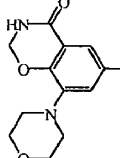
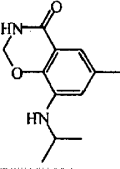


Co. n° 184; Ej. B.15; .HCl	Co. n° 208; Ej. B.28	Co. n° 231; Ej. B.24; .1,1 C ₂ H ₂ O ₄
Co. n° 185; Ej. B.24; .1,8 C ₂ H ₂ O ₄	Co. n° 209; Ej. B.25; .1,8 C ₂ H ₂ O ₄	Co. n° 232; Ej. B.15;
Co. n° 186; Ej. B. 24; .1,4 C ₂ H ₂ O ₄	Co. n° 210; Ej. B.24	Co. n° 233; Ej. B.19

		
<p>Co. nº 187; Ej. B.24</p>	<p>Co. nº 211; Ej. B.24</p>	<p>Co. nº 234; Ej. B.11</p>
		
<p>Co. nº 188; Ej. B.4</p>	<p>Co. nº 212; Ej. B.24</p>	<p>Co. nº 235; Ej. B.11</p>
		
<p>Co. nº 189; Ej. B.29</p>	<p>Co. nº 213; Ej. B.29</p>	<p>Co. nº 236; Ej. B.19</p>
		
<p>Co. nº 190; Ej. B. 24; .1,8 C₂H₂O₄</p>	<p>Co. nº 214; Ej. B.24</p>	<p>Co. nº 237; Ej. B.6</p>
		
<p>Co. nº 191; Ej. B.7</p>	<p>Co. nº 215; Ej. B.11</p>	<p>Co. nº 238; Ej. B.15</p>
		
<p>Co. nº 192; Ej. B.6</p>	<p>Co. nº 216; Ej. B.7</p>	<p>Co. nº 239; Ej. B.30</p>

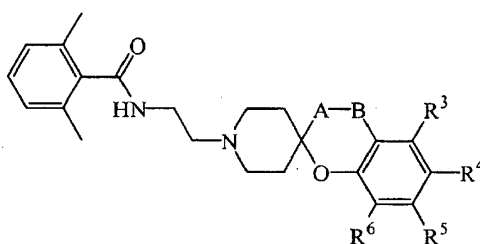
		
 <p>Co. nº 193; Ej. B.24</p>	 <p>Co. nº 217; Ej. B.24; .HBr</p>	 <p>Co. nº 240; Ej. B.29</p>
 <p>Co. nº 194; Ej. B.29</p>	 <p>Co. nº 218; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 241; Ej. B.24; .C2H2O4</p>
 <p>Co. nº 195; Ej. B.24; .C2H2O4</p>	 <p>Co. nº 219; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 242; Ej. B.14</p>
 <p>Co. nº 196; Ej. B.15</p>	 <p>Co. nº 220; Ej. B.24</p>	 <p>Co. nº 243; Ej. B.1</p>
 <p>Co. nº 197; Ej. B.24</p>	 <p>Co. nº 221; Ej. B.1</p>	 <p>Co. nº 244; Ej. B.1</p>
 <p>Co. nº 198; Ej. B.3</p>	 <p>Co. nº 222; Ej. B.31; .C2H2O4</p>	 <p>Co. nº 245; Ej. B.24</p>

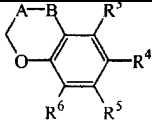
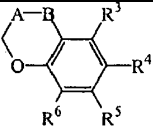
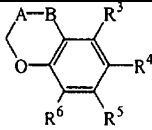
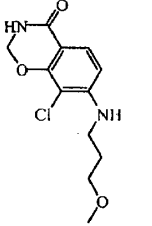
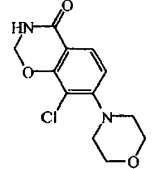
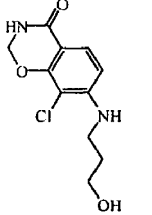
		
 <p>Co. n° 199; Ej. B.31; .C₂H₂O₄</p>	 <p>Co. n° 223; Ej. B.32</p>	 <p>Co. n° 246; Ej. B.32</p>
 <p>Co. n° 200; Ej. B.24</p>	 <p>Co. n° 224; Ej. B.24</p>	 <p>Co. n° 247; Ej. B.32</p>
 <p>Co. n° 201; Ej. B.32</p>	 <p>Co. n° 225; Ej. B.32</p>	 <p>Co. n° 248; Ej. B.3</p>
 <p>Co. n° 202; Ej. B.30</p>	 <p>Co. n° 226; Ej. B.3</p>	 <p>Co. n° 249; Ej. B.30</p>
 <p>Co. n° 203; Ej. B.30</p>	 <p>Co. n° 227; Ej. B.30</p>	 <p>Co. n° 250; Ej. B.29</p>
 <p>Co. n° 204; Ej. B.15</p>	 <p>Co. n° 228; Ej. B.29</p>	 <p>Co. n° 251; Ej. B.32</p>

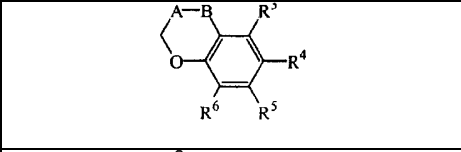
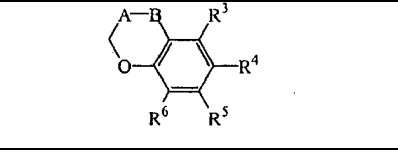
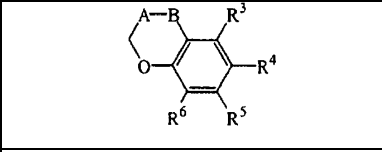
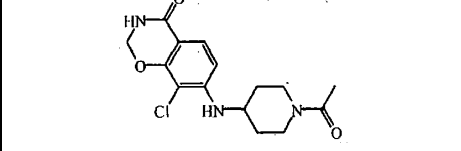
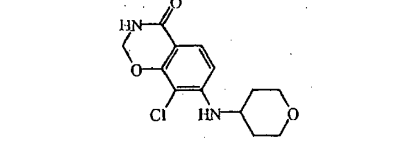
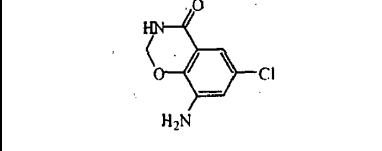
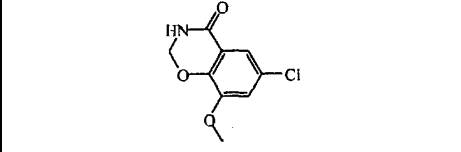
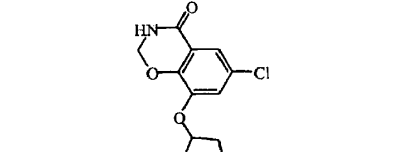
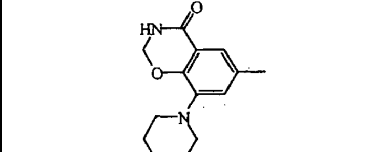
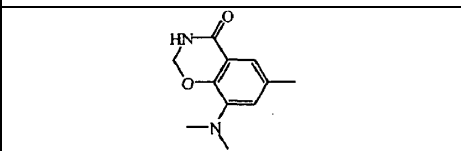
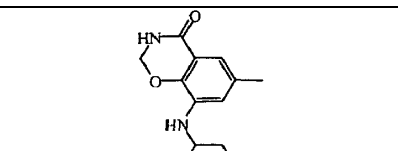
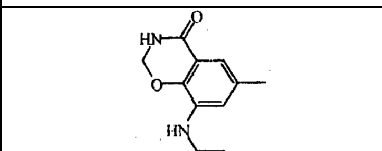
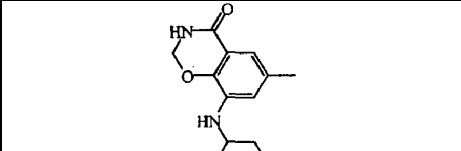
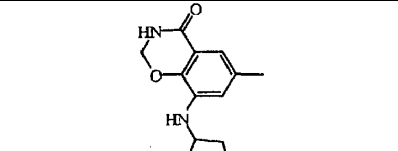
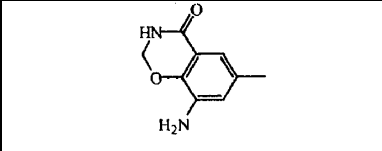
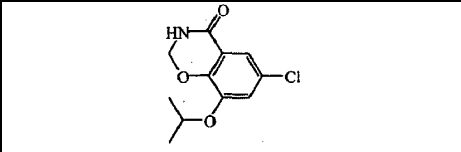
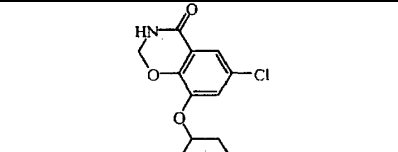
		
 Co. nº 205; Ej. B. 33	 Co. nº 229; Ej. B.32	 Co. nº 252; Ej. B.14
 Co. nº 206; Ej. B.32	 Co. nº 230; Ej. B.32	 Co. nº 253; Ej. B.33
 Co. nº 207; Ej. B.32		

C₂H₂O₄ representa la sal de etanodioato

Tabla F-5:



		
 Co. nº 254; Ej. B.1	 Co. nº 260; Ej. B.1	 Co. nº 266; Ej. B.14

		
 Co. nº 255; Ej. B1	 Co. nº 261; Ej. B.1	 Co. nº 267; Ej. B31
 Co. nº 256; Ej. b.31	 Co. nº 262; Ej. B.29	 Co. nº 268; Ej. B.33
 Co. nº 257; Ej. B.32	 Co. nº 263; Ej. B.32	 Co. nº 269; Ej. B.32
 Co. nº 258; Ej. B.32	 Co. nº 264; Ej. B.32	 Co. nº 270; Ej. B.31
 Co. nº 259; Ej. B.29	 Co. nº 265; Ej. B.15	

C. Parte analítica

C.1 Puntos de fusión

- 5 Se determinaron los puntos de fusión (p.f.) para un número de compuestos. Los valores son valores pico o intervalos de fusión, y se obtuvieron con incertidumbres experimentales que están asociadas habitualmente con este método analítico. Los puntos de fusión que se dan en la Tabla F-6 se obtuvieron con un DSC823e (Mettler-Toledo; gradiente de temperatura de 30°C/minuto, temperatura máxima 400°C), un Diamond DSC (PerkinElmer; gradiente de temperatura de 10°C/minuto, temperatura máxima 300°C), un aparato de puntos de fusión WRS-2A (Shanghai

ES 2 569 511 T3

Precision and Scientific Instrument Co. Ltd.; velocidad de calentamiento lineal 0,2-5,0°C/min., temperatura máxima 300°C) o un banco caliente Kofler (que consiste en una plancha calentada con un gradiente de temperatura lineal, un puntero deslizante y una escala de temperatura en grados Celsius).

ES 2 569 511 T3

Tabla F-6: puntos de fusión (p.f. se define como punto de fusión)

Co. nº	p.f.	No.	p.f.	Co. nº	p.f.
1	245,39°C	93	209,19°C	199	191,24°C
7	257,70°C	94	200,6-209,9°C (*)	201	176,81-180,81°C (**)
8	221,35°C	95	207,68-215,42°C (**)	202	206,52-208,54°C (**)
10	191,14°C	96	238,27°C	203	227,09°C
11	230,30°C	97	153,71-156,93°C (**)	204	216,07°C
12	146,1-149,8°C (*)	98	235,72-239,12°C (**)	205	245,16°C
18	198,39°C	99	134,0-146,5°C (*)	206	165,0-172,0°C (*)
19	210,42°C	101	172,22°C	207	199,55°C
20	194,91°C - 199,60°C	102	167,05-171,80°C (**)	210	106,52°C
21	195,39°C	109	97,24°C	213	150,41°C
22	172,85°C	110	128,37°C	214	238,08°C
25	250,55°C - 255,51°C	111	195,27°C	215	236,90°C
27	146,87°C	112	139,39°C	218	206,25°C
28	205,39°C - 207,69°C	114	173,23°C	219	231,72-235,46-°C (**)
30	154,80°C	120	262,67°C	221	240,92°C
34	210,81°C - 214,87°C	126	169,47°C	223	238,02°C
35	177,12°C - 183,06°C	130	236,63°C	225	270,26-272,63°C (**)
37	239,40°C - 240,55°C	133	157,06°C	226	237,34-238,57°C (**)
38	243,75°C - 249,58°C	135	234,04°C	227	199,27°C
40	193,56°C	137	173,26°C	228	223,61°C
45	197,7-198,6°C	138	136,85°C	229	143,26°C
46	169,4-170,0°C	144	152,83°C	230	227,82-231,33°C (**)
Co. nº	p.f.	Co. nº	p.f.	Co. nº	p.f.
47	199,8-203,1°C	145	172,83°C	231	179,56°C
48	169,05-172,03°C	148	153,73°C	232	190,6-203,9°C (*)
49	180,74-182,95°C	150	151,90°C	233	211,39°C
50	162,89-166,29°C (*)	151	201,61-204,20°C (**)	234	165,15°C
51	159,5-163,25°C (*)	152	230,67°C	236	111,43°C
53	187,20-189,17°C (*)	153	244,18°C	240	149,04°C
54	192,6-197,9°C (*)	154	172,07°C	241	149 149,45°C
60	115,1-126,5°C (*)	155	141,15°C	242	204,17°C
62	238,72-260,41°C (*)	156	137,81 °C	243	188,36°C
63	175,14-176,95°C (*)	157	237,79°C	244	180,26-193,16°C (**)

ES 2 569 511 T3

Co. nº	p.f.	No.	p.f.	Co. nº	p.f.
64	165,52-167,42°C (*)	158	183,96°C	246	252,93°C
65	162,13°C	160	107,33°C	247	200,78-205,82°C (**)
66	273,14°C	161	140,66°C	248	240,96°C
67	264,30°C	162	185,6-196,2°C (*)	249	251,15°C
68	285,19°C	163	158,93-161,18°C (**)	250	237,64°C
69	208,05°C	164	128,9-135,5°C (*)	251	192,63-195,46°C (**)
70	279,94°C	165	221,81°C	252	208,89°C
71	285,34°C	166	219,92-226,67°C (**)	253	235,14-237,43°C (**)
72	260,65°C	167	238,4-239,9°C (*)	255	197,51-202,70°C (**)
73	>260°C	172	176,53°C	256	217,95°C
75	260,52°C	174	135,5-137,6°C (*)	257	234,77°C
76	163,69°C	177	153,03°C	258	232,37°C
77	263,77°C	178	239,97-246,02°C (**)	259	192,05°C
78	259,92°C	179	208,5-211,4°C (*)	260	223,71-227,30°C (**)
79	269,12°C	185	237,63°C	261	215,71°C
80	274,79°C	187	143,60-152,84°C (**)	262	235,72°C
81	179,99°C	188	180,36°C	263	239,54°C
83	158,54°C	189	135,95°C	264	203,54°C
85	186,84-191,73°C (**)	190	237,27°C	265	221,88°C
86	176,18-180,97°C (**)	193	229,80°C	267	215,62-218,06°C (**)
89	176,37°C	194	169,39°C	268	232,51°C
90	150°C descompone (*)	197	119,47°C	269	199,01°C
91	187,06°C	198	240,21°C	270	203,22°C
92	143,0-145,8°C (*)				

(*): medido con el aparato de punto de fusión WRS-2A

(**): medido con Diamond DSC de PerkinElmer usando un gradiente de temperatura de 10°C/minuto.

C.2 Procedimientos de LCMS

Procedimiento general A

- 5 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (ajustado a 40°C, excepto que se indique de otro modo), un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más abajo. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de residencia de 0,1 segundo. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Como gas nebulizador, se usó nitrógeno. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.
- 10

Procedimiento general B de LCMS

La medida de HPLC se llevó a cabo usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de

conjunto de diodos (DAD) (longitud de onda usada: 220 nm), un calentador de columna, y una columna como se especifica en los métodos respectivos más abajo. El caudal de la columna se dividió a un Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector de MS se configuró con API-ES (ionización por electropulverización a presión atmosférica). Los espectros de masa se adquirieron barriendo desde 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para el modo de ionización positivo, y 3000 V para el modo de ionización negativo. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350°C a un caudal de 10 l/min.

Procedimiento general C de LCMS

La medida de LC se llevó a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (ajustado a 55°C), un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más abajo. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos, usando un tiempo de residencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV, y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Como gas nebulizador, se usó nitrógeno. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

LCMS – Procedimiento 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para llevar a cabo una condición de gradiente de 100% de A hasta 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 1% de A y 99% de B en 1 minuto, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 2

Además del procedimiento general A: El calentador de columna se ajustó a 60°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para llevar a cabo una condición de gradiente de 100% de A hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, hasta 100% de B en 0,5 minutos, y manteniendo estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrando con 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 3

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70% de metanol + 30% de H₂O; fase móvil B: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5) para llevar a cabo una condición de gradiente de 100% de B hasta 5% de B + 95% de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Procedimiento 4

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm, con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 100% de A durante 1 minuto. Después, se aplicó un gradiente hasta 40% de A y 60% de B en 4 minutos, y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue 50°C. (Polaridad de MS: positiva).

LCMS – Procedimiento 5

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50 x 2,0 mm 5 µm, con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo 90% de A y 10% de B durante 0,8 minutos. Después, se aplicó un gradiente hasta 20% de A y 80% de B en 3,7 minutos, y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue 50°C. (Polaridad de MS: positiva).

LCMS – Procedimiento 6

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo la UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de ultraprestaciones) en una columna C18 con partículas híbridas de etilsiloxano/sílice en puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity), con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido

fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para llevar a cabo una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos, y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo, y 20 V para el modo de ionización negativo.

5 LCMS – Procedimiento 9

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Ultimate XB-C18, 50 x 2,1 mm 5 µm, con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmoles/l de NH₄HCO₃; fase móvil D: acetonitrilo). En primer lugar, se mantuvo 90% de C y 10% de D durante 0,8 minutos. Después, se aplicó un gradiente hasta 20% de C y 80% de D en 3,7 minutos, y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue 50°C. (Polaridad de MS: positiva).

10

LCMS – Procedimiento 10

Además del procedimiento general A: El calentador de columna se ajustó a 45°C. Se llevó a cabo la HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm), con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para llevar a cabo una condición de gradiente desde 100% de A hasta 1% de A, 49% de B y 50% de C en 7 minutos, y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono fue 10 V para el modo de ionización positivo.

15

Tabla F-7: Datos de LC/MS – Tiempo de retención (R_t en minutos del componente principal), pico de (MH)⁺ (de la base libre), procedimiento de LCMS

Co. nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento de LCMS
2	0,82	527	6
3	0,99	525	6
4	0,88	491	6
5	0,98	517	6
6	0,85	477	6
9	0,74	463	6
13	0,95	492	6
14	1,05	518	6
15	1,14	552	6
16	1,04	526	6
23	0,63	567	6
26	0,60	581	6
36	6,43	551	1
41	4,10	448	1
42	6,13	654	1
52	4,29	493	4
54	3,46	566	5
55	3,54	666	1
56	0,99	491	6
57	0,83	493	6
58	0,86	463	6

ES 2 569 511 T3

Co. nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento de LCMS
59	0,97	502	6
60	2,77	579	5
61	4,24	579	9
62	3,69	501	5
66	5,53	540	1
73	3,89	462	4
82	2,93	502	5
88	6,34	566	5
90	3,92	554	4
94	4,37	490	1
99	4,26	566	1
100	5,36	608	1
103	6,64	666	1
104	4,58	610	2
105	4,60	610	2
107	6,22	525	1
108	5,93	592	1
162	4,60	569	4
164	4,50	500	4
109	5,45	527	2
112	6,35	509	2
114	5,91	552	2
166	4,29	501	4
115	4,59	609	1
116	6,98	534	1
117	5,64	594	2
168	3,69	526	4
169	4,77	568	4
170	4,60	567	4
119	7,67	551	3
122	6,96	535	1
180	5,32	498	3
124	6,56	511	1
125	6,22	553	1

Co. nº	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento de LCMS
127	4,37	530	10
129	5,81	516	1
131	5,84	591	1
136	5,78	593	1
140	6,95	537	1
141	5,40	520	3
143	6,24	533	1
146	5,18	588	1
147	5,53	476	3
149	6,37	544	1

D. Datos farmacológicos

D.1 Ensayo de hENT1-NBMPR-ERYTH

5 La afinidad de los compuestos por el transportador ENT1 humano se determinó en un ensayo de unión usando [³H]NBMPR (19,9 Ci/mmol) de Moravek Biochemicals (Brea, CA). Los eritrocitos se aislaron de sangre humana anticoagulada con EDTA aislada recientemente.

10 Se diluyeron 4 ml de sangre completa humana en 11 ml de tampón de lavado (20 mM de MOPS, 130 mM de NaCl, pH 7,4), y se centrifugaron a 800 g durante 5 minutos. Los eritrocitos se lavaron dos veces con tampón de lavado mediante centrifugación a 800 g durante 5 minutos, y después se resuspendieron en tampón de lavado hasta el volumen de sangre completa original y se almacenaron a -80°C. Se llevaron a cabo experimentos de unión en equilibrio de unión aparente (incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente) con glóbulos rojos lavados diluidos 1:200 en tampón de ensayo (20 mM de Tris, 140 mM de NaCl, 5 mM de NaCl, 2 mM de MgCl₂, 0,1 mM de EDTA, 5 mM de glucosa, pH 7,4) y 1 nM de radioligando. Los compuestos de ensayo se preincubaron con los glóbulos rojos durante 30 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se estimó en presencia de 1 μM de draflacina. La incubación se detuvo mediante filtración rápida usando placas de filtro de GF/C Unifilter-96 en una cosechadora de 96 pocillos PerkinElmer Filtermate, seguido de tres lavados con tampón de ensayo enfriado con hielo. La radioactividad unida se determinó mediante recuento de centelleo de líquidos (Topcount, (PerkinElmer)). En la Tabla F-8 más abajo se han dado los valores de pIC₅₀ = -log(IC₅₀).

Tabla F-8: Valores de pIC₅₀ para la inhibición del transportador ENT1

Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50
1	7,05	19	8,56	36	9,00	54	8,56
2	8,19	20	7,31	37	8,69	55	8,60
3	8,37	21	6,08	38	6,91	56	8,79
4	7,91	22	9,65	39	7,96	57	6,40
5	8,39	23	7,99	40	7,22	58	7,05
6	8,35	24	9,10	42	9,30	59	9,11
7	7,50	25	8,48	43	7,05	60	7,20
8	7,35	26	7,96	44	8,11	61	7,33
9	7,28	27	9,11	45	6,38	62	8,36
10	7,73	28	8,48	46	7,69	63	6,81

ES 2 569 511 T3

Co. nº	pIC50
11	8,31
12	8,72
13	8,50
14	8,80
15	9,10
16	8,90
18	8,12
71	7,27
72	8,30
73	7,24
74	8,94
76	7,23
77	7,50
78	7,44
79	7,07
80	8,19
81	6,36
82	7,88
83	8,17
85	6,84
86	8,73
89	8,34
90	9,22
91	8,54
92	9,17
93	6,92
94	7,38
95	8,78
96	9,11
97	7,92
98	6,83
99	8,38
100	9,23
101	9,53

Co. nº	pIC50
29	8,19
30	8,73
31	9,52
32	7,80
33	9,70
34	7,84
35	7,08
125	8,87
126	9,33
127	9,11
130	8,01
131	9,49
133	8,74
135	7,59
136	8,92
137	9,41
138	9,31
140	10,10
141	8,43
143	8,54
144	8,74
145	8,82
146	9,22
147	8,26
148	8,10
149	9,46
151	7,64
152	7,93
153	7,26
154	7,92
155	7,71
156	8,69
157	7,96
158	7,91

Co. nº	pIC50
47	7,25
48	6,47
49	7,82
50	6,60
51	6,11
52	7,75
53	6,19
186	7,615
187	8,815
188	8,07
189	8,59
190	8,605
193	7,54
194	7,945
195	8,105
196	7,73
197	8,335
198	7,725
199	9,465
200	8,175
201	8,74
202	7,39
203	7,52
204	7,45
205	6,97
206	8,375
207	8,275
208	8,82
209	8,91
210	8,535
211	8,055
212	7,345
213	8,44
214	7,91

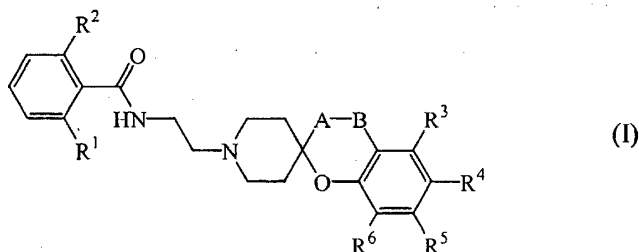
Co. nº	pIC50
64	7,15
65	8,32
66	8,74
67	7,82
68	7,38
69	7,26
70	7,37
231	8,77
232	8,06
233	8
234	7,735
235	7,005
236	9,335
238	7,925
239	8,815
240	8,16
241	7,4
242	8,28
243	8,215
244	7,09
245	7,51
246	8,44
247	7,56
248	6,6
249	8,31
250	7,95
251	7,675
252	7
253	7,29
254	7,895
255	5,76
256	6,5
257	7,36
258	7,33

ES 2 569 511 T3

Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50	Co. nº	pIC50
102	8,26	161	8,43	215	7,115	259	6,29
104	9,09	162	8,07	217	7,66	260	6,98
105	7,87	163	9,30	218	8,025	261	6,68
108	10,35	164	7,91	219	8,49	262	6,88
109	8,81	165	6,49	220	8,405	263	7,05
110	7,24	166	7,38	221	7,375	264	7,905
111	7,74	167	7,55	222	9,275	265	6,22
112	9,73	168	6,57	223	8,42	266	7,32
114	8,55	169	8,35	224	8,485	267	5,94
115	8,39	170	7,65	225	8,71	268	6,19
116	9,18	172	6,91	226	7,58	269	7,21
117	9,23	177	8,42	227		270	5,42
120	6,90	178	7,18	228	7,72		
122	9,29	179	8,01	229	7,16		
124	9,12	185	8,995	230	7,18		

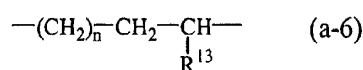
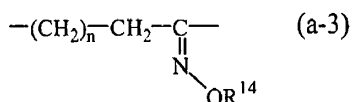
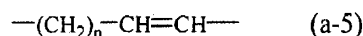
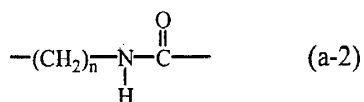
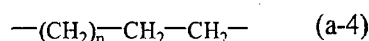
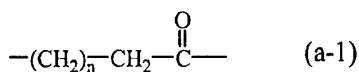
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (1)



incluyendo cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

5 -A-B- representa



en los que n es un número entero 0 o 1;

10 R¹³ representa hidroxilo o halo;

R¹⁴ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

en los radicales bivalentes (a-4), (a-5) y (a-6), cualquiera de los átomos de hidrógeno en el mismo o en un átomo de carbono diferente puede estar sustituido por halo;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo o alquilo de C₁₋₆;

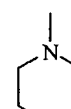
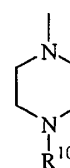
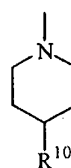
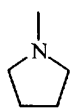
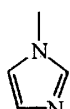
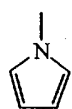
15 R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, NO₂, Ciclo¹, Ciclo², o X-R⁸, en el que X representa O o NR⁹,

en el que R⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-oxi-alquilo de C₁₋₆, y

20 en el que R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, polihalo-alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-oxycarbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, polihalo-alquil C₁₋₆-carbonilo, Ciclo², -(C=O)-(CH₂)_m-Ciclo², -(C=O)-(CH₂)_m-CH₂-OH, -(C=O)-(CH₂)_m-CH₂-O-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₆ sustituido con halo, hidroxilo, ciano, cicloalquilo de C₃₋₆, alquil C₁₋₆-oxi, aminocarbonilo, fenilo, Ciclo¹, o Ciclo², o NR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, o alquil C₁₋₆-oxycarbonilo;

m es un número entero de 0, 1 o 2;

Ciclo¹ se selecciona de



(b-1)

(b-2)

(b-3)

(b-4)

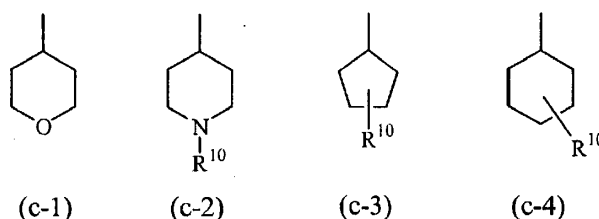
(b-5)

(b-6)

25

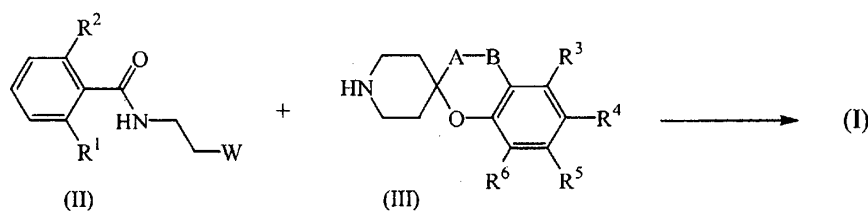
en los que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, o alquil C₁₋₆-oxycarbonilo; y

Ciclo² se selecciona de

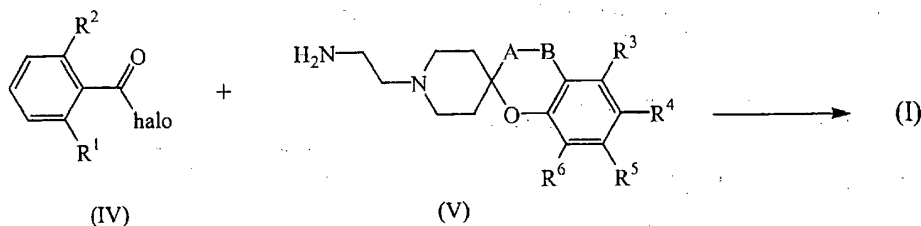


en los que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-oxicarbonilo o alquil C₁₋₆-oxicarbonilo sustituido con halo o hidroxi;

- 5 o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, o una forma de N-óxido del mismo.
2. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son ambos halo.
 3. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R¹ y R² son ambos alquilo de C₁₋₄.
 4. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el radical -A-B- representa (a-1).
 5. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el radical -A-B- representa (a-2).
 - 10 6. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno y R⁵ es X-R⁸.
 7. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-(2-{7-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-6-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-1'-il]etil)-2,6-diclorobenzamida o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.
 - 15 8. Un compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, en el que el compuesto es *N*-[2-(7-amino-8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazin-2,4'-piperidin]-1'-il]etil]-2,6-diclorobenzamida o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.
 9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
 10. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en el que se mezcla íntimamente una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 - 20 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como un medicamento.
 12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que a) es un compuesto de fórmula (II) es *N*-alquilado con un compuesto de fórmula (III) en un disolvente inerte para la reacción y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada,
 - 25



o; b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) en un disolvente inerte para la reacción y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada,



- 30 o c) los compuestos de fórmula (I) se convierten entre sí siguiendo reacciones de transformación conocidas en la técnica; o, si se desea, un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente

aceptable, o a la inversa, una sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una forma de base libre con álcali; y, si se desea, preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.