

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 556**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30	(2006.01)	C07D 217/14	(2006.01)
C07C 309/47	(2006.01)	C07D 333/38	(2006.01)
A61K 31/655	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61P 21/00	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 213/42	(2006.01)	C07D 409/04	(2006.01)
C07D 213/76	(2006.01)	C07D 409/14	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01)	C07D 409/10	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01)	C07D 413/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011 PCT/JP2011/067320**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12014994**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11812583 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2599771**

54 Título: **Derivado de naftaleno**

30 Prioridad:

30.07.2010 JP 2010172467

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

21.12.2016

73 Titular/es:

**DAITO CHEMIX CORPORATION (50.0%)
3-1-7, Matta-Omiya, Tsurumi-ku
Osaka-shi, Osaka, 538-0031, JP y
KYOTO UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KAKIZUKA, AKIRA;
HORI, SEIJI;
SHUDO, TOSHIYUKI y
FUCHIGAMI, TOMOHIRO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 594 556 T3

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

DESCRIPCIÓN**Derivado de naftaleno****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados de naftaleno, especialmente derivados de ácido 4-amino-naftaleno-1-sulfónico, y a las composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso.

10 Técnica anterior

La proteína que contiene valosina (VCP) pertenece a una subfamilia de ATPasa, AAA (ATPasas Asociadas con diversas actividades celulares), y está altamente conservada entre las especies. Las ATPasas pertenecientes a AAA se caracterizan porque poseen una región SRH (Segunda región de homología) que consiste en una secuencia de aminoácidos similar a una estructura común en su extremo C-terminal, además de un motivo de Walker A (WA) que se une a ATP y un motivo de Walker B (WB) que está implicado en la hidrólisis por la ATPasa. Se cree que la actividad coordinada de las regiones WA, WB y SSR hidroliza los ATP. La VCP consiste principalmente en cuatro regiones, región N-terminal, región ATPasa D1 (D1), región ATPasa D2 (D2) y la región C-terminal, y posee dos regiones ATPasa características de la familia AAA. Entre ellas, se considera que la región ATPasa D2 es el principal responsable de la actividad de ATPasa. En las dos regiones ATPasa el dominio ATPasa está seguido de la región enriquecida en hélice α , cada una de ellas se denomina dominio D1 α y D2 α , respectivamente. Se sabe que la región N-terminal tiene una función de unión a y de reconocimiento de ubiquitina o proteínas degeneradas, y es una región de unión con cofactores tales como Npl4, Ufd1 y p47 (Bibliografía No de Patente 1).

Se ha informado anteriormente de que la VCP está implicada en mecanismos de aparición de enfermedades neurodegenerativas. Uno de los mecanismos de aparición de enfermedades neurodegenerativas es una reacción biológica en exceso de acumulación y agregación de proteínas anormales (mecanismo de realimentación). Se supone que la VCP está implicada en este tipo de reacciones biológicas. En particular, la VCP reconoce y se une a poliglutamina extendida observada en enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Machado-Joseph (MJD) y la corea de Huntington. Además, se observó que la VCP se co-localiza con los cuerpos de inclusión intranucleares de la MJD o la corea de Huntington, los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson y agregaciones en las neuronas motoras, y reconocen y se unen a proteínas que se cree que están implicadas en la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas. Por otra parte, la VCP es conocida por estar implicada en la miopatía denominada IBMPFD (Miopatía por Cuerpos de Inclusión asociada con la enfermedad de Paget del hueso y Demencia Frontotemporal), que es de herencia dominante y se asocia con cuerpos de inclusión después de la mediana edad, la osteoporosis de tipo Paget y enfermedades asociadas con la demencia frontotemporal. Por lo tanto, se cree que la VCP sirve no sólo como un sensor de proteínas anormales, sino como un ejecutor de la muerte neuronal (Literatura No de Patente 2).

40 Literatura no de patente 1: Seitai n Kagaku 60 (6): 579-584, 2009

Literatura no de patente 2: Clinical Neuroscience (volumen separado), Vol. 27, Núm. 9, 964-965, Sep. 2009

El documento DE-A-100 53 796 describe derivados de aminonaftaleno N-fenilsulfonamida para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia y la enfermedad de Parkinson.

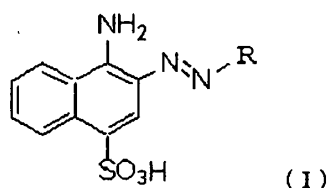
Compendio de la invención

50 Problema técnico a resolver por la invención

Basándose en estos hallazgos, se espera un nuevo enfoque para el tratamiento de enfermedades en las que las enfermedades mediadas por VCP tales como las enfermedades neurodegenerativas sean tratadas mediante la regulación de la actividad ATPasa de VCP. Sin embargo, los medios prácticos para la ejecución de este enfoque no están disponibles. Para resolver el problema, el propósito de la presente invención es proporcionar compuestos útiles como reguladores de VCP y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Solución al Problema

60 En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por VCP:



en donde:

R es fenilo, piridilo, quinolinilo o tiofenilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes Ra;

5 cada Ra se selecciona independientemente entre halo; alquilo; alquilo sustituido; alquenilo; alquenilo sustituido; alquinilo; alquinilo sustituido; arilo; arilo sustituido; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; cicloalquenilo; cicloalquenilo sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido; heterociclilo; heterociclilo sustituido; amino; amino sustituido representado por $-NR^{21}R^{22}$ en la que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^3 y SO_2-R^{30} o R^{21} y R^{22} junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, siempre que R^{21} y R^{22} no sean simultáneamente hidrógeno; ciano; nitro; acilo seleccionado entre H-C(O)-, $R^{30}-C(O)-$ y $NR^{27}R^{28}$, $-NR^{26}-C(O)-$ en la que R^{26} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^{30} , $-C(O)O-R^{30}$ y SO_2-R^{30} o R^{27} y R^{28} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido; acilamino representado por $-NR^{20}C(O)-R^{30}$ en la que R^{20} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; alcoxi; alcoxi sustituido; carboxilo; éster de carboxilo representado por $-C(O)O-R^{30}$; tioacilo seleccionado entre H-C(S)- y $R^{30}-C(S)-$; tiocianato; tiol; alquiltio; alquiltio sustituido; sulfonilo sustituido representado por $-SO_2-R^{30}$; aminosulfonilo representado por $-SO_2-NR^{23}-R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^{30} , hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, el amino sustituido definido anteriormente y el acilamino definido anteriormente, o R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido; y aminocarbonilo representado por $-C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes;

10 R^{30} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido;

15 el alquilo sustituido anteriormente, el alquenilo sustituido, el alquinilo sustituido y el alcoxi sustituido están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes Rb;

20 cada Rb se selecciona independientemente entre alcoxi; alcoxi sustituido; el acilo definido anteriormente; el acilamino definido anteriormente; aciloxi representado por $-C(O)O-R^{30}$; amino; el amino sustituido definido anteriormente; el aminocarbonilo definido anteriormente; aminotiocarbonilo representado por $-C(S)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminocarbonilamino representado por $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminotiocarbonilamino representado por $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminocarboniloxi representado por $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfonilo representado por $-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfoniloxi representado por $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfonilamino representado por $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes;

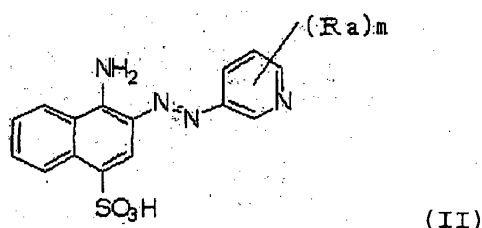
25 amidino representado por $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ en la que R^{25} se selecciona entre hidrógeno, R^{30} , hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, el amino sustituido anteriormente definido y el acilamino definido anteriormente, y R^{23} y R^{24} se definen como antes; arilo; arilo sustituido; ariloxi; ariloxi sustituido; ariltio; ariltio sustituido; azida; carboxilo; el éster de carboxilo definido anteriormente; (éster de carboxilo) amino representado por $-NR^{20}-C(O)O-R^{30}$ en la que R^{20} se define como antes; (éster de carboxilo)oxi representado por $-O-C(O)O-R^{30}$ en la que R^{30} se define como antes; ciano; cianato; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; cicloalquilo; cicloalcoxi sustituido; cicloalquiltio; cicloalquiltio sustituido; cicloalquenilo; cicloalquenilo sustituido; cicloalqueniloxi; cicloalqueniloxi sustituido; cicloalqueniltio; cicloalqueniltio sustituido; guanidino; guanidino sustituido representado por $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ en la que cada R^{29} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o dos R^{29} unidos al mismo átomo de nitrógeno de guanidino, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo o heterociclilo sustituido, siempre que al menos un R^{29} no sea hidrógeno; halo; hidroxilo; hidroxiamino; alcóxiamino; hidrazino; hidrazino sustituido representado por $-NR^{26}NR^{27}R^{28}$ en la que R^{26} , R^{27} y R^{28} se definen como antes; heteroarilo; heteroarilo sustituido; heteroariloxi; heteroariloxi sustituido; heteroariltio; heteroariltio sustituido; heterociclilo; heterociclilo sustituido; heterocicliloxi; heterocicliloxi sustituido; heterocicliltio; heterocicliltio sustituido; nitro; espirocicloalquilideno; SO_3H ; el sulfonilo sustituido definido anteriormente, $-OSO_2-R^{30}$, el tioacilo definido anteriormente; tiocianato; tiol; alquiltio; y alquiltio sustituido;

30 el arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo sustituido y heterociclilo sustituido anteriores están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes Rc;

35 cada Rc se selecciona independientemente entre oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, el acilo definido anteriormente, el acilamino definido anteriormente, el aciloxi definido anteriormente, amino, el amino sustituido definido anteriormente, aminocarbonilo, el aminotiocarbonilo definido anteriormente, el aminocarbonilamino definido anteriormente, el aminotiocarbonilamino definido anteriormente, el aminocarboniloxi definido anteriormente, el aminosulfonilo

definido anteriormente, el aminosulfoniloxi definido anteriormente, el aminosulfonilamino definido anteriormente, el amidino definido anteriormente, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo definido anteriormente, el (éster de carboxilo)amino definido anteriormente, el (éster de carboxilo)oxi definido anteriormente, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, el guanidino sustituido definido anteriormente, halo, hidroxí, hidroxiamino, alcoxi, hidrazino, el hidrazino sustituido definido anteriormente, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃ H, el sulfonilo sustituido definido anteriormente, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido; y cuando Rb o Rc tiene un sustituyente adicional, el sustituyente adicional se define como antes, con la condición de que Rb y Rc no tengan más de tres sustituyentes.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo:



en donde:

20 cada Ra se selecciona independientemente entre halo; alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo; alquenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre arilo y ciano; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, alcoxi, ariloxi e hidroxilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alcoxi; heterociclilo; acilo; y alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, heteroarilo, heterociclilo y alcoxi; y m es un número entero de 0 a 4.

30 Efectos de la Invención

Estos compuestos pueden regular la actividad ATPasa de VCP, y por lo tanto ser útiles para el tratamiento de enfermedades del VCP mediada tales como IBMPFD, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculares, enfermedades óseas, enfermedades inflamatorias, fibrosis quística, enfermedades autoinmunes, infecciones virales, enfermedades tumorales, dislipidemia, hipertensión, hiperplasia prostática benigna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable, enfermedad alérgica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, la depresión, la ansiedad, la esquizofrenia, migraña, dolor y vómitos.

40 Descripción de realizaciones

Definición

A menos que se defina lo contrario, los términos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado entendido comúnmente por un experto normal en la técnica en el campo de la química orgánica, la medicina, farmacología, la biología molecular, la microbiología y similares. Las definiciones de varios términos utilizados en la presente memoria se describen a continuación. Estas definiciones en este documento tienen prioridad sobre la comprensión general.

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo monovalentes saturados alifáticos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C_x-C_y" se refiere a grupos alquilo que tienen de x a y carbonos. Este término incluye, pero no limitado a, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

El prefijo "sustituido" para un grupo significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo están sustituidos con un sustituyente indicado. Cuando el sustituyente no está definido específicamente en el contexto, el prefijo se entiende

basándose en las siguientes definiciones.

5 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, o más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, espirocicloalquilideno, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son los definidos en la presente memoria.

15 "Alquilideno" o "alquilenos" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilenos C_x-C_y" se refiere a grupos alquilenos que tienen de x a y carbonos. Los grupos alquilideno y alquilenos incluyen grupos hidrocarbilo de cadena lineal y ramificada.

20 "Alquilideno sustituido" o "alquilenos sustituido" se refiere a un grupo alquilideno que tiene de 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido; cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, oxo, tiona, espirocicloalquilideno, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en este documento.

35 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en el que alquilo se define en la presente memoria. Alcoxi incluye, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi y n-pentoxi.

"Alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido) en el que el alquilo sustituido se define en la presente memoria.

40 "Acilo" se refiere al grupos HC(O)-, alquil-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquenilo-C(O)- sustituido, alquilil-C(O)-, alquilil sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, cicloalquenilo-C(O)-, cicloalquenilo sustituido-C(O)-, aril- C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, hidrazino sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo sustituido-C(O)-, heterocicilil-C(O)- y sustituido heterocicilil-C(O)-, en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y sustituido heterociclilo son los definidos en la presente memoria. grupo El "acetil" se refiere al grupo CH₃CO-.

50 "Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)alquilo, NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo, -NR²⁰C(O)cicloalquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquilil, -NR²⁰C(O)alquilil sustituido, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterociclilo y -NR²⁰C(O)heterociclilo sustituido en donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

60 "Aciloxi" se refiere a los grupos alquilo-C(O)O-, alquilo sustituido-C(O)O-, alquenilo-C(O)O-, alquenilo sustituido-C(O)O-, alquilil-C(O)O-, alquilil -C(O)O- sustituido, arilo-C(O)O-, arilo -C(O)O- sustituido, cicloalquilo-C(O)O-, cicloalquilo -C(O)O- sustituido, cicloalquenilo-C(O)O-, cicloalquenilo -C(O)O- sustituido, heteroarilo-C(O)O-, heteroarilo -C(O)O- sustituido, heterocicilil-C(O)O- y heterocicilil-C(O)O- sustituido, donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilil, alquilil sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Amino" se refiere al grupo -NH_2 .

"Amino sustituido" se refiere al grupo $\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$, en donde R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -SO_2 alquilo, -SO_2 alquilo sustituido, -SO_2 alqueno, -SO_2 alqueno sustituido, -SO_2 cicloalquilo, -SO_2 cicloalquilo sustituido, -SO_2 cicloalqueno, -SO_2 cicloalqueno sustituido, -SO_2 arilo, -SO_2 arilo sustituido, -SO_2 heteroarilo, -SO_2 heteroarilo sustituido, -SO_2 heterociclilo y -SO_2 heterociclilo sustituido, o en donde R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente, junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R^{21} y R^{22} no sean ambos hidrógeno, y en donde dicho alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido sean los definidos en la presente memoria. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino sustituido es referido a veces en la presente memoria como alquilamino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, el grupo amino sustituido es referido a veces en la presente memoria como dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se entiende que cualquiera de R^{21} o R^{22} es hidrógeno, pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se entiende que ni R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo -NHOH .

"Alcoxi-amino" se refiere al grupo -NHO -alquilo en donde alquilo se define en la presente memoria.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo $\text{-C(O)NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo $\text{-C(S)NR}^{23}\text{R}^{24}$, en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $\text{-NR}^{20}\text{C(O)NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $\text{-NR}^{20}\text{C(S)NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo $\text{-O-C(O)NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino

sustituido, y acilamino, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, en donde R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-\text{NR}^{20}-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Amidino" se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{NR}^{25})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ en donde R^{25} , R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o R^{23} y R^{24} se conectan opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Arilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo). En los sistemas anulares multicíclicos, uno o más anillos que se condensan con arilo pueden ser cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo. De acuerdo con ello, arilo incluye, por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 1H-isotiocromenilo, isotiocromanilo, 2H-tiocromenilo, tiocromanilo, 9H-tioxantenilo, tiantrenilo, fenoxatiinilo, benzotiofenilo, dibenzotiofenilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo y 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo, siempre que el punto anclaje esté en un átomo de carbono de un anillo de arilo que no comprende heteroátomo. Los grupos arilo típicamente incluyen fenilo y naftilo.

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi-amino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliitio, heterocicliitio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde

dichos sustituyentes se definen en la presente memoria. Los sustituyentes en un sistema anular multicíclico pueden estar presentes en un grupo arilo o uno o más anillos condensado con el grupo arilo.

5 "Arioxi" se refiere al grupo -O-arilo, donde arilo es el definido en la presente memoria, e incluye, a modo de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

"Arioxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido), donde arilo sustituido es el definido en la presente memoria.

10 "Arlitio" se refiere al grupo -S-arilo, donde arilo es el definido en la presente memoria.

"Arlitio sustituido" se refiere a -S-(arilo sustituido), donde arilo sustituido se define en la presente memoria.

15 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 dobles enlaces carbono-carbono (C=C). Dichos grupos se ilustran, por ejemplo, mediante vinilo, alilo y but-3-en-ilo.

20 "Alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, arioxi, arioxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en la presente memoria y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no está anclada a un átomo de carbono vinílico (insaturado).

30 "Alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 triples enlaces carbono-carbono (C=C).

35 "Alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, arioxi, arioxi sustituido, arilitio, arilitio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroarilitio, heteroarilitio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, heterocicliiltio, heterocicliiltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes se definen en la presente memoria y con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo o tiol no está anclada a un átomo de carbono acetilénico (insaturado).

"Azida" se refiere al grupo -N₃.

50 "Hidrazino" se refiere al grupo -NHNH₂.

55 "Hidrazino sustituido" se refiere al grupo -NR²⁶NR²⁷R²⁸ en donde R²⁶, R²⁷ y R²⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, éster de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alquenilo, -SO₂-alquenilo sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalquenilo, -SO₂-cicloalquenilo sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterociclilo y -SO₂-heterociclilo sustituido, o R²⁷ y R²⁸ se unen opcionalmente junto con el nitrógeno unido a la misma para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que R²⁷ y R²⁸ no sean ambos hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cianato" se refiere al grupo -OCN.

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)-, que es equivalente a -C(=O)-.

5 "Carboxilo" o "carboxi" se refieren a -COOH o sus sales.

"Éster de carboxilo" o "éster de carboxi" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenoilo, -C(O)O-alquenoilo sustituido, -C(O)O-alquinoilo, -C(O)O-alquinoilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-cicloalquenoilo, -C(O)O-cicloalquenoilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclilo y -C(O)O-heterociclilo sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

15 "(Éster de carboxilo)amino" se refiere al grupo -NR²⁰-C(O)O-alquilo, -NR²⁰-C(O)O-alquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquenoilo, -NR²⁰-C(O)O-alquenoilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-alquinoilo, -NR²⁰-C(O)O-alquinoilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-arilo, -NR²⁰-C(O)O-arilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquenoilo, -NR²⁰-C(O)O-cicloalquenoilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo, -NR²⁰-C(O)O-heteroarilo sustituido, -NR²⁰-C(O)O-heterociclilo o -NR²⁰-C(O)O-heterociclilo sustituido, en donde R²⁰ es alquilo o hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

25 "(Éster de carboxilo)oxi" se refiere al grupo -OC(O)O-alquilo, -OC(O)O-alquilo sustituido, -OC(O)O-alquenoilo, -OC(O)O-alquenoilo sustituido, -OC(O)O-alquinoilo, -OC(O)O-alquinoilo sustituido, -OC(O)O-arilo, -OC(O)O-arilo sustituido, -OC(O)O-cicloalquilo, -OC(O)O-cicloalquilo sustituido, -OC(O)O-cicloalquenoilo, -OC(O)O-cicloalquenoilo sustituido, -OC(O)O-heteroarilo, -OC(O)O-heteroarilo sustituido, -OC(O)O-heterociclilo o -OC(O)O-heterociclilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos individuales o múltiples, incluyendo sistemas anulares fusionados, de tipo puente, y espiro. En los sistemas anulares cíclicos múltiples, uno o más anillos que se fusionan, puentean o conectan mediante espiro con cicloalquilo pueden ser cicloalquilo, cicloalquenoilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, siempre que el punto de anclaje sea a través del anillo de cicloalquilo. Los ejemplos de los grupos cicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclooctilo. "Cicloalquilo C_x-C_y" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de x a y carbonos.

40 "Cicloalquenoilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos no aromáticos de 4 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos sencillos o múltiples y que tienen al menos una insaturación >C=C< en el anillo y preferiblemente de 1 a 2 insaturaciones >C=C< en el anillo. En el sistema anular multicíclico, uno o más anillos que se fusionan, puentean o conectan mediante espiro con cicloalquenoilo pueden ser cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, siempre que el punto de anclaje sea a través del anillo de cicloalquenoilo. "cicloalquenoilo C_x-C_y" se refiere a grupos cicloalquenoilo que tienen de x a y carbonos.

45 "Cicloalquilo sustituido" y "cicloalquenoilo sustituido" se refieren a un grupo cicloalquilo o cicloalquenoilo que tienen de 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, sustituido alquinoilo, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxilo)amino, (éster de carboxilo)oxi, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenoilo, cicloalquenoilo sustituido, cicloalquenoiloxi, cicloalquenoiloxi sustituido, cicloalquenoiltio, cicloalquenoiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃H sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio y alquiltio sustituido, en donde dichos sustituyentes son los definidos en la presente memoria. Los sustituyentes en un sistema anular multicíclico pueden estar presentes en el grupo cicloalquilo o cicloalquenoilo, o en uno o más anillos que están condensados, puenteados o conectados mediante espiro con el grupo cicloalquilo o cicloalquenoilo.

"Cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

"Cicloalquiloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo sustituido).

"Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo.

"Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido).

5 "Cicloalqueniloxi" se refiere a -O-cicloalquenilo.

"Cicloalqueniloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquenilo sustituido).

10 "Cicloalqueniltio" se refiere a -S-cicloalquenilo.

"Cicloalqueniltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquenilo sustituido).

"Guanidino" se refiere al grupo -NHC (=NH)NH₂.

15 "Guanidino sustituido" se refiere a -NR²⁹C(=NR²⁹)N(R²⁹)₂, en donde R²⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido, o dos grupos R²⁹ anclados a un átomo de nitrógeno común del guanidino se unen opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, siempre que al menos un R²⁹ no sea hidrógeno, y en donde dichos sustituyentes son los definidos en la presente memoria.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

25 "Haloalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos con 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 grupos halo.

"Haloalcoxi" se refiere a grupos alcoxi sustituidos con 1 a 5 o preferiblemente de 1 a 3 grupos halo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refieren al grupo -OH.

30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 12 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (p. ej., piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (p. ej., indolizinilo o benzotienilo) en donde los anillos condensados pueden ser o no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo, siempre que el punto de anclaje sea a través de un carbono o heteroátomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el átomo o los átomos anulares de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar los radicales N-óxido de (N->O), sulfínilo, o sulfonilo. Heteroarilo incluye piridinilo, pirrolilo, indolilo, tienfenilo y furanilo.

35 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, o más preferiblemente 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en el mismo grupo de sustituyentes definidos para el arilo sustituido.

"Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

45 "Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido).

"Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo.

"Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido).

50 "Heterociclo", "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se utiliza indistintamente, y se refiere a un grupo saturado, parcialmente saturado, o insaturado (pero no aromático) que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo los sistemas anulares de tipo puente o espirociclo fusionados, de 1 a 4 átomos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas anulares fusionados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo siempre que el punto de anclaje sea a través del heterociclo no aromático. En una realización, el átomo o los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están opcionalmente oxidados para proporcionar para los radicales N-óxido, sulfínilo, y sulfonilo.

55 "Heterocíclico sustituido", "heterociclilo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" se refieren a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 5 o preferiblemente 1 a 3 de los mismos sustituyentes como se define para cicloalquilo sustituido.

60 "Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo.

"Heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heterociclilo sustituido).

"Heterocicliitio" se refiere al grupo -S-heterociclilo.

"Heterocicliitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterociclilo sustituido).

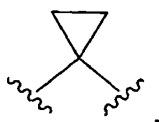
5 Los ejemplos de heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, tioxantenilo, tiazol, 10 tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina y tetrahidrofuranilo.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

15 "Oxo" se refiere al átomo (=O).

"Óxido" se refiere a los productos resultantes de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos, y sulfonas.

20 "Espirociclilo" se refiere a grupos divalentes cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro (la unión formada por un solo átomo que es el único miembro común de los anillos) como se ilustra mediante la siguiente estructura:



25 "Espirocicloalquilo" o "espirocicloalquilideno" se refiere a grupos cíclicos divalentes que tienen un anillo de cicloalquilo con una unión espiro, como se describe para espirociclilo.

"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente de -S(O)₂-.

30 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-alqueno, -SO₂-alqueno sustituido, -SO₂-cicloalquilo, -SO₂-cicloalquilo sustituido, -SO₂-cicloalqueno, -SO₂-cicloalqueno sustituido, -SO₂-arilo, -SO₂-arilo sustituido, -SO₂-heteroarilo, -SO₂-heteroarilo sustituido, -SO₂-heterociclilo o -SO₂-heterociclilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, 35 cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil-SO₂-, fenil-SO₂- y 4-metilfenil-SO₂-.

40 "Sulfoniloxi" se refiere al grupo -OSO₂-alquilo, -OSO₂-alquilo sustituido, -OSO₂-alqueno, -OSO₂-alqueno sustituido, -OSO₂-alquino, -OSO₂-alquino sustituido, -OSO₂-cicloalquilo, -OSO₂-cicloalquilo sustituido, -OSO₂-cicloalqueno, -OSO₂-cicloalqueno sustituido, -OSO₂-arilo, -OSO₂-arilo sustituido, -OSO₂-heteroarilo, -OSO₂-heteroarilo sustituido, -OSO₂-heterociclilo o -OSO₂-heterociclilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente 45 memoria.

"Tioacilo" se refiere al grupo HC(S)-, alquil-C(S)-, alquilo sustituido-C(S)-, alqueno-C(S)-, alqueno sustituido-C(S)-, alquino-C(S)-, alquino sustituido-C(S)-, cicloalquil-C(S)-, cicloalquilo sustituido-C(S)-, cicloalqueno-C(S)-, cicloalqueno sustituido-C(S)-, aril-C(S)-, arilo sustituido-C(S)-, heteroaril-C(S)-, heteroarilo sustituido-C(S)-, heterociclil-C(S)- o heterociclilo sustituido-C(S)- en donde dichos alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son los definidos en la presente memoria.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

55 "Alquilitio" se refiere al grupo -S-alquilo en donde alquilo se define en la presente memoria.

"Alquilitio sustituido" se refiere al grupo -S-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido se define en la presente memoria.

60 "Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente -C(S)- que es equivalente a -C(=S)-.

"Tiona" se refiere al átomo (=S).

"Tiocianato" se refiere al grupo -SCN.

5 A menos que se indique lo contrario, se llega a la nomenclatura de los sustituyentes que no están definidos de forma explícita en la presente memoria nombrando la porción terminal de la funcionalidad seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de anclaje. Por ejemplo, el sustituyente "arilalquiloxicarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquil)-O-C(O)-.

10 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, no se pretende que los polímeros logrados definiendo los sustituyentes con sustituyentes adicionales para ellos mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente con un grupo arilo sustituido, etc.) estén incluidos en la presente memoria. En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es de tres.

15 Del mismo modo, se entiende que no se pretende que las definiciones anteriores incluyan patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos para el experto en la técnica.

20 "Compuesto" y "compuestos" según se utilizan en la presente memoria, se refieren a un compuesto abarcado por las fórmulas genéricas descritas en la presente memoria, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualquiera de los compuestos específicos dentro de las fórmulas genéricas y subgenéricas, incluyendo sus óxidos, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos. El término incluye adicionalmente los estereoisómeros y tautómeros del compuesto o de los compuestos.

25 "Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refieren a aquellos compuestos, en los que el compuesto se define como antes, que están unidos a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente. Los solvatos incluyen solvatos del óxido o sal farmacéuticamente aceptable de las fórmulas genéricas y subgenéricas descritas. Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para la administración a seres humanos en
30 cantidades traza. Los disolventes adecuados incluyen el agua.

"Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refieren a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

35 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de un compuesto que difieren en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de los grupos heteroarilo que contienen un átomo anular unido tanto a un radical anular -NH- y un radical anular =N- tales como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

40 (Suprimido)

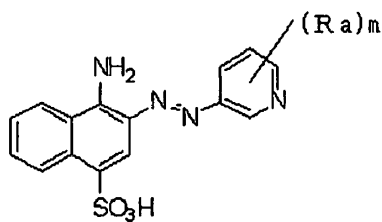
"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables derivadas de una variedad de
45 contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, acetato, maleato y oxalato. Sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto se refiere a sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales del óxido de las fórmulas genéricas y subgenéricas descritas.

"Sujeto" se refiere a mamíferos e incluye mamíferos humanos y no humanos.

50 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un sujeto se refiere a 1) prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto que está predispuesto o que todavía no muestra síntomas de la enfermedad; 2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o 3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad.

55 "Regulador de VCP" se refiere a un compuesto que puede regular, por ejemplo, aumentar o inhibir, la actividad ATPasa de VCP. Cuando el regulador VCP inhibe la actividad de la ATPasa, a veces es referido como inhibidor de VCP.

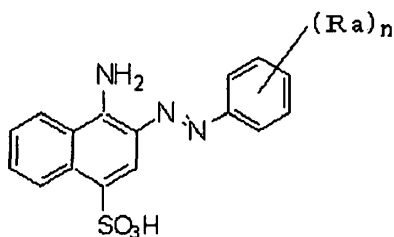
60 En una realización, el compuesto para uso de la fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II):



(I I)

en donde Ra se define como antes y m es un número entero de 0 a 4,

- 5 En otra realización, el compuesto para uso de la fórmula (I) es un compuesto de fórmula (III):



(I I I)

en donde Ra se define como antes y n es un número entero de 0 a 5,

- 10 En los compuestos de la fórmula (I) anterior, R se selecciona entre fenilo, piridilo, quinolinilo y tiofenilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos independientemente uno de otro con uno o más Ra. El ámbito preferido del sustituyente Ra se enumera a continuación. Se debe entender que cuando los compuestos de la presente invención tienen dos o más sustituyentes Ra, no es necesario que cada Ra sea seleccionado de un ámbito idéntico. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención tienen dos sustituyentes Ra, un Ra puede seleccionarse entre aquellos dentro de cualquiera de los siguientes ámbitos preferidos de Ra y el otro Ra puede seleccionarse de los que están dentro del ámbito del Ra de la fórmula (I) anterior .

- 15 En los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, los sustituyentes Ra preferidos se seleccionan independientemente uno de otro, del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ciano, nitro, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, éster carboxilo, alquiltio, alquiltio sustituido y aminocarbonilo sustituido. Además sustituyente en Ra se selecciona independientemente uno de otro, entre los descritos en la presente memoria en la definición de la fórmula (I) o de cada sustituyente.

- 20 En los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, los sustituyentes Ra más preferidos se seleccionan independientemente uno de otro, del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, alcoxi y alcoxi sustituido. El sustituyente adicional en Ra se selecciona independientemente uno de otro, entre los descritos en la presente memoria en la definición de la fórmula (I) o de cada sustituyente.

- 25 En los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, otros sustituyentes Ra más preferidos se seleccionan independientemente uno de otro, del grupo que consiste en halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ciano, nitro, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, éster carboxilo, alquiltio, alquiltio sustituido y aminocarbonilo, en especial alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ciano, éster de carboxilo de alquiltio, alquiltio sustituido y aminocarbonilo. Adicionalmente el sustituyente en Ra se selecciona independientemente uno de otro, entre los descritos en la presente memoria en la definición de la fórmula (I) o de cada sustituyente.

- 30 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra no está presente, es decir, R no está sustituido.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es halo.

- 35 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es alquenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre arilo y ciano.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es arilo no sustituido o arilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, acilo, ciano, alcoxi, alcoxi sustituido, ariloxi e hidroxilo.

5 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es heteroarilo no sustituido o heteroarilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alcoxi y alcoxi sustituido.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es heterociclilo no sustituido.

10 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es ciano.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es nitro.

15 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es acilo, por ejemplo, acilo seleccionado entre alquilo-C(O)- sustituido con éster carboxilo y arilo-C(O)- sustituido o no sustituido.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es acilamino, por ejemplo, acilamino seleccionado entre heteroaril-C(O)- sustituido o no sustituido.

20 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido o alcoxi.

25 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es carboxilo, preferiblemente carboxilo en forma de sal.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es éster carboxilo.

30 En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es alquiltio.

En una realización de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) anteriores, Ra es aminocarbonilo, por ejemplo, aminocarbonilo seleccionado entre aril-NH-C(O)- sustituido o no sustituido.

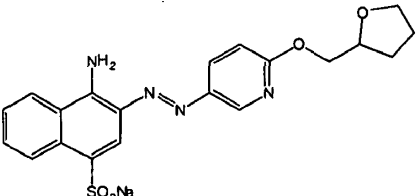
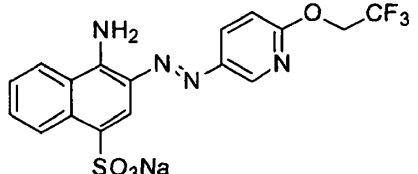
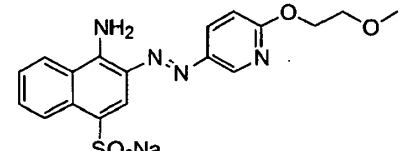
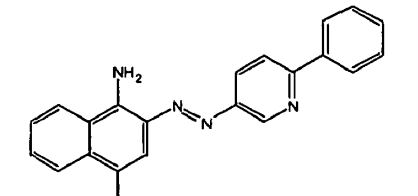
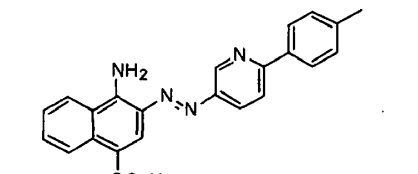
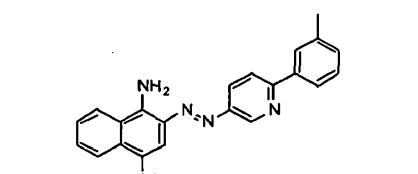
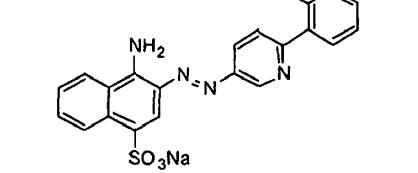
35 En una realización de los compuestos de fórmula (II) anterior, m es un número entero seleccionado preferiblemente de 0 a 3, más preferiblemente de 0 a 2, En una realización de los compuestos de fórmula (III) anteriores, n es un número entero seleccionado preferiblemente de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2,

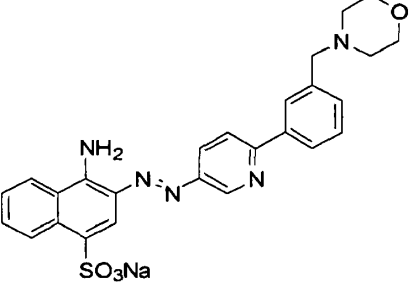
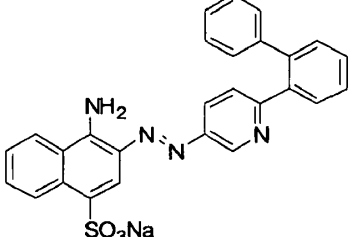
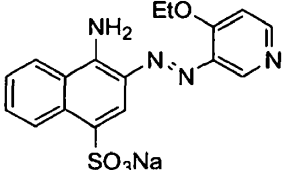
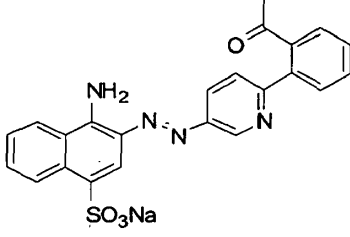
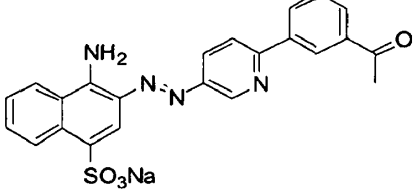
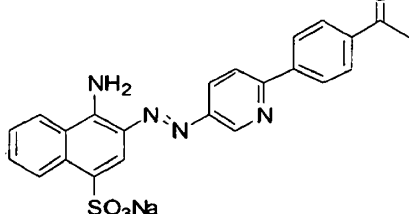
En una realización, se proporcionan los compuestos seleccionados entre los enumerados en las Tablas 1 a 3 o sus óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

40

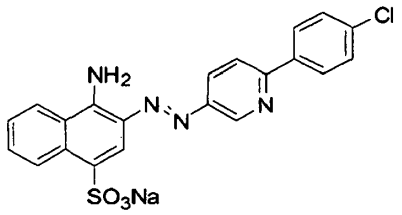
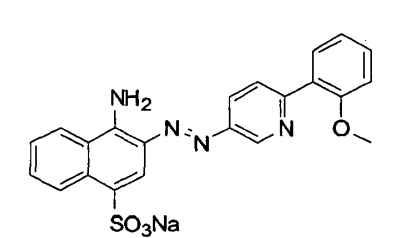
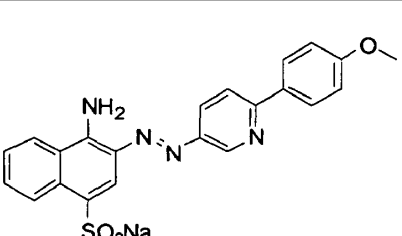
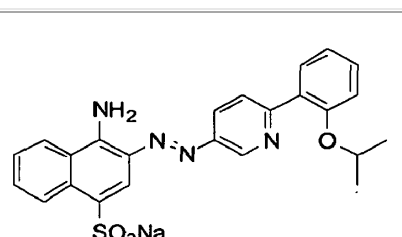
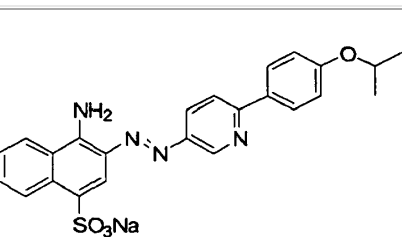
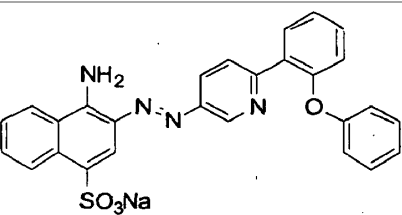
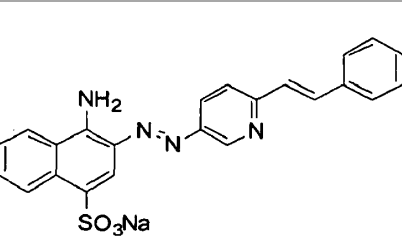
[Table 1]

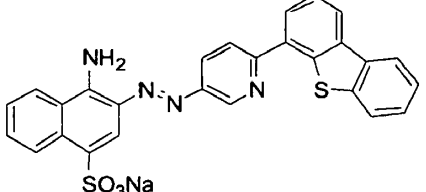
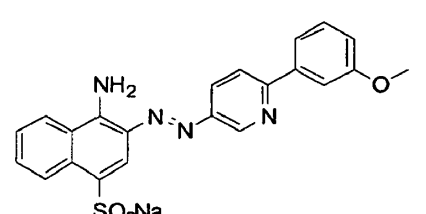
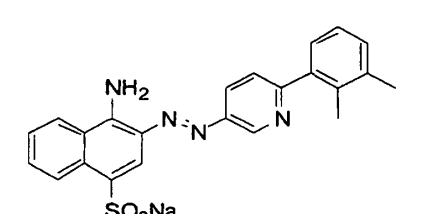
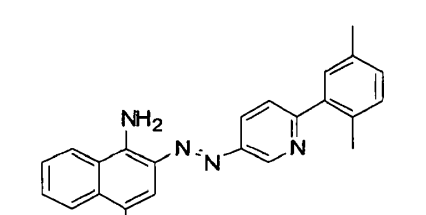
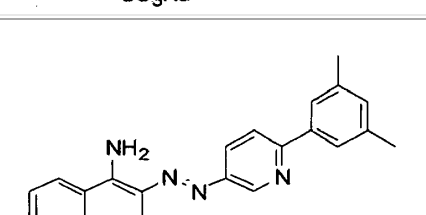
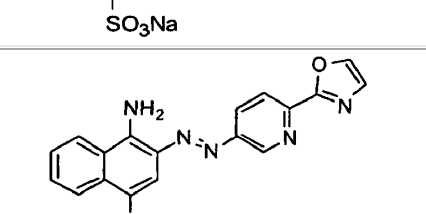
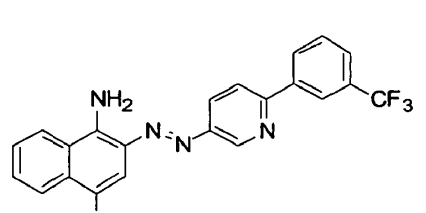
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
1		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
2		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
3		sal de sodio de ácido 3-(2-piridinometoxi-5-piridinazo)-4-amino-1-naftaleno-sulfónico

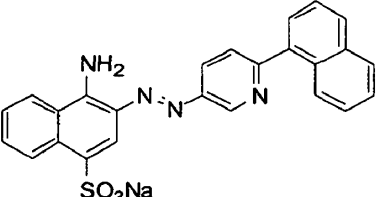
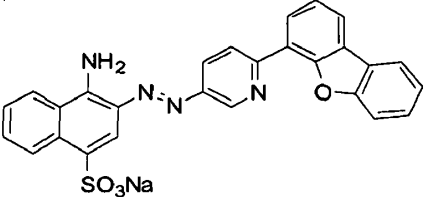
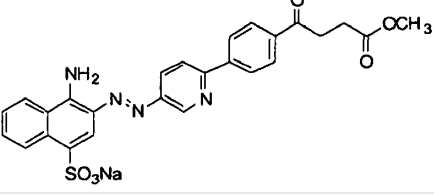
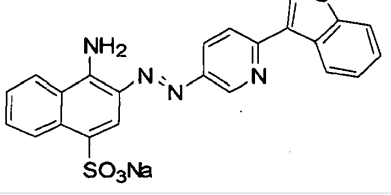
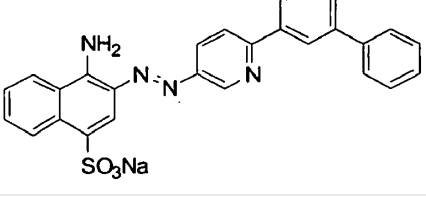
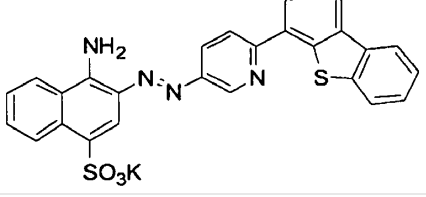
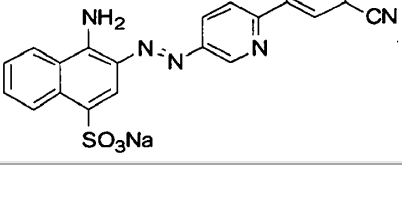
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
4		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxi)piridin-3-ilazo]-1-naftalenosulfónico
5		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
6		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
7		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
8		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
9		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
10		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-O-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

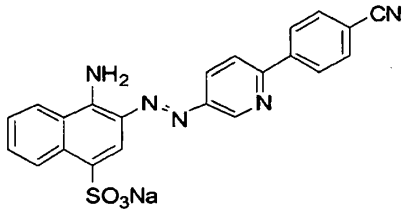
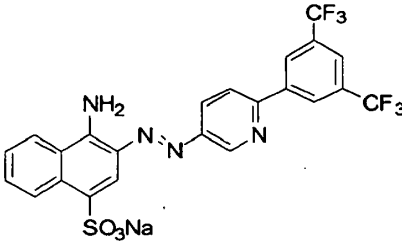
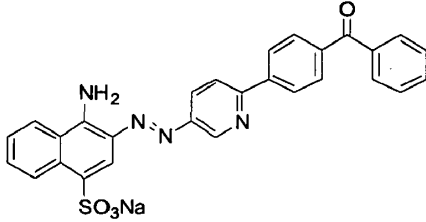
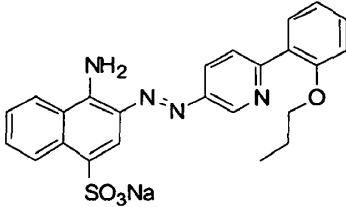
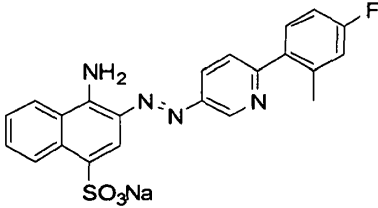
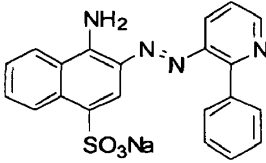
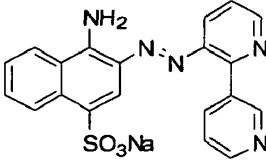
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
11		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
12		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
13		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-etoxipiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
14		sal de sodio de ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico
15		sal de sodio de ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico
16		sal de sodio de ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico

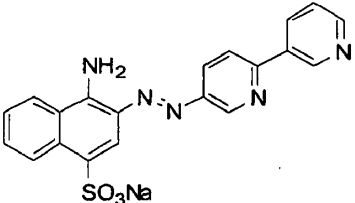
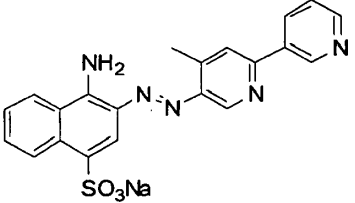
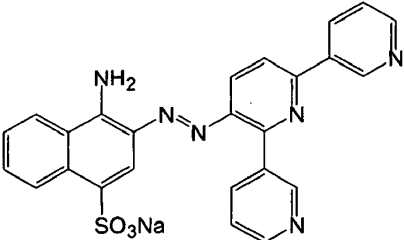
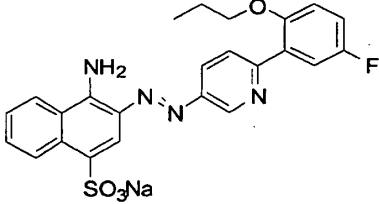
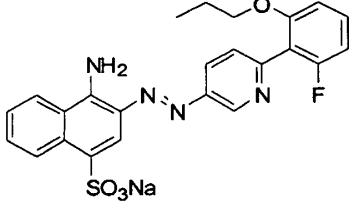
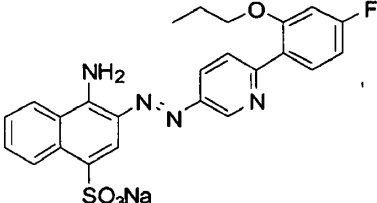
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
17		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
18		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
19		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
20		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
21		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
22		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
23		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

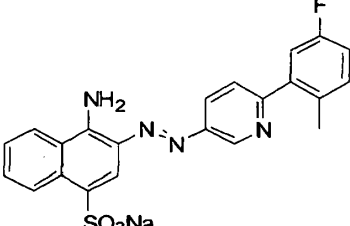
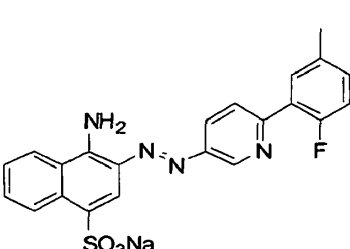
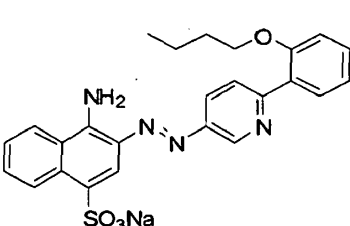
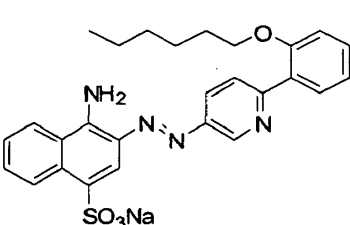
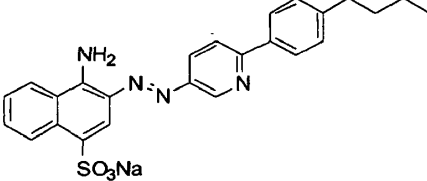
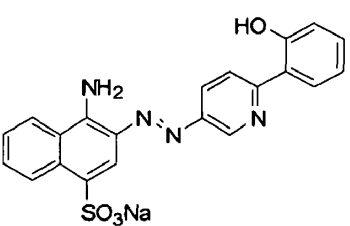
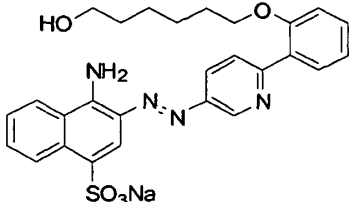
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
24		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
25		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
26		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
27		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
28		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
29		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
30		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-estirilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

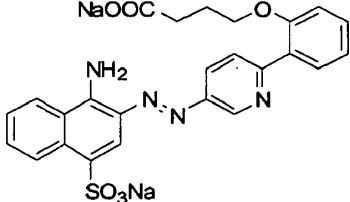
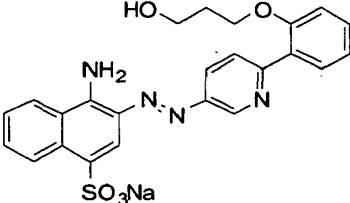
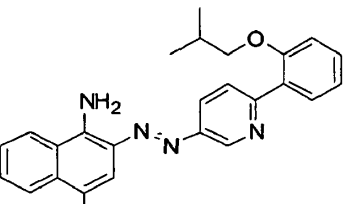
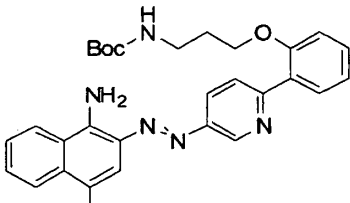
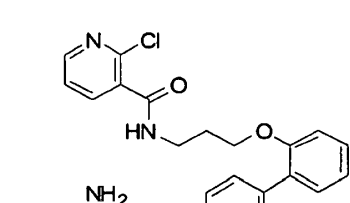
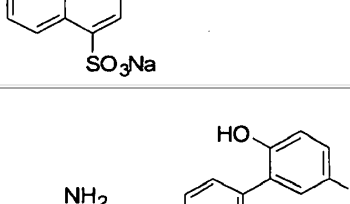
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
31		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
32		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
33		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
34		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
35		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
36		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
37		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

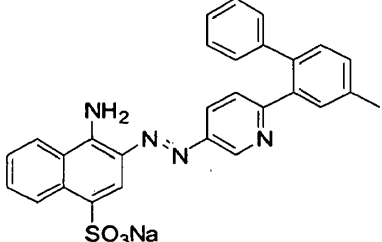
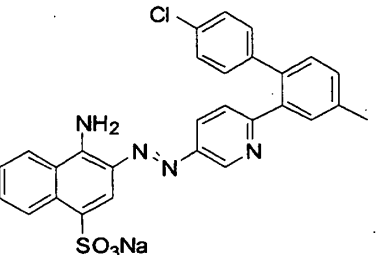
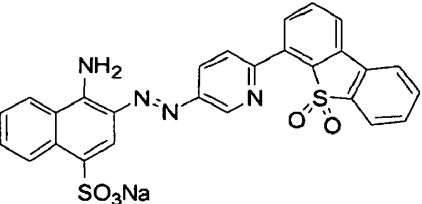
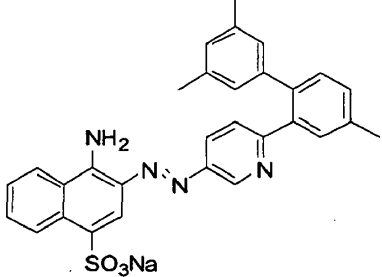
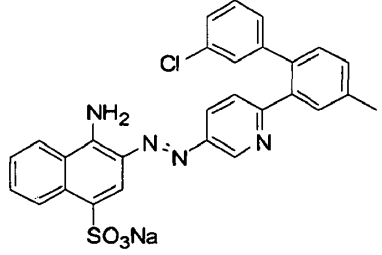
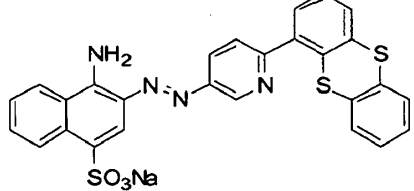
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
38		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
39		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
40		sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil}-4-oxobutirato de metilo
41		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
42		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
43		sal de potasio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
44		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

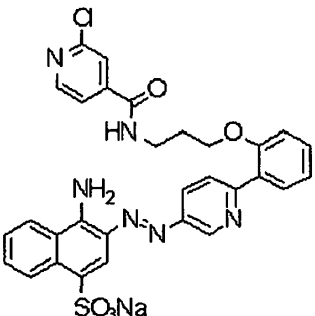
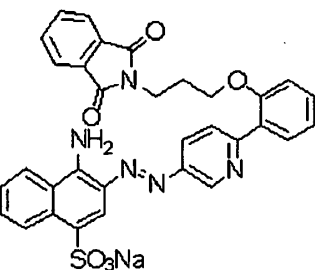
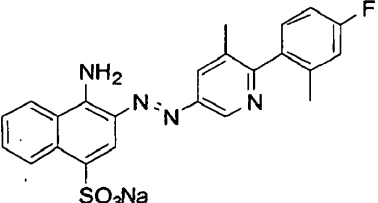
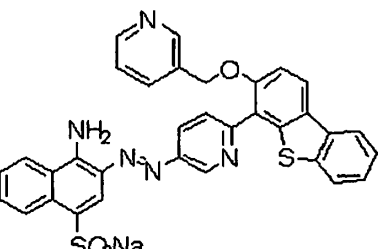
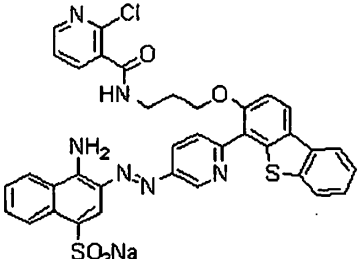
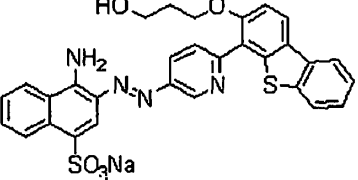
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
45		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
46		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
47		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
48		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
49		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
50		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
51		sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']-bipiridinil-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

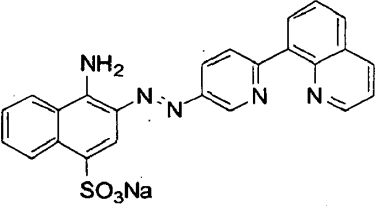
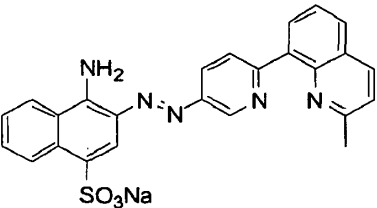
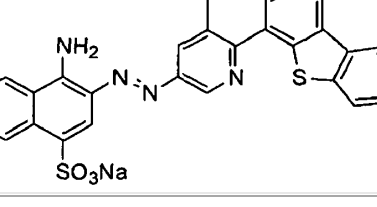
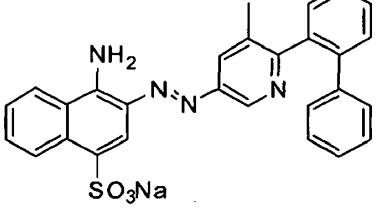
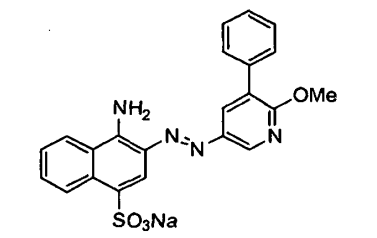
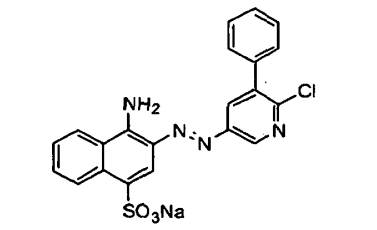
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
52		sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3]bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
53		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-[2,3]bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
54		sal de sodio de ácido 4-amino-3-([3,2';6',3'']terpiridin-3'-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
55		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
56		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
57		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
58		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
59		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
60		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
61		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
62		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
63		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
64		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
65		sal de disodio de ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonafaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi}butírico
66		sal de sodio de ácido 4-amino-3-{6-[2-(3-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico
67		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
68		sal de sodio de ácido 4-amino-3-{6-[2-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico
69		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
70		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

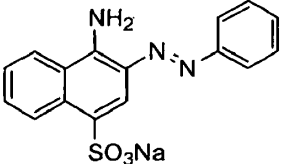
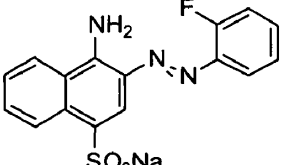
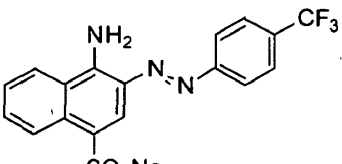
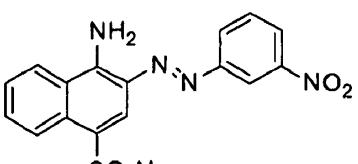
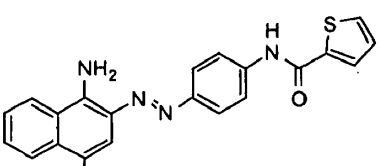
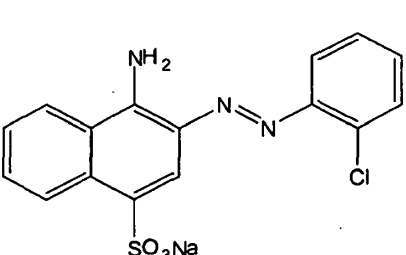
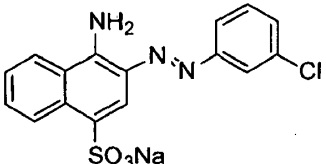
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
71		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
72		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
73		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5λ ⁶ -dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
74		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
75		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
76		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiantren-1-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

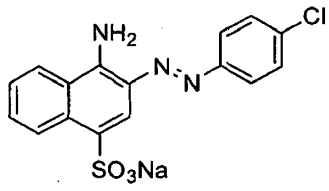
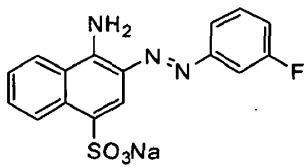
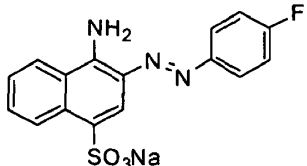
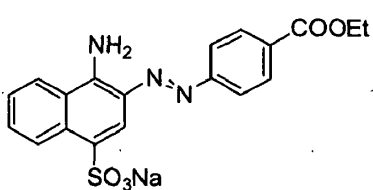
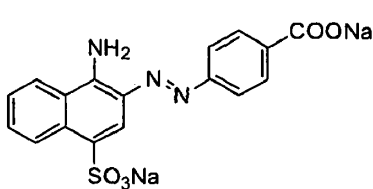
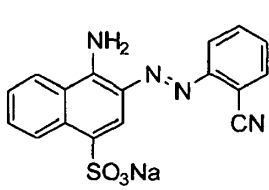
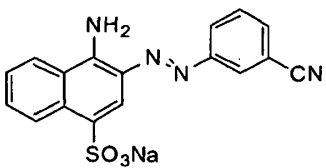
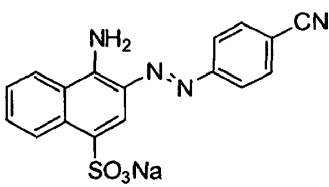
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
77		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-((2-cloropiridin-4-carbonil)amino)propoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
78		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-(2-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)propoxi]fenil]piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
79		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
80		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[3-(piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
81		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-((2-cloropiridin-3-carbonil)amino)propoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
82		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[3-(3-hidroxi)propoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
83		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
84		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
85		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
86		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
87		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
88		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
89		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
90		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
91		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
92		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
148		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico
149		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

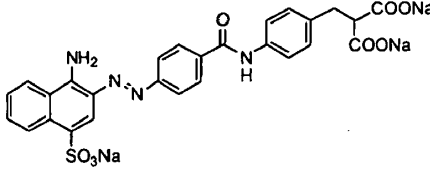
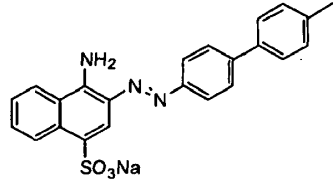
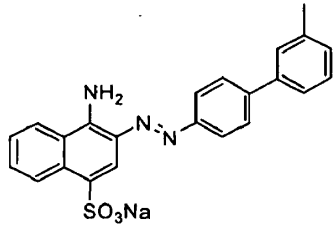
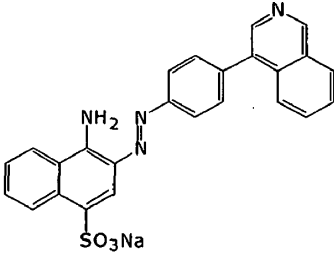
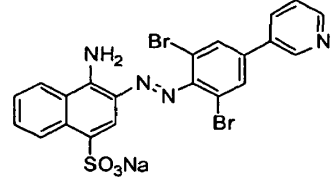
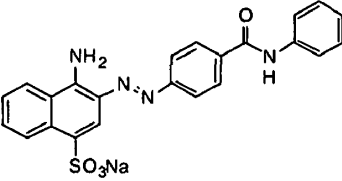
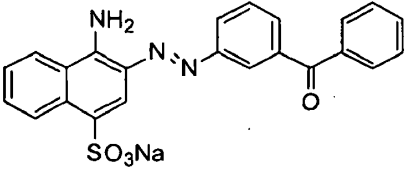
[Tabla 2]

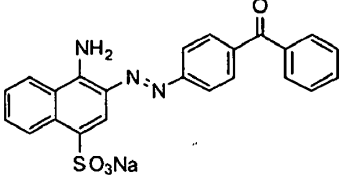
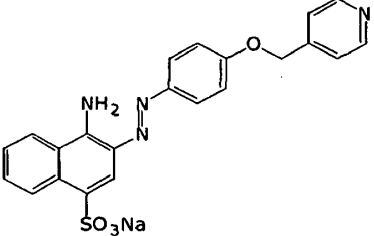
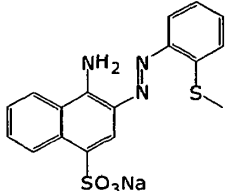
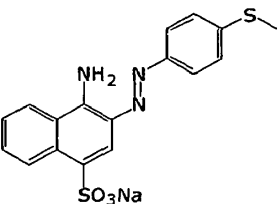
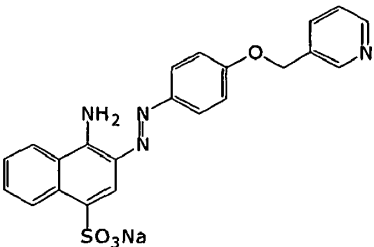
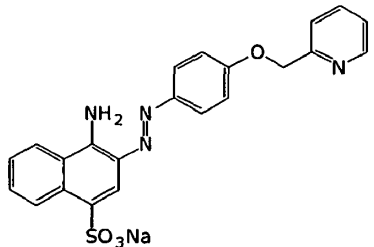
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
93		sal de sodio de ácido 4-amino-3-fenilazonaftaleno-1-sulfónico
94		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
95		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-trifluorometilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
96		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
97		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-[(2-tienilcarbonyl)amino]fenilazo]-1-naftalenosulfónico
98		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
99		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
100		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
101		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
102		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
103		sal de sodio 4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoato de etilo
104		sal de disodio de ácido 4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoico
105		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
106		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
107		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

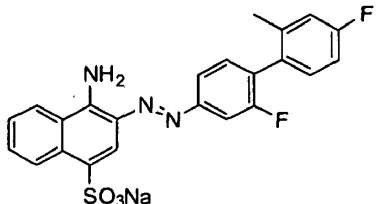
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
108		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
109		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
110		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
111		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
112		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
113		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-dibromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
114		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4,6-tribromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
115		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4,6-triclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
116		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-difluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
117		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-bromo-4-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
118		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-cloro-2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
119		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
120		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-2-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
121		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-metoxi-4-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico
122		sal de sodio de ácido 4-amino-3-p-tolilazonaftaleno-1-sulfónico
123		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-piridin-3-ilfenilazo)-1-naftalenosulfónico ácido

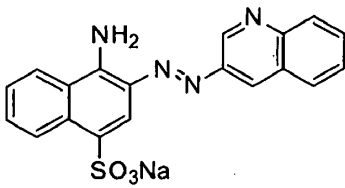
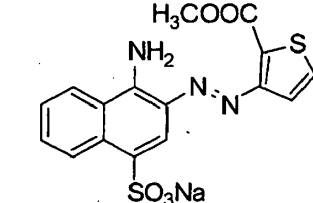
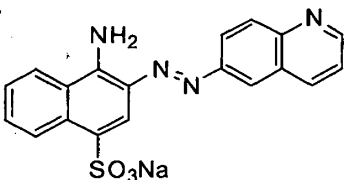
Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
124		sal trisódica de ácido 2-[4-[4-(1-amino-4-sulfonafaleno-2-ilazo)benzoylamino]benzil]malónico
125		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4 'metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
126		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-ilazo-3'-metilbifenil)naftaleno-1-sulfónico
127		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(1-ilfenilazo-4-isoquinolin)naftaleno-1-sulfónico
128		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,6-dibromo-4-piridin-3-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
129		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-fenilcarbamoilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
130		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-benzoylfenilazo)naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
131		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-benzoylfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
132		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
133		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
134		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico
135		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
136		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
137		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
138		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
139		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
140		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
141		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
142		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico
143		sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(2-ciano-2-fenilvinil)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

Núm.	Estructura	Nombre de compuesto
144		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4'-difluoro-2'-metil-difenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

[Tabla 3]

Núm.	Estructura	nombre del compuesto
145		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(quinolin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico
146		sal de sodio de ácido 3-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)tiofeno-2-carboxilato de metilo
147		sal de sodio de ácido 4-amino-3-(quinolin-6-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

5 En una realización particularmente preferida, se proporcionan los compuestos seleccionados entre los compuestos 1 a 92, 148, 149, 105-107, 120, 123-130 y 132-147 enumerados en las Tablas 1 a 3 anteriores o sus óxidos, sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables .

10 Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o un óxido, un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se pueden incluir en una composición farmacéutica junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

También será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o los sales, óxidos, o solvatos farmacéuticamente de cualquiera de ellos, se pueden someter a tautomerización y pueden por lo tanto, existir en diversas formas tautoméricas.

15 Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) así como las sales, óxidos y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar lugar a los compuestos existentes en enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como formas (R) o (S). Como resultado, se contemplan todos estos posibles isómeros, estereoisómeros individuales en sus formas ópticamente puras, sus mezclas, mezclas racémicas (o "racematos"), mezclas de diastereómeros, así como diastereómeros individuales de los compuestos. Los términos configuración "S" y "R", según se utilizan en la presente memoria, son los definidos por la IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976).

25 Enfermedades mediadas VCP

Se ha demostrado que nueve enfermedades neurodegenerativas hereditarias humanas, incluyendo la enfermedad de Huntington (EH), la atrofia muscular espinobulbar, la ataxia espinocerebelosa tipo 1, la ataxia espinocerebelosa

tipo 2, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph, MJD), la ataxia espinocerebelosa tipo 6, la ataxia espinocerebelosa tipo 7, la ataxia espinocerebelosa tipo 12, y la atrofia dentatorubral-palidoluisiana son causadas por repeticiones de nucleótidos CAG expandidas, que codifican los residuos de poliglutamina en las proteínas responsables. Las extensiones de poliglutaminas expandidas, normalmente de más de 40 repeticiones, poseen una capacidad intrínseca para agregarse de manera dependiente de la longitud y concentración de poliglutamina. La capacidad de las poliglutaminas expandidas para inducir la neurodegeneración en los ratones y la muerte celular en células cultivadas parece ser inseparable de su capacidad intrínseca para agregarse. Esta clase de trastornos neurodegenerativos por lo tanto se ha denominado colectivamente "enfermedades poliglutámicas". De acuerdo con ello, se han observado agregados o inclusiones nucleares y/o citoplasmáticas expandidas se han observado en las neuronas de los pacientes que sufren esencialmente todas las enfermedades poliglutámicas. También se ha observado acumulación de proteínas anormales en varios otros trastornos neurodegenerativos humanos (por ejemplo la enfermedad por priones, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades por cuerpos de Lewy, tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia por cuerpos de Lewy) (Trends Genet. 14:396-402, 1998).

Durante la búsqueda de moléculas que interactúan con poliglutaminas expandidas en células de mamífero, se encontró que todas las células cultivadas examinadas contenían una proteína con una masa molecular de aprox. 100 kDa que interactuaba con la proteína MJD etiquetada con GST (glutación-S-transferasa) que contiene una repetición de poliglutamina de 79 residuos (GST-MJD79) mucho más fuertemente que con GST-MJD que contiene una repetición de poliglutamina de 35 residuos (GST-MJD35). Después, esta proteína se purificó a partir tanto de células COS como de células HeLa mediante purificación por afinidad mediada por GST-MJD79. Los análisis de MS y microsecuenciación revelaron que la proteína aislada de ambos tipos de células era VCP, un miembro de la clase de proteínas AAA (ATPasa asociada con varias actividades celulares) (Cell Death Differ. 8: 977-984, 2001). Los ensayos de interacción y precipitación "pull-down" *in vitro* revelaron que VCP ya no era capaz de unirse a las proteínas MJD cuando se suprimían las porciones de repetición de poliglutamina. Los análisis de transferencia Northern de RNA humano mostraron que VCP se expresaba de forma ubicua en todos los tejidos y en todo el cerebro. La expresión de VCP(K524A), un mutante dominante negativo, condujo a la muerte celular con la acumulación de proteínas ubiquitinadas y la formación de vacuolas derivadas de RE (retículo endoplasmático) con estrés de RE (Cell Death Differ. 8: 977-984, 2001). Dado que estos fenotipos han sido comúnmente observados en la neurodegeneración, se ha sugerido la posible participación de VCP en la muerte celular neuronal. Es de destacar que VCP también ha sido identificada como un modificador genético de la neurodegeneración inducida por repeticiones de poliglutamina expandidas en un modelo de *Drosophila* de enfermedades poliglutámicas (Cell Death Differ. 9:264-273, 2002). Estos resultados sugieren fuertemente la implicación de VCP en la patogénesis de al menos las enfermedades poliglutámicas.

En consonancia con los resultados de interacción e inmunoprecipitación *in vitro*, se encontró que la VCP endógena se co-localizaba con agregados de repeticiones de poliglutaminas expandidas. Se encontró que un agregado de repeticiones de poliglutamina de 79 residuos etiquetado con FLAG expresado en exceso formaba agregados tanto en el núcleo como en el citoplasma en las células PC12 diferenciadas neuronalmente (células de feocromocitoma), y se co-localizaba con VCP endógena. El análisis inmunquímico mostró que en las secciones del cerebro de pacientes con EH y MJD, se detectaron fuertes señales de VCP en las inclusiones nucleares. Además, también se observó tinción positiva para VCP de cuerpos de Lewy en pacientes que sufrían enfermedad de Parkinson y en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, lo que indica que la VCP puede reconocer una amplia gama de proteínas anormalmente plegadas. Se observó co-localización de VCP con agregados de proteínas anormales en otros trastornos neurodegenerativos humanos. De hecho, se observó co-localización de VCP en las inclusiones en las neuronas motoras de ratones mutantes para SOD1 (superóxido dismutasa 1), un modelo de ratón de esclerosis lateral amiotrófica, así como en las neuronas de los pacientes que sufren una enfermedad de las neuronas motoras con demencia. La neuritis distrófica en la enfermedad de Alzheimer y los cuerpos de Marinesco en la enfermedad de Parkinson también fueron positivos para VCP. De manera compatible con estas observaciones, se observaron fuertes señales de VCP en los agregomas, acumulaciones de proteínas ubiquitinadas intracelulares inducida por inhibidores de proteasoma, de células cultivadas (Cell Death Differ. 8: 977-984, 2001, Neurosci. Lett. 343: 77-80, 2003, J. Biol. Chem. 279: 51376-51385, 2004).

Dado que VCP pertenece a la clase AAA de ATPasas, que incluye varias proteínas que funciona en el control de proteínas, y que se ha demostrado que la propia VCP funciona en tales procesos, una posibilidad alternativa es que VCP tenga efectos biológicos aún desconocidos en estos agregados. Se generaron agregomas o agregados de repeticiones de poliglutamina expandidas, la VCP etiquetada con GFP (proteína fluorescente verde) fue co-expresada en células cultivadas, y se rastrearon las señales de GFP después de que cesó la formación de agregados. Se produjo VCP-GFP co-localizada con estos agregados de proteínas, incluso cuando se expresaba después de la formación de agregados. Los agregados se redujeron gradualmente con el cultivo continuado de las células, pero VCP permaneció co-localizada hasta que los agregados desaparecieron por completo. Después de esto, las señales de GFP se distribuyeron de forma difusa a través de las células. Estas observaciones sugieren la posibilidad de que VCP sea capaz de reconocer agregados, incluso cuando agregados están preformados, y permanecer asociada con ellos hasta su completa desaparición. El aclaramiento de tales agregados se retrasó en

las células en las que los niveles del VCP se redujeron ligeramente mediante ARNip (ARN interferente pequeño) de VCP, o cuando se expresó en exceso un mutante dominante negativo de VCP (Genes Cells 12: 889-901, 2007), lo que demuestra que VCP está implicada en los procesos de aclaramiento de los agregomas preformados y de los agregados de repeticiones de poliglutamina expandidos.

5 Estos resultados sugieren la posibilidad de que la VCP sea capaz de funcionar como una desplegada frente a los agregados. Se examinó si la VCP tiene efectos de chaperona sobre las proteínas desnaturalizadas, a saber, luciferasa de luciérnaga desnaturalizada por calor. Las células que expresan luciferasa se sometieron a choque térmico a 45°C durante 15 min, y a continuación se incubaron a 37°C durante varias horas mientras que la nueva
10 síntesis de proteínas era inhibida por la adición de cicloheximida. Cada hora, durante un máximo de 4 h después del choque térmico, las células se recogieron y se midió su actividad luciferasa. En este experimento, se comparó la actividad luciferasa a partir de tres tipos de células: células HeLa de control, células HeLa con reducción de la expresión (knockdown) de VCP KD y células HeLa VCP KD con VCP-GFP de tipo salvaje re-introducida. Las células VCP KD fracasaron para reactivar la luciferasa después del choque térmico, en comparación con las células de control. Sin embargo, la re-introducción de VCP-GFP en células VCP KD condujo a una reactivación significativa de la actividad luciferasa, indistinguible de la de las células control (Genes Cells 12: 889-901, 2007). Para examinar si se requiere la actividad ATPasa de VCP, por esta reactivación, VCP(K251A), un mutante deficiente en actividad ATPasa, se introdujo en células de VCP KD. VCP(K251A)-GFP redujo adicionalmente o no logró la reactivación de la actividad de luciferasa (Genes Cells 12: 889-901, 2007). Estos resultados indican claramente que VCP está
20 implicada en el re-plegamiento y la reactivación de la luciferasa desnaturalizada por choque térmico, y que su actividad ATPasa es esencial para esta función.

Los niveles de luciferasa en la fracción agregada (fracción insoluble) se incrementaron notablemente inmediatamente después del choque térmico tanto en las células VCP KD como en las células VCP KD que expresaban VCP-GFP, pero se encontró que se reducían los niveles de luciferasa en las células VCP KD que expresaban VCP-GFP que en las células VCP KD 4h después del choque térmico. En las células VCP KD, la cantidad de luciferasa se mantuvo constante en la fracción de sedimento. En consonancia con esto, los niveles de luciferasa soluble aumentaron en las células VCP KD que expresaban VCP-GFP, pero no en células VCP KD (Genes Cells 12: 889-901, 2007). Estos resultados indican que VCP juega un papel importante en la reactivación de la luciferasa a través de su resolubilización que a partir de los agregados.

Curiosamente, VCP se comportó de una manera totalmente opuesta en la formación de agregoma, en comparación con el aclaramiento del agregoma. En las células tratadas con ARNip de VCP o que expresaban VCP (K524M), otra VCP deficiente en actividad ATPasa, los inhibidores del proteasoma no podían inducir eficazmente la formación de agregoma (FEBS Lett. 580:474-478, 2006). Además, el ARNip de VCP dependiente de la dosis suprimió la formación de agregados por repeticiones de poliglutamina expandidas en células PC12. Según se observó con la formación y el aclaramiento del agregoma, VCP se comportó de una manera totalmente diferente en función de las fases que expresan poliglutamina expandida, es decir, durante o después de la expresión. La VCP fue capaz de mejorar la formación de agregados durante la expresión de repeticiones de poliglutamina expandidas, y a continuación la VCP cambió su función para eliminar los agregados después de que dejara de aparecer la expresión de las repeticiones de poliglutamina expandida. Estos resultados en conjunto sugieren la posibilidad de que la VCP catalice tanto la formación como el aclaramiento de agregados, dependiendo de la concentración de proteínas propensas a agregarse solubles, en lugar de en la concentración de proteínas ya agregadas o insolubles. Es decir, durante la expresión de las repeticiones de poliglutamina expandidas, se espera que la concentración de repeticiones de poliglutamina expandidas propensas a agregarse solubles sea alta, y después de que deje de aparecer la expresión de las repeticiones de poliglutamina expandidas, la concentración disminuya. De hecho, cada condición indujo la formación y el aclaramiento de agregados respectivamente, y tanto la formación como el aclaramiento de agregados resultaron inhibidos por VCP KD (Genes Cells 12: 889-901, 2007).

50 La existencia de inclusiones positivas para VCP se ha observado no sólo en las neuronas de los pacientes que padecen varios trastornos neurodegenerativos, sino también en los músculos de diversas miopatías con vacuolas ribeteadas. Estos hallazgos condujeron al descubrimiento del gen VCP como el gen responsable de la IBMPFD (miopatía de cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget del hueso y demencia frontotemporal: OMIM 605382) (Nat. Genet. 36:377-381, 2004). Hasta la fecha, se han identificado 14 mutaciones sin sentido en la región codificante de VCP. Dado que VCP posee actividades tanto de formación como de aclaramiento de agregados, se espera que la primera actividad sea dominante sobre la última para las mutaciones de VCP implicadas en la IBMPFD. De hecho, las células que expresaban cualquiera de las mutaciones en VCP para IBMPFD mostraron un aumento de la formación tanto de agregoma como de agregados de poliglutamina expandidas en comparación con las células que expresaban VCP de tipo salvaje. Bioquímicamente, todos los mutantes en VCP para IBMPFD analizados mostraron actividades ATPasa elevadas, así como elevadas afinidades de unión para varios cofactores de VCP y para las proteínas ubiquitinadas. Es de destacar que las vacuolas ribeteadas en los músculos contenían péptido β amiloide (A β), α -sinucleína, tau y proteínas ubiquitinadas, que se encuentran todas en inclusiones neuronales en trastornos neurodegenerativos. Estas observaciones apoyan y mejoran adicionalmente las posibles funciones de VCP como un actor común en la patogénesis de trastornos neurodegenerativos humanos, así como en

trastornos musculares humanos. La VCP también puede desempeñar un papel importante en varios trastornos óseos.

Los compuestos de la presente invención pueden regular la actividad ATPasa de VCP. Por lo tanto, en una realización, los compuestos de presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades mediadas por VCP, por ejemplo, IBMPFD, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculares (incluyendo músculo cardíaco) y enfermedades óseas. Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son, especialmente, enfermedades de las neuronas motoras representados por la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Parkinson incluyendo la enfermedad de Parkinson, la demencia representada por la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington, la atrofia multisistémica, incluyendo la degeneración estriatonigral, el síndrome de Shy-Drager y la atrofia olivopontocerebelosa, cualquier tipo de ataxia espinocerebelosa incluyendo la ataxia espinocerebelosa tipo 1, la ataxia espinocerebelosa tipo 2, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph, MJD), la ataxia espinocerebelosa tipo 6, la ataxia espinocerebelosa tipo 7, la ataxia espinocerebelosa tipo 12 y la atrofia dentatorubral-palidoluisiana, o enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, enfermedades musculares o del miocardio, tales como la miopatía, y enfermedades de los huesos tales como la osteoporosis o la enfermedad de Paget.

También se sabe que la VCP está implicada en la degradación de proteínas por el sistema de ubiquitina-proteasoma. La VCP no reconoce tipos limitados de proteínas como sus sustratos, pero se caracteriza por su función de regulación de la eficiencia del sistema de degradación de proteínas. Puesto que se ha conocido que el sistema involucra proteínas que son importantes para la aparición de enfermedades, los compuestos de la presente invención pueden tratar las enfermedades que implican el sistema de ubiquitina-proteasoma.

Se ha sabido que, entre las proteínas que son degradadas por el sistema de ubiquitina-proteasoma I κ B forma un heterodímero con NF κ B, la degradación de I κ B desempeña un papel importante en la transducción de la señal intracelular de muchas citoquinas inflamatorias o estimulación física para la célula y la degradación de I κ B implica VCP (J. Biol. Chem. 273:3562-3567, 1998). La estimulación incluye, pero no se limita a, TNF- α , IL-1, virus, LPS, luz ultravioleta, radiación, estimulador de linfocitos, y oxígeno reactivo. Los compuestos de la presente invención también pueden influir en la producción de factores biológicos que son regulados por NF κ B. Los factores incluyen, pero no se limitan a, TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, RANTES, Eotaxina, VCAM, ICAM, factor estimulador de colonias, COX2 y similares.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tratar las enfermedades que implican NF κ B-I κ B, especialmente diversas enfermedades inflamatorias o reacciones alérgicas. Las enfermedades incluyen enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, la dermatitis atópica, la nefritis, y la pancreatitis. Las enfermedades inflamatorias incluyen, adicionalmente, diversas enfermedades que implican reacción inflamatoria como causa secundaria, por ejemplo, ictus, infarto cerebral, enfermedades isquémicas tales como infarto de miocardio, o enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y similares.

Además, se ha sabido que VCP juega un papel fundamental en la síntesis o degradación de las proteínas en el retículo endoplásmico. Por lo tanto, la expresión de muchas proteínas de membrana y proteínas secretadas puede estar influida por los compuestos de la presente invención. Es bien sabido que la degradación de la proteína por VCP en retículo endoplásmico se lleva a cabo en asociación con la degradación de proteínas por el sistema de ubiquitina-proteasoma, pero el papel de VCP no se limita a aquellos asociados con el sistema de la ubiquitina-proteasoma.

Entre las proteínas de la membrana, se sabe que la degradación de CFTR que es una proteína patógena de la fibrosis quística está especialmente influenciada por VCP (J. Biol. Chem. 277:47358-47365, 2002). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tratar las enfermedades que son causadas por anomalías en la cantidad, distribución o morfología de la proteína de membrana, especialmente la fibrosis quística.

Entre las proteínas de membrana, la proteína MHC de clase I es una proteína de membrana que desempeña un papel fundamental en el reconocimiento de lo propio o el reconocimiento de lo no propio de las células, y desempeña un papel importante en las enfermedades del sistema inmunitario o en las infecciones virales. Se ha conocido que la VCP controla la degradación de la proteína (Nature 429: 841-847, 2004). Por lo tanto, las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención incluyen las enfermedades que implican proteínas del MHC de clase I, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, infecciones virales (incluyendo VIH, hepatitis B y hepatitis C) y tumores benignos o malignos (incluyendo leucemia y linfoma).

Los experimentos que utilizan células de diversos organismos han revelado que la VCP es una proteína esencial en el curso de ciclo celular tal como en la regeneración de aparato de Golgi o la extensión de la membrana nuclear (Cell 82: 905-914, 1995, Nature 450: 1258-1262, 2007). Además, se sabe que la reducción de la expresión de VCP por medio de ARNi causa detención del ciclo celular o muerte celular (J. Cell. Sci. 117:281-292, 2004). Estos hechos

indican la asociación entre VCP y la oncogénesis o la proliferación y metástasis del cáncer. En efecto, la expresión en exceso de VCP se observa en ciertos tipos de cáncer en seres humanos (Ann. Oncol. 15:1432-1438, 2004). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden inhibir la aparición, la proliferación y la metástasis de las células tumorales mediante la regulación de VCP en células tumorales tales como el cáncer, o pueden tratar diversas enfermedades tumorales causando la muerte celular en asociación con la inhibición del proceso de proliferación. Los cánceres de los cuales es muy recomendable la asociación con VCP y que se pueden tratar mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, y en vista del órgano derivado, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, leucemia y linfoma.

Algunas proteínas de membrana se sintetizan de modo que están presentes en la membrana celular temporalmente o permanentemente, a pesar de que sus actividades esenciales no necesitan localización en la membrana. Entre ellas se sabe que la cantidad de la HMG-CoA reductasa está regulada por Ufd1-Npl4-VCP y el sistema de degradación de proteínas en el retículo endoplásmico que implica Insig-1 (J. Biol. Chem. 279:38184- 38193, 2004). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades que implican la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, la dislipidemia, tal como la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia.

Entre las proteínas de la membrana, el receptor de IP3 está presente en el retículo endoplasmático y es utilizado por el inositol 3-fosfato producido en varios sistemas de transducción de señales intracelulares para transducir su efecto como aumento en el calcio intracelular. Se sabe que la cantidad, la localización o la morfología de los receptores IP3 está regulada por VCP (Biochim. Biophys. Acta. 1793:1710-1718, 2009). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tratar diversas enfermedades que implican anomalías en el sistema de transducción de señales intracelulares incluyendo inositol 3-fosfato mediante la regulación del sistema de transducción de señales. Los sistemas de transducción de señales que provocan la activación de inositol 3-fosfato incluyen, pero no se limitan a, receptores muscarínicos de acetilcolina, receptores alfa-adrenérgicos, receptores de histamina, receptores de serotonina, receptores de glutamato metabotrópicos, receptores de la sustancia P, receptores de endotelina y similares. Por lo tanto, las enfermedades que pueden ser tratadas por los compuestos de la presente invención también incluyen hipertensión, hiperplasia prostática benigna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable, enfermedad alérgica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, depresión, ansiedad, esquizofrenia, migraña, dolor, vómitos y similares.

El tratamiento de una enfermedad mediada por VCP, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente, comprende administrar a un sujeto humano o animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III).

El tratamiento puede incluir al menos un agente adicional.

Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) se puede utilizar para regular la actividad ATPasa de VCP mediante contacto una célula con los compuestos *in vivo* o *ex vivo*.

En una realización, "enfermedad neurodegenerativa" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a las enfermedades de las neuronas motoras representadas por la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome de Parkinson incluyendo la enfermedad de Parkinson, la demencia representada por la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington, la atrofia multisistémica, incluyendo la degeneración estriatonigral, el síndrome de Shy-Drager y la atrofia olivopontocerebelosa, cualquier tipo de ataxia espinocerebelosa incluyendo la ataxia espinocerebelosa tipo 1, la ataxia espinocerebelosa tipo 2, la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph, MJD), la ataxia espinocerebelosa tipo 6, la ataxia espinocerebelosa tipo 7; la ataxia espinocerebelosa tipo 12 y la atrofia dentatorubral-palidoluisiana, o la esclerosis múltiple.

En una realización, "enfermedad muscular" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a miopatía, incluyendo miopatía cardíaca.

En una realización, "enfermedad ósea", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a la enfermedad de Paget o a la osteoporosis.

En un aspecto, el efecto de los reguladores del VCP para la regulación de la actividad de ATPasa se determina, por ejemplo, por medio del siguiente análisis ilustrativo. Se añade ADNc de VCP de ratón (la secuencia de aminoácidos es completamente idéntica entre ratones, ratas y seres humanos) con una secuencia de ADN correspondiente a una etiqueta de histidina en el extremo amino-terminal, se subclona en un vector de baculovirus pVL1392 (BD Bioscience), y se expresa en células Sf-9 de insecto de. La proteína se purifica con una columna de níquel. Después de la purificación la concentración de la proteína se ajusta a 0,25-0,5 µg/ml y la proteína se almacena en una solución que contiene TrisCl 50 mM de pH 8,0, EDTA 5 mM, glicerol al 10%, y DTT 15 mM a 4°C. Se mezclan 500 ng del VCP purificada con [γ-³²P]ATP 100 µM (18,5 GBq/mmol) y la sustancia de ensayo en 20 µL de tampón de ATPasa (HEPES 20 mM (pH 7,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT15 mM), y se incuba a 37°C durante 10 minutos. La

- reacción enzimática se detiene con la adición de 200 μL de una solución enfriada con hielo que contiene TCA al 7% y K_2HPO_4 1 mM. Se añaden 50 μL de una solución que contiene molibdato de amonio al 3,75% y tungstato de silícico 0,02 M/ H_2SO_4 3 N, seguido por 300 μL de ácido n-butílicético, y a continuación el fosfato liberado se extrae en la capa orgánica. El tubo de reacción se centrifuga durante 5 minutos a 20.000 g para separar la capa acuosa y la capa orgánica, se recogen 200 μL de la capa orgánica, y la radiación beta irradiada a partir del fosfato liberado se cuantifica con un contador de centelleo líquido. Mediante la medición de la actividad ATPasa en presencia de la sustancia de ensayo a diversas concentraciones, se mide la actividad inhibitoria de ATPasa de la sustancia de ensayo.
- 10 Los compuestos de la presente invención regulan, típicamente aumentan o inhiben, especialmente inhiben, la actividad ATPasa de VCP. Cuando se miden de acuerdo con el análisis anterior, los compuestos de la presente invención tienen preferiblemente un valor de CI_{50} inferior a 10 μM , preferiblemente inferior a 5 μM , más preferiblemente inferior a 1 μM , y lo más preferiblemente inferior a 0,5 μM .
- 15 Los agentes adicionales que se pueden utilizar combinados con los compuestos de la presente invención pueden ser agentes que se pueden utilizar para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente y han sido aprobados por las autoridades. Por ejemplo, los ejemplos de los otros agentes para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, enfermedades musculares o enfermedades óseas incluyen, pero no se limitan a, L-dopa, agentes anticolinérgicos (por ejemplo, uno disponible comercialmente con el nombre comercial Artane o Parkin), hidrocloreuro de amantadina (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Symmetrel), alcaloide del ergot o no derivados del ergot, por ejemplo, mesilato de bromocriptina (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Parlodel), cabergolina (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Cabaser), hidrocloreuro de talipexol (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Domin) y mesilato de pergolida (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Permax), hidrocloreuro de selegilina (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como comprimido de FP), L-DOPS (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como DOPS), otros agentes antidepresivos o agentes psicotrópicos, donepezilo o sales de los mismos tal como hidrocloreuro (por ejemplo, uno disponible comercialmente tal como Aricept).
- 20 Los compuestos de las realizaciones y los agentes adicionales se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis más bajas. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de las realizaciones pueden variarse con el fin de obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contiene ambos agentes. Cuando se administra como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas, que se proporcionan al mismo tiempo o en momentos diferentes, o los agentes terapéuticos, pueden proporcionarse como una composición única.
- 25
- 30
- 35

Métodos sintéticos

- 40 Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar a partir de sustancias de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que, cuando se proporcionan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, razones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de procedimiento a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes concretos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización rutinarios.
- 45

- Además, como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales concretos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores son descritos por T. W. Greene y G. M. Wuts, en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y referencias citadas en la misma.
- 50

- Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de las realizaciones, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) se pueden preparar utilizando, por ejemplo, sustancias de partida ópticamente activas o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica.
- 55
- 60 Alternativamente, se pueden separar mezclas racémicas de tales compuestos utilizando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Las sustancias de partida para las siguientes reacciones son compuestos conocidos en general o pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos o modificaciones evidentes de los mismos. Por ejemplo, muchas

de las sustancias de partida están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bacem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otras pueden prepararse por medio de procedimientos descritos en textos de referencia convencionales, tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), o modificaciones obvias de las mismos, por ejemplo, la descripción de los Ejemplos de la presente memoria.

Las diversas sustancias de partida, intermedios y compuestos de las realizaciones pueden ser aislados y purificados en su caso utilizando técnicas convencionales tales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. La caracterización de estos compuestos puede realizarse utilizando métodos convencionales, tal como mediante el punto de fusión, el espectro de masas, la resonancia magnética nuclear, y otros diversos análisis espectroscópicos.

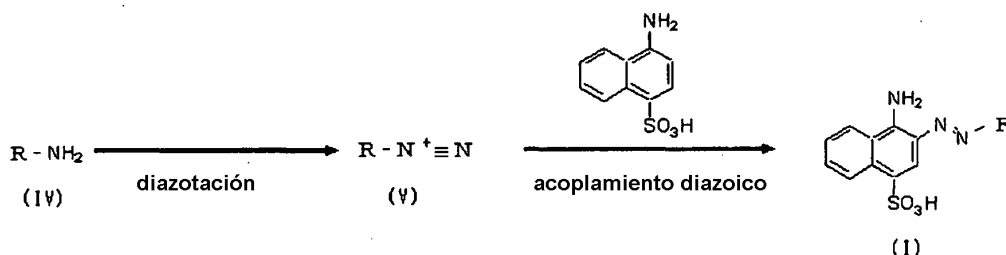
Los compuestos de las realizaciones se pueden preparar generalmente utilizando un diversos métodos familiares para un experto en la técnica, y pueden prepararse generalmente de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1, que se describe en detalle en los Ejemplos a continuación.

Esquemas generales:

El Esquema 1 ilustra un método general para la preparación de intermedios y compuestos de la invención. Estos compuestos se preparan a partir de sustancias que son conocidas en la técnica o están disponibles comercialmente, o sustancias que se pueden preparar fácilmente a partir de tales sustancias de partida por los expertos en la técnica.

25

Esquema 1



en donde R en las fórmulas (IV), (V) y (I) se define como antes en la fórmula (I). Los detalles y las condiciones de la reacción de diazotación de la amina primaria y el acoplamiento diazoico del compuesto diazotado son bien conocidos para los expertos en la técnica, y éstos pueden seleccionar convenientemente una condición de reacción adecuada entre tales condiciones de reacción bien conocidas.

En el esquema 1, típicamente el compuesto de fórmula (IV) se suspende en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, ácido acético o tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, y se hace reaccionar con ácido nitroso o una sal o éster del mismo, por ejemplo, nitrilos tales como nitrito de potasio, nitrito de calcio, nitrito de plata, nitrito de sodio o nitrito de bario, o ésteres de nitritos tales como nitrito de etilo, nitrito de isopentilo (también llamado nitrito de isoamilo), nitrito de isobutilo, nitrito de isopropilo o nitrito de isopentilo enfriando, por ejemplo, por debajo de 10°C, preferiblemente por debajo de 5°C para lograr la diazotación, lo que da como resultado el compuesto de fórmula (V).

En el esquema 1, el ácido 4-amino-naftaleno-1-sulfónico típicamente se puede suspender en un disolvente adecuado, por ejemplo agua, y después someter a diazo-acoplamiento con el compuesto de fórmula (V) obtenido anteriormente en condiciones alcalinas (por ejemplo, mediante adición de hidróxido de sodio acuoso), por ejemplo, a pH de 7 a 11, preferiblemente a pH de 8 a 10, enfriando, por ejemplo, de 0 a 15°C, preferiblemente de 0 a 10°C para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados anteriormente y de aquí en adelante, mientras que se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas más arriba o a continuación.

En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente y de aquí en adelante, los grupos protectores se pueden utilizar cuando sea apropiado o se desee, incluso si esto no se menciona específicamente, para proteger grupos funcionales que no están destinados a tomar parte en una reacción dada, y se pueden introducir y/o eliminar en las etapas apropiadas o deseadas. Por lo tanto, las reacciones que comprenden el uso de grupos protectores se incluyen según sea posible también en casos en los que se describen reacciones sin mención específica de la

protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

Dentro del alcance de esta descripción solamente un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de fórmula I se designa como "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores, y las reacciones apropiadas para su introducción y eliminación se describen por ejemplo en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, "Peptides", Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, "Methoden der organischen Chemie "(Métodos de Química Orgánica), Houben Weilo, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H. D. Jakubke y H. Jesckeit, "Aminosaeuren, Peptide, Protein" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beac, y Basilea 1982 y Jocen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivative" (Química de Carbohidratos: Monosacárido y Derivado), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo mediante solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (p. ej., mediante escisión enzimática).

Todas las etapas del procedimiento mencionado anteriormente pueden llevarse a cabo bajo condiciones de reacción que son conocidas per se, preferiblemente las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que son inertes para los reactivos utilizados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo intercambiadores iónicos, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo, en forma H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80 a -60°C, a temperatura ambiente, de -20 a 40°C o a temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

Los disolventes entre los que se pueden seleccionar aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción concreta incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanosatos de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo piridina o N-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos, tales como anhídridos de ácidos alcanosicos inferiores, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, o mezclas de estos, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también se pueden utilizar en la elaboración, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

Están previstas aquellas formas del procedimiento en las que se utiliza un compuesto obtenible como intermedio en cualquier fase del procedimiento como sustancia de partida y las etapas de procedimiento restantes se llevan a cabo, o en las que se forma un material de partida bajo las condiciones de reacción o se utiliza en forma de un derivado, por ejemplo en forma protegida o en forma de una sal, o se produce un compuesto obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención bajo las condiciones del procedimiento y se procesa adicionalmente in situ. Se utilizan preferiblemente sustancias de partida que dan como resultado compuestos de fórmula I descritos como preferidos. Se da especial preferencia a las condiciones de reacción que son idénticas o análogas a las mencionadas en los Ejemplos.

En un ejemplo, un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) comprende:

(1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



en la que R se define como antes,
con ácido nitroso o una sal o éster del mismo enfriando para proporcionar el compuesto de fórmula (V)



en la que R se define como antes,

(2) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula (V) con ácido 4-amino-naftaleno-1-sulfónico en condiciones alcalinas para proporcionar el compuesto de fórmula (I), (II) o (III),

(3) aislar el compuesto resultante de fórmula (I), (II) o (III) a partir de la mezcla de reacción,

y, opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en otro compuesto de fórmula (I), (II) o (III), convertir la sal resultante del compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en un compuesto libre u otra sal, convertir el compuesto libre resultante de fórmula (I), (II) o (III) en una sal y/o éster del mismo, y/o separar la mezcla isomérica resultante del compuesto de fórmula (I), (II) o (III) en los respectivos isómeros.

5 Administración y composiciones de farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender al menos un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración a un sujeto humano o animal, ya sea solo o
10 junto con otros agentes.

Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) son eficaces en el tratamiento de enfermedades mediadas por VCP.

En general, los compuestos de las realizaciones se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por
15 medio de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la ruta y la forma de administración, y otros factores. El fármaco se puede administrar más de una vez al día, preferiblemente una vez o dos veces al día. Todos estos factores están dentro del conocimiento práctico del
20 médico que atienda.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo de administración concreto. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier sujeto concreto dependerá de una variedad de
25 factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta que experimenta terapia. La cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada puede determinarse fácilmente por medio de experimentación rutinaria y se encuentra dentro del conocimiento práctico y el criterio del médico clínico normal.

Una dosis terapéuticamente eficaz puede ser generalmente una dosis diaria total administrada a un anfitrión en dosis únicas o divididas que puede estar en cantidades, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día y de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día. Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o submúltiplos de
35 las mismas para constituir la dosis diaria.

La elección de la formulación depende de varios factores tales como el modo de administración del fármaco y la biodisponibilidad de la sustancia fármaco. El fármaco se puede administrar en forma de composiciones farmacéuticas por cualquiera de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o mediante supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Una forma de administración es la oral, utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada. Otra forma para la administración es la inhalación tal como para suministrar un agente terapéutico directamente al tracto respiratorio (véase la Patente de Estados Unidos Núm. 5.607.915).
45

Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de procesamiento y modificadores y mejoradores del suministro de fármacos, tales como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil
50 celulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio de iones, y similares, así como combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden ser seleccionados a partir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, p. ej., aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. En algunas realizaciones los portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa, y glicoles. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).
55

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de metales ácidos o alcalinotérreos no tóxicas de los compuestos de fórmulas (I), (II), o (III). Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmulas (I), (II), o (III), o haciendo reaccionar por separado las funciones alcalinas o ácidas con un ácido o base orgánicos o inorgánicos adecuados, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato,
60

ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Asimismo, los grupos alcalinos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como cloruros de bencilo y fenetilo, y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición de álcali se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de fórmula (I), (II), o (III), o por separado mediante reacción de radicales ácido carboxílico con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de álcalis incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres, que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto parental o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivadas de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóicos, alquenoicos, cicloalcanóicos y alcanodioicos, en los que cada radical alquilo o alquenoilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de los ésteres concretos incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

(Suprimido)

Resultará evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) o las sales u óxidos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos pueden ser procesados in vivo a través del metabolismo en un cuerpo humano o animal o célula para producir metabolitos. El término "metabolito" como se utiliza aquí se refiere a la fórmula de cualquier derivado producido en un sujeto después de la administración de un compuesto parental. Los derivados pueden ser producidos a partir del compuesto original por medio de diversas transformaciones bioquímicas en el sujeto tales como, por ejemplo, oxidación, reducción, hidrólisis, o conjugación e incluyen, por ejemplo, óxidos y derivados desmetilados. Los metabolitos de un compuesto de realizaciones se pueden identificar utilizando mecanismos rutinarias conocidas en la técnica. Véase, p. ej., Bertolini, G. et al., J. Med. Chem. 40: 2011-2016 (1997); Shan, D. et al., J. Pharm. Sci. 86(7): 765-767; Bagshawe K., Drug Dev. Res. 34: 220-230 (1995); Bodor, N., Advances in Drug Res. 13: 224-331 (1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); y Larsen, I. K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., Eds., Harwood Academic Publishers, 1991). Debe entenderse que los compuestos químicos individuales que son metabolitos de los compuestos de fórmulas (I), (II) o (III), o las sales u óxidos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos, están incluidos dentro de las realizaciones proporcionadas en la presente memoria.

Los compuestos de las realizaciones preferidas se pueden administrar por vía oral, parenteral, sublingual, por aerosolización o pulverización para inhalación, rectalmente, o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales según se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral tal como se utiliza en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intratecal, intramuscular, intraesternal, o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes o agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer, y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado suave incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la

preparación de inyectables.

Los supositorios para administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los comprimidos, y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, ciclodextrinas, y agentes edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Los compuestos de las realizaciones también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono- o multi-laminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede utilizar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener estabilizadores, conservantes, excipientes, y similares. Los ejemplos de lípidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. W., pág. 33 y siguientes. (1976).

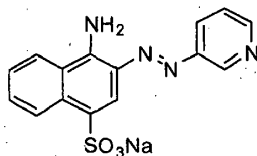
Se pueden utilizar gases comprimidos para dispersar un compuesto de las realizaciones en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc. Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martín (Mack Publishing Company, 18ª ed., 1990).

Para el suministro a través de inhalación, el compuesto puede ser formulado en forma de una solución líquida, suspensiones, propelentes de aerosol o polvo seco y cargado en un dispensador adecuado para su administración. Existen varios tipos de dispositivos farmacéuticos de inhalación, nebulizadores, inhaladores, inhaladores de dosis medida (IDM) e inhaladores de polvo seco (IPS). Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire de alta velocidad que hace que los agentes terapéuticos (que se formulan en forma líquida) se pulverizen en forma de una niebla que se transporta al tracto respiratorio del sujeto. Los IDM normalmente son formulaciones envasadas con un gas comprimido. Tras el accionamiento, el dispositivo descarga una cantidad medida de agente terapéutico mediante gas comprimido, proporcionando así un método fiable de administración de una cantidad fija de agente. Los IPS dispensan agentes terapéuticos en forma de un polvo de flujo libre que se puede dispersar en la corriente de aire inspiratorio del sujeto durante la respiración mediante el dispositivo. Con el fin de lograr un polvo de flujo libre, el agente terapéutico se formula con un excipiente tal como lactosa. Una cantidad medida del agente terapéutico es almacenada en una forma de cápsula y se dispensa por medio de cada accionamiento.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero no limitan el alcance de la misma.

Ejemplos

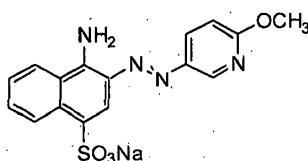
Ejemplo 1: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



Se suspendió en agua (10 ml) 3-aminopiridina (1,50 g, 16 mmoles), se añadió gota a gota ácido clorhídrico al 35% (4,15 g, 40 mmoles). La suspensión se enfrió por debajo de 5°C, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (1,15 g, 17 mmoles), y se hizo reaccionar por debajo de 5 °C durante aproximadamente 5 minutos. Después de la finalización de la reacción, el nitrito de sodio en exceso se descompuso con ácido amidosulfúrico para

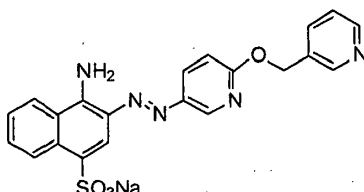
obtener una solución diazoica. El ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (3,38 g, 15 mmoles) se suspendió en agua (25 ml), y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 10%, y enfriando con hielo añadido con la solución diazoica, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH de 7 a 10. Después de la reacción a pH 7 a 10 por debajo 10°C durante 1 hora, la temperatura se subió a 40-50°C con agua caliente, y se llevó a cabo la precipitación por adición de sal añadiendo cloruro de sodio. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se filtraron con succión. Después de la purificación mediante cromatografía en columna, los productos se purificaron mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título (3,10 g, 59,0%). RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm] =9,14 (1H, d, J=2,1), 8,75(1H, dd, J=8,4Hz, 1,2Hz), 8,59(1H, dd, J=4,5Hz, 1,5Hz), 8,45(1H, d, J=7,8Hz), 8,36(1H, ddd, J=8,2Hz, 2,1Hz, 1,5Hz), 8,29(1H, s), 7,77(2H, s), 7,77-7,46(3H, m) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,2, 147,0, 132,4, 132,2, 128,9, 128,8, 128,4, 128,3, 126,3, 126,1, 125,2, 124,2, 124,1, 122,7, 117,6

Ejemplo 2: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, a excepción de la sustitución de 3-aminopiridina por 3-amino-6-metoxipiridina. RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=2,7Hz), 8,74(1H, d, J=8,1Hz), 8,43(1H, d, J=9,0Hz), 8,42(1H, d, J=8,7Hz), 8,28(1H, s), 7,44-7,58(4H, m), 6,94(1H, d, J=8,7Hz), 3,95(3H, s) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=164,0, 146,1, 145,3, 144,4, 132,3, 131,7, 129,4, 128,8, 128,2, 127,9, 124,8, 124,1, 123,6, 116,1, 111,3, 53,7

Ejemplo 3: Síntesis de sal de sodio de ácido 3-(2-piridinometoxi-5-piridinazo)-4-amino-1-naftalenosulfónico



(i) 5-Nitro-2-piridinometoxipiridina

A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (0,72 g, 18 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml), se le añadió gota a gota 3-piridinametanol (1,03 g, 9 mmoles) enfriando con hielo. Después de reaccionar durante 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (1,5 g, 9 mmoles) en tetrahidrofurano enfriando con hielo. Enfriando con hielo, la reacción se llevó a cabo durante 30 minutos y se sofocó con metanol (5 ml), y a continuación la mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 ml). Los cristales precipitados se filtraron con succión para proporcionar el compuesto del título (2,16 g, 103,8%).

(ii) 5-Amino-2-piridinometoxipiridina

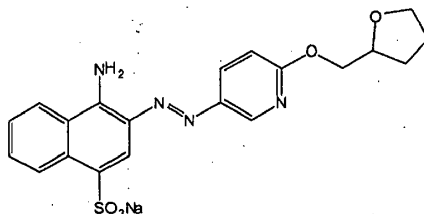
Se añadió polvo de hierro (malla 100, 0,56 g, 10 mmoles) a etanol:agua = 2:1 (15 ml), y la temperatura se subió a 70°C. Se añadió cloruro de amonio (0,04 g, 0,7 mmoles), seguido de 5-nitro-2-piridinometoxipiridina (1,00 g, 4 mmoles) sintetizada en el apartado (i). La temperatura se subió a 80°C, y la reacción se llevó a cabo durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, y el etanol se separó mediante destilación. El producto concentrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 75,8%).

(iii) Sal de sodio de ácido 3-(2-piridinmetoxi-5-piridinazo)-4-amino-1-naftalenosulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, a excepción de la sustitución de 3-aminopiridina por 5-amino-2-piridinmetoxipiridina sintetizada en el apartado (ii). RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,81(1H, d, J=2,1Hz), 8,73(1H, m), 8,72(1H, s), 8,55(1H, dd, J=4,8Hz, 1,8Hz), 8,49(1H,

dd, J=9,0Hz, 2,1Hz), 8,41(1H, d, J=8,1Hz), 8,28(1H, d, J=3,1Hz)7,94-7,90(1H, m), 7,60-7,41(5H, m), 7,03(1H, d, J=9,0Hz)
 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=163,2, 149,4, 149,2, 146,4, 145,2, 144,8, 136,2, 132,7, 132,2, 131,8, 129,9, 128,8, 128,3, 128,1, 125,0, 124,2, 123,8, 123,7, 116,0, 111,7, 65,4

5 Ejemplo 4: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridin-3-ilazo]-1-naftalenosulfónico

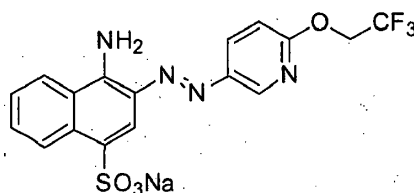


10 (i) 5-Nitro-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridina
 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (i), a excepción de la sustitución de 3-piridinametanol por alcohol tetrahidrofurfurílico.

15 (ii) 6-(Tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)piridin-3-ilamina
 20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (ii), a excepción de la sustitución de 5-nitro-2-piridinmetoxipiridina por 5-nitro-2-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridina sintetizada en el apartado (i).

25 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridin-3-ilazo]-1-naftalenosulfónico
 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, a excepción de la sustitución de 3-aminopiridina por 6-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridin-3-ilamina sintetizada en el apartado (ii).
 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=8,76(1H, d, J=9,0, 2,7Hz), 8,72(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,46(1H, dd, J=9,0, 2,7Hz), 8,26(1H, s), 7,56(1H, dd, J=7,0, 0,9Hz), 7,50-7,47(3H, m)
 30 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=163,6, 146,2, 145,4, 144,5, 132,3, 131,7, 129,5, 128,8, 128,2, 128,0, 124,8, 124,2, 123,7, 115,9, 111,5, 76,2, 68,3, 67,4, 27,7, 25,2

Ejemplo 5: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



35 (i) 5-Nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina
 40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (i), a excepción de la sustitución de 3-piridinametanol por 2,2,2-trifluoroetanol

45 (ii) 6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-ilamina
 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (ii), a excepción de la sustitución de 5-nitro-2-piridinmetoxipiridina por 5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina.

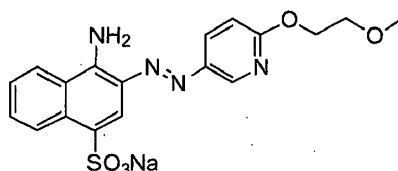
50 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, a excepción de la sustitución de 3-aminopiridina por 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilamina sintetizada en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,81(1H, d, J=2,1Hz), 8,73(1H, m), 8,72(1H, s), 8,55(1H, dd, J=4,8Hz, 1,8Hz), 8,49(1H, dd, J=9,0Hz, 2,1Hz), 8,41(1H, d, J=8,1Hz), 8,28(1H, d, J=3,1Hz), 7,94-7,90(1H, m), 7,6,0-7,41(5H, m), 7,03(1H, d, J=9,0Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=161,3, 146,7, 145,4, 144,6, 132,4, 131,9, 130,5, 128,8, 128,3, 128,1, 124,9, 124,2, 123,7, 115,8, 111,4, 62,0

Ejemplo 6: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Metoxietoxi)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (i), a excepción de la sustitución de 3-piridinametanol por 2-metoxietanol.

(ii) 6-(2-Metoxietoxi)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 3 (ii), a excepción de la sustitución de 5-nitro-2-piridinmetoxipiridina por 2-(2-metoxietoxi)-5-nitropiridina sintetizada en el apartado (i).

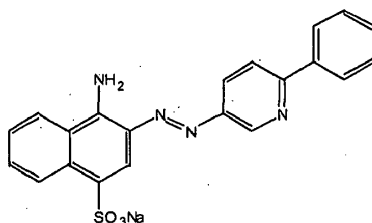
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 1, a excepción de la sustitución de 3-aminopiridina por 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilamina sintetizada en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,81(1H, d, J=2,1Hz), 8,73(1H, m), 8,72(1H, s), 8,55(1H, dd, J=4,8Hz, 1,8Hz), 8,49(1H, dd, J=9,0Hz, 2,1Hz), 8,41(1H, d, J=8,1Hz), 8,28(1H, d, J=3,1Hz), 7,94-7,90(1H, m), 7,60-7,41 (5H, m), 7,03(1H, d, J=9,0Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=163,6, 146,4, 145,5, 144,5, 132,3, 131,8, 129,6, 128,8, 128,7, 128,2, 124,9, 124,2, 123,7, 115,9, 111,6, 70,2, 65,3, 58,2

Ejemplo 7: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Fenil-5-nitropiridina

Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (3,0 g, 18,9 mmoles), ácido fenilborónico (2,5 g, 20,8 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2 g, 0,2 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (30 ml), a continuación se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (40 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó mediante adición de agua. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 96,8%).

(ii) 2-Fenil-5-aminopiridina

Se mezclaron etanol (20 ml) y agua (5 ml), se les añadió polvo de hierro, y se calentaron a 70-80°C. Se añadió cloruro de amonio (0,1 g, 2,1 mmoles), seguido de 2-fenil-5-nitropiridina (2,0 g, 10,0 mmoles) obtenida en el apartado (i). La reacción se llevó a cabo a 70-80°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, el polvo de hierro se filtró mientras estaba caliente a través de Celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico, se cristalizó y se filtró con adición de agua para proporcionar el compuesto del título (1,4 g, 81,9%).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

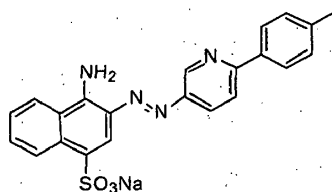
La 2-fenil-5-aminopiridina (1,0 g, 5,9 mmoles) obtenida en el apartado (ii) se suspendió en agua, y se añadió ácido clorhídrico al 35% (2 ml) para formar el hidrocloreto. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (0,4 g, 6,2 mmoles) a 0-5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 5 minutos. Se añadió amiduro de ácido sulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, lo que dio como resultado una solución diazoica.

Se suspendió en agua ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (1,3 g, 5,6 mmoles), y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C, la solución diazoica obtenida se añadió gota a gota a 5-10°C, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH a 7 - 9. Una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se subió a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de sodio, y los cristales precipitados se filtraron con succión. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 48,3%).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,21(1H, d, J=2,7), 8,75(1H, dd, J=8,6, 0,9), 8,55(1H, dd, J=8,7, 2,7), 8,46(1H, d, J=7,8), 8,31(1H, s), 8,20(2H, d, J=8,0), 8,12(1H, d, J=8,7), 7,79(2H, bs), 7,63-7,46(5H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=155,9, 147,4, 147,2, 146,3, 138,1, 132,5, 132,1, 129,4, 129,3, 128,9, 128,5, 128,4, 127,6, 126,7, 125,1, 124,2, 124,0, 120,7, 116,3

Ejemplo 8: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-p-tolilpiridina

Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g, 0,3 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (50 ml), a continuación se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se vertieron ácido 4-metilfenilborónico (4,29 g, 31,5 mmoles) y carbonato de sodio acuoso 2M (31,5 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con adición de acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (80,0% 5,4 g, rendimiento).

(ii) 6-p-Tolilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-p-tolilpiridina obtenida en el apartado (i).

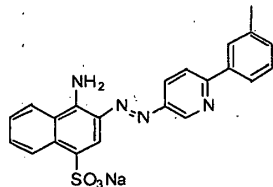
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-p-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,20(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, d, J=8,4Hz), 8,45(1H, d, J=8,7Hz), 8,44(1H, d, J=8,7Hz), 8,29(1H, s), 8,10(2H, d, J=7,5Hz), 8,07(1H, d, J=7,8Hz), 7,74(2H, bs), 7,59(1H, dd, J=7,5, 7,2Hz), 7,47(1H, dd, J=7,2Hz), 7,33(2H, d, J=8,1Hz), 2,38(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=155,9, 147,2, 146,9, 146,3, 139,0, 135,4, 132,6, 132,1, 129,5, 129,3, 128,4, 127,5, 126,6, 125,0, 124,2, 123,8, 120,2, 116,4, 20,9

Ejemplo 9: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-m-tolilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico.

(ii) 6-m-Tolilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-m-tolilpiridina obtenida en el apartado (i).

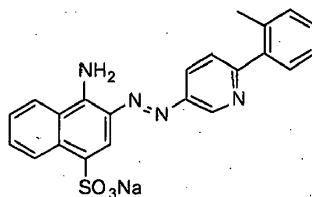
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-m-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,22(1H, dd, J=2,4, 0,6), 8,76(1H, dd, J=8,4, 1,2), 8,46(1H, J=8,7), 8,45(1H, J=8,7), 8,31(1H, s), 8,09(1H, d, J=8,7), 8,03(1H, s), 7,97(1H, d, J=7,8), 7,77(2H, bs), 7,56(1H, m), 7,49(1H, m), 7,40(1H, dd, J=7,8, 7,5), 7,27(1H, d, J=7,5), 2,42(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=156,0, 147,3, 146,9, 146,2, 138,0, 132,6, 132,5, 132,1, 130,0, 129,3, 128,7, 128,4, 1,28,3, 127,4, 127,3, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,5, 21,1

Ejemplo 10: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-o-tolilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-metilfenilborónico.

(ii) 6-o-Tolilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-o-tolilpiridina obtenida en el apartado (i).

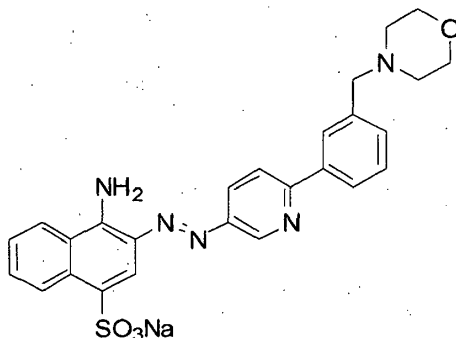
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-o-tolilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,76(1H, d, J=8,1Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,45(1H, dd, J=8,1,

2,1Hz), 8,32(1H, s), 7,78(2H, bs), 7,66(1H, d, J=8,1), 7,60(1H, dd, J=7,8, 7,2), 7,52-7,48(2H, m), 7,33-7,30(3H, m), 2,41(3H, s)
 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=159,2, 147,0, 146,7, 145,3, 139,6, 135,6, 132,5, 132,1, 130,8, 129,7, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 127,2, 125,9, 125,0, 124,5, 124,2, 123,9, 116,5, 20,4

5 Ejemplo 11: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



10 (i) 5-Nitro-2-m-tolilpiridina

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico.

(ii) 2-(3-Bromometilfenil)-5-nitropiridina

20 La 5-nitro-2-m-tolilpiridina (2,0 g, 9,3 mmoles) obtenida en el apartado (i) y acetonitrilo (20 ml) se cargaron, se sometieron a reflujo calentando. Se añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida (1,68 g, 9,4 mmoles) y azobisisobutironitrilo (0,02 g, 0,12 mmoles) en acetonitrilo. La reacción se llevó a cabo durante 1 hora a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se extrajo con adición de tolueno y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación mediante recristalización proporcionó el compuesto del título (1,94 g, 73,5%).

(iii) 4-[3-(5-Nitropiridin-2-il)encil]morfolina

30 La 2-(3-Bromometilfenil)-5-nitropiridina (1,5 g, 5,1 mmoles) obtenida en el apartado (ii), morfolina (0,53 g, 6,1 mmoles), carbonato de potasio (1,41 g, 10,2 mmoles), y acetonitrilo (30 ml) se cargaron, y se hicieron reaccionar a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió y se extrajo añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,42 g, 94,9%).

(iv) 6-(3-Morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilamina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-[3-(5-nitropiridin-2-il)encil]morfolina obtenida en el apartado (iii).

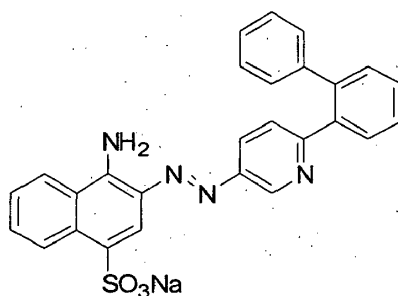
(v) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (iv).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,23(1H, d, J=2,4), 8,75(1H, d, J=7,5), 8,47(1H, dd, J=8,7, 2,4), 8,45(1H, d, J=8,1), 8,32(1H, s), 8,14(1H, m), 8,06(1H, d, J=7,8), 7,79(2H, bs), 7,62-7,58(1H, m), 7,52-7,44(2H, m), 7,39(1H, d, J=7,5), 3,60-3,56(6H, m), 2,40(4H, t, J=4,2)

50 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=155,9, 147,3, 147,0, 146,3, 138,5, 138,0, 132,5, 132,1, 130,1, 129,3, 128,8, 128,5, 128,3, 127,5, 127,3, 125,5, 125,1, 124,2, 123,9, 120,7, 116,5, 66,2, 62,5, 53,2

Ejemplo 12: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Bifenil-2-il-5-nitropiridina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido bifenil-2-ilborónico.

(ii) 6-Bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina

10 A metanol (250 ml), se le añadieron 2-bifenil-2-il-5-nitropiridina (16,3 g, 58,9 mmoles) obtenida en el apartado (i) y paladio sobre carbono al 10% (1,2 g), se redujo a 45°C a una presión de hidrógeno de 0,7MPa. El catalizador de paladio se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16,6 g, rendimiento de 114,4%).

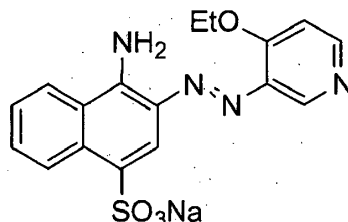
15 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

La 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina (16,6 g, 58,9 mmoles) obtenida en el apartado (ii) se disolvió en ácido acético al 99% (50 ml), y se añadió ácido clorhídrico al 35% (25 g) para formar el hidrocloruro. Enfriando con hielo se añadió gota a gota una solución acuosa al 36% de nitrito de sodio (12 g, 62,5 mmoles) a 0-5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió amido de ácido sulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, lo que dio como resultado una solución diazoica. Se suspendió ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (13,0 g, 58,4 mmoles) en agua (130 ml), y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8-9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C, y se añadió gota a gota la solución diazoica obtenida a 5-10°C, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH a 7-9. Una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se subió a temperatura ambiente. Se llevó a cabo la precipitación por adición de sal con cloruro de sodio acuoso saturado, y los cristales precipitados se filtraron con succión. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (19,4 g, rendimiento de 66,1%).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,14(1H, d, J=2,4), 8,74(1H, d, J=8,4), 8,45(1H, d, J=7,8), 8,29(1H, s), 8,17(1H, dd, J=8,4, 2,4), 7,75-7,72(3H, m), 7,62-7,44(6H, m), 7,32-7,25(1H, m), 7,29(2H, d, J=7,2), 7,16(2H, d, J=7,2), 7,03(1H, d, J=8,4)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=158,7, 147,2, 146,5, 146,3, 140,9, 140,3, 138,7, 132,3, 132,1, 130,5, 129,4, 129,2, 128,9, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,0, 125,8, 125,4, 125,1, 124,2, 124,0, 116,2

35 Ejemplo 13: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-etoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 4-Etoxipiridin-3-ilamina.

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-etoxi-3-nitropiridina.

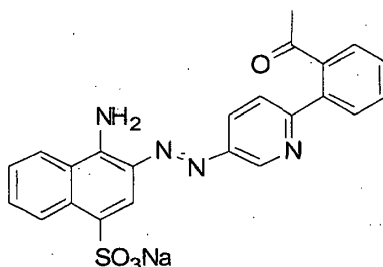
(ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-etoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 4-etoxipiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (i).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,75(1H, d, J=7,2Hz), 8,73(1H, s), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,41(3H, m), 8,26(1H, s), 7,57-7,62(1H, m), 7,46-7,51(1H, m), 7,24(1H, d, J=6,0Hz), 4,31(2H, q, J=6,6Hz), 1,44(3H, t, J=6,6Hz)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,6, 151,2, 144,2, 138,0, 137,6, 132,0, 131,5, 129,4, 128,4, 128,1, 125,0, 124,3, 124,0, 121,7, 109,1, 64,3, 14,5

5

Ejemplo 14: Síntesis de sal de sodio de ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico



10 (i) (2-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-acetilfenilborónico.

15 (ii) 6-(2-Acetilfenil)piridin-3-ilamina

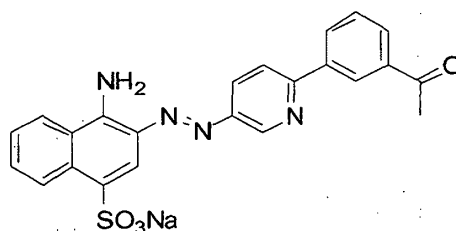
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por (2-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

20 (iii) Sal de sodio de ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,16(1H, d, J=2,1Hz), 8,75(1H, d, J=7,8Hz), 8,49(1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,46(1H, m), 8,30(1H, s), 7,94(1H, d, J=8,7Hz), 7,83(1H, d, J=7,2Hz), 7,82(2H, bs), 7,64-7,50(5H, m), 2,25(3H, s)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=203,1, 156,5, 147,2, 147,1, 144,8, 141,7, 137,6, 132,6, 132,2, 130,3, 129,3, 129,2, 128,9, 128,6, 128,4, 128,4, 127,4, 125,1, 124,2, 124,0, 123,0, 116,5, 30,5

30 Ejemplo 15: Síntesis de sal de sodio de ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico



(i) (3-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-acetilfenilborónico.

(ii) 6-(3-Acetilfenil)piridin-3-ilamina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por (3-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico

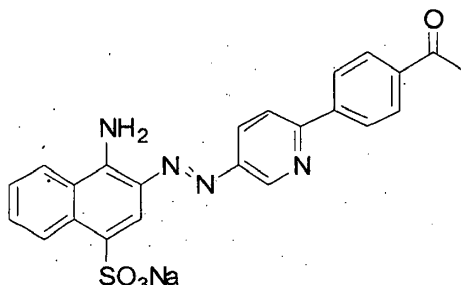
45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,32(1H, d, J=2,1Hz), 8,82-8,78(2H, m), 8,55(1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,54-8,50(1H, m), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,38(1H, s), 8,27(1H, d, J=8,7Hz), 8,08(1H, d, J=8,1Hz), 7,89(2H, bs), 7,74-7,63(2H, m), 7,58-

7,53(1H, m), 2,73(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=198,0, 154,9, 147,6, 147,2, 146,4, 138,5, 137,5, 132,5, 132,2, 131,2, 129,4, 129,4, 128,9, 128,7, 128,3, 127,8, 126,3, 125,2, 124,2, 124,0, 121,1, 116,6, 27,0

5 Ejemplo 16: Síntesis de sal de sodio de ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalenosulfónico



10 (i) (4-Acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-acetilfenilborónico.

15 (ii) 6-(4-Acetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por (4-acetilfenil)-2-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

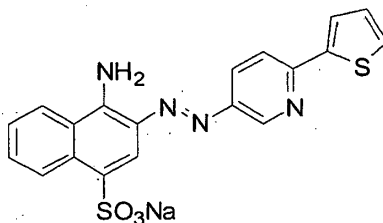
20 (iii) Sal de sodio de ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalenosulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,27(1H, d, J=2,1Hz), 8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,51-8,46(2H, m), 8,34-8,31(3H, m), 8,20(1H, d, J=8,7Hz), 8,07(2H, d, J=8,1Hz), 7,87(2H, bs), 7,50(1H, dd, J=7,8, 7,2Hz), 7,61(1H, dd, J=7,8, 7,2Hz), 2,62(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=197,7, 154,5, 147,7, 147,3, 146,4, 142,1, 136,9, 132,4, 132,2, 129,4, 128,8, 128,3, 127,7, 126,8, 125,2, 124,2, 124,0, 121,5, 116,6, 26,9

30 Ejemplo 17: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



35 (i) 5-Nitro-2-tiofeno-2-ilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-tiofenoborónico.

40 (ii) 6-Tiofeno-2-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-tiofeno-2-ilpiridina obtenida en el apartado (i).

45 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

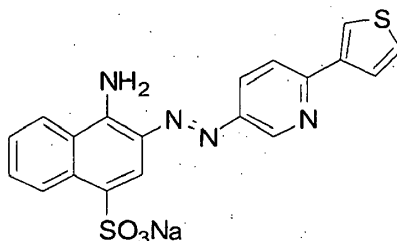
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,10(1H, d, J=2,1), 8,78(1H, d, J=8,1), 8,47(1H, d, J=8,1), 8,42(1H, dd, J=8,4, 2,1), 8,36(1H, s), 8,02(1H, d, J=8,4), 7,88(1H, dd, J=3,6, 0,9), 7,80(2H, bs), 7,68(1H, dd, J=5,1, 0,9), 7,61(1H, dd, J=8,1,

7,2), 7,50(1H, dd, J=7,5, 6,9), 7,18(1H, dd, J=5,1, 3,6)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,0, 147,2, 147,1, 146,6, 144,2, 132,3, 132,0, 129,4, 129,3, 128,8, 128,7, 128,3, 127,4, 126,2, 125,2, 124,3, 124,0, 119,3, 116,7

5 Ejemplo 18: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



10 (i) 5-Nitro-2-tiofeno-3-ilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-tiofenoborónico.

15 (ii) 6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-tiofeno-3-ilpiridina obtenida en el apartado (i).

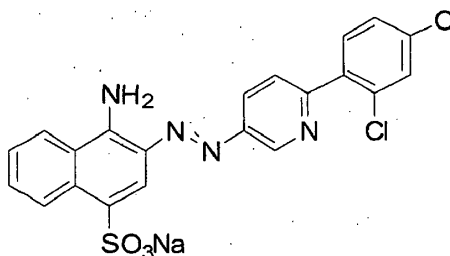
20 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,14(1H, d, J=2,1Hz), 8,75(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,45-8,42(1H, m), 8,41(1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 8,31(1H, s), 8,29(1H, dd, J=3,0, 1,2Hz), 8,00(1H, d, J=8,4Hz), 7,84(1H, dd, J=5,1, 1,2Hz), 7,75(2H, bs), 7,67(1H, dd, J=5,1, 3,0Hz), 7,63-7,57(1H, m), 7,52-7,47(1H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,9, 147,0, 146,9, 146,5, 141,5, 132,4, 132,0, 129,3, 128,6, 128,3, 127,4, 127,3, 126,5, 125,2, 124,9, 124,2, 123,9, 120,9, 116,7

30 Ejemplo 19: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



35 (i) 2-(2,4-Diclorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2,4-diclorofenilborónico.

40 (ii) 6-(2,4-Diclorofenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2,4-diclorofenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

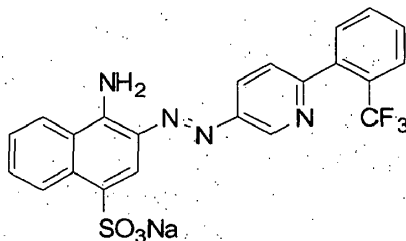
45 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,25(1H, dd, J=2,4, 0,6Hz), 8,75(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,48(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,31(1H, s), 7,85(2H, bs), 7,82(1H, dd, J=8,4, 0,6Hz), 7,76(1H, d, J=2,4Hz), 7,72(1H, d,

J=8,1Hz), 7,57(1H, dd, J=8,1, 2,4Hz), 7,63-7,59(1H, m), 7,53-7,50(1H, m)
 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=154,8, 147,4, 145,8, 137,4, 134,0, 133,1, 132,5, 132,3, 132,2, 129,5, 129,3, 128,7, 128,3, 127,7, 127,1, 125,2, 124,2, 124,0, 116,6

5 Ejemplo 20: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



10 (i) 5-Nitro-2-(2-trifluorometilfenil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-trifluorometilfenilborónico.

15 (ii) 6-(2-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-(2-trifluorometilfenil)piridina obtenida en el apartado (i).

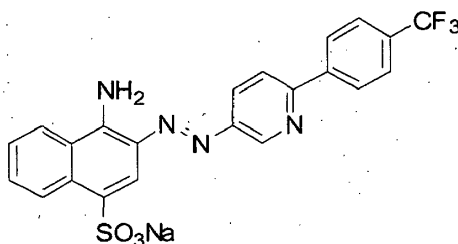
20 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,23(1H, d, J=1,8Hz), 8,77(1H, d, J=8,1Hz), 8,49(1H, d, J=8,4Hz), 8,48(1H, d, J=8,1Hz), 8,34(1H, s), 7,89-7,48(9H, m)

25 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=157,2, 147,3, 145,1, 139,4, 132,4, 132,3, 132,2, 131,7, 129,3, 129,0, 128,6, 128,3, 127,3, 127,1, 126,7, 126,5, 126,4, 126,0, 125,1, 124,3, 124,2, 124,0, 122,4, 116,5

Ejemplo 21: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



30 (i) 5-Nitro-2-(4-trifluorometilfenil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-trifluorometilfenilborónico.

35 (ii) 6-(4-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-(4-trifluorometilfenil)piridina obtenida en el apartado (i).

40 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

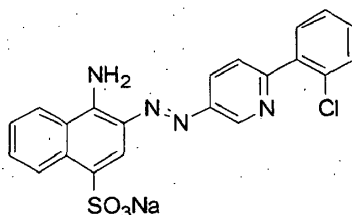
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,27(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,51(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,40(2H, d, J=8,1Hz), 8,33(1H, s), 8,21(1H, d, J=8,4Hz), 7,86(2H, d, J=8,1Hz), 7,85(2H, bs), 7,63-7,58(1H, m), 7,53-7,47(1H, m)

RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=154,0, 147,8, 147,2, 146,2, 141,9, 132,6, 132,2, 129,4, 129,0, 128,6, 128,3, 127,8,

127,3, 125,7, 125,6, 125,0, 124,2, 123,9, 121,4, 116,6

Ejemplo 22: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



5

(i) 2-(2-clorofenil)-5-nitropiridina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico.

(ii) 6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

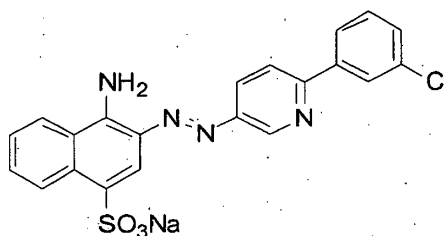
20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,76(1H, d, J=2,4Hz), 8,27(1H, d, J=8,4Hz), 7,99(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 7,96(1H, d, J=8,4Hz), 7,83(1H, s), 7,33(2H, bs), 7,32(1H, d, J=8,4Hz), 7,20-7,18(1H, m), 7,14-7,09(2H, m), 7,03-6,97(3H, m)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,8, 1,47,3, 147,2, 145,7, 138,4, 132,4, 132,2, 131,7, 131,2, 130,2, 130,1, 129,3, 128,6, 128,3, 127,4, 126,7, 125,1, 124,2, 124,0, 116,5

25

Ejemplo 23: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



30 (i) 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-clorofenilborónico.

35 (ii) 6-(3-clorofenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

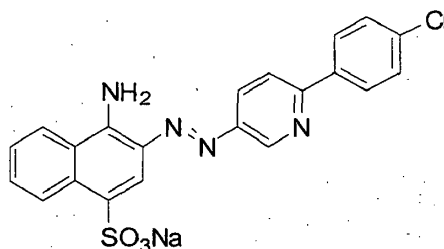
40 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,24(1H, d, J=2,4Hz), 8,76(1H, d, J=8,4Hz), 8,49(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,47(1H, d, J=6,9Hz), 8,33(1H, s), 8,24(1H, d, J=2,1Hz), 8,17(1H, d, J=8,4Hz), 8,17-8,14(1H, m), 7,84(2H, bs), 7,63-7,57(1H, m), 7,55-7,47(3H, m)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,1, 147,7, 147,2, 146,3, 140,1, 133,8, 132,5, 132,1, 130,7, 129,4, 129,0, 128,6, 128,3, 127,7, 126,3, 125,2, 125,1, 124,2, 124,0, 121,1, 116,5

50 Ejemplo 24: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-clorofenil)-5-nitropiridina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico.

(ii) 6-(4-clorofenil)piridin-3-ilamina

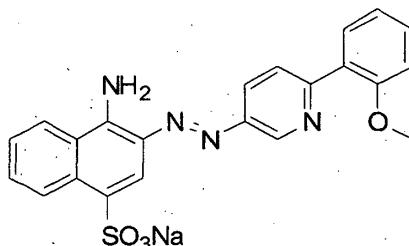
10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-clorofenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-clorofenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,18(1H, d, J=1,8Hz), 8,70(1H, d, J=8,1Hz), 8,06(1H, d, J=8,4Hz), 8,45-8,40(2H, m), 8,28(1H, s), 8,16(2H, d, J=8,4Hz), 7,78(2H, bs), 7,58-7,42(4H, m) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,6, 147,5, 147,4, 146,5, 136,9, 134,2, 132,4, 132,2, 129,3, 128,9, 128,7, 128,5, 128,3, 127,7, 125,2, 124,2, 124,1, 120,8, 116,4

Ejemplo 25: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Metoxifenil)-5-nitropiridina

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-metoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

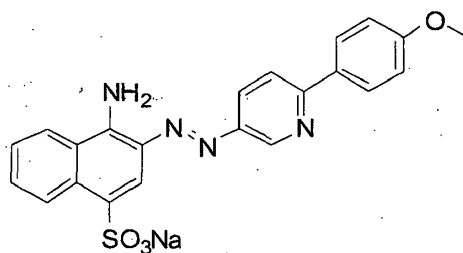
30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,76(1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 8,46(1H, d, J=8,4Hz), 8,40(1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 8,33(1H, s), 8,03(1H, d, J=8,4Hz), 7,88(1H, dd, J=7,8, 1,08Hz), 7,76(2H, bs), 7,63-7,58(1H, m), 7,52-7,47(1H, m), 7,46-7,40(1H, m), 7,18(1H, d, J=8,1Hz), 7,12-7,07(1H, m), 3,87(3H, s)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]= 157,0, 155,2, 146,9, 146,7, 145,8, 132,4, 132,0, 130,7, 130,5, 129,2, 128,4, 128,3, 127,7, 126,4, 125,1, 124,2, 123,9, 120,7, 116,5, 112,1, 55,7

45 Ejemplo 26: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Metoxifenil)-5-nitropiridina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico.

(ii) 6-(4-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

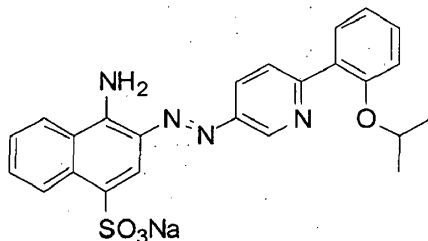
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,19 (1H, d, J=2,1Hz), 8,75 (1H, dd, J=8,1, 0,9Hz), 8,47-8,42(2H, m), 8,32 (1H, s), 8,16(2H, d, J=9,0Hz), 8,04(1H, d, J=8,7Hz), 7,75(2H, bs), 7,63-7,57 (1H, m), 7,52-7,47(1H, m), 7,06(2H, d, J=9,0Hz), 3,82(3H, s)

20 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=160,5, 155,8, 146,9, 146,8, 146,5, 132,4, 132,0, 130,6, 129,3, 128,4, 128,3, 128,2, 127,4, 125,1, 124,2, 123,9, 119,8, 116,3, 114,3, 55,3

Ejemplo 27: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



25

(i) 2-(2-Isopropoxifenil)-5-nitropiridina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-isopropoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Isopropoxifenil)piridin-3-ilamina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-isopropoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

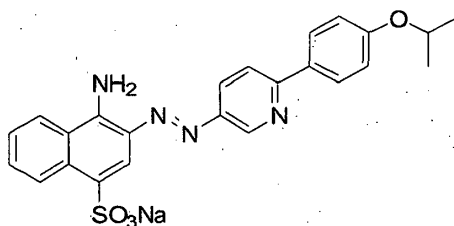
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,77 (1H, d, J=8,4Hz), 8,52-8,45(2H, m), 8,36(1H, s), 8,10(1H, d, J=8,7Hz), 7,90(1H, dd, J=7,5, 1,2Hz), 7,82(2H, bs), 7,64-7,58 (1H, m), 7,52-7,48(1H, m), 7,41-7,35(1H, m), 7,14(1H, d, J=8,4Hz), 7,08-7,03(1H, m), 4,72-4,65(1H, m), 1,28(6H, d, J=6,0Hz)

45 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=155,4, 155,2, 147,2, 146,7, 146,5, 132,4, 132,1, 131,1, 130,4, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 125,7, 125,2, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,2, 114,5, 70,1, 21,9

Ejemplo 28: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Isopropoxifenil)-5-nitropiridina

- 5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-isopropoxifenilborónico.

(ii) 6-(4-Isopropoxifenil)piridin-3-ilamina

- 10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-isopropoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

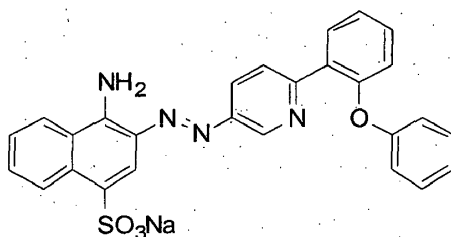
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

- 15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,17(1H, dd, J=2,4, 0,6Hz), 8,77(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,45(1H, d, J=8,4Hz), 8,41(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,33(1H, s), 8,12 (2H, d, J=9,0Hz), 8,01(1H, d, J=8,7Hz), 7,74(2H, bs), 7,62-7,57(1H, m), 7,52-7,47(1H, m); 7,02(2H, d, J=9,0Hz), 4,73-4,65(1H, m), 1,29(6H, d, J=5,7Hz)

- 20 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=158,7, 155,8, 146,7, 146,6, 146,2, 132,5, 132,0, 130,2, 129,2, 128,3, 128,2, 127,4, 124,9, 124,2, 123,8, 119,6, 116,6, 115,7, 69,3, 21,8

Ejemplo 29: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



25

(i) 5-Nitro-2-(2-fenoxifenil)piridina

- 30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-fenoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Fenoxifenil)piridin-3-ilamina

- 35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-(2-fenoxifenil)piridina obtenida en el apartado (i).

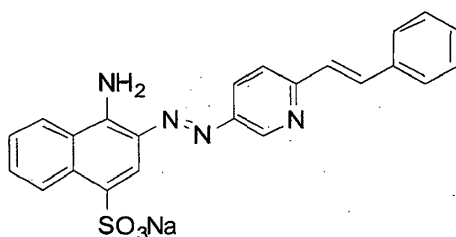
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

- 40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,74(1H, d, J=8,4Hz), 8,45(1H, d, J=8,4Hz), 8,40(1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,30(1H, s), 8,03(1H, dd, J=7,5, 1,5Hz), 7,97(1H, d, J=8,7), 7,75(2H, bs), 7,62-7,57(1H, m), 7,51-7,44(2H, m), 7,38-7,33(3H, m), 7,10-6,98(4H, m)

- 45 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=157,0, 154,3, 153,7, 147,5, 147,1, 146,5, 132,4, 132,2, 131,4, 131,1, 130,8, 130,2, 129,2, 128,6, 128,4, 126,6, 125,2, 124,7, 124,5, 124,2, 124,0, 123,2, 120,3, 117,9, 116,0

Ejemplo 30: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-estirilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-estirilpiridina.

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido E-feniletetilborónico.

(ii) 6-Estirilpiridin-3-ilamina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-estirilpiridina obtenida en el apartado (i).

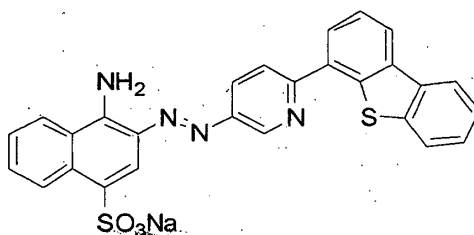
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-estirilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-estirilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm] = 9,15(1H, d, J=1,8Hz), 8,76(1H, d, J=8,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,4Hz), 8,40(1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 8,23(1H, s), 7,81-7,68(2H, m), 7,76(2H, bs), 7,63-7,58(1H, m), 7,52-7,30(7H, m)

20 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=155,2, 147,2, 146,9, 136,4, 132,9, 132,5, 132,0, 129,3, 128,9, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 127,2, 126,8, 125,0, 124,2, 123,9, 123,1, 116,5

Ejemplo 31: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



25 (i) 2-Dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-dibenzotiofenoborónico.

30 (ii) 6-Dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

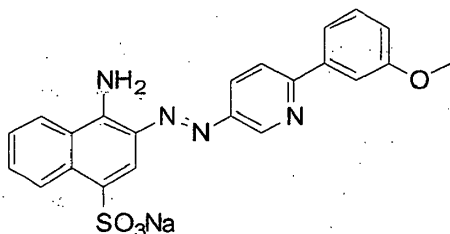
35 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

La 6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina (39,5 g, 143,0 mmoles) obtenida en el apartado (ii) se disolvió en tetrahidrofurano/agua (2600 ml), se añadió ácido sulfúrico al 98% (42,5 g) para formar el sulfato. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (13,3 g, 192,5 mmoles) a 0-5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió amido de ácido sulfúrico y la reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales, lo que dio como resultado una solución diazoica. El ácido 4-amino-1-naftaleno-1-sulfónico (31,6 g, 141,5 mmoles) se suspendió en agua, y el pH de la suspensión se ajustó a pH 8-9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La mezcla se enfrió a 5-10°C, y se añadió gota a gota la solución diazoica obtenida a 5-10°C, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH a 7-9. Una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, a continuación la temperatura se subió a temperatura ambiente. El tetrahidrofurano se separó mediante destilación a presión reducida y se añadió una solución saturada de cloruro de sodio. Los cristales precipitados se filtraron con succión, se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (29,0 g, 38,1%).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,40(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, d, J=8,1Hz), 8,61(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,51(1H, J=7,8Hz); 8,50(1H, d, J=8,7Hz), 8,44-8,39(3H, m), 8,36(1H, s), 8,10-8,07(1H, m), 7,88(2H, bs), 7,72-7,66(1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,56-7,49(3H, m)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,7, 147,6, 147,2, 144,7, 141,6, 136,9, 136,5, 134,2, 132,5, 132,2, 132,1, 129,4, 128,7, 128,4, 127,9, 127,2, 125,6, 125,2, 125,1, 124,6, 124,3, 124,1, 123,1, 122,6, 121,9, 121,4, 116,1

Ejemplo 32: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico,



(i) 2-(3-Metoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-metoxifenilborónico.

(ii) 6-(3-Metoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(3-metoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

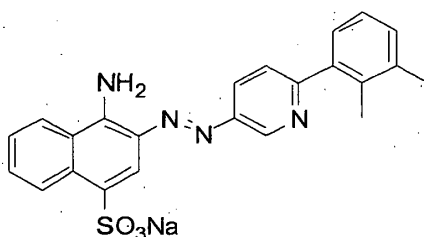
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,4Hz), 8,78(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,45(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,35(1H, s), 8,11(1H, d, J=8,7Hz), 7,76-7,74(4H, m), 7,63-7,58(1H, m), 7,53-7,47(1H, m), 7,24(1H, dd, J=8,1Hz), 7,05-7,01(1H, m), 3,86(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,7, 155,6, 147,4, 146,9, 146,0, 139,5, 132,5, 132,1, 129,9, 129,3, 128,5, 128,3, 127,6, 125,0, 124,2, 123,9, 120,8, 119,0, 116,6, 115,2, 111,7, 55,2

Ejemplo 33: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2,3-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2,3-dimetilfenilborónico.

(ii) 6-(2,3-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2,3-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

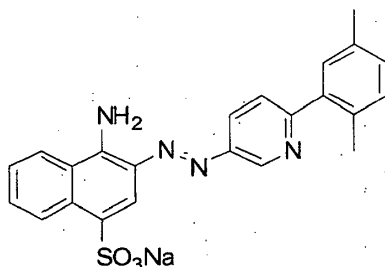
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,77(1H, d, J=8,1Hz), 8,48-8,43(2H, m), 8,35(1H, s), 7,79(2H,

bs), 7,63-7,57(2H, m), 7,53-7,48(1H, m), 7,28-7,16(3H, m), 2,32(3H, s), 2,23(3H, s)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=160,0, 147,0, 146,7, 145,3, 140,2, 137,1, 134,1, 132,4, 132,1, 129,8, 129,2, 128,5, 128,3, 127,5, 127,0, 125,3, 125,1, 124,8, 124,2, 123,9, 116,6, 20,2, 16,6

5 Ejemplo 34: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



10 (i) 2-(2,5-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2,5-dimetilfenilborónico.

15 (ii) 6-(2,5-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2,5-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

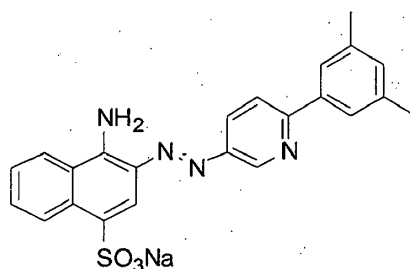
20 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,22(1H, d, J=2,1Hz), 8,75(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,46(1H, d, J=8,4Hz), 8,45(1H, d, J=8,4Hz), 8,32(1H, s), 7,78(2H, bs), 7,65 (1H, d, J=8,4Hz), 7,63-7,58(1H, m), 7,52-7,47(1H, m), 7,31(1H, s), 7,21(1H, d, J=7,8Hz), 7,14(1H, dd, J=7,8, 1,2Hz), 2,35(3H, s), 2,33(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=159,4, 147,1, 146,7, 145,5, 139,4, 134,9, 132,4, 132,4, 132,1, 130,8, 130,3, 129,2, 129,1, 128,5, 128,3, 127,1, 125,1, 124,5, 124,2, 123,9, 116,4, 20,6, 20,0

30 Ejemplo 35: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



35 (i) 2-(3,5-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3,5-dimetilfenilborónico.

40 (ii) 6-(3,5-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(3,5-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

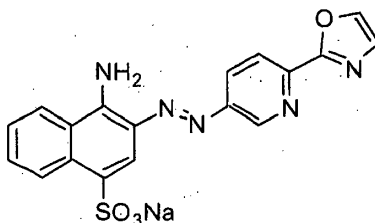
45 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,21(1H, d, J=2,4Hz), 8,76(1H, d, J=7,8Hz), 8,47-8,44(2H, m), 8,33(1H, s), 8,07(1H, d,

J=8,7), 7,81(4H, s), 7,63-7,58(1H, m), 7,53-7,48(1H, m), 7,09(1H, s), 2,37(6H, s)
 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=156,1, 147,3, 146,9, 146,4, 138,0, 137,9, 132,5, 132,1, 130,8, 129,3, 128,5, 128,3, 127,2, 125,1, 124,5, 124,2, 123,9, 120,6, 116,6, 21,1

5 Ejemplo 36: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



10 (i) 5-Nitro-2-oxazol-2-ilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido oxazol-2-borónico.

15 (ii) 6-Oxazol-2-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-oxazol-2-ilpiridina obtenida en el apartado (i).

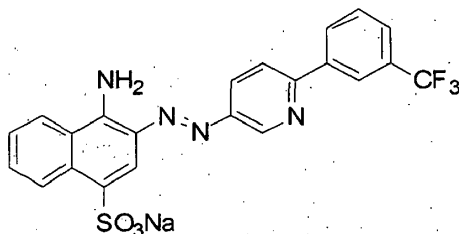
20 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=8,71(1H, s), 8,69(1H, s), 8,5(1H, s), 8,40(1H, d, J=8,1Hz), 8,27(1H, s), 8,01(2H, d, J=8,4Hz), 7,90(2H, d, J=8,4Hz), 7,69(2H, bs), 7,51-7,56(1H, m), 7,41-7,46(1H, m)

25 RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=152,9, 152,3, 146,0, 138,8, 135,8, 132,3, 131,7, 131,5, 128,8, 128,2, 126,0, 124,9, 124,2, 123,8, 122,8, 117,5

Ejemplo 37: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



30 (i) 5-Nitro-2-(3-trifluorometilfenil)piridina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-trifluorometilfenilborónico.

(ii) 6-(3-Trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-(3-trifluorometilfenil)piridina obtenida en el apartado (i).

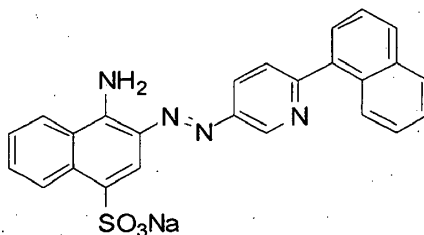
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,27(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, d, J=7,2Hz), 8,53-8,47(4H, m), 8,35(1H, s), 7,87(2H, bs), 7,81(1H, d, J=7,8Hz), 7,75(1H, dd, J=7,8Hz), 7,64-7,58(1H, m), 7,53-7,48(1H, m)

RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=153,9, 147,8, 147,3, 146,4, 139,0, 132,5, 132,2, 130,5, 130,1, 130,0, 129,6, 129,4, 128,6, 128,3, 127,8, 126,1, 125,7, 125,1, 124,2, 124,0, 123,0, 122,9, 122,5, 121,2, 116,6, 62,0

Ejemplo 38: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



5 (i) 2-Naftaleno-1-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 1-naftalenoborónico.

10 (ii) 6-Naftaleno-1-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-naftaleno-1-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

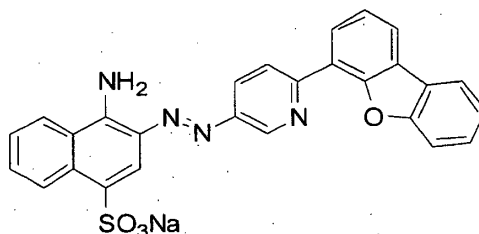
15 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

20 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,34(1H, d, J=2,1Hz), 8,80(1H, d, J=8,1Hz), 8,54(1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 8,49(1H, d, J=8,1Hz), 8,39(1H, s), 8,24-8,21(1H, m), 8,04-8,02(2H, m), 7,85(2H, bs), 7,81(1H, d, J=8,4Hz), 7,72(1H, d, J=6,3Hz), 7,66-7,49(5H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=158,4, 147,0, 145,5, 137,5, 133,5, 132,4, 132,1, 130,5, 129,3, 128,9, 128,5, 128,3, 127,7, 127,5, 126,5, 126,0, 125,6, 125,4, 125,3, 125,0, 124,2, 123,9, 116,7

25 Ejemplo 39: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



30 (i) 2-Dibenzofuran-4-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido dibenzofuran-4-ilborónico.

35 (ii) 6-Dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-dibenzofuran-4-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

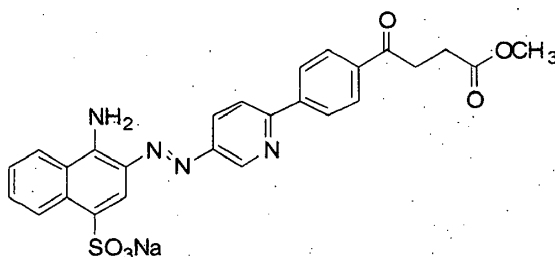
40 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

45 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,31(1H, s), 8,72(1H, d, J=8,4Hz), 8,58-8,51(2H, m), 8,43(1H, d, J=8,1Hz), 8,34(1H, d, J=7,5Hz), 8,29(1H, s), 8,21(1H, d, J=7,8Hz), 8,17(1H, d, J=8,1Hz), 7,80-7,77(3H, m), 7,59-7,38(5H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=155,4, 153,0, 152,4, 147,4, 146,1, 132,6, 132,2, 129,4, 128,6, 128,4, 127,9, 127,8, 127,1, 125,1, 124,8, 124,2, 124,1, 124,0, 123,6, 123,5, 123,2, 123,1, 122,2, 121,3, 116,2, 111,9

Ejemplo 40: Síntesis de sal de sodio de 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil}-4-oxobutirato de metilo



(i) 4-(4-Bromofenil)-4-oxobutirato de metilo

5 A una solución de ácido 4-(4-bromofenil)-4-oxobutílico (5,0 g, 19,4 mmoles) en metanol (40 ml) se le añadieron ortoformiato de trimetilo (4 ml) y ácido sulfúrico al 98% (0,5 g) y se sometió a reflujo calentando. Después de la finalización de la reacción y la concentración a presión reducida, los productos se cristalizaron añadiendo agua. Los cristales resultantes se filtraron con succión para proporcionar el compuesto del título (4,13 g, 97,9%).

10 (ii) 4-Oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]butirato de metilo

15 A una solución de 4-(4-bromofenil)-4-oxobutirato de metilo (0,54 g, 2,0 mmoles) obtenida en el apartado (i) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,05 g, 0,06 mmoles) en dimetilsulfóxido, se le añadieron bis(pinacolato)diborano (0,51 g, 2,0 mmoles) y acetato de potasio (0,6 g, 6,0 mmoles), y se hicieron reaccionar en nitrógeno a 80°C durante 1 hora. Después de enfriar, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,67 g, 105,3%).

20 (iii) 4-[4-(5-Nitropiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo

25 A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (0,30 g, 1,9 mmoles) y 4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]butirato de metilo (0,60 g, 1,9 mmoles) obtenida en el apartado (ii) en 1,2-dimetoxietano (5 ml), se le añadieron dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,02 g, 0,02 mmoles) y carbonato de potasio (0,52 g, 3,8 mmoles). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,58 g, 97,1%).

(iv) 4-[4-(5-Aminopiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-[4-(5-nitropiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo obtenido en el apartado (iii).

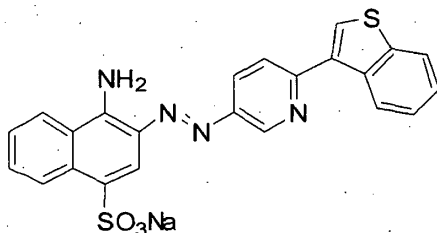
(v) Sal de sodio de 4-[4-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil]-4-oxobutirato de metilo

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 4-[4-(5-aminopiridin-2-il)fenil]-4-oxobutirato de metilo obtenido en el apartado (iv).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,27(1H, d, J=2,1Hz), 8,77(1H, d, J=8,1Hz), 8,52-8,46(2H, m), 8,34(1H, s), 8,33(2H, d, J=8,1Hz), 8,20(1H, d, J=8,7Hz), 8,09(2H, d, J=8,1Hz), 7,87(2H, bs), 7,64-7,59(1H, m), 7,53-7,48(1H, m), 3,60(3H, s), 3,34(2H, t, J=6,3Hz), 2,67(2H, t, J=6,3Hz)

40 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=198,0, 172,9, 154,4, 147,8, 147,3, 146,4, 142,2, 136,4, 132,5, 132,2, 129,4, 128,7, 128,5, 128,3, 127,7, 126,9, 125,2, 124,2, 124,0, 121,5, 116,6, 51,4, 33,2, 27,6

Ejemplo 41: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



45

(i) 2-Benzo[b]tiofeno-3-il-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido benzo[b]tiofeno-3-ilborónico.

(ii) 6-Benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilamina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-benzo[b]tiofeno-3-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

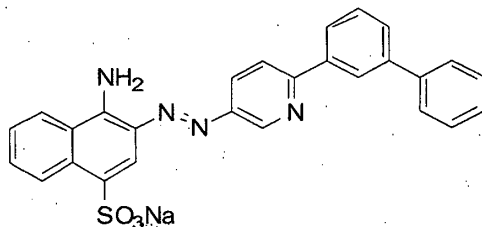
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,30(1H, d, J=2,1Hz), 8,87(1H, d, J=7,8Hz), 8,78(1H, d, J=8,1Hz), 8,53-8,46(3H, m), 8,36(1H, s), 8,08(2H, m), 7,80(2H, bs), 7,64-7,59(1H, m), 7,54-7,43(3H, m)

15 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,0, 147,0, 146,8, 145,8, 140,2, 136,9, 134,9, 132,5, 132,1, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,5, 125,0, 124,8, 124,2, 123,9, 122,9, 122,8, 116,5

Ejemplo 42: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



20 (i) 2-Bifenil-3-il-5-nitropiridina

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-bifenilborónico.

(ii) 6-Bifenil-3-ilpiridin-3-ilamina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-bifenil-3-il-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

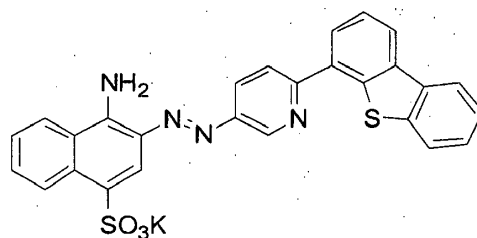
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,28(1H, d, J=2,1Hz), 8,78(1H, d, J=8,4Hz), 8,52-8,46(3H, m), 8,37(1H, s), 8,25(1H, d, J=8,7Hz), 8,19(1H, d, J=7,5Hz), 7,84(2H, bs), 7,79-7,74(3H, m), 7,64-7,59(2H, m), 7,53-7,48(3H, m), 7,42-7,38(1H, m)

40 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,8, 147,5, 147,1, 146,3, 140,8, 140,0, 138,8, 132,4, 132,1, 129,6, 129,3, 129,0, 128,6, 128,3, 127,7, 127,6, 126,9, 125,8, 125,1, 125,0, 124,2, 124,0, 121,0, 116,6

Ejemplo 43: Síntesis de sal de potasio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



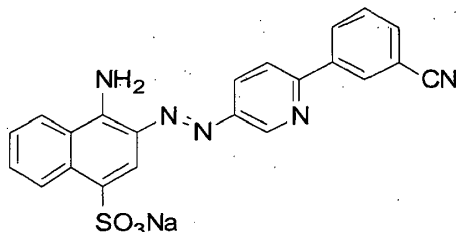
45 Sal de potasio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

En el Ejemplo 31 (iii), el compuesto del título se obtuvo mediante neutralización con carbonato de potasio en lugar de hidróxido de sodio.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,41(1H, d, J=2,4Hz), 8,81(1H, d, J=7,8Hz), 8,59(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,51(1H, d, J=8,7Hz), 8,49(1H, d, J=7,2Hz), 8,43-8,37(4H, m), 8,10-8,07(1H, m), 7,89(2H, bs), 7,70-7,63(2H, m), 7,60-7,47(3H, m)

5 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=154,6, 147,4, 147,1, 144,5, 141,6, 136,8, 136,5, 134,1, 132,6, 132,2, 132,0, 129,4, 128,6, 128,4, 127,9, 127,1, 125,6, 125,1, 125,0, 124,5, 124,2, 124,0, 123,0, 122,5, 121,8, 121,4, 116,4

Ejemplo 44: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



10

(i) 3-(5-Nitropiridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3-cianofenilborónico.

15

(ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-(5-nitropiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en el apartado (i).

20

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

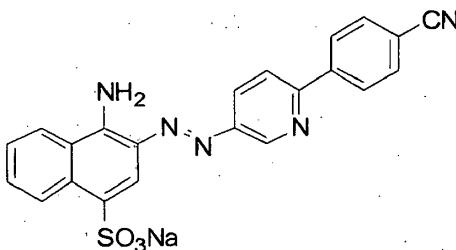
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 3-(5-aminopiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en el apartado (ii).

25

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,26(1H, d, J=2,1Hz), 8,76(1H, dd, J=7,5, 0,9Hz), 8,61(pH, m), 8,53-8,46(3H, m), 8,34(1H, s), 8,23(1H, d, J=8,7Hz), 7,92-7,87(3H, m), 7,72(1H, m), 7,61(1H, m), 7,50(1H, m)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=153,5, 147,9, 147,4, 146,4, 139,2, 132,7, 132,5, 132,2, 131,3, 130,2, 130,1, 129,4, 128,7, 128,3, 127,8, 125,2, 124,2, 124,0, 121,3, 118,8, 116,5, 112,1

30

Ejemplo 45: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



35

(i) 4-(5-Nitropiridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-cianofenilborónico.

40

(ii) 4-(5-Aminopiridin-2-il)benzocitrilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-(5-nitropiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en el apartado (i).

45

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

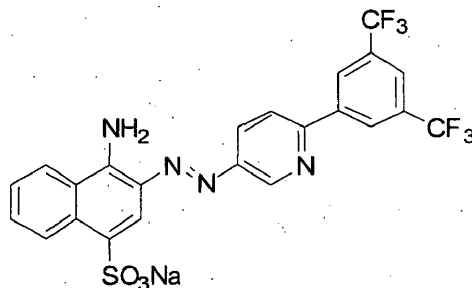
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 4-(5-aminopiridin-2-il)benzocitrilo obtenido en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,27(1H, dd, J=7,5, 0,9Hz), 8,76(1H, dd, J=7,5, 0,9Hz), 8,52-8,46(2H, m), 8,38-8,33(3H, m), 8,21(1H, d, J=8,4Hz), 7,95(2H, d, J=8,7Hz), 7,89(2H, bs), 7,64-7,59(1H, m), 7,52-7,47(1H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=153,6, 147,9, 147,5, 146,4, 142,2, 132,8, 132,5, 132,2, 129,4, 128,7, 128,3, 127,9, 127,3, 125,2, 124,2, 124,0, 121,7, 118,9, 116,5, 111,5

Ejemplo 46: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalenosulfónico

5



(i) 2-(3,5-Bistrifluorometilfenil)-5-nitropiridina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 3,5-bistrifluorometilfenilborónico.

(ii) 6-(3,5-Bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(3,5-bistrifluorometilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

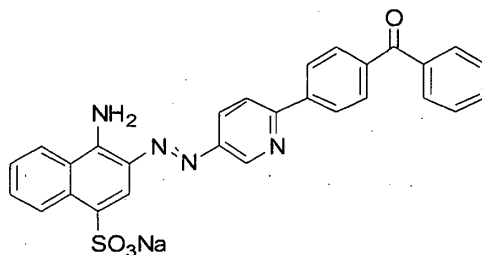
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftalenosulfónico

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,29(1H, d, J=1,5Hz), 8,83(2H, bs), 8,76(1H, d, J=7,8Hz), 8,55-8,33(4H, m), 8,16(1H, bs), 7,92(2H, bs), 7,66-7,48(2H, m)

25 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,0, 148,2, 147,5, 146,5, 140,5, 132,6, 132,3, 131,6, 131,2, 130,8, 130,3, 129,5, 128,8, 128,4, 127,9, 127,0, 125,2, 124,2, 124,1, 121,9, 121,6, 116,6, 115,4

Ejemplo 47: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



30

(i) [4-(5-Nitropiridin-2-il)fenil]fenilmetanona

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-benzoilfenilborónico.

35

(ii) [4-(5-Aminopiridin-2-il)fenil]fenilmetanona

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por [4-(5-nitropiridin-2-il)fenil]fenilmetanona obtenida en el apartado (i).

40

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

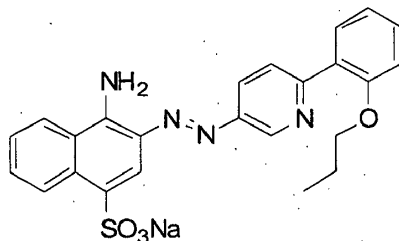
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por [4-(5-aminopiridin-2-il)fenil]fenilmetanona obtenida en el apartado (ii).

45 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,28(1H, d, J=1,2Hz), 8,76(1H, dd, J=8,3, 1,2Hz), 8,52(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,39-8,33(3H, m), 8,23(1H, d, J=8,3Hz), 7,89-7,77(6H, m), 7,70-7,50(5H, m)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=195,4, 154,5, 147,8, 147,3, 146,4, 141,8, 137,2, 137,1, 132,8, 132,6, 132,2, 130,3, 129,6, 129,4, 128,7, 128,4, 128,4, 127,8, 126,8, 125,1, 124,2, 124,0, 121,5, 116,5

Ejemplo 48: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

5



(i) 5-Nitro-2-(2-propoxifenil)piridina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Propoxifenil)piridin-3-ilamina

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-(2-propoxifenil)piridina obtenida en el apartado (i).

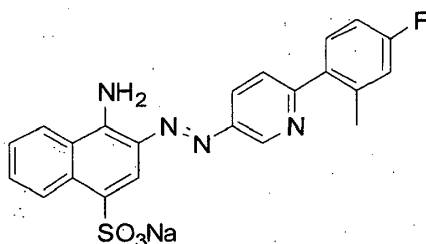
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 δ [ppm]=9,23(1H, dd, J=2,4, 0,6Hz), 8,76(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,43-8,48(2H, m), 8,34(1H, s), 8,13(1H, d, J=8,7Hz), 7,92(1H, dd, J=7,5, 1,5Hz), 7,76(2H, bs), 7,368-7,631(3H, m), 7,04-7,16(2H, m), 4,04(2H, t, J=6,3Hz), 1,73-1,797(2H, m), 1,04(3H, t, J=6,6Hz)

25 RMN C^{13} δ [ppm]=147,0, 146,7, 146,4, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 125,8, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,3, 112,9, 69,6, 22,1, 10,8

Ejemplo 49: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



30

(i) 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

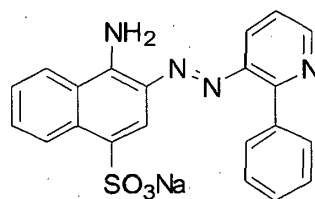
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 δ [ppm]=9,22(1H, d, J=2,4Hz), 8,76(1H, d, J=8,1), 8,49-8,44(2H, m), 8,34(1H, s), 7,82(2H, bs), 7,67-7,47(4H, m), 7,21-7,11(2H, m), 2,41(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=163,5, 160,3, 158,2, 147,1, 146,7, 145,4, 138,8, 138,7, 136,1, 136,1, 132,4, 132,1, 131,8, 131,7, 129,2, 128,6, 128,3, 127,2, 125,1, 124,6, 124,2, 124,0, 117,3, 117,1, 116,6, 112,9, 112,6, 20,4, 20,4

Ejemplo 50: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



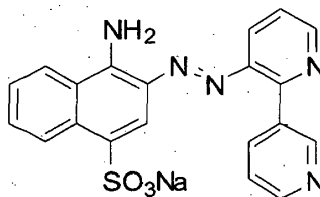
5 (i) 2-Fenilpiridin-3-ilamina

Se añadieron 3-amino-2-cloropiridina (0,5 g, 3,9 mmoles), ácido fenilborónico (0,47 g, 3,9 mmoles), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (0,137 g, 0,195 mmoles) a 1,4-dioxano (20 ml). En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (8 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 8 horas, la mezcla se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se extrajo añadiendo acetato de etilo y agua. Las impurezas se separaron mediante filtración de la capa orgánica, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (0,47 g, rendimiento de 71,0%).

15 (ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 2-fenilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (i).
 RMN H^1 δ (ppm)=8,73(1H, d, J=8,4Hz), 8,70(1H, dd, J=4,8, 1,5Hz), 8,45(1H, d, J=8,1Hz), 8,34(1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 8,21(1H, s), 8,08(2H, bs), 7,83(2H, dd, J=7,8, 1,8Hz), 7,43-7,62(6H, m)
 RMN C^{13} δ (ppm)=154,7, 149,6, 146,1, 145,0, 138,5, 132,4, 131,8, 130,5, 129,4, 128,5, 128,4, 128,2, 127,9, 125,0, 124,5, 124,1, 124,1, 123,4, 120,5

25 Ejemplo 51: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']-bipiridinil-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



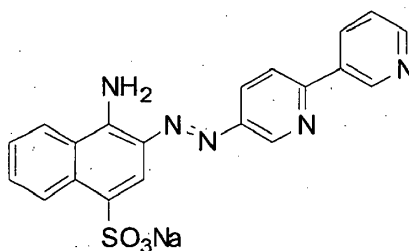
(i) [2,3']-Bipiridinil-3-ilamina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 50 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-piridinilborónico.

(ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']-bipiridinil-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por [2,3']-bipiridinil-3-ilamina obtenida en el apartado (i).
 RMN H^1 δ (ppm)=8,97(1H, d, J=2,1Hz), 8,639-8,734(3H, m), 8,42-8,47(2H, m), 8,21(1H, d, J=8,1Hz), 8,15(1H, s), 7,99(2H, bs), 7,45-7,62(4H, m)
 RMN C^{13} δ (ppm)=152,2, 150,5, 149,8, 149,2, 146,4, 146,1, 137,9, 134,1, 132,5, 132,0, 129,5, 128,7, 128,2, 125,1, 124,7, 124,1, 123,0, 118,9

Ejemplo 52: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-[2,3']bipiridinil

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-piridinilborónico.

(ii) [2,3']Bipiridinil-5-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-[2,3']bipiridinil obtenida en el apartado (i).

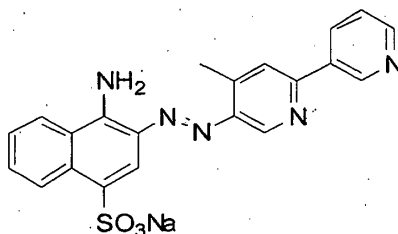
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-([2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por [2,3']bipiridinil-5-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,37(1H, s), 9,27(1H, s), 8,76(1H, d, J=8,4), 8,64(1H, d, J=3,6), 8,54-8,46(3H, m), 8,34(1H, s), 8,20(1H, d, J=8,4), 7,85(2H, bs), 7,64-7,4,8(3H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=153,6, 150,0, 147,9, 147,7, 147,2, 146,3, 134,0, 133,5, 132,5, 132,1, 129,4, 128,6, 128,3, 127,8, 125,1, 124,2, 124,0, 123,9, 121,1, 116,5

Ejemplo 53: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-[2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 4-Metil-5-nitro-[2,3']bipiridinilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 2-cloro-4-metil-5-nitropiridina, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-piridinilborónico.

(ii) 4-Metil-[2,3']bipiridinil-5-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-metil-5-nitro-[2,3']bipiridinil obtenida en el apartado (i).

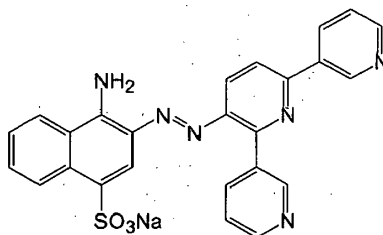
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-[2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 4-metil-[2,3']bipiridinil-5-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,33(1H, d, J=2,1), 9,05 (1H, s), 8,77(1H, d, J=8,1), 8,62(1H, dd, J=4,5, 2,1), 8,50-8,44(2H, m), 8,32(1H, s), 8,11(1H, s), 7,96(2H, bs), 7,63-7,47(3H, m), 2,25(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=152,7, 149,8, 147,7, 146,3, 145, 7, 144,3, 138,1, 133,8, 133,7, 132,5, 132,0, 129,8, 128,5, 128,3, 125,1, 124,2, 123,9, 123,8, 122,6, 117,9, 17,2

Ejemplo 54: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-([3,2';6',3'']terpiridin-3'-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) [3,2';6',3'']Terpiridin-3'-ilamina

Se disolvieron 6-bromo-2-cloropiridin-3-ilamina (0,50 g, 2,1 mmoles), ácido 3-piridinilborónico (0,52 g, 4,2 mmoles), y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,12 g, 0,11 mmoles) en dioxano (32 ml) y se desgasificó. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (13 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 4 horas, la mezcla se concentró y se hizo pasar a través de una columna de alúmina. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico acuoso y se neutralizó. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título (0,53 g, rendimiento de 101,7%).

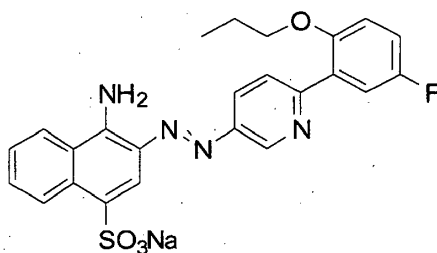
(ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-([3,2';6',3'']terpiridin-3'-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina[3,2';6',3'']terpiridin-3'-ilamina obtenida en el apartado (i).

RMN H^1 δ [ppm]=9,43(1H, d, J=1,5Hz), 9,13(1H, d, J=2,1Hz), 8,60-8,76(4H, m), 8,58 (1H, d, J=8,7Hz), 8,44(1H, d, J=8,1Hz), 8,34-8,38(1H, m), 8,18-8,24(2H, m), 8,02(2H, bs), 7,45-7,63(4H, m)

RMN C^{13} δ [ppm]=153,3, 152,2, 150,6, 150,2, 150,1, 149,3, 148,0, 146,2, 145,7, 138,0, 134,2, 134,1, 133,4, 132,9, 132,1, 129,8, 128,7, 128,3, 125,9, 125,0, 124,1, 124,0, 124,0, 123,9, 123,0, 120,8, 118,7

Ejemplo 55: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 5-fluoro-2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(5-Fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(5-fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

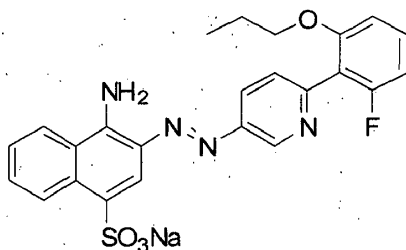
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,4), 8,75(1H, dd, J=8,4, 0,9), 8,48-8,45(2H, m), 8,32(1H, s), 8,17(1H, d, J=8,4), 7,78(2H, bs), 7,73(1H, dd, J=9,9, 3,0), 7,63-7,48(2H, m), 7,27-7,15(2H, m), 4,03(2H, t, J=6,3), 1,82-1,73(2H, m), 0,99(3H, t, J=7,2)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=158,0, 154,8, 153,6, 153,6, 153,0, 152,9, 147,2, 147,0, 146,3, 132,5, 132,1, 129,3, 128,9, 128,8, 128,5, 128,3, 126,1, 125,0, 124,1, 123,9, 116,7, 116,3, 114,7, 114,6, 70,4, 22,1, 10,7

Ejemplo 56: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Fluoro-6-propoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 2-fluoro-6-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-fluoro-6-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

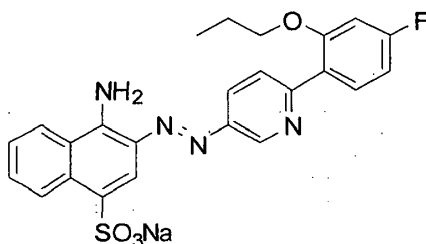
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,20(1H, dd, J=2,4, 0,6), 8,75(1H, dd, J=8,4, 1,2), 8,48(1H, d, J=8,1), 8,44(1H, dd, J=8,4, 2,4), 8,32(1H, s), 7,83(2H, bs), 7,64-7,38(4H, m), 6,99-6,88(2H, m), 3,96(2H, t, J=6,3), 1,62-1,55(2H, m), 0,83(3H, t, J=7,2)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=161,7, 158,5, 157,4, 157,3, 151,5, 147,0, 147,0, 145,6, 132,4, 132,1, 130,6, 130,4, 129,2, 128,5, 128,3, 126,5, 126,3, 125,0, 124,2, 124,0, 118,0, 117,7, 116,6, 108,6, 108,0, 107,7, 70,0, 21,9, 10,4

Ejemplo 57: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 4-fluoro-2-propoxifenilborónico.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina

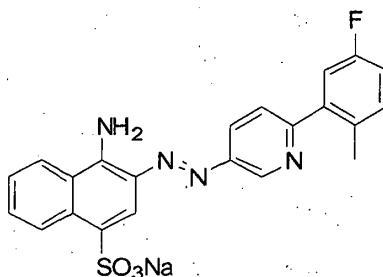
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-fluoro-2-propoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii). RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,21 (1H, d, J=2,1Hz), 8,75(1H, d, J=7,8Hz), 8,49-8,42(2H, m), 8,32(1H, s), 8,06(1H, d, J=8,7Hz), 7,97(1H, dd, J=8,7, 7,2Hz), 7,74(2H, bs), 7,62-7,47(2H, m), 7,09-6,88(2H, m), 4,07(2H, t, J=6,3Hz), 1,83-1,72(2H, m), 1,00(3H, t, J=7,2Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=165,0, 161,8, 157,9, 157,7, 154,3, 146,9, 146,7, 146,3, 132,5, 132,3, 132,1, 132,1, 129,3, 128,4, 128,3, 125,9, 125,0, 124,7, 124,2, 124,1, 124,1, 123,9, 107,3, 107,4, 100,9, 100,6, 70,2, 21,9, 10,7

Ejemplo 58: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(5-Fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 8 (i), a excepción de la sustitución de ácido 4-metilfenilborónico por ácido 5-fluoro-2-metilfenilborónico.

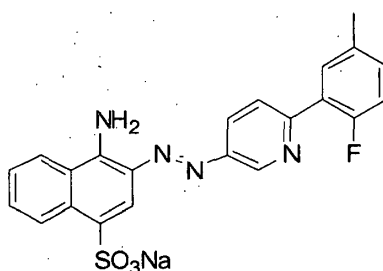
(ii) 6-(5-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii). RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=99,24(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,49-8,44(2H, m), 8,32(1H, s), 7,80(2H, bs), 7,71(1H, d, J=8,4Hz), 7,70-7,15(5H, m), 2,37(3H, s) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=147,1, 146,9, 145,4, 141,3, 141,2, 132,6, 132,5, 132,1, 131,7, 131,7, 129,3, 128,5, 128,3, 127,3, 125,1, 124,6, 124,2, 123,9, 116,4, 116,2, 115,9, 115,2, 114,9, 19,6

Ejemplo 59: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Fluoro-5-metilfenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-fluoro-5-metilfenilborónico.

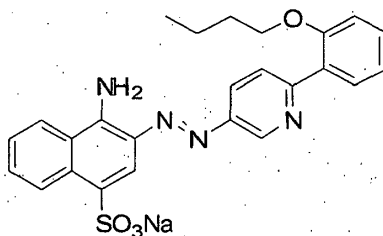
(ii) 6-(2-Fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-fluoro-5-metilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii). RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,26(1H, d, J=2,7Hz), 8,78(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,48-8,45(2H, m), 8,35(1H, s), 7,93-7,84(4H, m), 7,64-7,48(2H, m), 7,30-7,19(2H, m), 2,37(3H, s) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=159,9, 156,6, 152,4, 147,2, 147,1, 133,9, 132,5, 132,1, 130,9, 129,3, 128,6, 128,3, 127,2, 126,0, 125,8, 125,1, 124,5, 124,4, 124,2, 123,9, 116,7, 116,3, 116,0, 20,2

Ejemplo 60: Síntesis de 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido



(i) 2-(2-Butoxi-fenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-butoxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Butoxifenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-butoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

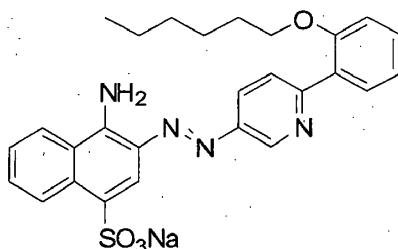
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

10 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,22(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,46(1H, d, J=7,5Hz), 8,43(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,34(1H, s), 8,08(1H, d, J=8,7Hz), 7,91(1H, dd, J=7,8, 1,8Hz), 7,76(2H, bs), 7,63-7,37(3H, m), 7,15(1H, d, J=8,1Hz), 7,08(1H, dd, J=7,8, 7,8Hz), 4,08(2H, t, J=6,6Hz), 1,74(2H, tt, J=6,6, 6,6Hz), 1,44(2H, tt, J=7,2, 6,6Hz), 0,92(3H, t, J=7,2Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=156,4, 155,2, 146,9, 146,7, 146,3, 132,4, 132,0, 130,8, 130,4, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 125,8, 125,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,4, 112,9, 67,8, 30,8, 18,9, 13,7

15 Ejemplo 61: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Hexiloxifenil)-5-nitropiridina

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-hexiloxifenilborónico.

(ii) 6-(2-Hexiloxifenil)piridin-3-ilamina

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-hexiloxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

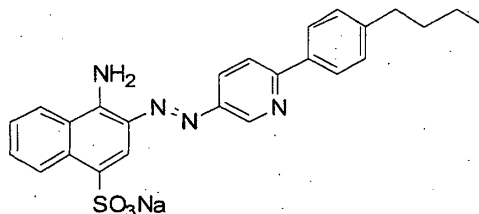
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

35 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,16(1H, d, J=2,4Hz), 8,69(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,42(1H, d, J=6,0Hz), 8,36(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,27(1H, s), 8,01(1H, d, J=8,7Hz), 7,84(1H, dd, J=7,5, 1,8Hz), 7,20(2H, bs), 7,58-7,30(3H, m), 7,07(1H, d, J=8,1Hz), 7,01(1H, dd, J=8,1, 8,1Hz), 3,99(2H, t, J=6,6Hz), 1,69-1,64(2H, m), 1,35-1,18(6H, m), 0,76(3H, t, J=6,9Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=156,5, 155,1, 147,0, 146,7, 146,1, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,5, 128,3, 127,6, 126,1, 125,1, 125,1, 124,2, 123,9, 120,6, 116,5, 113,0, 68,2, 30,9, 28,6, 25,3, 22,0, 13,9

40 Ejemplo 62: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Butilfenil)-5-nitropiridina

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-butilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Butilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-butilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

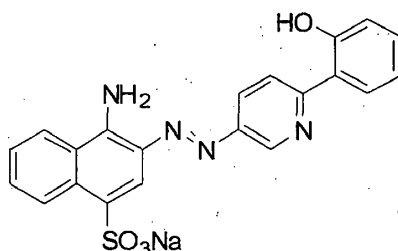
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-butilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,21(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,48-8,43(2H, m), 8,33(1H, s), 8,11-8,05(3H, m), 7,78(2H, bs), 7,63-7,48 (2H, m), 7,31(2H, d, J=8,1Hz), 2,63(2H, t, J=7,5Hz), 1,61-1,56(2H, m), 1,35-1,28(2H, m), 0,90(3H, t, J=7,2Hz)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,0, 147,2, 146,9, 146,3, 143,9, 135,6, 132,4, 132,0, 129,3, 128,8, 128,5, 128,3, 127,5, 126,6, 125,1, 124,2, 123,9, 120,3, 116,6, 34,6, 33,0, 21,8, 13,8

15 Ejemplo 63: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(5-Nitropiridin-2-il)fenol

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-hidroxifenilborónico.

(ii) 2-(5-Aminopiridin-2-il)fenol

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol obtenida en el apartado (i).

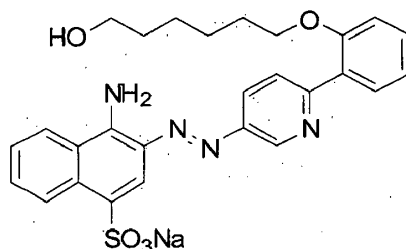
(iii) 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 2-(5-aminopiridin-2-il)fenol obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=14,09(1H, bs), 9,22(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, d, J=7,8Hz), 8,61(1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 8,47(1H, d, J=7,8Hz), 8,35(1H, s), 8,32(1H, s), 8,10(1H, d, J=7,8Hz), 7,84(2H, bs), 7,59-7,63(1H, m), 7,48-7,53(1H, m), 7,30-7,36(1H, m), 6,92-6,97(2H, m)

35 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,2, 156,6, 147,5, 146,8, 142,9, 132,6, 132,2, 131,7, 129,3, 129,0, 128,7, 128,4, 127,4, 125,1, 124,2, 124,0, 120,6, 119,1, 118,9, 118,0, 116,2

40 Ejemplo 64: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 6-[2-(5-Nitropiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol

45 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (1,0 g, 4,6 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i), 6-clorohexanol (0,76 g, 5,6 mmoles), y carbonato de potasio (1,28 g, 9,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se le añadió yoduro de potasio (0,154 g, 0,93 mmoles) y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró

hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. La recristalización proporcionó el compuesto del título (1,08 g, 74,5%).

(ii) 6-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 6-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol obtenida en el apartado (i).

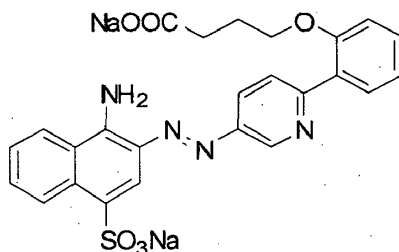
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxihexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]hexan-1-ol obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, s), 8,76(1H, d, J=8,4Hz), 8,42-8,48(2H, m), 8,33(1H, s), 8,09(1H, d, J=8,4Hz), 7,92(1H, d, J=7,5Hz), 7,76(2H, bs), 7,61-7,63(1H, m), 7,48-7,53(1H, m), 7,37-7,43(1H, m), 7,05-7,17(2H, m), 4,36(1H, t, J=4,8Hz), 4,07(2H, t, J=6,0Hz), 1,40-1,75(10H, m)

RMN C^{13} (DMSO- d_7) δ [ppm]=156,5, 155,2, 147,0, 146,7, 146,2, 132,4, 132,1, 130,8, 130,5, 129,3, 128,4, 128,3, 127,7, 126,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,6, 116,3, 112,9, 68,1, 60,6, 32,5, 28,7, 25,5, 25,2

Ejemplo 65: Síntesis de sal de disodio de ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi}butírico



(i) Ácido 4-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]butírico

A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,75 g, 3,5 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i), 4-bromo-n-butyrate de etilo (0,81 g, 4,2 mmoles) y carbonato de potasio (0,96 g, 6,9 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió yoduro de potasio (0,115 g, 0,69 mmoles) y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, y se extrajo añadiendo agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. La hidrólisis se llevó a cabo con hidróxido de sodio acuoso en metanol durante 1 hora, y la reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,92 g, 87,0%).

(ii) Ácido 4-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]butírico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por ácido 4-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]butírico obtenido en el apartado (i).

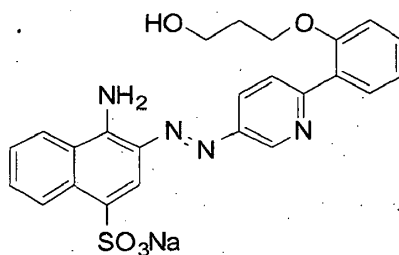
(iii) Sal de disodio de ácido 4-{2-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi}butírico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por ácido 4-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]butírico obtenido en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,21(1H, d, J=2,1Hz), 8,76(1H, d, J=8,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,41(1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 8,32(1H, s), 8,13(1H, d, J=8,4Hz), 7,92(1H, d, J=7,5Hz), 7,76(2H, bs), 7,57-7,62(1H, m), 7,47-7,49(1H, m), 7,36-7,41(1H, m), 7,16(1H, d, J=8,4Hz), 7,03-7,08(1H, m), 4,11(2H, t, J=6,6Hz), 2,06-2,11(2H, m), 1,94(2H, t, J=6,6Hz)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=176,8, 156,6, 155,2, 146,8, 146,6, 146,1, 132,5, 132,0, 130,7, 130,4, 129,3, 128,3, 128,3, 127,5, 125,8, 125,0, 125,0, 124,2, 123,9, 120,4, 116,5, 112,8, 68,5, 34,1, 26,1

Ejemplo 66: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-[2-(5-Nitropiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol

5 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,50 g, 2,3 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i), 3-bromopropanol (0,39 g, 2,8 mmoles) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,6 mmoles) en acetonitrilo (8 ml), se le añadió yoduro de potasio (0,077 g, 0,46 mmoles) y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna. La recrystalización proporcionó el compuesto del título (0,47 g, 74,5%).

(ii) 3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol obtenido en el apartado (i).

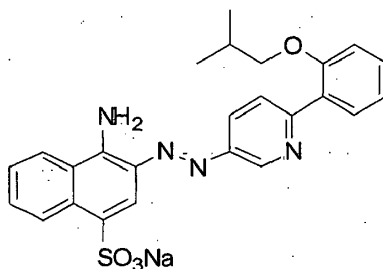
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxipropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propan-1-ol obtenido en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,21(1H, dd, J=2,4, 0,6Hz), 8,76(1H, dd, J=8,1, 1,2Hz), 8,40-8,47(2H, m), 8,32(1H, s), 8,08(1H, dd, J=8,4, 0,6Hz), 7,91(1H, dd, J=7,8, 1,8Hz), 7,74(2H, bs), 7,57-7,62(1H, m), 7,47-7,52(1H, m), 7,38-7,44(1H, m), 7,05-7,19(2H, m), 4,56(1H, t, J=5,4Hz), 4,16(2H, t, J=6,0Hz), 3,54-3,61(2H, m), 1,89-1,93(2H, m)

25 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,4, 155,2, 146,8, 146,6, 146,3, 146,2, 132,5, 132,0, 130,4, 129,3, 128,4, 128,2, 127,7, 124,9, 124,2, 123,9, 123,8, 120,6, 116,5, 116,4, 112,8, 65,2, 57,4, 32,1

Ejemplo 67: Síntesis de 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido



(i) 2-(2-Isobutoxifenil)-5-nitropiridina

35 A una solución de 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,60 g, 2,8 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i), bromuro de isobutilo (0,46 g, 3,3 mmoles) y carbonato de potasio (0,77 g, 5,6 mmoles) en acetonitrilo (3 ml), se le añadió yoduro de potasio (0,092 g, 0,56 mmoles) y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua, se cristalizó y se filtró. Los cristales se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,62 g, 81,3%).

(ii) 6-(2-Isobutoxifenil)piridin-3-ilamina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-isobutoxifenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

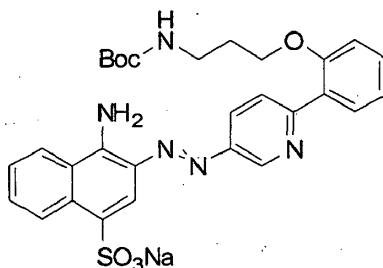
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 8,75(1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 8,45-8,48(2H, m), 8,33(1H, s), 8,08(1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,90(1H, dd, $J=2,5, 1,8\text{Hz}$), 7,75(2H, bs), 7,58-7,63(1H, m), 7,47-7,52(1H, m), 7,37-7,40(1H, m), 7,05-7,16(2H, m), 3,87(2H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 1,99-2,09(1H, m), 0,99(6H, d, $J=6,6\text{Hz}$)

5 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,5, 155,3, 147,2, 146,7, 132,4, 132,1, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 125,7, 125,1, 124,2, 124,0, 120,6, 116,2, 116,1, 112,8, 74,4, 27,9, 19,4, 19,3

Ejemplo 68: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-{6-[2-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico



10

(i) {3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}carbamato de terc-butilo

15 Se disolvió dicarbonato de di-terc-butilo (1,01 g, 4,6 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) y se añadió hidrobromuro de 3-bromoaminopropano (1,01 g, 4,6 mmoles) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,6 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 45-50°C durante 1 hora. Se añadieron 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,50 g, 2,3 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i) y carbonato de potasio (0,64 g, 4,6 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 50°C durante 20 minutos y a 75-80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se extrajo añadiendo agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Los cristales precipitados se filtraron añadiendo agua. Los cristales resultantes se disolvieron en metanol, y se hidrolizaron con la adición gota a gota de ácido clorhídrico a 50°C. La solución se concentró y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,57 g, 66,4%).

20

(ii) {3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}carbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por {3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}carbamato de terc-butilo obtenido en el apartado (i).

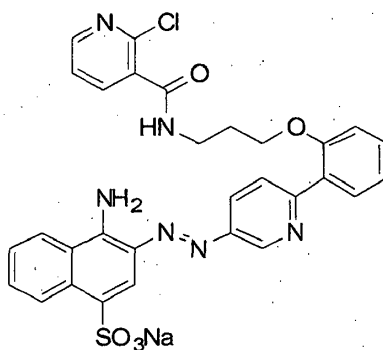
30 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-{6-[2-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por {3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}carbamato de terc-butilo obtenido en el apartado (ii).
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, $J=1,8\text{Hz}$), 8,74(1H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 8,41-8,47(2H, m), 8,32(1H, s), 8,12(1H, d, $J=8,7\text{Hz}$), 7,90(1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,77(2H, bs), 7,57-7,63(1H, m), 7,47-7,5(1H, m), 7,38-7,40(1H, m), 6,90-7,16(3H, m), 4,09(2H, t, $J=5,7\text{Hz}$), 3,11-3,15(2H, m), 1,85-1,89(2H, m), 1,36(9H, s)

35

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,4, 155,7, 155,3, 145,0, 146,7, 146,4, 132,4, 132,1, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 125,9, 125,9, 125,9, 125,3, 125,2, 125,1, 124,2, 124,0, 120,7, 116,4, 112,7, 77,6, 65,7, 48,7

40 Ejemplo 69: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) N-(3-Bromopropil)-2-cloronicotinamida

Se cargaron hidrobromuro de 3-bromopropilamina (2,08 g, 9,5 mmoles), trietilamina (2,89 g, 28,6 mmoles), y cloruro de metileno (10 ml), y se añadió gota a gota una solución de cloruro de ácido 2-cloronicotínico, que se obtuvo mediante reacción de un cloruro de ácido convencional de ácido 2-cloronicotínico (1,50 g, 9,5 mmoles), en cloruro de metileno. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,78 g, 67,5%).

10 (ii) 2-cloro-N-{3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}nicotinamida

Se cargaron 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,54 g, 2,5 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i) y THF(2,5 ml), se enfriaron a 0-10°C, y se añadió hidruro de sodio (0,12 g, 5 mmoles). Se añadió gota a gota una solución de N-(3-bromopropil)-2-cloronicotinamida (0,69 g, 2,5 mmoles) sintetizada en el apartado (i) en THF (2,5 ml), y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 7 hora. La reacción se sofocó con cloruro de amonio acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, rendimiento 103,6%).

20 (iii) N-{3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}-2-cloronicotinamida

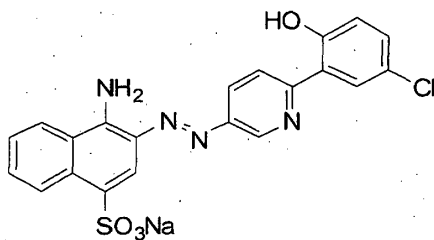
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-cloro-N-{3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}nicotinamida obtenida en el apartado (ii).

25 (iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por N-{3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}-2-cloronicotinamida obtenida en el apartado (iii).

30 RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=1,8Hz), 8,74-8,77(2H, m), 8,42-8,47(3H, m), 8,32(1H, s), 8,14(1H, d, J=8,4Hz), 7,87-7,90(2H, m), 7,77(2H, bs), 7,39-7,66(4H, m), 7,18(1H, d, J=8,7Hz), 7,07-7,12(1H, m), 4,19(2H, t, J=5,7Hz), 3,44(2H, t, J=6,0Hz), 2,00-2,04(2H, m)
 35 RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=165,2, 156,3, 155,3, 150,2, 150,1, 147,0, 146,7, 146,5, 133,3, 132,4, 132,1, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 126,0, 125,2, 125,1, 124,2, 124,0, 123,1, 120,7, 116,5, 112,8, 65,4, 36,0, 28,7

Ejemplo 70: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



40 (i) 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-clorofenilborónico.

45 (ii) 4-cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)fenol

A tolueno (14,0 ml) y anhídrido acético (14,0 ml), se les añadieron 2-(3-clorofenil)-5-nitropiridina (1,05 g, 4,5 mmoles) obtenida en el apartado (i), diacetoxiyodobenceno (1,60 g, 5,0 mmoles) y acetato de paladio (0,08 g, 0,36 mmoles), y se hicieron reaccionar en una atmósfera de aire a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna dio como resultado un aceite. El aceite resultante se disolvió en metanol, se añadió ácido clorhídrico al 35%, y se hidrolizó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 89,2%).

55 (iii) 2-(5-Aminopiridin-2-il)-4-clorofenol

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-

fenil-5-nitropiridina por 4-cloro-2-(5-nitropiridin-2-il)fenol obtenido en el apartado (ii).

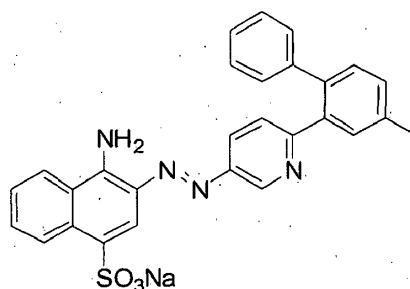
(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 2-(5-aminopiridin-2-il)-4-clorofenol obtenido en el apartado (iii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=14,05(1H, s), 9,22(1H, d, J=2,1Hz), 8,75(1H, d, J=8,7Hz), 8,61(1H, dd, J=8,7, 2,1Hz), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,41(1H, d, J=8,7Hz), 8,31(1H, s), 8,17(1H, s), 7,87(2H, bs), 7,58-7,63(1H, m), 7,47-7,53(1H, m), 7,35(1H, dd, J=9,0, 2,4Hz), 6,99(1H, d, J=9,0Hz)

10 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=157,8, 154,9, 147,6, 147,1, 143,1, 143,0, 132,6, 132,3, 131,1, 129,4, 128,7, 128,3, 126,8, 126,7, 125,1, 124,2, 122,8, 120,6, 119,7, 116,2, 116,1

Ejemplo 71: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



15

(i) Tetrafluoroborato de difenilyodonio

20 Se cargaron ácido fenilborónico (0,79 g, 6,5 mmoles), cloruro de metileno (62 ml), y complejo de trifluoruro de boro y éter etílico (0,97 g, 6,8 mmoles) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de diacetoxiyodobenceno (2,0 g, 6,2 mmoles) en cloruro de metileno (62 ml). La reacción se llevó a cabo a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de fluoroborato de sodio (13,6 g, 124,2 mmoles), y la mezcla se extrajo añadiendo agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título (2,13 g, 93,5%).

25

(ii) 6-(4-Metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

30 La N-(6-m-tolilpiridin-3-il)acetamida (0,50 g, 2,2 mmoles) que se había obtenido mediante acetilación convencional de 6-m-tolilpiridin-3-ilamina sintetizada en el Ejemplo 9 (ii), tetrafluoroborato de difenilyodonio (1,22 g, 3,3 mmoles) sintetizado en el apartado (i) y acetato de paladio (0,025 g, 0,11 mmoles) se añadieron a ácido acético (17 ml), y se hicieron reaccionar a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y la extracción se llevó a cabo añadiendo bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadieron a los productos metanol y ácido sulfúrico al 98%, y la hidrólisis se llevó a cabo a 70°C durante 2 horas. El metanol se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 59,4%).

35

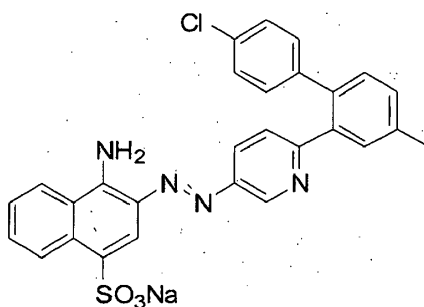
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,14(1H, d, J=2,4Hz), 8,73(1H, d, J=8,4Hz), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,29(1H, s), 8,16(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 7,74(2H, bs), 7,45-7,62(3H, m), 7,20-7,33(6H, m), 7,12(1H, d, J=6,3Hz), 6,99(1H, d, J=8,4Hz), 2,42(3H, s) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=158,8, 147,3, 146,6, 146,5, 140,9, 138,5, 137,5, 136,9, 132,2, 132,1, 131,1, 130,5, 129,5, 129,4, 129,1, 128,6, 128,3, 126,8, 125,6, 125,5, 125,4, 125,1, 124,2, 124,1, 116,1, 20,7

45

Ejemplo 72: Síntesis de 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido



(i) Diacetoxi(2,4,6-trimetilfenil)yodo (III)

5 Se cargaron 1,3,5-trimetil-2-yodobenceno (20,0 g, 81,3 mmoles) y ácido acético (720 ml) y se añadió en porciones tetrahidrato de perborato de sodio (125 g, 813 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar durante 3 horas, se concentró, y se extrajo añadiendo agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título (1,36 g, 37,3%).

10

(ii) tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

15

Se cargaron ácido 4-clorofenilborónico (3,0 g, 8,2 mmoles), cloruro de metileno (82 ml) y complejo de trifluoruro de boro y éter etílico (1,29 g, 9,1 mmoles) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de diacetoxi(2,4,6-trimetilfenil)yodo (III) (3,0 g, 8,2 mmoles) sintetizado en el apartado (i) en cloruro de metileno (82 ml), y la reacción se llevó a cabo a 0°C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de fluoroborato de sodio (18,1 g, 164,8 mmoles), y la mezcla se extrajo añadiendo agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró hasta sequedad a presión reducida, y se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto del título (3,36 g, 93,5%).

20

(iii) 6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

25

A ácido acético (17 ml), se le añadieron N-(6-m-tolilpiridin-3-il)acetamida (0,50 g, 2,2 mmoles), tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio (1,13 g, 2,5 mmoles) sintetizado en el apartado (ii) y acetato de paladio (0,025 g, 0,11 mmoles), y se hicieron reaccionar a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadieron metanol y ácido clorhídrico al 35%, y la hidrólisis se llevó a cabo a 65°C durante 2 horas. El metanol se separó mediante destilación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (0,47 g, 72,5%).

30

(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

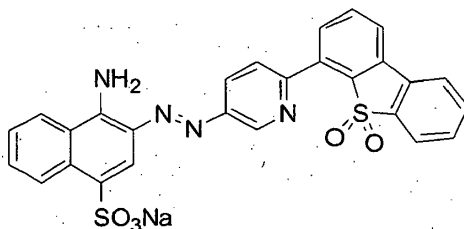
35

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (iii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,13(1H, d, J=2,4), 8,73(1H, d, J=8,4), 8,43(1H, d, J=8,1), 8,28(1H, s), 8,23(1H, dd, J=8,4, 2,4), 7,71(NH $_2$, s), 7,61-7,55(2H, m), 7,51-7,46(1H, m), 7,36-7,33(4H, m), 7,14(2H, d, J=8,4), 7,08(1H, d, J=8,4) RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=166,7, 158,5, 147,2, 146,4, 139,8, 138,5, 137,4, 136,2, 132,5, 132,1, 131,6, 131,2, 131,1, 130,4, 129,6, 129,2, 128,5, 128,3, 125,9, 125,4, 125,1, 124,2, 123,9, 116,1, 20,7

40

Ejemplo 73: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5 λ^6 -dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



45

(i) 2-(5,5-Dioxo-5H-5 λ^6 -dibenzotiofeno-4-il)-5-nitropiridina

La 2-dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina (1,20 g, 3,92 mmoles) sintetizada en el Ejemplo 31 (i) se suspendió en ácido

acético (16 ml). La temperatura se subió a 45°C. Se añadió perborato de sodio (2,02 g, 11,75 mmoles) a la suspensión, y la reacción se llevó a cabo a 45°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, y los cristales precipitados se filtraron y se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (1,21 g, 91,2%).

(ii) 6-(5,5-Dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofeno-4-il)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

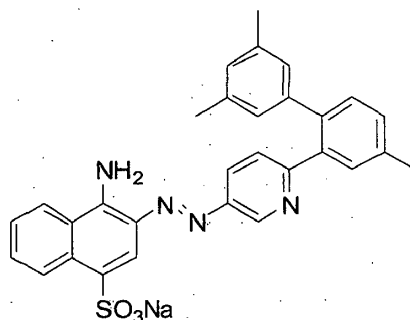
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,30(1H, s), 8,76(1H, d, J=8,4Hz), 8,58(1H, d, J=8,4Hz), 8,48(1H, d, J=8,4Hz), 8,33(1H, s), 8,28-8,30(2H, m), 8,24(1H, d, J=7,8Hz), 8,13(1H, d, J=7,8Hz), 7,89-7,96(4H, m), 7,78-7,83(1H, m), 7,59-7,69(2H, m), 7,49-7,53(1H, m)

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ[ppm]=152,4, 147,9, 147,7, 145,6, 137,7, 137,2, 134,7, 134,5, 134,3, 132,8, 132,6, 132,3, 131,3, 131,2, 129,9, 129,5, 128,7, 128,4, 127,7, 125,2, 124,2, 124,0, 123,7, 123,1, 122,5, 121,7, 116,4

Ejemplo 74: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) Tetrafluoroborato de (3,5-dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 72(ii), a excepción de la sustitución de ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3,5-dimetilfenilborónico.

(ii) 6-(4,3',5'-Trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 72 (iii), a excepción de la sustitución de tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio por tetrafluoroborato de (3,5-dimetilfenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio obtenido en el apartado (i).

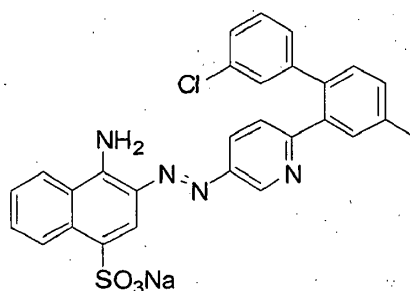
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,16(1H, d, J=2,4), 8,72(1H, d, J=8,4), 8,44(1H, d, J=8,4), 8,27(1H, s), 8,18(1H, dd, J=8,4, 2,4), 7,69(NH₂, s), 7,61-7,55(2H, m), 7,50-7,45(1H, m), 7,30(2H, s), 6,99(1H, d, J=8,4), 6,86(1H, s), 6,73(2H, s), 2,41(3H, s), 2,15(6H, s)

RMN ¹³C (DMSO-d₆) δ[ppm]=166,8, 158,9, 147,2, 146,5, 140,8, 138,4, 137,7, 137,2, 136,7, 132,4, 132,1, 131,0, 130,4, 129,4, 129,2, 128,5, 128,3, 128,2, 127,2, 125,4, 125,3, 125,1, 124,2, 123,9, 116,0, 20,9, 20,7

Ejemplo 75: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) tetrafluoroborato de (3-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio

5 El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 72 (ii), a excepción de la sustitución de ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-clorofenilborónico.

(ii) 6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina

10 El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 72 (iii), a excepción de la sustitución de tetrafluoroborato de (4-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio por tetrafluoroborato de (3-clorofenil)(2,4,6-trimetilfenil)yodonio obtenido en el apartado (i).

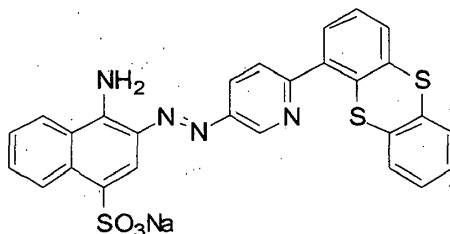
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

20 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,12(1H, d, J=2,4), 8,72(1H, d, J=8,4), 8,45(1H, d, J=8,4), 8,27(1H, s), 8,24(1H, dd, J=8,7, 2,4), 7,74(NH₂, s), 7,61-7,55(2H, m), 7,50-7,45(1H, m), 7,36(2H, s), 7,31-7,22(3H, m), 7,00(1H, d, J=6,6), 2,43(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=166,9, 158,5, 147,3, 146,6, 146,3, 143,1, 138,6, 137,6, 136,0, 132,9, 132,4, 132,1, 131,1, 130,5, 130,0, 129,6, 129,2, 128,9, 128,5, 128,2, 126,7, 126,0, 125,4, 125,1, 124,2, 124,0, 116,1, 20,7

25 Ejemplo 76: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiantreno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Nitro-2-tiantreno-1-ilpiridina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido tiantreno-1-ilborónico.

(ii) 6-Tiantreno-1-ilpiridin-3-ilamina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 5-nitro-2-tiantreno-1-ilpiridina obtenida en el apartado (i).

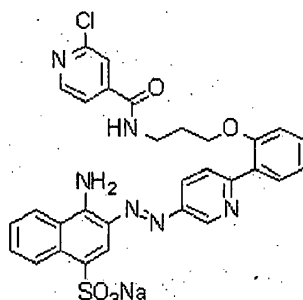
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-tiantreno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 31 (iii), a excepción de la sustitución de 6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina por 6-tiantreno-1-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

45 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,29(1H, d, J=2,4), 8,70(1H, d, J=8,4), 8,50-8,44(2H, m), 8,29(1H, s), 7,86(NH₂, s), 7,78(1H, d, J=8,7), 7,64-7,18(7H, m), 7,30-7,24(1H, m), 7,21-7,16(1H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=156,7, 147,4, 147,2, 144,4, 140,4, 135,7, 135,53, 135,50, 134,2, 132,4, 132,2, 129,6, 129,4, 129,2, 128,7, 128,6, 128,5, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,5, 125,1, 124,2, 124,1, 116,5

Ejemplo 77: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-[(2-cloropiridin-4-carbonil)amino]propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



5

(i) N-(3-Bromopropil)-2-cloroisonicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 69 (i), a excepción de la sustitución de ácido 2-cloronicotínico por ácido 2-cloroisonicotínico.

10

(ii) 2-cloro-N-{3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}isonicotinamida

15

Se cargaron 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,50 g, 2,3 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i) y N-(3'-bromopropil)-2-cloroisonicotinamida (0,77 g, 2,8 mmoles) sintetizada en el apartado (i), y se añadió carbonato de potasio (0,48 g, 3,5 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 80°C durante 6 horas. La mezcla se concentró, se añadió acetonitrilo, y se concentró hasta sequedad después de eliminar las impurezas. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (0,55 g, 57,9%).

20

(iii) N-{3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}-2-cloroisonicotinamida

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-cloro-N-{3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}isonicotinamida obtenida en el apartado (ii).

25

(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-[(2-cloropiridin-4-carbonil)amino]propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

30

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por N-{3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}-2-cloroisonicotinamida obtenida en el apartado (iii).

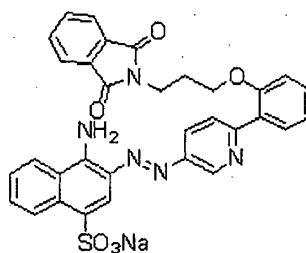
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,22(1H, d, J=2,4), 8,99-8,96(1H, m), 8,75(1H, d, J=8,1), 8,52(1H, d, J=5,1), 8,47-8,40(2H, m), 8,31(1H, s), 8,14(1H, d, J=8,7), 7,89(1H, dd, J=7,5, 1,8), 7,83(1H, s), 7,76(NH₂, s), 7,74(1H, dd, J=5,1, 1,5), 7,62-7,57(1H, m), 7,52-7,50(1H, m), 7,41-7,38(1H, m), 7,17(1H, d, J=8,4), 7,11-7,06(1H, m), 4,16(2H, t, J=6,3), 3,51-3,45(2H, m), 2,05-2,01(2H, m)

35

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=163,4, 156,4, 155,3, 150,9, 150,7, 147,0, 146,7, 146,3, 145,0, 132,5, 132,1, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,3, 127,7, 126,0, 125,2, 125,1, 124,2, 123,9, 122,0, 121,0, 120,7, 116,5, 112,8, 65,7, 38,7, 28,7

40

Ejemplo 78: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-{3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi}fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-{3-[2-(5-Nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}isoindol-1,3-diona

45

El 2-(5-nitropiridin-2-il)fenol (0,80 g, 3,7 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 63 (i), 3-bromopropilftalimida (1,5 g, 4,4 mmoles) y carbonato de potasio (1,02 g, 7,4 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo (25 ml) y se hicieron reaccionar a

80°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se añadió agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (1,45 g, 97,1%).

5 (ii) 2-{3-[2-(5-Aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}isoindol-1,3-diona

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-{3-[2-(5-nitropiridin-2-il)fenoxi]propil}isoindol-1,3-diona obtenida en el apartado (i).

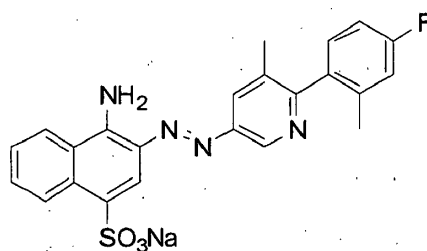
10 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-{2-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]fenil}piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 2-{3-[2-(5-aminopiridin-2-il)fenoxi]propil}isoindol-1,3-diona obtenida en el apartado (ii).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,15(1H, d, J=2,4), 8,75(1H, d, J=8,0), 8,46(1H, d, J=8,1), 8,35-8,31(2H, m), 8,16(1H, d, J=8,7), 7,87(1H, dd, J=7,5, 1,8), 7,80-7,73(6H, m), 7,63-7,58(1H, m), 7,53-7,48(1H, m), 7,42-7,36(1H, m), 7,12-7,05(2H, m)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=168,1, 156,3, 155,1, 146,9, 146,6, 146,1, 134,3, 132,5, 132,1, 131,7, 130,9, 130,5, 129,3, 128,5, 128,4, 127,7, 126,1, 125,1, 124,2, 124,0, 123,0, 120,7, 116,6, 112,6, 100,2, 65,9, 35,2, 28,0

20 Ejemplo 79: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



25 (i) 2-(4-Fluoro-2-metilfenil)-3-metil-5-nitropiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 2-cloro-3-metil-5-nitropiridina y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico.

(ii) 6-(4-Fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

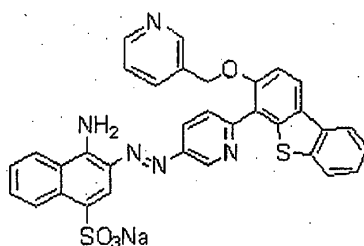
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,02(1H, d, J=2,1Hz), 8,73(1H, d, J=8,4Hz), 8,50(1H, d, J=8,4Hz), 8,37(1H, d, J=2,1Hz), 8,31(1H, s), 7,83(2H, bs), 7,57-7,63(1H, m), 7,47-7,52(1H, m), 7,07-7,29(3H, m), 2,15(3H, s), 2,07(3H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=163,2, 160,0, 158,4, 147,4, 147,1, 143,3, 138,5, 138,4, 136,3, 136,3, 132,4, 132,2, 132,1, 130,7, 130,6, 129,1, 128,6, 128,3, 128,1, 125,1, 124,3, 124,1, 116,7, 116,6, 116,5, 112,6, 112,3, 19,3, 19,3

45 Ejemplo 80: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-(piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 4-(5-Nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-ol

5 A tolueno (6,1 ml) y anhídrido acético (6,1 ml), se les añadieron 2-dibenzotiofeno-4-il-5-nitropiridina (0,62 g, 2,0 mmoles), diacetoxiyodobenceno (0,72 g, 2,2 mmoles) y acetato de paladio (0,02 g, 0,1 mmoles), y se hicieron reaccionar en una atmósfera de aire a 100°C durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna dio como resultado cristales de color amarillo. Los cristales se disolvieron en metanol, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%, y la hidrólisis se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se separó mediante destilación a presión reducida. A la mezcla se le añadió agua y se neutralizó con ácido clorhídrico al 35%. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,47 g, 64%).

(ii) 3-[4-(5-Nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloximetil]piridina

15 A acetonitrilo(5,0 ml) y N,N-dimetilformamida(5,0 ml), se les añadieron 4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-ol (0,50 g, 1,6 mmoles) obtenido en el apartado (i), hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (0,28 g, 1,7 mmoles), carbonato de potasio (0,43 g, 3,1 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y se hicieron reaccionar a 70°C durante 8 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 66,5%).

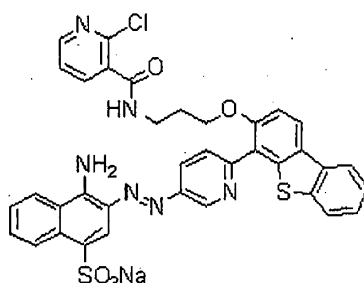
(iii) 6-[3-(Piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilamina

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-[4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloximetil]piridina obtenida en el apartado (ii).

(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-"3-(piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo}naftaleno-1-sulfónico

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-[3-(piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (iii).
 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,34 (1H, s), 8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,72(1H, s), 8,41-8,55(4H, m), 8,36(1H, s), 8,30(1H, d, J=6,9Hz), 8,22(1H, d, J=8,4Hz), 7,92-7,96(2H, m), 7,88(2H, bs), 7,41-7,64(6H, m), 5,43(2H, s)
 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,3, 153,9, 149,3, 149,0, 147,4, 146,8, 144,8, 140,3, 140,0, 135,7, 134,5, 132,3, 132,2, 130,1, 129,3, 128,6, 128,3, 126,7, 126,1, 126,1, 125,1, 124,5, 124,2, 124,1, 123,7, 123,3, 122,4, 121,9, 121,2, 116,5, 112,1, 68,6

Ejemplo 81: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-cloro-N-{3-[4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propil}nicotinamida

45 Se cargaron 4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-ol (0,50 g, 1,6 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 80 (i), N-(3-bromopropil)-2-cloronicotinamida (0,52 g, 1,9 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 69 (i), carbonato de potasio (0,43 g, 3,1 mmoles), y tetrahidrofurano (25 ml), y se hicieron reaccionar a 70°C durante 6 horas. La mezcla se extrajo añadiendo agua y cloruro de metileno. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta

sequedad a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna y la recristalización proporcionó el compuesto del título (0,66 g, 79,5%).

(ii) N-{3-[4-(5-Aminopiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propil}-2-cloronicotinamida

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo, a excepción de la sustitución de 7 (ii), 2-fenil-5-nitropiridina por 2-cloro-N-{3-[4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propil}nicotinamida obtenida en el apartado (i).

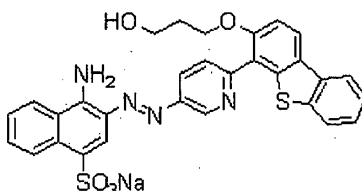
10 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-{3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi}dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por N-{3-[4-(5-aminopiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propil}-2-cloronicotinamida obtenida en el apartado (ii).

15 RMN ^1H (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,36(1H, d, J=2,1Hz), 8,75-8,77(2H, m), 8,28-8,55(7H, m), 7,84-7,96(4H, m), 7,40-7,64(6H, m), 4,34(2H, t, J=5,6Hz), 3,45-3,49(2H, m), 2,08(2H, t, J=5,9Hz)

20 RMN ^{13}C (DMSO-d₆) δ [ppm]=165,3, 155,9, 154,1, 150,2, 147,2, 146,8, 146,5, 144,6, 250,3, 140,0, 138,1, 134,5, 133,3, 132,6, 132,2, 129,7, 129,4, 128,6, 128,3, 126,7, 126,2, 126,0, 125,1, 124,5, 124,2, 124,0, 123,3, 123,1, 122,4, 121,4, 121,1, 116,5, 111,4, 66,6, 36,0, 28,8

Ejemplo 82: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-(3-hidroxi-propoxi)dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



25 (i) 3-[4-(5-Nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propan-1-ol

30 A una solución de 4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-ol (0,50 g, 1,6 mmoles) sintetizado en el Ejemplo 80 (i), 3-bromo-1-propanol (0,26 g, 1,9 mmoles) y carbonato de potasio (0,43 g, 3,1 mmoles) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió yoduro de potasio (0,01 g, 0,08 mmoles), y la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla, se cristalizó mediante adición de agua y se filtró. Los cristales se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,43 g, 70,6%).

35 (ii) 3-[4-(5-Aminopiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propan-1-ol

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-[4-(5-nitropiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propan-1-ol obtenido en el apartado (i).

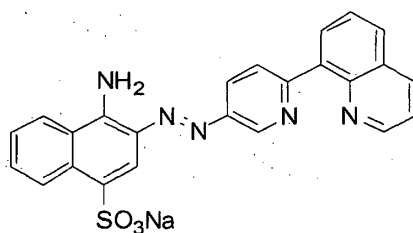
40 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-(3-hidroxi-propoxi)dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 3-[4-(5-aminopiridin-2-il)dibenzotiofeno-3-iloxi]propan-1-ol obtenido en el apartado (ii).

45 RMN ^1H (DMSO-d₆) δ [ppm]=9,35(1H, s), 8,77(1H, d, J=8,7Hz), 8,53(1H, d, J=8,7Hz), 8,47(1H, d, J=8,7Hz), 8,40(1H, d, J=8,7Hz), 8,34(1H, s), 8,26-8,29(2H, m), 7,95(1H, d, J=6,9Hz), 7,80(2H, bs), 7,58-7,63(1H, m), 7,40-7,53(4H, m), 4,61(1H, bs), 4,32(2H, t, J=6,0Hz), 3,60-3,70(2H, m), 1,96(2H, t, J=6,0Hz)

50 RMN ^{13}C (DMSO-d₆) δ [ppm]=156,0, 154,0, 147,1, 146,7, 144,5, 140,2, 140,1, 134,5, 132,7, 132,2, 129,6, 129,4, 128,4, 128,4, 126,5, 125,9, 125,9, 125,0, 124,4, 124,2, 123,9, 123,2, 122,3, 121,3, 120,9, 116,4, 111,4, 66,3, 62,0, 32,2

Ejemplo 83: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 8-(5-Nitropiridin-2-il)quinolina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido quinolin-8-borónico.

(ii) 6-Quinolin-8-ilpiridin-3-ilamina

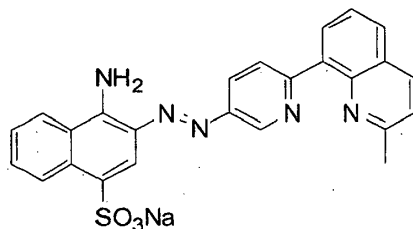
10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 8-(5-nitropiridin-2-il)quinolina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,30(1H, d, J=2,1Hz), 8,99(1H, dd, J=4,2, 1,8Hz), 8,77(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,46-8,50(3H, m), 8,38(1H, d, J=8,4Hz), 8,36(1H, s), 8,29(1H, dd, J=7,5, 1,2Hz), 8,10(1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 7,80(2H, bs), 7,74-7,79(1H, m), 7,59-7,53(2H, m), 7,48-7,53(1H, m) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,3, 150,6, 147,1, 147,0, 145,8, 145,2, 137,4, 136,8, 132,5, 132,1, 131,1, 129,5, 129,3, 128,5, 128,4, 128,3, 127,6, 126,5, 125,9, 125,1, 124,2, 123,9, 121,6, 116,5

Ejemplo 84: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



25

(i) 2-Metil-8-(5-nitropiridin-2-il)quinolina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-metilquinolin-8-borónico.

(ii) 6-(2-Metilquinolin-8-il)piridin-3-ilamina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-metil-8-(5-nitropiridin-2-il)quinolina obtenida en el apartado (i).

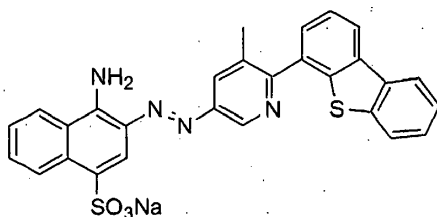
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, s), 8,71(1H, d, J=8,7Hz), 8,28-8,41(3H, m), 8,28-8,31(2H, m), 8,22(1H, d, J=6,9Hz), 7,97(1H, d, J=8,1Hz), 7,74(2H, bs), 7,53-7,65(2H, m), 7,42-7,48(2H, m), 2,62(3H, s)
RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=158,9, 156,4, 147,1, 147,1, 146,3, 144,6, 136,9, 136,4, 132,4, 132,1, 131,1, 129,3, 129,2, 128,5, 125,3, 127,6, 126,7, 125,5, 125,3, 125,1, 124,2, 124,0, 122,2, 116,4, 25,3

45

Ejemplo 85: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Dibenzotiofeno-4-il-3-metil-5-nitropiridina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-dibenzotiofenoborónico.

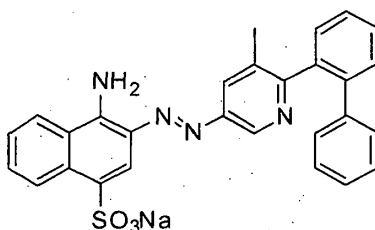
(ii) 6-Dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilamina

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-dibenzotiofeno-4-il-3-metil-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 31 (iii), a excepción de la sustitución de 6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilamina por 6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).
 20 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,11(1H, d, J=2,1Hz), 8,71(1H, d, J=8,1Hz), 8,35-8,44(4H, m), 8,29(1H, s), 7,91-7,95(1H, m), 7,77(2H, bs), 7,54-7,69(3H, m), 7,44-7,48(3H, m) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=156,4, 147,5, 147,3, 143,0, 139,5, 138,5, 135,9, 134,9, 134,3, 132,6, 132,4, 132,2, 129,5, 129,4, 128,6, 128,4, 127,5, 127,2, 125,1, 124,7, 124,2, 124,0, 122,8, 122,2, 121,8, 116,3, 19,6

Ejemplo 86: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



25 (i) 2-Bifenil-2-il-3-metil-5-nitropiridina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 2-bifenilborónico.

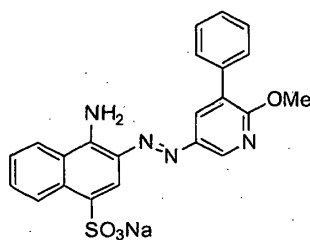
(ii) 6-Bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilamina

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-bifenil-2-il-3-metil-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).
 45 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=9,01(1H, d, J=2,1Hz), 8,74(1H, d, J=8,4Hz), 8,44(1H, d, J=8,1Hz), 8,23(1H, s), 8,10(1H, d, J=2,1Hz), 7,71(2H, bs), 7,41-7,62(6H, m), 7,10-7,24(5H, m), 1,84(3H, s)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=159,5, 147,1, 146,9, 143,4, 140,6, 140,2, 139,0, 132,5, 132,1, 131,9, 130,0, 129,6, 129,1, 128,8, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 127,5, 127,4, 127,0, 125,0, 124,2, 123,9, 116,4, 18,6

Ejemplo 87: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-Yodo-2-metoxi-5-nitropiridina

5 A acetona (19 ml), se le añadieron 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (1,0 g, 3,76 mmoles), yoduro de metilo (0,58 g, 4,14 mmoles) y carbonato de potasio (1,0 g, 7,52 mmoles), y se hicieron reaccionar a 60°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó (separación) añadiendo agua. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,88 g, 83,5%).

10 (ii) 2-Metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 3-yodo-2-metoxi-5-nitropiridina sintetizada en el apartado (i).

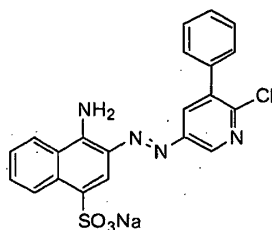
15 (iii) 6-Metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamina

A metanol (50 ml), se le añadieron 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina (0,80 g, 3,47 mmoles) obtenida en el apartado (ii) y paladio sobre carbono al 10% (0,06 g), y se redujo a 40°C bajo 0,7 MPa de presión de hidrógeno. Los catalizadores de paladio se filtraron a través de Celite, y el producto filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante recristalización proporcionó el compuesto del título (0,60 g, 86,4%).

(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico por 6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilamina sintetizada en el apartado (iii).
 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,67(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,622(1H, d, J=2,4Hz), 8,43(1H, d, J=2,7Hz), 8,32(1H, d, J=8,1Hz), 8,23(1H, s), 7,69-7,72(2H, m), 7,27-7,50(5H, m), 7,19(2H, bs), 3,60(3H, s)
 RMN ^{13}C (DMSO- d_6), δ [ppm]=160,9, 145,3, 140,3, 136,6, 135,6, 132,2, 131,3, 129,6, 129,0, 128,7, 128,2, 128,0, 127,9, 127,6, 127,4, 124,6, 124,2, 123,5, 115,7, 37,8

30 Ejemplo 88: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



35 (i) 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina

Se cargaron 2-hidroxi-3-yodo-5-nitropiridina (1,0 g, 3,76 mmoles) y oxiclورو de fósforo (3,5 g, 11,28 mmoles), y la temperatura se subió a 80°C. La reacción se llevó a cabo a 80°C durante 3 horas y la mezcla se vertió en agua con hielo. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 94,4%).

40 (ii) 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina sintetizada en el apartado (i).

45 (iii) 6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilamina

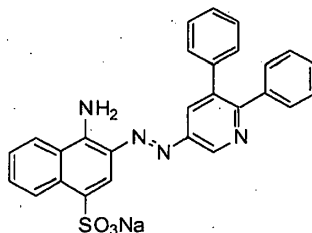
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-cloro-5-nitro-3-fenilpiridina obtenida en el apartado (ii).

(iv) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (iii).

5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,00(1H, d, J=2,4Hz), 8,74(1H, d, J=8,1Hz), 8,49(1H, d, J=2,7Hz), 8,45(1H, d, J=8,4Hz), 8,29(1H, s), 7,81(2H, bs), 7,45-7,63(7H, m)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=147,8, 147,6, 145,2, 137,0, 136,9, 132,6, 132,3, 129,6, 129,5, 129,4, 128,7, 128,3, 125,1, 124,2, 124,0, 116,0

10 Ejemplo 89: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



15 (i) 5-Nitro-2,3-difenilpiridina

La 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (0,50 g, 1,76 mmoles) sintetizada en el Ejemplo 88 (i), ácido fenilborónico (0,45 g, 3,52 mmoles), y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenilfosfina)dichloropaladio(II)) (0,012 g, 0,02 mmoles) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (9 ml), se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (9 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 23 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó mediante adición de agua. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,45 g, 92,5%).

25 (ii) 5,6-Difenilpiridin-3-ilamina

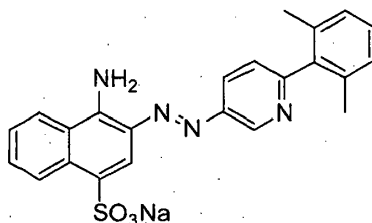
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 87 (iii), a excepción de la sustitución de 2-metoxi-5-nitro-3-fenilpiridina por 5-nitro-2,3-difenilpiridina sintetizada en el apartado (i).

30 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 5,6-difenilpiridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,23(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, d, J=8,1Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,38(1H, d, J=2,4Hz), 8,32(1H, s), 7,79(2H, bs), 7,58-7,63(1H, m), 7,47-7,52(1H, m), 7,22-7,37(10H, m)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,2, 147,1, 147,0, 144,9, 139,7, 139,3, 136,2, 132,5, 132,1, 129,8, 129,6, 129,5, 128,5, 128,4, 128,2, 127,9, 127,7, 127,4, 125,0, 124,2, 123,9, 116,5

Ejemplo 90: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



40 (i) 2-(2,6-Dimetilfenil)-5-nitropiridina

45 Se añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (1,0 g, 6,31 mmoles), ácido 2,6-dimetilfenilborónico (1,42 g, 9,47 mmoles) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenilfosfina)dichloropaladio(II)) (0,044 g, 0,062 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (32 ml), se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió carbonato de sodio acuoso 1M (12 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 3 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a

presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (1,41 g, 98,1%).

(ii) 6-(2,6-Dimetilfenil)piridin-3-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2,6-dimetilfenil)-5-nitropiridina obtenida en el apartado (i).

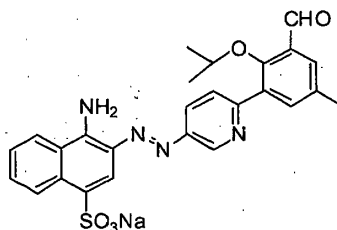
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,24(1H, d, J=2,1Hz), 8,76(1H, dd, J=8,6, 0,9Hz), 8,44-8,48(2H, m), 8,33(1H, s), 7,80(2H, bs), 7,58-7,63(1H, m), 7,47-7,53(1H, m), 7,45(1H, dd, J=8,4, 0,6Hz), 7,13-7,24 (3H, m), 2,04(6H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,3, 147,0, 146,7, 145,7, 140,2, 135,3, 132,4, 132,1, 129,2, 128,5, 128,3, 127,8, 127,4, 127,2, 125,0, 124,2, 123,9, 116,6, 20,0

Ejemplo 91: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Isopropoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 89 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina por 2-cloro-5-nitropiridina, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenilborónico.

(ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-2-isopropoxi-5-metilbenzaldehído

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-isopropoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído obtenido en el apartado (i).

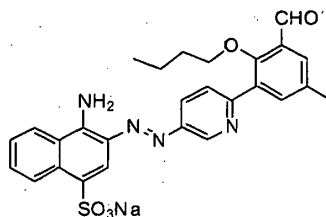
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 3-(5-aminopiridin-2-il)-2-isopropoxi-5-metilbenzaldehído obtenido en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=10,39(1H, s), 9,27(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, d, J=8,4Hz), 8,52(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,4Hz), 8,31(1H, s), 8,01(1H, d, J=8,4Hz), 7,94(1H, d, J=2,1Hz), 7,81(2H, bs), 7,64(1H, d, J=2,4Hz), 7,59(1H, d, J=8,4Hz), 7,48-7,53(1H, m), 3,80-3,88(1H, m), 2,35(3H, s), 1,01-1,13(6H, m)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=190,3, 156,1, 154,8, 147,2, 146,7, 138,0, 134,4, 133,7, 132,6, 132,2, 130,4, 129,3, 128,6, 128,4, 128,3, 126,4, 125,1, 124,8, 124,2, 123,9, 116,4, 78,3, 21,4, 20,2

Ejemplo 92: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-Butoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 89(i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina por 2-cloro-5-nitropiridina, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-formil-2-butoxi-5-metilfenilborónico.

5 (ii) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-2-butoxi-5-metilbenzaldehído

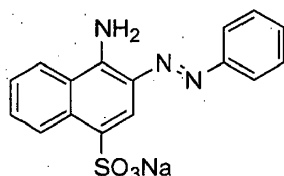
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-butoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído obtenido en el apartado (i).

10 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (iii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-aminopiridina por 3-(5-aminopiridin-2-il)-2-butoxi-5-metilbenzaldehído obtenido en el apartado (ii).

15 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=10,4(1H, s), 9,27(1H, d, J=2,4Hz), 8,75(1H, d, J=8,1Hz), 8,51(1H, dd, J=8,6, 1,8Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,31(1H, s,), 7,95-8,03(2H, m), 7,81(2H, bs), 7,58-7,64(2H, m), 7,47-7,52(1H, m), 3,71(2H, t, J=6,5Hz), 2,41(3H, s), 1,53-1,89(2H, m), 1,24-1,36(2H, m), 0,78(3H, t, J=7,2Hz)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=189,8, 157,9, 154,2, 147,3, 147,1, 146,5, 137,9, 133,9, 133,8, 132,7, 132,2, 129,4, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 126,6, 125,0, 124,6, 124,2, 123,9, 116,4, 76,3, 31,3, 20,2, 18,5, 13,6

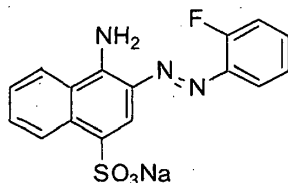
20 Ejemplo 93: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-fenilazonaftaleno-1-sulfónico



25 Se suspendió anilina (3,00 g, 32 mmoles) en agua (10 ml), y se añadió gota a gota ácido clorhídrico al 35% (8,39 g, 81 mmoles). La mezcla se enfrió por debajo de 5°C, y se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (2,27 g, 33 mmoles). La reacción se llevó a cabo por debajo de 5°C durante aproximadamente 5 minutos. Después de la finalización de la reacción, el nitrito de sodio en exceso se descompuso con ácido amidosulfúrico para proporcionar una solución diazoica. El ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (7,55 g, 34 mmoles) se suspendió en agua (25 ml), el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 10% enfriando con hielo. La solución diazoica se añadió gota a gota a la suspensión, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH de 7 a 10. Después de la reacción a pH 7 a 10 por debajo 10°C durante 1 hora, la temperatura se subió a 40-50°C con agua caliente, y se llevó a cabo la precipitación por adición de sal añadiendo cloruro de sodio. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se filtraron con succión. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el compuesto del título (5,4 g, 48,0%).

35 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76(1H, d, J=8,1Hz), 8,43(1H, d, J=8,1Hz), 8,29(1H, s), 7,97(2H, d, J=7,5Hz), 7,66(2H, s), 7,60-7,18(5H, m)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,8, 145,8, 132,1, 131,7, 129,4, 129,2, 128,6, 128,1, 124,9, 124,2, 123,8, 122,2, 117,7

40 Ejemplo 94: Síntesis de 4-amino-3-(2-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido

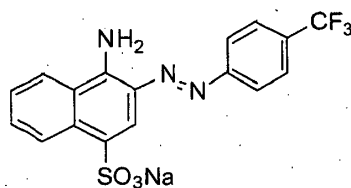


45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-fluoroanilina.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,46(1H, d, J=8,4Hz), 8,32(1H, s), 8,09(2H, s), 8,03(1H, dd, J=8,4Hz, * 7,5Hz), 7,61(1H, dd, J=7,5Hz), 7,53-7,38(3H, m), 7,29(1H, dd, J=8,4Hz, 7,5Hz)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=160,3, 156,9, 145,8, 140,6, 140,5, 132,3, 131,9, 130,9, 130,8, 129,2, 128,6, 128,2, 125,1, 124,9, 124,2, 124,0, 119,1, 117,7, 116,9, 116,7

50

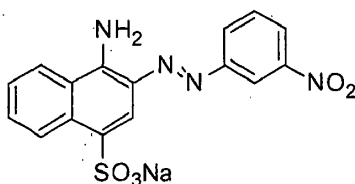
Ejemplo 95: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-trifluorometilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-trifluorometilanilina.

- 5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=8,4Hz), 8,8(1H, d, J=8,1Hz), 8,32(1H, s), 8,16(2H, d, J=8,4Hz), 7,98(2H, s), 7,85(2H, d, J=8,4Hz), 7,62(1H, dd, J=8,4Hz, 7,5Hz), 7,51(1H, dd, J=8,1Hz, 7,5Hz)
 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=152,3, 130,8, 127,2, 126,3, 126,3, 126,2, 123,7, 120,1, 115,8, 115,5, 115,4, 113,5, 113,1

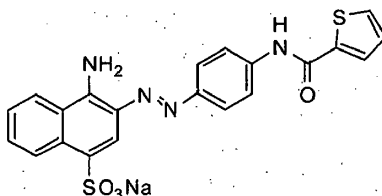
- 10 Ejemplo 96: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-nitroanilina.

- 15 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,73(1H, d, J=7,5Hz), 8,66(1H, dd, J=2,1Hz, 1,8Hz), 8,52(1H, d, J=8,1Hz), 8,42(1H, d, J=8,1Hz), 8,28(1H, s), 8,22(1H, dd, J=8,0Hz, 2,1Hz), 8,08(2H, s), 7,79(1H, dd, J=8,0Hz, 7,5Hz), 7,61(1H, dd, J=8,1Hz, 7,2Hz), 7,50(1H, dd, J=8,1Hz, 7,2Hz)
 20 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=153,5, 148,9, 147,0, 132,5, 132,2, 130,6, 128,8, 128,7, 128,7, 128,3, 125,1, 124,2, 123,0, 117,8, 115,9

Ejemplo 97: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-[(2-tienilcarbonil)amino]fenilazo]-1-naftalenosulfónico



- 25 (i) N-(4-Nitrofenil)tiofeno-2-carboxiamida

La p-nitroanilina (2,00 g, 14 mmoles) y piridina (2 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (150 ml) y se enfriaron por debajo de 10°C. Por debajo de 10°C, se añadió gota a gota cloruro de 2-tiofenocarbonilo (2,17 g, 15 mmoles), y la reacción se llevó a cabo a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se lavó con agua, seguido de ácido clorhídrico acuoso diluido, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante recristalización proporcionó el compuesto del título (2,63 g, 75,7%).

- 35 (ii) N-(4-aminofenil)tiofeno-2-carboxiamida

La N-(4-nitrofenil)tiofeno-2-carboxiamida (1,00 g, 4 mmoles) sintetizada en el apartado (i) se redujo en etanol: tetrahidrofurano = 1:1 (20 ml) con níquel Raney (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd, NDT-65, 0,5g) a temperatura ambiente en hidrógeno a presión de balón. Después de la finalización de la reacción, el níquel Raney se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida. La purificación mediante recristalización proporcionó el compuesto del título (0,75 g, 85,9%).

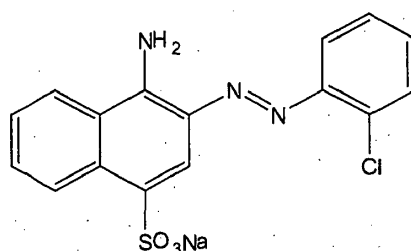
- (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-[(2-tienilcarbonil)amino]fenilazo]-1-naftalenosulfónico

- 45 El ácido tiofeno-2-carboxílico (4-aminofenil)amida (1,64 g, 6 mmoles) sintetizado en el apartado (ii) se disolvió en etanol absoluto (20 ml). Enfriando con hielo, se hizo burbujear ácido clorhídrico gaseoso en la solución hasta saturación. Por debajo de 5°C se añadió gota a gota nitrito de isopentilo (0,82 g, 7 mmoles) y la temperatura se subió a temperatura ambiente. La reacción se llevó a cabo durante 30 minutos para proporcionar una solución

5 diazoica. El 4-amino-1-naftalenosulfónico (1,37 g, 6 mmoles) se suspendió en agua (20 ml), el pH de la suspensión se ajustó a pH 8 a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 10%, y por debajo de 10°C la solución diazoica se añadió gota a gota a la suspensión. La reacción se llevó a cabo por debajo de 10°C durante 1 hora, la temperatura se subió a temperatura ambiente y la reacción se llevó a cabo durante 1 hora adicional, durante lo cual el pH se mantuvo a 7-10. Después de la finalización de la reacción, la temperatura se subió a 40-50°C, y se llevó a cabo la precipitación por adición de sal añadiendo cloruro de sodio. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se filtraron con succión. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna seguido de recristalización para proporcionar el compuesto del título (0,61 g, 21,4%). RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=10,71(1H, s), 8,74(1H, d, J=8,4Hz), 8,45(1H, d, J=8,4Hz), 8,29(2H, m), 8,00(4H, m), 7,87(1H, d, J=4,8Hz), 7,66(2H, s), 7,60-7,45(2H, m), 7,22(1H, dd, J=4,8Hz)

10 RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=160,1, 148,8, 145,6, 140,2, 140,0, 132,2, 132,1, 131,5, 129,8, 128,7, 128,2, 128,1, 127,9, 124,8, 124,2, 123,8, 122,8, 120,5, 117,1

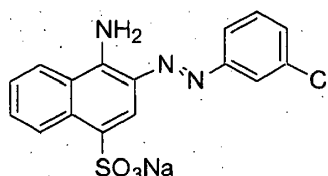
15 Ejemplo 98: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-cloroanilina.

20 RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=8,77(NH₂), 8,76(1H, d, J=7,5), 8,49(1H, d, J=8,4), 8,30(1H, s), 7,65(1H, dd, J=7,7, 2,1), 7,67-7,61(2H, m), 7,50-7,43(3H, m)
 RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=148,2, 143,7, 132,5, 132,1, 131,7, 130,2, 129,4, 129,0, 128,7, 128,4, 128,2, 128,0, 125,0, 124,2, 124,1, 117,3

25 Ejemplo 99: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

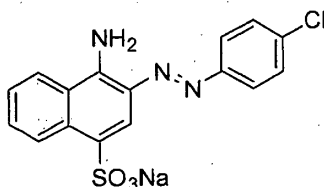


El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-cloroanilina.

30 RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=8,74(1H, d, J=7,5), 8,50(1H, d, J=8,1), 8,29(1H, s), 8,09(1H, m), 7,86(NH₂), 7,63-7,41(5H, m)
 RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=154,0, 147,1, 134,2, 132,1, 132,0, 130,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,2, 125,1, 124,3, 124,1, 122,9, 120,1, 117,1

35

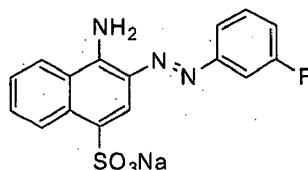
Ejemplo 100: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-cloroanilina.

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=8,74(1H, d, J=7,5), 8,46(1H, d, J=8,1), 8,27(1H, s), 8,00(2H, d, J=8,7), 7,76(2H, s), 7,61-7,54(1H, m), 7,56(2H, d, J=8,7), 7,50-7,46(1H, m) RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=151,5, 146,3, 1,33,5, 132,3, 131,9, 129,2, 128,6, 128,3, 128,2, 124,9, 124,2, 123,9, 123,8, 117,3

Ejemplo 101: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

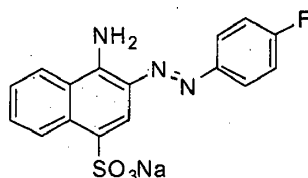


5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-fluoroanilina.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm] = 8,74(1H, dd, J=8,7, 1,2), 8,45(1H, d, J=7,8), 8,27(1H, s), 7,90-7,85(1H, m), 7,84-7,80(1H, m), 7,75(NH₂), 7,62-7,55(2H, m), 7,51-7,48(1H, m), 7,27-7,23(1H, m)

10 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=164,6, 161,4, 154,7, 154,6, 146,8, 132,4, 132,0, 130,8, 130,7, 128,6, 128,4, 128,2, 124,9, 124,2, 123,9, 120,7, 116,7, 115,9, 115,6, 106,6, 106,3

Ejemplo 102: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

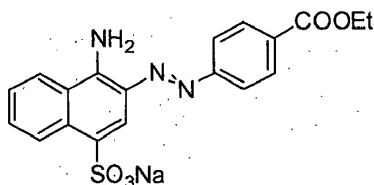


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-fluoroanilina.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,74(1H, d, J=8,1Hz), 8,42(1H, d, J=8,1Hz), 8,26(1H, s), 8,07(1H, d, J=5,4Hz), 8,04(1H, d, J=5,4Hz), 7,61(2H, bs), 7,55-7,60(2H, m), 7,45-7,50(1H, m), 7,32-7,38(1H, m)

20 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=164,2, 160,9, 149,6, 149,6, 146,0, 132,2, 131,7, 128,5, 128,1, 128,1, 124,9, 124,3, 124,2, 123,8, 117,1, 116,1, 115,9

Ejemplo 103: Síntesis de sal de sodio de 4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoato de etilo

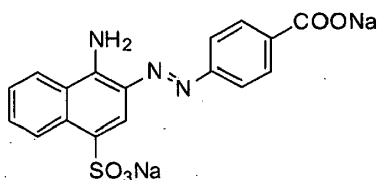


25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-aminobenzoato de etilo.

30 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,73(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,50(1H, d, J=8,1Hz), 8,29(1H, d, J=6,9Hz), 8,05-8,07(4H, m), 8,02(2H, bs), 7,52-7,63(1H, m), 7,46-7,51(1H, m), 4,34(2H, q, J=7,2Hz), 1,34(3H, t, J=7,2Hz)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=165,4, 155,6, 146,8, 132,4, 132,1, 132,1, 130,2, 129,5, 129,0, 128,7, 128,2, 125,1, 124,2, 122,2, 117,8, 60,8, 14,2

Ejemplo 104: Síntesis de sal de disodio de ácido 4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoico

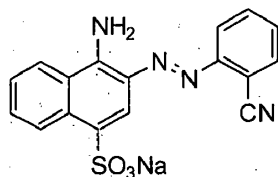


35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por ácido 4-aminobenzoico.

40 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,74(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,49(1H, d, J=8,1Hz), 8,30(1H, d, J=7,5Hz), 8,02-8,08(4H, m), 7,96(2H, bs), 7,57-7,63(1H, m), 7,48-7,52(1H, m) RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=166,9, 155,4, 146,7, 132,4,

132,0, 130,6, 130,4, 129,0, 128,6, 125,2, 125,0, 124,2, 124,1, 122,0, 117,7

Ejemplo 105: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

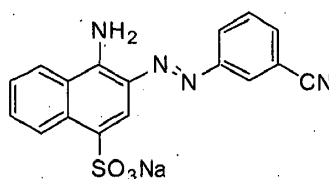


5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-aminobenzonitrilo.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,70(1H, d, J=8,4), 8,60(NH₂), 8,48(1H, d, J=8,1), 8,24(1H, s), 8,08(1H, d, J=8,1), 7,92(1H, d, J=7,5), 7,75(1H, dd, J=7,5), 7,52-7,44(2H, m) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=154,2, 146,0, 134,2, 133,8, 132,9, 132,2, 129,2, 129,1, 128,8, 128,3, 125,3, 124,4, 124,2, 121,0, 118,2, 118,1, 108,4

10

Ejemplo 106: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

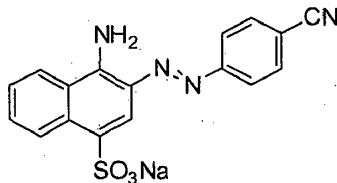


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-aminobenzonitrilo.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,7,3(1H, d, J=8,1), 8,52-8,49 (1H, m), 8,52-8,51(1H, m), 8,29-8,26(1H, m), 8,27(1H, s), 7,85(NH₂), 7,83(1H, d, J=7,5), 7,71(1H, dd, J=8,1, 7,5) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,9, 147,7, 132,3, 132,2, 132,1, 130,6, 128,7, 128,7, 128,5, 128,3, 125,1, 124,2, 124,1, 118,7, 116,2, 112,3

20

Ejemplo 107: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

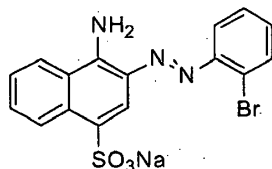


25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-aminobenzonitrilo.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,73 (1H, d, J=8,1), 8,50(1H, d, J=8,4), 8,26(1H, s), 8,12(2H, d, J=8,7), 8,04(NH₂), 7,95(1H, d, J=8,7), 7,63-7,58(1H, m), 7,51-7,47(1H, m) RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=155,2, 147,7, 133,4, 132,6, 132,3, 129,1, 128,9, 128,3, 125,2, 124,2, 124,2, 122,8, 119,0, 117,1, 110,5

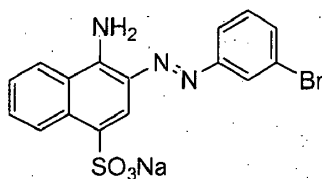
30

Ejemplo 108: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-bromoanilina.

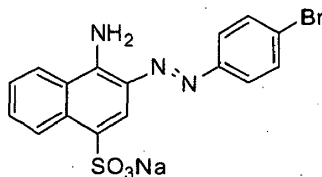
Ejemplo 109: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-bromoanilina.

5

Ejemplo 110: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-bromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

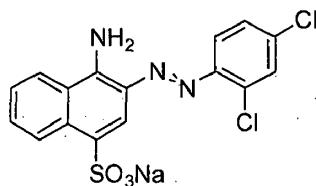


10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-bromoanilina.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,74,(1H, d, J=7,5), 8,44(1H, d, J=8,1), 8,27 (1H, s), 7,94(2H, d, J=8,7), 7,75 (NH₂), 7,70 (2H, d, J=8,7), 7,59(1H, dd, J=7,5, 7,2), 7,48(1H, dd, J=7,5, 6,9)

15 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=151,8, 146,4, 132,4, 132,1, 131,9, 128,7, 128,3, 128,2, 125,0, 124,2, 124,1, 123,9, 122,3, 117,2

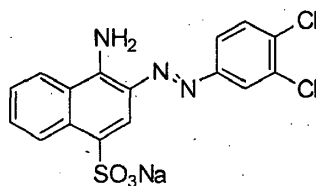
Ejemplo 111: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 2,4-dicloroanilina.

Ejemplo 112: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

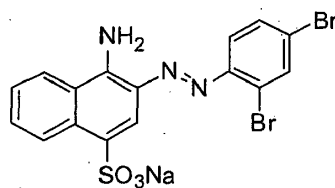
25



30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 3,4-dicloroanilina. RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,72(1H, d, J=8,1), 8,49(1H, d, J=8,1), 8,30(1H, d, J=2,1), 8,25(1H, s), 7,96(1H, dd, J=8,5, 2,1), 7,89(NH₂), 7,76(1H, d, J=8,5), 7,60(1H, dd, J=8,1, 7,2), 7,49(1H, dd, J=7,2)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,3, 147,3, 132,4, 132,2, 132,1, 131,1, 130,9, 128,7, 128,6, 128,2, 125,0, 124,2, 124,1, 123,6, 122,2, 116,8

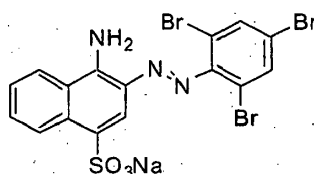
35 Ejemplo 113: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-dibromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 2,4-dibromoanilina.

- 5 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76-8,73(NH₂, br), 8,75(1H, d, J=8,1), 8,48(1H, d, J=8,1), 8,28(1H, s), 8,07(1H, d, J=2,1), 7,89(1H, d, J=8,7), 7,67(1H, dd, J=8,7, 2,1), 7,63(1H, dd, J=8,1, 7,8), 7,50(1H, dd, J=7,5, 7,2)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=148,6, 144,1, 135,1, 132,7, 131,9, 131,7, 129,0, 128,3, 125,2, 124,2, 123,9, 123,3, 122,2, 119,0

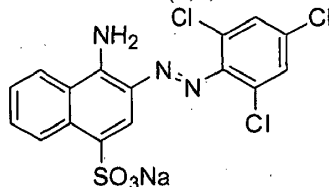
- 10 Ejemplo 114: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4,6-tribromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 2,4,6-tribromoanilina.

- 15 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76(1H, d, J=8,4), 8,45(1H, d, J=8,1), 8,21(1H, s), 8,21-8,05(NH₂, br), 8,05(2H, s), 7,64(1H, dd, J=7,8, 7,5), 7,51(1H, dd, J=7,5)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=149,4, 146,3, 134,9, 132,5, 132,4, 129,2, 128,4, 128,3, 125,4, 124,2, 124,1, 119,7, 119,1, 116,5

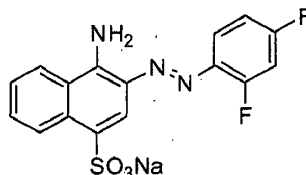
- 20 Ejemplo 115: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4,6-triclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 2,4,6-tricloroanilina.

- 25 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,69(1H, d, J=8,1), 8,38(1H, d, J=8,4), 8,12(1H, s), 8,01(N₂), 7,74(2H, s), 7,58(1H, dd, J=7,8, 7,2), 7,45(1H, dd, J=7,5, 7,2)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=147,0, 146,3, 132,7, 132,4, 131,3, 129,2, 129,1, 128,9, 128,4, 127,5, 125,3, 124,1, 124,1, 118,9

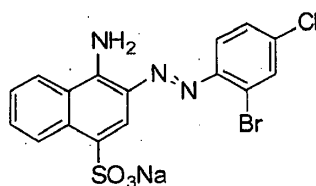
- 30 Ejemplo 116: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4-difluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



- 35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2,4-difluoroanilina.

- RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,73(1H, d, J=8,1Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,26(1H, s), 8,11-8,19(1H, m), 8,00(2H, bs), 7,57-7,62(1H, m), 7,43-7,51(2H, m), 7,15-7,20(1H, m)
 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=164,2, 164,0, 160,9, 160,7, 160,5, 160,3, 157,1, 157,0, 146,2, 137,8, 137,7, 137,7, 137,7, 132,3, 131,9, 129,1, 128,5, 128,2, 125,1, 124,2, 124,0, 119,3, 119,2, 118,3, 112,3, 112,0, 105,4, 105,0, 104,7

- 40 Ejemplo 117: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-bromo-4-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



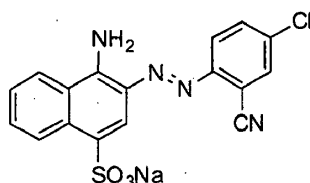
5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-bromo-4-cloroanilina:

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76(NH₂), 8,71(1H, d, J=8,4), 8,42(1H, d, J=8,4), 8,23(1H, s), 7,91(1H, d, J=8,7), 7,90(1H, d), 7,57(1H, dd, J=7,8, 7,2), 7,49(1H, dd, J=9,0, 2,1), 7,45(1H, d, J=8,4, 7,5)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=148,2, 144,1, 133,7, 132,8, 132,4, 131,9, 129,0, 128,9, 128,7, 128,3, 125,1, 124,2, 123,6, 123,1, 118,7

10

Ejemplo 118: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-cloro-2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



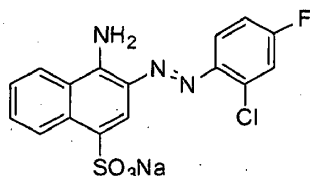
15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-amino-5-clorobenzonitrilo.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,69(1H, d, J=8,1), 8,64(NH₂), 8,44(1H, d, J=8,1), 8,20(1H, s), 8,11(1H, d, J=9,0), 8,10(1H, d, J=2,4), 7,78(1H, dd, J=9,0, 2,4), 7,59(1H, dd, J=7,8, 7,2), 7,46(1H, dd, J=7,5, 7,2)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=153,1, 146,5, 134,3, 133,1, 132,9, 132,8, 132,4, 129,4, 129,0, 128,4, 125,4, 124,4, 124,1, 120,7, 119,4, 116,8, 110,1

20

Ejemplo 119: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



25

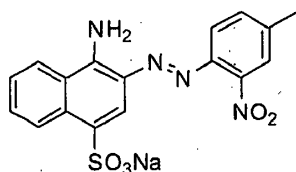
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-cloro-4-fluoroanilina.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,74(1H, dd, J=8,4, 1,2Hz), 8,44(1H, d, J=8,1Hz), 8,25(1H, s), 8,07-8,13(3H, m), 7,58-7,68(2H, m), 7,50-7,53(1H, m), 7,34-7,38(1H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=160,0, 156,6, 146,5, 139,6, 139,5, 134,0, 133,8, 132,5, 132,4, 132,0, 129,3, 128,7, 128,3, 125,2, 125,1, 124,2, 123,9, 119,1, 118,2, 117,5, 117,2

30

Ejemplo 120: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metil-2-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico



35

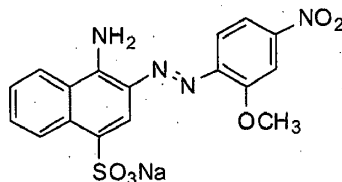
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 4-metil-2-nitroanilina.

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,74(1H, dd, J=8,4, 1,2), 8,45(1H, d, J=8,4), 8,41(NH₂), 8,17(1H, s), 8,00(1H, d, J=6,0), 7,83(1H, J=0,6), 7,65-7,56(2H, m), 7,53-7,48(1H, m), 2,44(3H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=146,6, 145,5, 142,4, 139,9, 133,7, 132,6, 132,0, 129,1, 129,0, 128,3, 125,2, 124,1, 124,1, 123,9, 120,7, 118,0, 20,5

40

Ejemplo 121: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-metoxi-4-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico

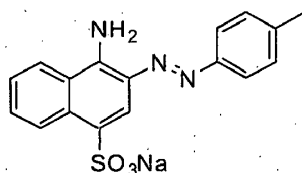


5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 2-metoxi-4-nitroanilina.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,77-8,74(NH₂, br), 8,75(1H, J=8,1), 8,46(1H, d, J=8,4), 8,25(1H, s), 8,00(1H, d, J=8,7), 7,97(1H, s), 7,89(1H, d, J=8,7), 7,63(1H, dd, J=7,5), 7,50(1H, dd, J=7,5, 7,2), 4,09(3H, s)

10 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,0, 147,4, 145,9, 145,4, 132,8, 132,0, 130,1, 129,1, 128,3, 125,2, 124,2, 121,6, 116,7, 116,3, 107,9, 56,6

Ejemplo 122: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-p-tolilazonaftaleno-1-sulfónico sal de sodio de ácido

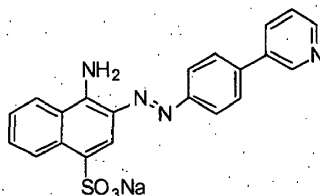


15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por p-toluidina.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,75(1H, d, J=8,4), 8,42(1H, d, J=8,4), 8,30(1H, s), 8,29(N₂), 7,88(2H, d, J=8,4), 7,57(1H, dd, J=7,8, 7,2), 7,47(1H, dd, J=7,2), 7,33(2H, d, J=7,8), 2,38(3H, s)

20 RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=150,9, 195,5, 139,3, 132,1, 131,6, 129,8, 128,6, 128,1, 128,0, 124,8, 124,2, 123,7, 122,2, 117,5, 21,0

Ejemplo 123: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-piridin-3-ilfenilazo)-1-naftalenosulfónico



25 (i) 3-(4-Nitrofenil)piridina

30 A ácido sulfúrico (45 g) y 3-fenilpiridina (15,0 g, 97 mmoles), se le añadió gota a gota ácido nítrico (6,85 g, 106 mmoles), y se hizo reaccionar durante 1 hora. La solución de reacción se añadió a agua (68 ml) y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (16,19 g, 83,4%).

35 (ii) 4-(Piridin-3-il)anilina

35 Se mezclaron etanol (50 ml) y agua (10 ml) y se les añadió polvo de hierro. La mezcla se calentó a 70-80°C. Se añadió a la mezcla cloruro de amonio (0,261 g, 5 mmoles), y a continuación se añadió la 3-(4-nitrofenil)piridina (2,0 g, 10,0 mmoles) obtenida en el apartado (i). La reacción se llevó a cabo a 70-80°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, el polvo de hierro se filtró mientras estaba caliente a través de Celite, y el producto filtrado

40 se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en alcohol isopropílico, se cristalizó y se filtró añadiendo agua para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 91,0%).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-piridin-3-ilfenilazo)-1-naftalenosulfónico

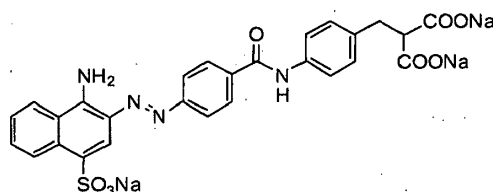
45 La 4-(piridin-3-il)anilina (0,75 g, 4,4 mmoles) sintetizada en el apartado (ii) se suspendió en agua (7,5 ml), y se añadió gota a gota ácido clorhídrico al 35% (2,29 g, 22 mmoles). La mezcla se enfrió por debajo de 5°C, y se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio (0,32 g, 4,6 mmoles). La reacción se llevó a cabo por debajo de

5°C durante aproximadamente 5 minutos. Después de la finalización de la reacción, el nitrito de sodio en exceso se descompuso con ácido amidosulfúrico. A la mezcla se le añadió ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (0,96 g, 4,3 mmoles) y agua (19 ml), y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso al 10% a pH 7-10. La reacción se llevó a cabo por debajo de 10°C durante 1 hora, durante lo cual el pH se mantuvo de 7 a 10. Después de la finalización de la reacción, la temperatura se subió a 40-50°C, y se llevó a cabo la precipitación por adición de sal añadiendo cloruro de sodio. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se filtraron con succión. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna seguido de recristalización para proporcionar el compuesto del título (1,29 g, 70,4%).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=8,99(1H, d, J=1,8), 8,77(1H, d, J=8,4), 8,59(1H, dd, J=4,8, 1,2), 8,46(1H, d, J=8,4), 8,34(1H, s), 8,17(1H, d, J=8,1), 8,11(2H, d, J=8,4), 7,90(2H, d, J=8,4), 7,78(NH₂), 7,60(dd, J=7,8, 7,2), 7,52-7,47(2H, m)

RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=152,5, 148,7, 147,7, 146,2, 137,7, 134,9, 134,1, 132,3, 131,8, 128,9, 128,3, 128,2, 127,7, 125,0, 124,2, 124,0, 123,9, 123,0, 117,4

- 15 Ejemplo 124: Síntesis de sal de trisodio de ácido 2-{4-[4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoilamino]bencil}malónico



- 20 (i) Sal de disodio de ácido 2-[4-(4-aminobenzoilamino)bencil]malónico

A cloruro de metileno (20 ml), se le añadieron cloruro de 4-nitrobenzoilo (2,06 g, 11,1 mmoles) y 2-(4-aminobenciliden)malonato de dimetilo (2,48 g, 10,5 mmoles), y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se redujo con níquel Raney e hidrógeno. La hidrólisis se llevó a cabo en metanol mediante hidróxido de sodio acuoso para proporcionar el compuesto del título (2,87 g, 73,1%).

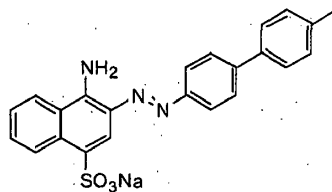
- (ii) Sal de trisodio de ácido 2-{4-[4-(1-Amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoilamino]bencil}malónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por sal de disodio de ácido 2-[4-(4-aminobenzoilamino)bencil]malónico obtenida en el apartado (i).

RMN H^1 (DMSO-d₆) δ [ppm]=8,72(1H, d, J=8,4Hz), 8,38(1H, d, J=8,7Hz), 8,36(1H, s), 8,09(2H, d, J=8,4Hz), 8,03(2H, d, J=8,7Hz), 7,65-7,70(1H, m), 7,55-7,60(3H, m), 7,25(2H, d, J=8,4Hz), 3,15(1H, t, J=7,1Hz), 2,96(2H, d, J=6,6Hz)

RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ [ppm]=180,4, 168,9, 158,0, 149,7, 142,0, 139,3, 138,5, 135,0, 134,5, 132,6, 132,4, 132,2, 131,2, 129,3, 127,5, 127,3, 125,6, 124,1, 122,1, 64,0, 39,7

- Ejemplo 125: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



- 40 (i) 4-Metil-4'-nitrobifenilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 4-bromonitrobenzoceno, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-metilfenilborónico.

- 45 (ii) 4'-Metilbifenil-4-ilamina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-metil-4'-nitrobifenilo obtenido en el apartado (i).

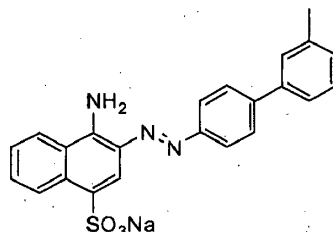
- 50 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 4'-metilbifenil-4-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76(1H, d, J=8,0), 8,43(1H, d, J=8,1), 8,32(1H, s), 8,05(2H, d, J=8,7), 7,80(2H, d, J=8,7), 7,71(NH₂), 7,65(2H, d, J=8,1), 7,59(1H, m), 7,51(1H, m), 7,29(2H, d, J=8,1), 2,35(3H, s)

5 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=151,9, 145,8, 140,8, 137,2, 136,5, 132,3, 131,7, 129,6, 128,9, 128,2, 128,1, 127,1, 126,5, 124,9, 124,2, 123,8, 122,8, 117,6, 20,8

Ejemplo 126: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



10

(i) 3-Metil-4'-nitrobifenilo

15 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 4-bromonitrobenzoceno, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 3-metilfenilborónico.

(ii) 3'-Metilbifenil-4-ilamina

20 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-metil-4'-nitrobifenil obtenida en el apartado (i).

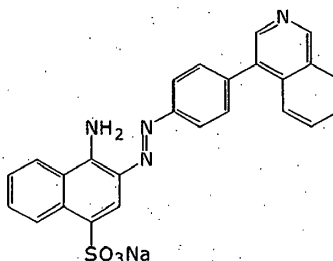
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 12 (iii), a excepción de la sustitución de 6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilamina por 3'-metilbifenil-4-ilamina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,81(1H, d, J=8,4), 8,50(1H, d, J=8,4), 8,38(1H, s), 8,11(2H, d, J=8,4), 7,86(2H, d, J=8,4); 7,79(N₂), 7,66-7,52(4H, m), 7,41(1H, dd, J=7,8, 7,5), 7,25(1H, d, J=7,5)

30 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=152,0, 145,9, 141,0, 139,3, 138,2, 132,3, 131,7, 129,2, 128,9, 128,9, 128,5, 128,2, 128,2, 127,4, 127,4, 124,9, 124,2, 123,8, 122,8, 117,6, 21,2

Ejemplo 127: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-isoquinolin-1-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico



35

(i) 4-(4-Nitrofenil)isoquinolina

40 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (i), a excepción de la sustitución de 2-cloro-5-nitropiridina por 4-bromonitrobenzoceno, y de la sustitución de ácido fenilborónico por ácido 4-isoquinolinborónico.

(ii) 4-(Isoquinolin-4-il)anilina

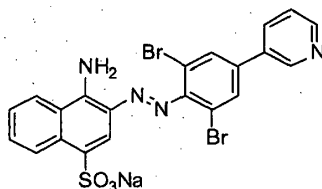
45 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-(4-nitrofenil)isoquinolina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-isoquinolin-1-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-(isoquinolin-4-il)anilina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,37(1H, s), 8,77(1H, d, J=8,1), 8,53(1H, s), 8,46(1H, d, J=8,4), 8,35(1H, s), 8,24(1H, d, J=8,1), 8,17(2H, d, J=8,4), 7,95(1H, d, J=8,4), 7,85-7,69(4H, m), 7,70(2H, d, J=8,4), 7,62-7,57(1H, m), 7,52-7,49 (1H, m)

Ejemplo 128: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,6-dibromo-4-piridin-3-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2,6-Dibromo-4-(piridin-3-il)anilina

La 3-(4'-aminofenil)piridina (1,5 g, 9 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (15 ml), y se añadió gota a gota bromo (2,88 g, 18 mmoles). La mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua y se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 76,2%).

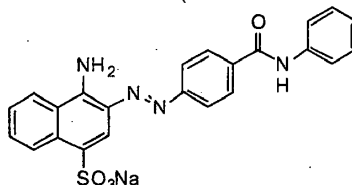
(ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,6-dibromo-4-piridin-3-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2,6-dibromo-4-(piridin-3-il)anilina obtenida en el apartado (i).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,01(1H, d, J=1,8), 8,76(1H, dd, J=8,7, 1,2), 8,62(1H; dd, J=4,8, 1,8), 8,45(1H, d, J=8,1), 8,24(1H, s), 8,24-8,20(1H, m), 8,18(2H, s), 8,04(NH₂), 7,66-7,61(m), 7,54-7,49(2H, m)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=149,4, 147,9, 146,2, 137,9, 134,6, 132,7, 132,6, 132,5, 132,4, 131,1, 129,0, 128,5, 128,4, 125,3, 124,1, 124,1, 123,9, 119,0, 116,4

Ejemplo 129: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-fenilcarbamoylfenilazo)naftaleno-1-sulfónico

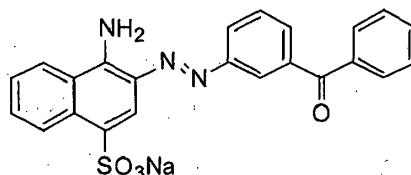


El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-amino-N-fenilbenzamida.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=10,39(1H, s), 8,74(1H, d, J=7,8Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,30(1H, s), 8,10-8,13(4H, m), 7,89(2H, bs), 7,81(2H, d, J=7,8Hz), 7,57,-7,63(1H, m), 7,45-7,52(1H, m), 7,33-7,38(2H, m), 7,08-7,13(1H, m)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=165,1, 154,6, 146,7, 139,2, 134,8, 132,5, 132,0, 129,0, 128,9, 128,7, 128,3, 125,1, 124,2, 124,0, 122,0, 120,5

Ejemplo 130: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(3-benzoylphenilazo)naftaleno-1-sulfónico

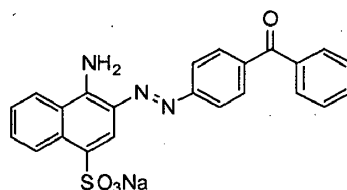


El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-aminobenzofenona.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm)=8,73(1H, d, J=6,9Hz), 8,44(1H, d, J=8,4Hz), 8,26-8,29(2H, m), 8,19(1H, s), 7,86(2H, bs), 7,81-7,84(2H, m), 7,68-7,77(3H, m), 7,57-7,62(3H, m), 7,46-7,51(1H, m)

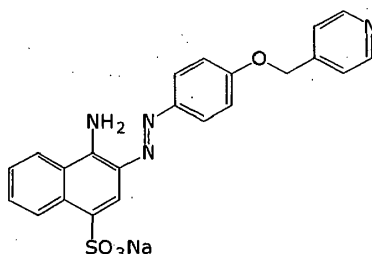
RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=152,7, 146,2, 138,3, 136,9, 133,0, 132,4, 131,9, 130,0, 129,8, 129,6, 128,8, 128,5, 128,3, 125,3, 125,1, 124,2, 124,0, 123,6, 118,0

Ejemplo 131: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-benzoilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico



- 5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-aminobenzofenona.
 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,75 (1H, dd, J=8,6, 1,2Hz), 8,48(1H, d, J=8,4Hz), 8,31(1H, s), 8,12(2H, dd, J=6,8, 1,8Hz), 8,00(2H, bs), 7,87(2H, dd, J=7,8, 1,8Hz), 7,78(2H, dd, J=8,3, 1,2Hz), 7,48-7,69(5H, m)
 10 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=195,2, 155,2, 147,0, 137,3, 136,6, 132,7, 132,5, 132,1, 131,0, 129,6, 129,2, 128,8, 128,7, 128,3, 125,2, 124,2, 124,1, 122,1.

Ejemplo 132: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



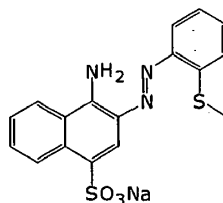
- 15 (i) Dihidrocloruro 4-(piridin-4-ilmetoxi)anilina

Se cargaron 4-(N-acetilamino)fenol (2,0 g, 13,2 mmoles), hidróxido de potasio (1,86 g, 33,1 mmoles) y N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió hidrócloruro de 4-clorometilpiridina (2,17 g, 13,2 mmoles) y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla y los cristales precipitados se filtraron. Los cristales resultantes se hidrolizaron en etanol mediante ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto del título (2,52 g, 69,9%).

- 25 (ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

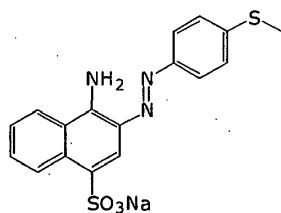
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por dihidrocloruro de 4-(piridin-4-ilmetoxi)anilina obtenido en el apartado (i).
 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,88(1H, dd), 8,59(2H, dd, J=4,5, 1,8Hz), 8,40(1H, d, J=8,4Hz), 8,30 (1H, s), 7,98(2H, dd, J=7,1, 1,8Hz), 7,26-7,72(6H, m), 7,15-7,23(2H, m), 5,52(2H, s)
 30 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=159,1, 149,8, 147,4, 146,0, 145,3, 132,1, 131,5, 128,6, 128,2, 127,8, 124,8, 124,2, 124,0, 123,6, 121,9, 117,1, 115,3

Ejemplo 133: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico



- 35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-(metiltio)anilina.
 RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,73(1H, d, J=8,4), 8,48(NH₂), 8,40(1H, d, J=8,4), 8,27(1H, s), 7,80(1H, d, J=7,8), 7,57-7,52(1H, m), 7,47-7,42(1H, m), 7,37-7,35(2H, m), 7,22-7,17(1H, m)
 40 RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=148,2, 142,8, 137,8, 132,5, 132,4, 131,4, 129,7, 128,8, 128,3, 128,1, 124,9, 124,6, 124,2, 123,8, 123,5, 115,9, 25,4

Ejemplo 134: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(4-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico

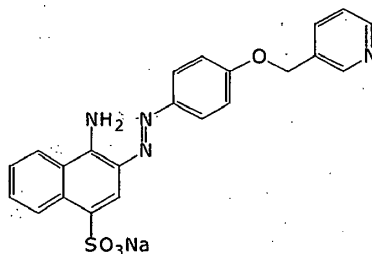


El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-(metiltio)anilina.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,68(1H, d, J=8,4), 8,36(1H, d, J=8,4), 7,89(2H, d, J=8,7), 7,54-7,39(4H, m), 7,32(2H, d, J=8,7), 3,33(3H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=150,0, 145,7, 140,2, 132,1, 131,5, 128,6, 128,1, 127,9, 125,9, 124,8, 124,1, 123,6, 122,7, 117,0, 14,4

Ejemplo 135: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-(4-Nitrofenoximetil)piridina

El 4-nitrofenol (1,50 g, 10,8 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (22,5 ml), se añadió carbonato de potasio (5,59 g, 24,3 mmoles) e hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (1,77 g, 10,8 mmoles) sucesivamente, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Los productos se separaron mediante cristalización añadiendo agua, se filtraron, y a continuación se secaron para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 80,8%).

(ii) 4-(Piridin-3-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-(4-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

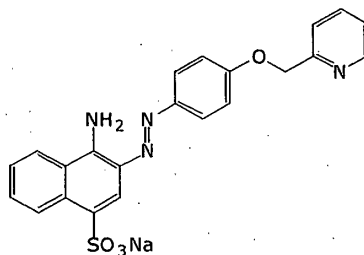
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-(piridin-3-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=8,1), 8,72(1H, d, J=1,5), 8,56(1H, dd, J=4,5, 1,5), 8,43(1H, d, J=8,1), 8,32(1H, s), 7,99(2H, d, J=9,0), 7,90(1H, d, J=7,8), 7,59-7,41(5H, m), 7,18 (2H, d, J=9,0), 5,24 (2H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,4, 149,3, 149,2, 147,4, 145,4, 135,9, 132,4, 132,0, 131,4, 128,6, 128,1, 127,8, 124,8, 124,2, 124,0, 123,7, 123,7, 117,1, 115,3, 67,3

Ejemplo 136: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(4-Nitrofenoximetil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina por hidrocloreto de 2-clorometilpiridina.

(ii) 4-(Piridin-2-ilmetoxi)anilina

5 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(4-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

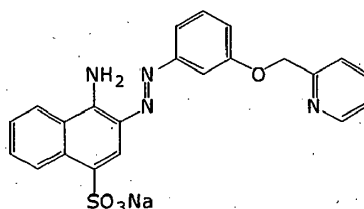
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=7,5), 8,60-8,58(1H, m), 8,41(1H, d, J=8,1), 8,31(1H, s), 7,97(2H, d, J=9,0), 7,84(1H, dd, J=7,8, 1,8), 7,59-7,54(2H, m), 7,49-7,44(3H, m), 7,37-7,33(1H, m), 7,17(2H, d, J=9,0), 5,28(2H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,3, 126,4, 149,1, 147,3, 145,1, 137,0, 132,1, 1,31,4, 128,6, 128,1, 127,7, 124,7, 124,2, 123,9, 123,5, 123,0, 121,8, 117,2, 115,2, 70,6

20 Ejemplo 137: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(3-Nitrofenoximetil)piridina

25 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135(i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 3-nitrofenol, y de la sustitución de hidrocloreto 3-clorometilpiridina, por hidrocloreto de 2-clorometilpiridina.

(ii) 3-(Piridin-2-ilmetoxi)anilina

30 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(3-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

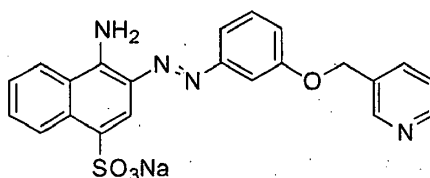
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

35 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-(piridin-2-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,79(1H, d, J=8,1), 8,61(1H, d, J=4,2Hz), 8,47(1H, d, J=8,1), 8,35(1H, s), 7,82-7,87(1H, m), 7,721(1H, bs), 7,65-7,72(1H, m), 7,58-7,65(3H, m), 7,43-7,52(2H, m), 7,32-7,36(1H, m), 7,10(1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 5,32(1H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,1, 156,7, 154,1, 149,2, 146,1, 137,1, 132,1, 131,8, 130,1, 128,6, 128,3, 128,2, 125,0, 124,2, 123,9, 123,1, 121,9, 117,5, 116,8, 116,5, 106,3, 70,6

45 Ejemplo 138: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-(3-Nitrofenoximetil)piridina

50 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 3-nitrofenol.

(ii) 3-(Piridin-3-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-(3-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

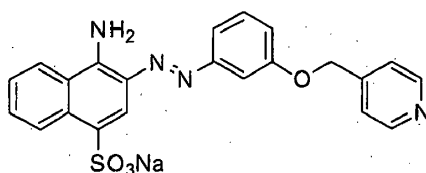
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-(piridin-3-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,76(1H, s), 8,73(1H, s), 8,55(1H, d, J=4,2Hz), 8,47(1H, d, J=8,1Hz), 8,30(1H, s), 7,93(1H, d, J=7,8Hz), 7,73(2H, bs), 7,65(1H, s), 7,56-7,61(2H, m), 7,42-7,51(3H, m), 7,09(1H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 5,30(2H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=159,0, 154,1, 149,2, 146,1, 135,8, 132,6, 132,2, 131,8, 130,1, 128,6, 128,2, 124,9, 124,2, 123,9, 123,7, 117,4, 116,8, 116,6, 106,2, 67,2

Ejemplo 139: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 4-(3-Nitrofenoximetil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 3-nitrofenol, y de la sustitución de hidrocloreto 3-clorometilpiridina por hidrocloreto 4-clorometilpiridina.

(ii) 3-(Piridin-4-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-(3-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

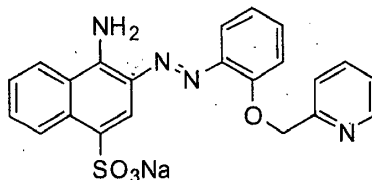
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-(piridin-4-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

RMN H^1 (DMSO-d6) δ [ppm]=8,77(1H, d, J=8,4Ha), 8,60(2H, d, J=5,7Hz), 8,46(1H, d, J=8,1Hz), 8,32(1H, s), 7,73(2H, bs), 7,57-7,63(3H, m), 7,43-7,51(4H, m), 7,09(1H, dd, J=8,0, 1,5Hz), 5,33(2H, s)

RMN C^{13} (DMSO-d6) δ [ppm]=158,8, 154,1, 149,8, 146,2, 146,1, 132,2, 131,8, 130,1, 128,6, 128,3, 128,2, 125,0, 124,2, 123,9, 121,9, 117,5, 116,7, 116,5, 106,5, 67,7

Ejemplo 140: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 2-(2-Nitrofenoximetil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 2-nitrofenol, y de la sustitución de hidrocloreto 3-clorometilpiridina por hidrocloreto de 2-clorometilpiridina.

(ii) 2-(Piridin-2-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 2-(2-nitrofenoxidietil)piridina obtenida en el apartado (i).

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

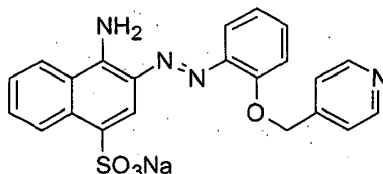
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-(piridin-2-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,81(1H, d, J=8,1Hz), 8,59(1H, d, J=4,2Hz), 8,49(1H, s), 8,46(1H, s), 8,37(2H, bs), 7,94-7,99(1H, m), 7,88(1H, dd, J=8,0, 1,5Hz), 7,75(1H, d, J=7,8Hz), 7,58-7,63(1H, m), 7,47-7,52(1H, m), 7,30-7,42(3H, m), 7,05-7,10(1H, m), 5,42(2H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,9, 154,5, 149,0, 143,3, 141,9, 137,5, 132,1, 131,3, 130,7, 129,3, 128,1, 124,8, 124,3, 123,9, 122,8, 122,4, 121,3, 121,2, 116,2, 114,6, 70,9

10

Ejemplo 141: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



15 (i) 4-(2-Nitrofenoximetil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 2-nitrofenol, y de la sustitución de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina por hidrocloreto 4-clorometilpiridina.

20

(ii) 2-(Piridin-4-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 4-(2-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

25

(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

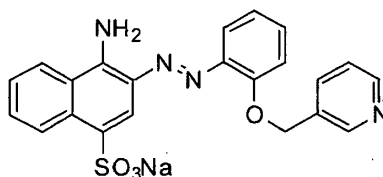
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-(piridin-4-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,80(1H, d, J=8,4Hz), 8,64(2H, d, J=5,7Hz), 8,47(1H, d, J=8,4Hz), 8,44(1H, s), 8,38(2H, bs), 7,88(1H, d, J=7,8Hz), 7,61(1H, d, J=7,2Hz), 7,56(2H, d, J=5,7Hz), 7,47-7,52(1H, m), 7,37-7,42(1H, m), 7,28(1H, d, J=8,1Hz), 7,06-7,11(1H, m), 5,42(2H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,3, 149,9, 146,3, 143,2, 141,9, 132,3, 131,3, 130,7, 129,3, 128,1, 128,0, 124,7, 124,3, 123,9, 122,4, 121,3, 116,1, 114,6, 68,3

35

Ejemplo 142: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



40 (i) 3-(2-Nitrofenoximetil)piridina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 135 (i), a excepción de la sustitución de 4-nitrofenol por 2-nitrofenol.

45 (ii) 2-(Piridin-3-ilmetoxi)anilina

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-(2-nitrofenoximetil)piridina obtenida en el apartado (i).

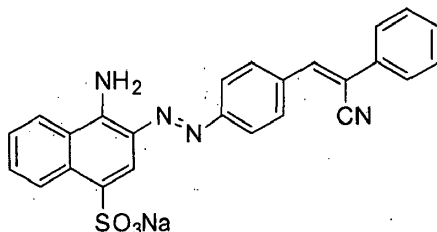
50 (iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 2-(piridin-3-ilmetoxi)anilina obtenida en el apartado (ii)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,79(1H, dd, J=8,4, 0,9Hz), 8,72(1H, d, J=1,8Hz), 8,54(1H, dd, J=4,8, 1,8Hz), 8,48(1H, s), 8,45(2H, bs), 8,40(1H, s), 7,98-8,02(1H, m), 7,83(1H, dd, J=7,8, 1,5Hz), 7,57-7,62(1H, m), 7,46-7,52(2H, m), 7,33-7,40(2H, m), 7,05-7,11(1H, m), 5,41(2H, s)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=154,4, 149,0, 148,5, 142,9, 142,2, 135,3, 132,8, 132,1, 131,2, 130,6, 129,2, 128,0, 124,7, 124,3, 123,9, 123,1, 121,5, 116,1, 115,2, 68,0

Ejemplo 143: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(2-ciano-2-fenilvinil)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-(4-Nitrofenil)-2-fenilacrilonitrilo

A etanol (10,0 ml)), se le añadieron 4-nitrobenzaldehído (2,0 g, 13,2 mmoles) y fenilacetnitrilo (1,6 g, 13,2 mmoles), y se añadió gota a gota una solución de etóxido de al 20% en etanol. La solución de reacción se enfrió y los sólidos precipitados se filtraron y se lavaron con agua y etanol para proporcionar el compuesto del título (2,92 g, 88,4%).

(ii) 3-(4-aminofenil)-2-fenilacrilonitrilo

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 7 (ii), a excepción de la sustitución de 2-fenil-5-nitropiridina por 3-(4-nitrofenil)-2-fenilacrilonitrilo obtenido en el apartado (i).

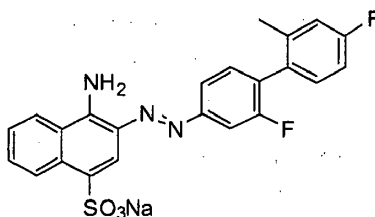
(iii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[4-(2-ciano-2-fenilvinil)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-(4-aminofenil)-2-fenilacrilonitrilo obtenido en el apartado (ii).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,76(1H, d, J=8,1Hz), 8,45(1H, d, J=8,1Hz), 8,31(1H, s), 8,11-8,13(5H, m), 7,79-7,84(4H, m), 7,43-7,63(5H, m)

^{13}C _NMR(DMSO- d_6) δ [ppm]=153,7, 147,0, 142,1, 134,1, 133,9, 132,6, 132,1, 130,3, 129,3, 129,2, 129,2, 128,5, 128,3, 125,8, 125,0, 124,2, 123,9, 122,7, 118,1, 116,9, 109,9

Ejemplo 144: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4'-difluoro-2'-metil-difenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



(i) 2,4'-Difluoro-2'-metildifenil-4-ilamina

Se añadieron (4-bromo-3-fluorofenil)carbamato de bencilo (1,5 g, 5,36 mmoles), ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico (0,83 g, 5,42 mmoles), y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenilfosfina)dichloropaladio(II) (0,038 g, 0,05 mmoles) a 1,2-dimetoxietano (14 ml), se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vertió en la mezcla carbonato de sodio acuoso 1M (14 ml), y la temperatura se subió a 80°C. Después de la reacción a 80°C durante 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. Los productos concentrados se disolvieron en metanol, se añadió paladio sobre carbono, se desprotegeron con hidrógeno a presión de balón a temperatura ambiente, se concentraron a presión reducida, y se neutralizaron. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (0,94 g, 79,9%).

(ii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-(2,4'-difluoro-2'-metil-difenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

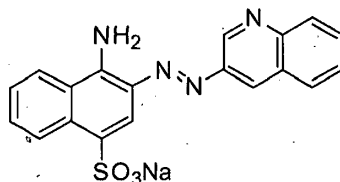
El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de

anilina por 2,4'-difluoro-2'-metildifenil-4-ilamina obtenida en el apartado (i).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,76 (1H, d, J=8,7Hz), 8,46(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,30(1H, d, J=5,7Hz), 8,00(1H, dd, J=11,6, 1,8Hz), 7,90(1H, dd, J=8,1, 1,8Hz), 7,78(2H, bs), 7,57-7,62(1H, m), 7,42-7,52(2H, m), 7,29-7,34(1H, m), 7,20-7,24(1H, m), 7,09-7,16(1H, m), 2,20(3H, s)

5

Ejemplo 145: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(quinolin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico

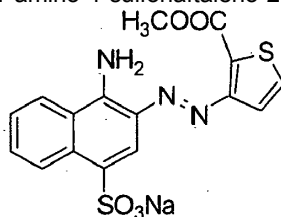


10 El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-aminoquinolina.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,59(1H, d, J=2,4Hz), 8,86(1H, d, J=2,4Hz), 8,77(1H, d, J=8,6Hz), 8,49(1H, d, J=8,1Hz), 8,37(1H, s), 8,14(1H, d, J=7,2Hz), 8,08(1H, d, J=8,4Hz), 7,87(2H, s), 7,79(1H, dd, J=7,6Hz, 7,2Hz), 7,69-7,59(2H, m), 7,51(1H, dd, J=8,1Hz, 7,7Hz)

15 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=147,6, 147,1, 146,4, 145,4, 132,5, 132,1, 130,0, 129,3, 128,9, 128,6, 128,3, 128,1, 127,4, 127,3, 125,1, 124,2, 124,0, 116,6

Ejemplo 146: Síntesis de sal de sodio de 3-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)tiofeno-2-carboxilato de metilo



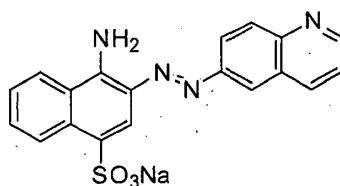
20

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 3-amino-2-tiofenocarboxilato de metilo.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,86(2H, s), 8,73(1H, d, J=8,1Hz), 8,58(1H, d, J=7,8Hz), 8,24(1H, s), 7,94(1H, d, J=5,4Hz), 7,67(1H, d, J=5,4Hz), 7,66-7,47(2H, m)

25 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=161,8, 157,2, 141,2, 132,7, 132,3, 131,4, 128,8, 128,7, 128,5, 128,0, 125,0, 124,5, 124,4, 124,0, 117,5, 52,4

Ejemplos 147: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-(quinolin-6-ilazo)naftaleno-1-sulfónico



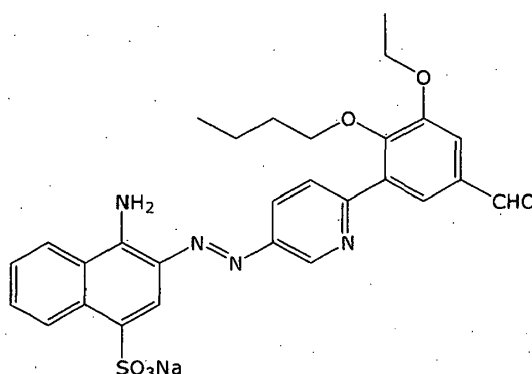
30

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 93, a excepción de la sustitución de anilina por 6-aminoquinolina.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,91(1H, dd, J=4,2Hz, 1,2Hz), 8,74(1H, d, J=8,4Hz), 8,56-8,47(4H, m), 8,36(1H, s), 8,03(1H, d, J=9,0Hz), 7,83(2H, s), 7,62-7,57(2H, m), 7,50(1H, dd, J=7,5Hz)

35 RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=150,9, 150,4, 148,2, 146,5, 136,9, 132,3, 131,9, 130,0, 128,9, 128,5, 128,4, 128,2, 125,0, 124,3, 124,2, 124,0, 122,1, 121,9

40 Ejemplo 148: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 3-Etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído

- 5 Se disolvieron etilvainillina (2,0 g, 12 mmoles) y yoduro de sodio (1,8 g, 12 mmoles) en ácido acético (8 ml)), y se añadió gota a gota una solución de N-clorosuccinimida (1,6 g, 12 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) a temperatura ambiente. Después de la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua (40 ml) a la mezcla, y los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento de 94%).

10 (ii) 4-Butoxi-3-etoxi-5-yodobenzaldehído

- una solución de 3-etoxi-4-hidroxi-5-yodobenzaldehído (3,2 g, 11 mmoles) obtenida en el apartado (i), 1-bromobutano (2,3 g, 17 mmoles) y carbonato de potasio (3,8 g, 28 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (23 ml) se hizo reaccionar a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar, a la mezcla se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, rendimiento de 109%) en forma de un aceite de color amarillo.

20 (iii) 2-Butoxi-1-etoxi-5-(dietoximetil)-3-yodobenceno

- Una solución de 4-butoxi-3-etoxi-5-yodobenzaldehído (3,8 g, 11 mmoles) obtenida en el apartado (ii), ortoformiato de trietilo (4,9 g, 33 mmoles), y cloruro de amonio (0,1 g, 2 mmoles) en etanol (39 ml) se hizo reaccionar a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el etanol se eliminó mediante concentración a presión reducida, y los residuos concentrado se extrajeron con agua/diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 89%) en forma de un aceite de color amarillo.

25 (iv) Ácido 2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenilborónico

- Una solución de 2-butoxi-1-etoxi-5-(dietoximetil)-3-yodobenceno (4,2 g, 10 mmoles) obtenida en el apartado (iii) en tetrahidrofurano anhidro (42 ml) se enfrió a -10°C, y se añadió gota a gota una solución de cloruro de isopropilmagnesio (9,9 ml, 10 mmoles) en tetrahidrofurano. Después de la reacción a -10°C durante 30 minutos, se vertió en la mezcla borato de trimetilo (3,1 g, 30 mmoles) a -10°C. Después de la reacción a -10°C durante 2 horas, se añadieron una solución acuosa de cloruro de hidrógeno al 2% (90 ml) y cloruro de sodio (10 g), y la mezcla se repartió. La capa orgánica se concentró hasta sequedad, y se recristalizó en acetona/agua para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (1,6 g, rendimiento de 61%).

35 (v) 4-Butoxi-3-etoxi-5-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído

- A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (1,0 g, 6 mmoles), ácido 2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenilborónico (1,6 g, 6 mmoles) obtenida en el apartado (iv), y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio(II) (A-Phos) (0,04 g, 0,06 mmoles) en éter dimetílico (15 ml)) se le añadió carbonato de sodio acuoso (1 mol/L, 15 ml) y se sometió a reflujo en una atmósfera de gas inerte durante 2 horas calentando. Después de enfriar, se añadió agua a la mezcla y los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólidos de color pardo (2,1 g, rendimiento de 99%).

45 (vi) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-4-butoxi-5-etoxibenzaldehído

- Se añadieron polvo de hierro (malla 100, 0,8 g, 15 mmoles) y cloruro de amonio (0,2 g, 3 mmoles) a etanol (31 ml), seguido de 4-butoxi-3-etoxi-5-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído (2,1 g, 6 mmoles) obtenido en el apartado (v), y se hicieron reaccionar a 75°C durante 1 hora. Las sustancias insolubles de color pardo se filtraron con calentamiento, y se lavaron minuciosamente con etanol. El producto filtrado se concentró a presión reducida, se añadió agua, y los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo (1,7 g, rendimiento de 93%).

(vii) Sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

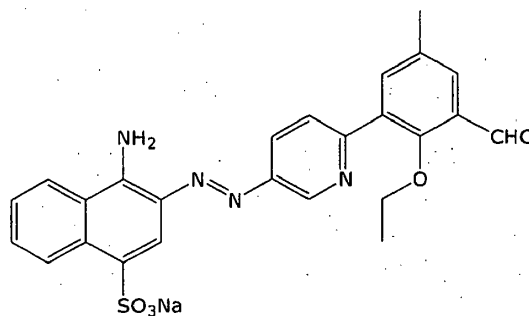
El 3-(5-aminopiridin-2-il)-4-butoxi-5-etoxibenzaldehído (1,7 g, 6 mmoles) obtenido en el apartado (vi) se disolvió en ácido acético al 99%, y se añadió ácido clorhídrico al 35% para formar el hidrocioruro. Enfriando con hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa de nitrito de sodio a la mezcla de 0 a 5°C, y la reacción se llevó a cabo durante aproximadamente 15 minutos. La reacción se llevó a cabo durante 5 minutos adicionales añadiendo ácido amidosulfúrico para proporcionar una solución diazoica.

Se suspendió ácido 4-amino-1-naftalenosulfónico (1,2 g, 6 mmoles) en agua, y el pH de la suspensión se ajustó a pH de 8 a 9 con hidróxido de sodio acuoso al 10%. La solución diazoica se añadió gota a gota a la suspensión a 5-10°C, durante lo cual se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 10% para mantener el pH de 7 a 10. Una vez completada la adición, la reacción se llevó a cabo a 5-10°C durante 1 hora, y a continuación la temperatura se subió a la temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de sodio acuoso saturado, los cristales precipitados se filtraron con succión. La purificación a través de una columna de alúmina proporcionó el compuesto del título (rendimiento de 17%).

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,99(1H, s), 9,27(1H, dd), 8,75(1H, dd), 8,51(1H, dd), 8,46(1H, d), 8,30(1H, s), 8,52-8,44(2H, m), 7,79(2H, bs), 7,63-7,47(3H, m), 4,19(2H, t), 4,01(2H, t), 1,58(2H, q), 1,45-1,29(6H, m), 0,82(3H, t)

RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=192,1, 154,1, 152,7, 151,4, 147,2, 146,2, 133,7, 132,7, 132,2, 132,0, 129,3, 128,5, 128,4, 126,4, 126,3, 126,2, 125,2, 125,0, 124,2, 123,9, 116,3, 111,9, 72,9, 64,3, 31,6, 18,5, 14,6, 13,5

Ejemplo 149: Síntesis de sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico



(i) 5-Metil-3-yodosalicilaldehído

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 148 (i), a excepción de la sustitución de etilvainillina por 5-metilsalicilaldehído.

(ii) 2-Etoxi-3-yodo-5-metilbenzaldehído

Una solución de 5-metil-3-yodosalicilaldehído (4,0 g, 15 mmoles) obtenida en el apartado (i), 1-bromoetano (2,8 g, 23 mmoles) y carbonato de potasio (5,3 g, 38 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (28 ml) se hizo reaccionar a 60°C durante 4 horas. Después de enfriar, a la solución se le añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,8 g, rendimiento 87%).

(iii) 1-Dietoximetil-2-etoxi-3-yodo-5-metilbenceno

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 148 (iii), a excepción de la sustitución de 4-butoxi-3-etoxi-5-yodobenzaldehído por 2-etoxi-3-yodo-5-metilbenzaldehído obtenido en el apartado (ii).

(iv) Ácido 2-etoxi-3-formil-5-metilfenilborónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 148 (iv), a excepción de la sustitución de 2-butoxi-1-etoxi-5-(dietoximetil)-3-yodobenceno por 1-dietoximetil-2-etoxi-3-yodo-5-metilbenceno obtenido en el apartado (iii).

(v) 2-Etoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 148 (v), a excepción de la sustitución de ácido 2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenilborónico por ácido 2-etoxi-3-formil-5-metilfenilborónico obtenido en el apartado (iv).

(vi) 3-(5-Aminopiridin-2-il)-2-etoxi-5-metilbenzaldehído

una solución de 2-etoxi-5-metil-3-(5-nitropiridin-2-il)benzaldehído (1,5 g, 5 mmoles) obtenido en el apartado (v) y Pd(en)cat al 5% (0,2 g) en metanol (30 ml) se hizo reaccionar en atmósfera de hidrógeno (0,7 MPa) a 40°C durante 2 horas. Los catalizadores se filtraron, y el producto filtrado se concentró a presión reducida y se añadió agua. Los cristales precipitados se filtraron para proporcionar el compuesto del título en forma de sólidos de color amarillo (1,3 g, rendimiento de 96%).

(vii) sal de sodio de ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico

El compuesto del título se sintetizó de una manera análoga a la del Ejemplo 148 (vii), a excepción de la sustitución de 3-(5-aminopiridin-2-il)-4-butoxi-5-etoxibenzaldehído por 3-(5-aminopiridin-2-il)-2-etoxi-5-metilbenzaldehído obtenido en el apartado (vi).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ [ppm]=10,4(1H, s), 9,27(1H, d), 8,75(1H, dd), 8,52(1H, dd), 8,47(1H, d), 8,31(1H, s), 8,03(1H, d), 7,99(1H, d), 7,83(2H, bs), 7,65-7,47(3H, m), 8,77(2H, q), 2,41(3H, s), 1,19(3H, t)

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) δ [ppm]=190,1, 157,7, 154,2, 147,3, 146,6, 137,9, 134,0, 133,7, 132,6, 132,5, 132,2, 129,6, 129,3, 128,6, 128,3, 126,6, 125,1, 124,5, 124,2, 124,0, 116,4, 72,3, 20,2, 15,0

Ejemplo biológico 1

Se añadió ADNc de VCP de ratón a una secuencia de ADN correspondiente a la etiqueta de histidina del extremo amino-terminal, se subclonó en un vector pVL1392 (BD Bioscience) de baculovirus, y se expresó en células de insecto Sf-9. La proteína se purificó con una columna de níquel (GE Healthcare). La concentración de la proteína se ajustó a 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y la proteína se almacenó en una solución que contenía TrisCl 50mM de pH 8,0, EDTA 5 mM, glicerol al 10%, y DTT 15 mM.

La actividad ATPasa se determinó de la siguiente manera. Se mezclaron 500 ng de la VCP purificada con $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ 100 μM (18,5GBq/mmol) y la sustancia de ensayo en 20 μL de tampón de ATPasa (HEPES 20 mM (pH 7,4), KCl 50 mM, MgCl_2 5 mM, DTT 15 mM), y se incubaron a 37°C durante 10 minutos.

La solución enzimática se detuvo añadiendo 200 μL de una solución enfriada con hielo que contenía TCA al 7% y K_2HPO_4 1 mM, 50 μL de una solución que contenía molibdato de amonio al 3,75% y se añadió tungstato de silicio 0,02 M/ H_2SO_4 3 N, seguido de 300 μL de ácido n-butílicético, y a continuación el fosfato liberado se extrajo en la capa orgánica. El tubo de reacción se centrifugó durante 5 minutos a 20.000 g para separar la capa acuosa y la capa orgánica, se recogieron 200 μL de la capa orgánica, y se cuantificaron los rayos beta irradiados desde el fosfato liberado con un contador de centelleo líquido.

Mediante la medición de la actividad ATPasa en presencia de la sustancia de ensayo a diversas concentraciones, se midió la actividad inhibidora de ATPasa de la sustancia de ensayo. La CI_{50} de cada sustancia de ensayo se calculó aplicando los valores medidos a la ecuación de más abajo utilizando GraphPad Prism (Soporte lógico GraphPad).

$$Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\log \text{CI}_{50} - X))})$$

X: Logaritmo de la concentración de la sustancia de ensayo

Y: Actividad ATPasa en presencia de sustancia de ensayo

Inferior: Valor cuando la actividad fue inhibida hasta el máximo

Superior: Actividad ATPasa en ausencia de la sustancia de ensayo

Los valores de CI_{50} (nM) de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la tabla de más abajo.

[Tabla 4]

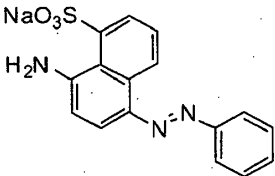
Ejemplo	CI_{50}	Ejemplo	CI_{50}	Ejemplo	CI_{50}	Ejemplo	CI_{50}
1	1.582	38	234	75	924	112	526
2	571	39	754	76	1.412	113	266
3	281	40	328	77	366	114	99
4	407	41	210	78	402	115	297

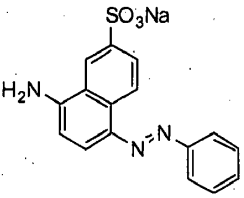
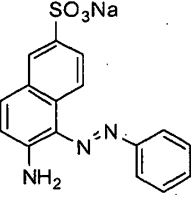
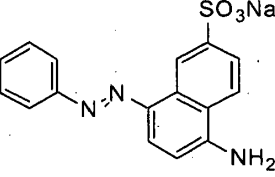
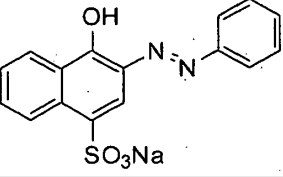
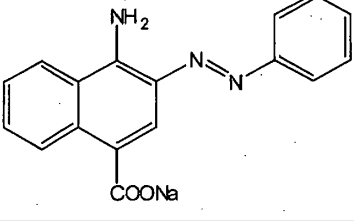
5	495	42	769	79	798	116	1.226
6	518	43	1.037	80	329	117	230
7	229	44	584	81	207	118	105
8	430	45	524	82	289	119	737
9	188	46	2.750	83	350	120	162
10	149	47	589	84	567	121	2.558
11	426	48	127	85	1.051	122	849
12	116	49	330	86	552	123	274
13	26.630	50	468	87	469	124	4.006
14	178	51	3.068	88	348	125	417
15	189	52	1.390	89	501	126	343
16	136	53	1.151	90	112	127	295
17	143	54	1.058	91	212	128	128
18	163	55	139	92	161	129	1.900
19	178	56	246	93	762	130	260
20	170	57	1.390	94	1.111	131	242
21	445	58	320	95	393	132	135
22	197	59	380	96	1.627	133	518
23	324	60	250	97	804	134	327
24	540	61	843	98	591	135	716
25	300	62	856	99	1.393	136	601
26	304	63	807	100	408	137	610
27	145	64	324	101	1.759	138	516
28	416	65	378	102	904	139	600
29	287	66	232	103	887	140	596
30	1.137	67	130	104	2.065	141	747
31	1.032	68	201	105	238	142	243
32	428	69	90	106	2.259	143	1.220
33	301	70	712	107	540	144	199
34	274	71	257	108	288	145	295
35	632	72	796	109	856	146	1.290
36	279	73	499	110	226	147	502
37	726	74	3.998	111	244	148	1.564
						149	182

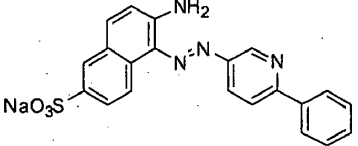
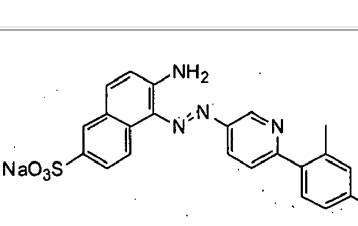
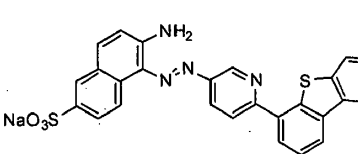
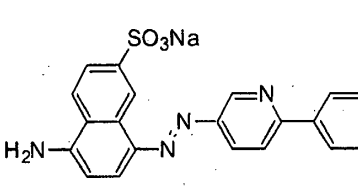
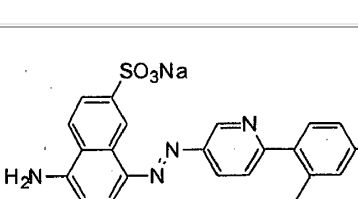
Los compuestos de los siguientes ejemplos comparativos se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 7 o en el Ejemplo 93 utilizando sustancias de partida apropiadas u obtenidas comercialmente.

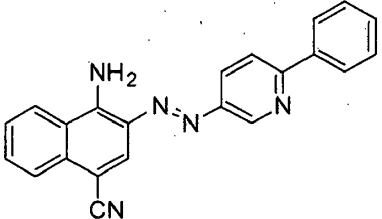
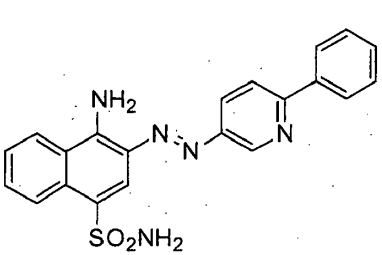
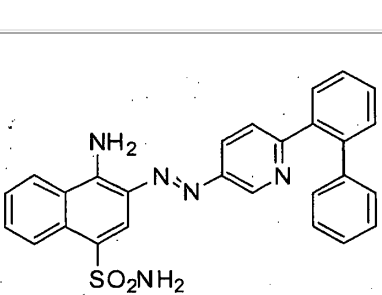
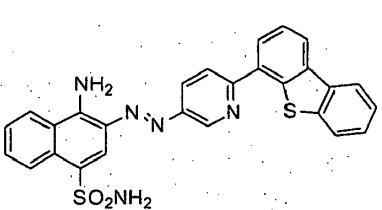
5

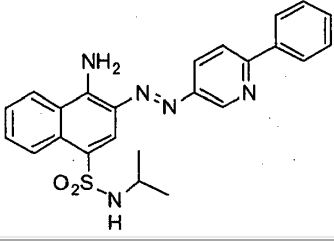
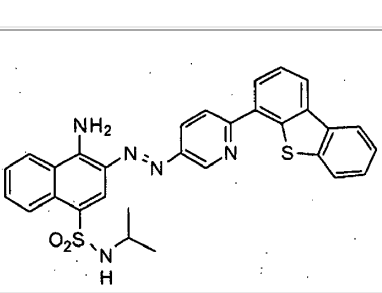
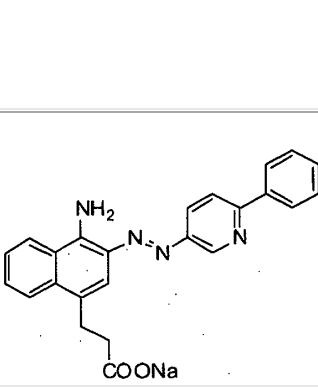
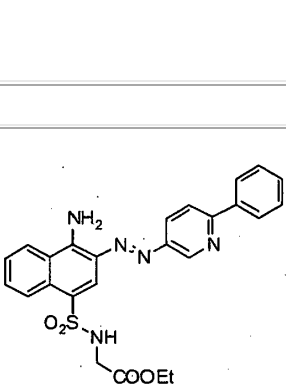
[Table 5]

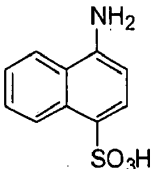
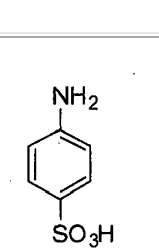
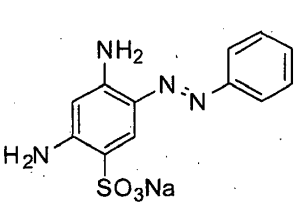
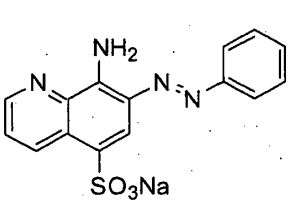
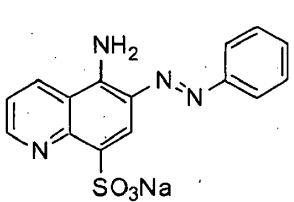
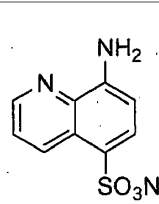
Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
1		<p>RMN H^1 (DMSO-d₆) δ[ppm]=99,03(1H, dd, J=8,6Hz, 1,2Hz), 8,26(2H, s), 8,15(1H, dd, J=8,6Hz, 1,2Hz), 7,88(1H, d, J=9,0Hz), 7,78(2H, d, J=7,5Hz), 7,54-7,45(2H, m), 7,37(1H, dd, J=7,4Hz), 6,76(1H, d, J=9,0Hz)</p>
		<p>RMN C^{13} (DMSO-d₆) δ[ppm]=153,3, 151,7, 143,9, 136,1, 136,0, 129,2, 128,6, 125,5, 125,4, 124,8, 121,8, 116,8, 114,8, 110,6</p>

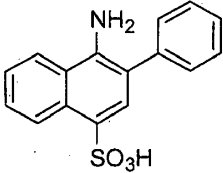
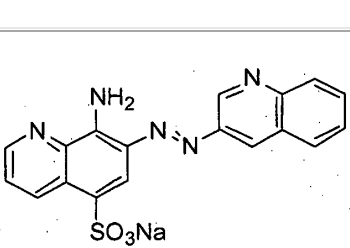
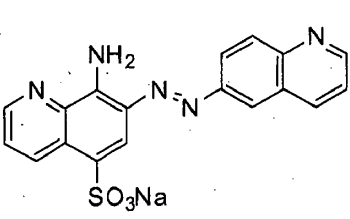
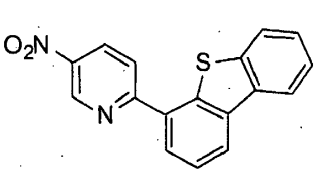
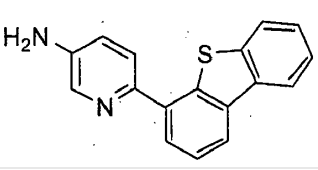
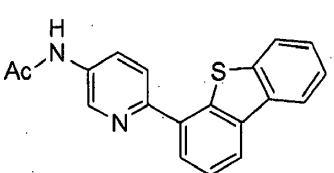
Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
2		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=8,82(1H, d, J=8,7Hz), 8,44(1H, d, J=1,5Hz), 7,89-7,82(4H, m), 7,53(2H, dd, J=7,8Hz, 7,2Hz), 7,41(1H, dd, J=7,2Hz), 7,00(2H, s), 6,71(1H, d, 8,4Hz) RMN C ¹³ (DMSO-d ₆)
		δ[ppm]=153,1, 151,1, 144,2, 136,6, 133,2, 129,3, 129,1, 125,4, 122,2, 121,9, 120,1, 119,4, 115,3, 107,8
3		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=8,66(1H, d, J=8,7Hz), 7,94(1H, d, J=1,8Hz), 7,92(2H, d, J=7,2Hz), 7,81(1H, d, J=9,0Hz), 7,74(1H, dd, J=8,7Hz, 1,8Hz), 7,54(2H, dd, J=7,4Hz, 7,2Hz), 7,18(1H, d, J=9,0Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=153,2, 142,6, 140,6, 134,2, 134,2, 129,3, 128,9, 125,4, 125,3, 125,2, 124,9, 121,5, 120,4
4		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,11(1H, d, J=1,8Hz), 8,15(1H, d, J=8,7Hz), 7,89(1H, d, J=9,0Hz), 7,85(2H, d, J=7,5Hz), 7,66(1H, dd, J=9,0Hz, 1,8Hz), 7,54(2H, dd, J=7,5Hz, 7,2Hz), 7,41(1H, dd, J=7,5Hz, 7,2Hz), 6,93(2H, s), 6,77(1H, d, J=8,7Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=153,1, 150,2, 146,7, 146,6, 137,3, 132,7, 129,3, 122,4, 122,1, 121,8, 120,7, 119,4, 115,3, 107,9
5		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=14,74(1H, s), 8,63(1H, d, J=8,4Hz), 8,34(1H, d, J=7,8Hz), 7,85(2H, d, J=6,9Hz), 7,83(1H, s), 7,71(1H, dd, J=7,8Hz), 7,57-7,50(3H, m), 7,36(1H, dd, J=7,4Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆). δ[ppm]=169,2, 145,1, 136,7, 132,9, 131,2, 131,0, 129,7, 129,0, 128,2, 128,0, 126,3, 125,5, 123,2, 119,0
6		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=8,43(1H, d, J=8,4Hz), 8,41(1H, dd, J=8,1Hz, 1,5Hz), 8,05(1H, s), 7,99(2H, d, J=7,2Hz), 7,92(2H, br), 7,62(1H, dd, J=8,4Hz, 0,9Hz), 7,57-7,50(3H, m), 7,44(1H, dd, J=7,2Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=170,6, 152,6, 146,1, 132,7, 129,7, 129,3, 129,0, 128,8, 126,5, 125,3, 124,2, 124,0, 122,3, 121,6, 119,4

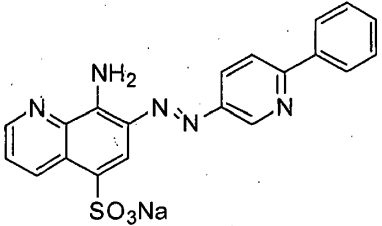
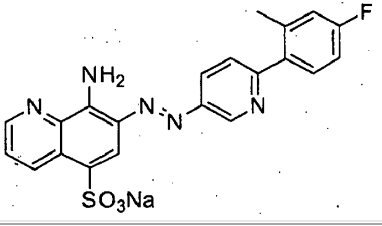
Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
7		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,18(1H, d, J=2,1Hz), 8,65(1H, d, J=9,0Hz), 8,29(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,06-8,14(3H, m), 7,95(1H, d, J=1,5Hz), 7,80(1H, d, J=9,3Hz), 7,73(1H, dd, J=9,0, 1,5Hz), 7,4-7,49(3H, m), 7,13(1H, d, J=9,0Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=155,4, 147,8, 145,7, 143,0, 141,2, 138,2, 135,0, 134,0, 129,3, 128,9, 126,7, 126,6, 126,1, 125,7, 125,4, 125,0, 120,8, 120,6, 120,4
8		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,21(1H, d, J=2,1Hz), 8,68(1H, d, J=8,7Hz), 8,32(1H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,00(1H, d, J=1,8Hz), 7,84(1H, d, J=9,0Hz), 7,76(1H, dd, J=8,4, 0,6Hz), 7,67(1H, dd, J=8,4, 0,6Hz), 7,51-7,56(1H, m), 7,11-7,21(3H, m), 2,41(3H, s)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=163,5, 160,2, 157,6, 147,2, 145,1, 143,0, 141,1, 138,7, 138,6, 136,1, 136,1, 135,0, 134,0, 131,7, 131,6, 126,1, 126,0, 125,7, 125,4, 125,0, 124,7, 120,5, 120,3, 117,3, 117,0, 112,8, 112,6, 20,4
9		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,34(1H, d, J=1,2Hz), 8,68(1H, d, J=9,0Hz), 8,45(1H, d, J=7,8Hz), 8,34-8,47,(3H, m), 8,31(1H, d, J=7,8Hz), 8,01-8,05(1H, m), 7,96(1H, d, J=1,8Hz), 7,82(1H, d, J=9,3Hz), 7,75(1H, dd, J=8,7, 1,8Hz), 7,62-7,68(1H, m), 7,44-7,52(2H, m), 7,15(1H, d, J=9,0Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=154,1, 147,5, 143,7, 143,2, 141,6, 141,3, 136,9, 136,5, 135,2, 134,2, 134,0, 132,1, 127,1, 126,3, 125,8, 125,5, 125,4, 125,1, 125,0, 124,5, 122,9, 122,5, 121,8, 121,5, 120,6, 120,3
10		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,10(1H, d, J=1,2Hz), 9,97(1H, d, J=1,8Hz), 8,11-8,18(5H, m), 7,94(1H, d, J=8,4Hz), 7,66(1H, dd, J=8,7, 1,5Hz), 7,40-7,50(3H, m), 7,11(2H, bs), 6,77(1H, d, J=8,7Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=155,8, 151,1, 147,6, 147,0, 146,1, 138,1, 137,7, 133,0, 129,4, 128,9, 126,7, 126,6, 122,5, 122,3, 120,9, 120,6, 119,3, 116,0, 108,2
11		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,14(1H, d, J=1,5Hz), 9,10(1H, d, J=2,7Hz), 8,18-8,23(2H, m), 7,98(1H, d, J=8,7Hz), 7,68-7,74(2H, m), 7,55(1H, dd, J=8,4, 6,3Hz), 7,22 (2H, bs), 7,12-7,18(2H, m), 6,82(1H, d, J=9,0Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=163,6, 160,3, 158,0, 151,2, 147,0, 146,9, 145,3, 138,9, 138,7, 137,7, 136,1, 136,0, 133,0, 131,9, 131,7, 126,3, 124,8, 122,6, 122,3, 120,6, 119,3, 117,4, 117,1, 116,0, 112,9, 112,6, 108,2, 25,5

Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
12		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,23(1H, d, J=2,4Hz), 8,60(1H, d, J=8,4Hz), 8,43-8,47(3H, m), 8,24(1H, s), 8,16(2H, dd, J=8,1, 1,5Hz), 8,07(1H, d, J=8,7Hz), 7,89-7,92(1H, m), 7,75-7,80(1H, m), 7,61-7,66(1H, m), 7,45-7,53(3H, m)
		RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,7, 149,1, 146,8, 146,7, 137,9, 133,2, 131,1, 129,7, 129,6, 128,9, 127,9, 126,8, 126,7, 125,4, 125,0, 125,0, 123,3, 120,6, 118,6, 95,2
13		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=8,27(1H, d, J=2,4Hz), 8,31(1H, d, J=8,7Hz), 8,51-8,56(3H, m), 8,19-8,22(4H, m), 8,14(1H, d, J=8,7Hz), 7,73-7,78(1H, m), 7,62-7,66(1H, m), 7,45-7,56(5H, m)
		RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=156,5, 149,0, 147,0, 146,6, 138,0, 130,1, 130,0, 129,6, 129,0, 128,3, 127,9, 126,8, 126,7, 126,1, 126,0, 124,8, 124,3, 120,7, 119,3
14		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,18(1H, d, J=2,4Hz), 8,59(1H, d, J=8,4Hz), 8,52(1H, d, J=7,8Hz), 8,47(1H, s), 8,22(1H, dd, J=8,6, 2,4Hz), 8,12(2H, bs), 7,72-8,12(2H, m), 7,62-7,71(1H, m), 7,43-7,60(5H, m), 7,25-7,31(3H, m), 7,14-7,17(2H, m), 7,06(1H, d, J=8,4Hz)
		RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=159,4, 149,1, 146,6, 146,2, 140,9, 140,4, 138,6, 130,6, 130,6, 130,1, 130,0, 129,4, 129,0, 128,4, 128,2, 127,7, 127,0, 126,6, 126,1, 126,0, 125,5, 124,8, 124,2, 119,0
15		RMN H^1 (DMSO- d_6) δ [ppm]=9,44(1H, d, J=2,1Hz), 8,64(2H, dd, J=8,4, 2,4Hz), 8,51-8,56(3H, m), 8,41-8,48(3H, m), 8,27(2H, bs), 8,06-8,09(1H, m), 7,62-7,79(3H, m), 7,49-7,55(3H, m), 7,46(1H, s)
		RMN C^{13} (DMSO- d_6) δ [ppm]=155,2, 149,2, 146,7, 144,7, 141,5, 136,9, 136,6, 134,1, 131,9; 130,1, 130,0, 128,4, 128,4, 127,2, 127,2, 126,7, 126,1, 126,0, 125,7, 125,1, 124,8, 124,5, 123,2, 122,5, 121,9, 121,4, 119,2

Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
16		<p>RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,29(1H, d, J=2,4Hz), 8,62(1H, d, J=8,4Hz), 8,56(1H, d, J=2,4Hz), 8,53(1H, d, J=3,0Hz), 8,51(1H, s), 8,25(2H, bs), 8,20-8,22(2H, m), 8,15(1H, d, J=8,7Hz), 7,61-7,77(3H, m), 7,44-7,56(3H, m), 3,15-3,26(1H, m), 0,89(6H, d, J=6,6Hz)</p> <p>RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=156,5, 149,4, 147,0, 146,7, 138,0, 130,2, 130,0, 129,6, 128,9, 128,4, 128,0, 126,8, 126,1, 125,7, 124,8, 124,3, 123,2, 121,0, 120,7, 45,1, 23,3</p>
17		<p>RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,45(1H, d, J=2,4Hz), 8,66(1H, d, J=2,4Hz), 8,63(1H, d, J=2,4Hz), 8,41-8,55(6H, m), 8,32(2H, bs), 8,06-8,09(1H, m), 7,62-7,79(4H, m), 7,48-7,57(2H, m), 3,19-3,26(1H, m), 0,91(6H, d, J=6,6Hz)</p> <p>RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=155,3, 149,5, 146,7, 144,7, 141,5, 136,9, 136,6, 134,1, 131,9, 130,2, 130,1, 128,5, 128,5, 127,2, 126,2, 125,7, 125,1, 124,9, 124,5, 124,3, 123,3, 123,2, 122,5, 121,9, 121,4, 121,1, 45,1, 23,3</p>
18		<p>RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,20(1H, d, J=2,1Hz), 8,48(1H, d, J=8,1Hz), 8,41(1H, dd, J=8,6, 2,4Hz), 8,16-8,19(2H, m), 8,08(1H, d, J=8,4Hz), 7,97(1H, d, J=8,1Hz), 7,68(1H, s), 7,60-7,64(3H, m), 7,42-7,54(4H, m), 3,06-3,11(2H, m), 2,24-2,30(2H, m)</p> <p>RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=176,4, 155,6, 147,4, 146,2, 145,1, 138,1, 134,7, 131,1, 129,3, 128,9, 128,9, 127,4, 127,2, 126,6, 125,0, 124,8, 124,6, 124,6, 120,6, 116,6, 79,2, 29,5</p>
19		<p>RMN H¹ (DMSO-d₆) δ[ppm]=9,24(1H, d, J=2,4Hz), 8,56(1H, d, J=8,4Hz), 8,47(2H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,41(1H, s), 8,2,5-8,31(3H, m), 8,14-8,17(2H, m), 8,09(1H, d, J=8,7Hz), 7,68-7,73(1H, m), 7,56-7,61(1H, m), 7,39-7,50(3H, m), 3,72(2H, q, J=7,2Hz), 3,61(2H, d, J=6,3Hz), 0,85(3H, t, J=7,2Hz)</p> <p>RMN C¹³ (DMSO-d₆) δ[ppm]=169,0, 156,5, 149,3, 146,9, 146,5, 137,9, 130,2, 130,0, 129,5, 128,9, 128,3, 128,0, 126,8, 126,1, 125,8, 124,7, 124,2, 122,4, 121,7, 120,7, 60,4, 13,7</p>

Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
20		obtenido comercialmente
21		obtenido comercialmente
22		RMN H^1 (DMSO-d ₆) δ [ppm]=7,85(1H, s), 7,72(2H, d, J=7,8Hz), 7,44(2H, dd, J=7,8, 7,2), 7,29(1H, dd, J=7,2Hz), 6,96(2H, s), 6,28(2H, s), 6,91(1H, s)
		RMN C^{13} (DMSO-d ₆) δ [ppm]=153,0, 149,7, 147,4, 129,0, 128,0, 127,9, 126,8, 122,2, 121,1, 97,4
23		RMN H^1 (DMSO-d ₆) δ [ppm]=9,30(1H, dd, J=8,7Hz, 1,5Hz), 8,91(1H, dd, J=4,2Hz, 1,5Hz), 8,53(1H, s), 8,04-7,96(3H,m), 7,74(2H, m), 7,61-7,50(3H, m)
		RMN C^{13} (DMSO-d ₆) δ [ppm]=152,8, 148,6, 143,0, 137,6, 136,2, 132,0, 130,4, 129,4, 126,8, 123,1, 122,4, 114,6, 110,4
24		RMN H^1 (DMSO-d ₆) δ [ppm]=9,04(1H, s), 8,98(1H, dd, J=4,2Hz, 1,5Hz), 8,86(1H, dd, J=8,4Hz, 1,5Hz), 7,92(1H,s), 7,90(2H, d, J=8,7Hz), 7,69(1H, d, J=8,7Hz), 7,60-7,46(4H, m)
		RMN C^{13} (DMSO-d ₆) δ [ppm]=153,0, 150,7, 145,1, 143,8, 140,2, 131,6, 130,1, 129,3, 122,4, 120,1, 118,3, 116,7, 110,7
25		RMN H^1 (DMSO-d ₆) δ [ppm]=9,29(1H, d, J=8,1Hz), 9,11(1H, dd, J=5,3, 1,2Hz), 7,75-7,87(3H, m), 7,26(1H, d, J=8,4Hz), 6,94(1H, d, J=8,1Hz)
		RMN C^{13} (DMSO-d ₆) δ [ppm]=149,1, 138,9, 137,3, 136,8, 128,7, 127,5, 126,9, 122,5, 115,6

Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
26		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=8,83-8,80(1H, m), 8,17-8,14(1H, m), 7,75(1H, s), 7,57-7,42(6H, m)
27		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,52(1H, d, J=2,1Hz), 9,41(1H, dd, J=8,7Hz, 1,8Hz), 8,92(1H, dd, J=4,7Hz, 1,8Hz), 8,70(1H, d, J=2,1Hz), 8,64(1H, s), 8,21-8,08(3H, m), 7,85-7,66(4H, m)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=148,7, 148,0, 145,6, 145,2, 143,8, 137,9, 136,1, 132,2, 130,6, 129,6, 128,9, 128,6, 127,9, 127,5, 127,0, 23,4, 115,2, 110,4
28		RMN H ¹ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=9,39(1H, dd, J=8,7Hz, 1,5Hz), 8,96-8,94(1H, m), 8,93-8,91(1H, m), 8,61(1H, d, J=2,1Hz), 8,60-8,57(1H, m), 8,58(1H, s), 8,42(1H, dd, J=9,0Hz, 2,1Hz), 8,15-8,10(2H, m), 7,80-7,74(1H, m), 7,76(1H, d, J=9,0Hz)
		RMN C ¹³ (DMSO-d ₆) δ[ppm]=151,5, 150,2, 148,7, 148,6, 143,4, 137,7, 137,2, 136,2, 132,1, 130,3, 128,4, 126,9, 125,8, 123,3, 122,3, 121,1, 114,9, 110,4
29		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ[ppm]=9,67(1H, dd, J=2,7, 0,6Hz), 8,59(1H, dd, J=8,7, 2,7Hz), 8,35(1H, dd, J=7,8, 0,9Hz), 8,23-8,20(1H, m), 8,16(1H, dd, J=8,7, 0,6Hz), 8,10(1H, dd, J=7,8, 0,9Hz), 7,96-7,92(1H, m), 7,64(1H, dd, J=7,8Hz), 7,54-7,49(2H, m)
30		RMN H ¹ (CDCl ₃) δ[ppm]=8,34(1H, dd, J=2,7, 0,6Hz), 8,20-8,16(2H, m), 7,92-7,87(2H, m), 7,79(1H, d, J=8,4Hz), 7,55(1H, dd, J=7,8Hz), 7,47-7,44(2H, m), 7,14(1H, dd, J=8,4, 2,7Hz), 3,84(2H, bs)
31		datos no mostrados

Ejemplo Comparativo	Estructura	Espectro de RMN
32		RMN H ¹ (DMSO-d6) δ[ppm]=9,35(1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 9,25(1H, d, J=2,1Hz), 8,92(1H, dd, J=4,2, 1,5Hz), 8,60(1H, s), 8,39(1H, dd, J=8,7, 2,4Hz), 8,16-8,22(3H, m), 8,10(1H, d, J=8,7Hz), 7,73-7,78(2H, m), 7,48-7,56(3H, m) RMN C ¹³ (DMSO-d6)
		δ[ppm]=156,9, 148,7, 147,2, 146,6, 143,7, 137,9, 137,9, 136,1, 132,1, 129,6, 128,9, 127,6, 127,0, 126,8, 123,4, 120,8, 115,2, 110,3
33		RMN H ¹ (DMSO-d6) δ[ppm]=9,35(1H, dd, J=8,6, 1,5Hz), 9,23(1H, d, J=2,1Hz), 8,92(1H, dd, J=4,2, 1,5Hz), 8,60(1H, s), 8,38(1H, dd, J=8,6, 2,1Hz), 8,10(1H, d, J=8,7Hz), 7,71-7,78(3H, m), 7,56(1H, dd, J=9,0, 6,0Hz), 7,12-7,23(2H, m), 2,42(3H, s) RMN C ¹³ (DMSO-d6)
		δ[ppm]=163,6, 160,4, 159,2, 148,7, 146,6, 145,7, 143,7, 138,9, 138,8, 137,8, 136,1, 135,9, 135,9, 132,1, 131,9, 131,8, 127,2, 127,0, 124,8, 123,4, 117,4, 117,1, 115,2, 113,0, 112,6, 110,3, 20,4

Los valores de CI₅₀ (nM) de estos compuestos se determinaron de la misma manera que los compuestos de los Ejemplos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

5

[Table 6]

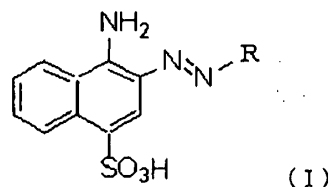
Ejemplo Comparativo	CI50
1	>10.000
2	>10.000
3	104.300
4	>10.000
5	>10.000
6	>10.000
7	62.640
8	25.30
9	>10.000
10	21.800
11	34.595
12	>10.000
13	>10.000
14	>10.000
15	>10.000
16	>10.000
17	>10.000
18	>100.000

ES 2 594 556 T3

Ejemplo Comparativo	C150
19	>10.000
20	>10.000
21	> 10.000
22	>10.000
23	>10.000
24	>10.000
25	>10.000
26	>10.000
27	>10.000
28	>10.000
29	>100.000
30	>100.000
31	>100.000
32	>10.000
33	60.467

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por proteína que contiene valosina (VCP):



en donde:

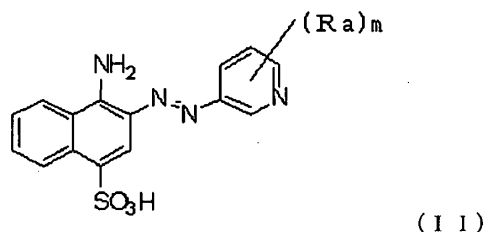
10 R es fenilo, piridilo, quinolinilo o tiofenilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes Ra; cada Ra se selecciona independientemente entre halo; alquilo; alquilo sustituido; alqueno; alqueno sustituido; alquino; alquino sustituido; arilo; arilo sustituido; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; heteroarilo; heteroarilo sustituido; heterocicilo; heterocicilo sustituido; amino; amino sustituido representado por $-NR^{21}R^{22}$ en la que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^3 y SO_2-R^{30} o R^{21} y R^{22} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicilo o heterocicilo sustituido, siempre que R^{21} y R^{22} no sean simultáneamente hidrógeno; ciano; nitro; acilo seleccionado entre H-C(O)-, $R^{30}-C(O)-$ y $NR^{27}R^{28}-NR^{26}-C(O)-$ en la que R^{26} , R^{27} y R^{28} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^{30} , $-C(O)O-R^{30}$ y SO_2-R^{30} o R^{27} y R^{28} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicilo o heterocicilo sustituido; acilamino representado por $-NR^{20}C(O)-R^{30}$ en la que R^{20} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido; alcoxi; alcoxi sustituido; carboxilo; éster de carboxilo representado por $-C(O)O-R^{30}$; tioacilo seleccionado entre H-C(S)- y $R^{30}-C(S)-$; tiocianato; tío; alquiltio; alquiltio sustituido; sulfonilo sustituido representado por $-SO_2-R^{30}$; aminosulfonilo representado por $-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, R^{30} , hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, el amino sustituido definido anteriormente y el acilamino definido anteriormente, o R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicilo o heterocicilo sustituido; y aminocarbonilo representado por $-C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; R^{30} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido; el alquilo sustituido anteriormente, el alqueno sustituido, el alquino sustituido y el alcoxi sustituido están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes Rb; cada Rb se selecciona independientemente entre alcoxi; alcoxi sustituido; el acilo definido anteriormente; el acilamino definido anteriormente; aciloxi representado por $-C(O)O-R^{30}$; amino; el amino sustituido definido anteriormente; el aminocarbonilo definido anteriormente; aminotiocarbonilo representado por $-C(S)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminocarbonilamino representado por $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminotiocarbonilamino representado por $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminocarboniloxi representado por $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfonilo representado por $-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfoniloxi representado por $-O-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{23} y R^{24} se definen como antes; aminosulfonilamino representado por $-NR^{20}-SO_2NR^{23}R^{24}$ en la que R^{20} , R^{23} y R^{24} se definen como antes; amidino representado por $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ en la que R^{25} se selecciona entre hidrógeno, R^{30} , hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, el amino sustituido anteriormente definido y el acilamino definido anteriormente, y R^{23} y R^{24} se definen como antes; arilo; arilo sustituido; ariloxi; ariloxi sustituido; ariltio; ariltio sustituido; azida; carboxilo; el éster de carboxilo definido anteriormente; (éster de carboxilo) amino representado por $-NR^{20}-C(O)O-R^{30}$ en la que R^{20} se define como antes; (éster de carboxilo)oxi representado por $-O-C(O)O-R^{30}$ en la que R^{30} se define como antes; ciano; cianato; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; cicloalquilo; cicloalquilo sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; cicloalqueno; cicloalqueno sustituido; guanidino; guanidino sustituido representado por $-NR^{29}C(=NR^{29})N(R^{29})_2$ en la que cada R^{29} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicilo y heterocicilo sustituido, o dos R^{29} unidos al mismo átomo de nitrógeno de guanidino, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicilo o heterocicilo sustituido, siempre que al menos un R^{29} no sea hidrógeno; halo; hidroxilo; hidroxilamino; alcóxiamino; hidrazino; hidrazino sustituido representado por $-NR^{26}NR^{27}R^{28}$ en la que R^{26} , R^{27} y R^{28} se definen como antes; heteroarilo; heteroarilo sustituido; heteroariloxi; heteroariloxi sustituido; heteroariltio; heteroariltio sustituido; heterocicilo; heterocicilo sustituido; heterociciloxi; heterociciloxi sustituido; heterociciltio; heterociciltio sustituido; nitro; espirocicloalquilideno; SO_3H ; el sulfonilo sustituido definido anteriormente, $-OSO_2-R^{30}$, el tioacilo definido anteriormente; tiocianato; tío; alquiltio; y alquiltio sustituido; el arilo sustituido, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno sustituido, heteroarilo sustituido y heterocicilo sustituido

anteriores están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes R_c;

cada R_c se selecciona independientemente entre oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, el acilo definido anteriormente, el acilamino definido anteriormente, el aciloxi definido anteriormente, amino, el amino sustituido definido anteriormente, aminocarbonilo, el aminotiocarbonilo definido anteriormente, el aminocarbonilamino definido anteriormente, el aminotiocarbonilamino definido anteriormente, el aminocarboniloxi definido anteriormente, el aminosulfonilo definido anteriormente, el aminosulfoniloxi definido anteriormente, el aminosulfonilamino definido anteriormente, el amidino definido anteriormente, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azida, carboxilo, éster de carboxilo definido anteriormente, el (éster de carboxilo)amino definido anteriormente, el (éster de carboxilo)oxi definido anteriormente, ciano, cianato, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, el guanidino sustituido definido anteriormente, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxi, hidrazino, el hidrazino sustituido definido anteriormente, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociciloxi, heterociciloxi sustituido, heterociciltio, heterociciltio sustituido, nitro, SO₃ H, el sulfonilo sustituido definido anteriormente, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido; y cuando R_b o R_c tiene un sustituyente adicional, el sustituyente adicional se define como antes, con la condición de que R_b y R_c no tengan más de tres sustituyentes.

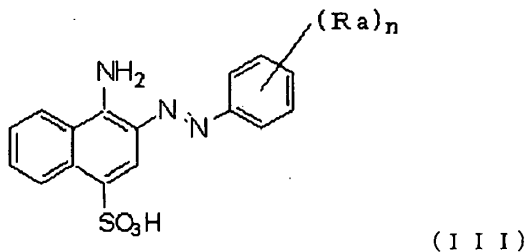
2. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R_a está ausente o cada R_a se selecciona independientemente entre halo, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, ciano, nitro, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxi sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, alquiltio, sustituido alquiltio, y aminocarbonilo, en donde el alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, heterociclilo sustituido, alcoxi sustituido y alquiltio sustituido están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes R_b o R_c como se define en la Reivindicación 1.

3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde m es un número entero de 0 a 4.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, que es un compuesto representado por la siguiente fórmula (III) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



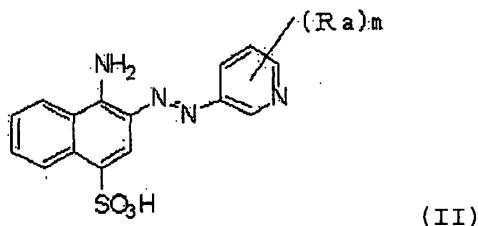
en donde n es un número entero de 0 a 5.

5. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada R_a se selecciona independientemente entre alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ciano, éster de carboxilo, alquiltio, alquiltio sustituido y aminocarbonilo, en donde el alquenilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido y alquiltio sustituido están sustituidos con uno o más sustituyentes R_b o R_c como se define en la Reivindicación 1.

6. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad mediada por VCP es IBMPFD, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad muscular, una enfermedad ósea, una enfermedad inflamatoria, fibrosis quística, una enfermedad autoinmune, una infección viral, una enfermedad tumoral, dislipidemia, hipertensión, hiperplasia prostática benigna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, síndrome del intestino irritable, una enfermedad alérgica, úlcera gástrica, una úlcera duodenal, depresión, ansiedad, esquizofrenia, migraña, dolor o vómitos.

7. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (II) o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

cada Ra se selecciona independientemente entre halo; alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halo; alqueno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre arilo y ciano; arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, alcoxi, ariloxi e hidroxilo; heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alcoxi; heterociclilo; acilo; y alcoxi opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre halo, heteroarilo, heterociclilo y alcoxi; y m es un número entero de 0 a 4.

8. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde cada Ra es independientemente arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, alcoxi, ariloxi e hidroxilo.

9. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde cada Ra es independientemente heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre oxo y alcoxi.

10. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 7-9, en donde m es 0, 1 o 2.

11. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 7, que es un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

ácido 4-amino-3-(piridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 3-(2-piridinmetoxi-5-piridinazo)-4-amino-1-naftalenosulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)piridin-3-ilazo]-1-naftalenosulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-p-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-m-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-o-tolilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-etoxipiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 3-[6-(2-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico;
 ácido 3-[6-(3-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftaleno-1-sulfónico;
 ácido 3-[6-(4-acetilfenil)piridin-3-ilazo]-4-aminonaftalenosulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2,4-diclorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;

- ácido 4-amino-3-[6-(4-clorofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 5 ácido 4-amino-3-[6-(4-isopropoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fenoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-estirilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 10 ácido 4-amino-3-[6-(3-metoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2,3-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3,5-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-oxazol-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 15 ácido 4-amino-3-(6-naftaleno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-dibenzofuran-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 4-{4-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenil}-4-oxobutirato de metilo;
 ácido 4-amino-3-(6-benzo[b]tiofeno-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-3-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 20 ácido 4-amino-3-[6-(3-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-cianofenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-benzoilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 25 ácido 4-amino-3-(2-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-([2,3']bipiridinil-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-([2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-metil-[2,3']bipiridinil-5-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-([3,2';6',3"]terpiridin-3'-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 30 ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-6-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-propoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-fluoro-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 35 ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-hexiloxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-butilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-isobutoxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 40 ácido 4-amino-3-[6-(5-cloro-2-hidroxifenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-tiantreno-1-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-metilpiridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-quinolin-8-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 45 ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-il-5-metilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-metoxi-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(6-cloro-5-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(5,6-difenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 50 ácido 4-amino-3-[6-(2,6-dimetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-isopropoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-butoxi-3-etoxi-5-formilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico; y
 ácido 4-amino-3-[6-(2-etoxi-3-formil-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico.
- 55 12. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, que es ácido 4-amino-3-(6-fenilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 13. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, que es ácido 4-amino-3-(6-bifenil-2-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, que es ácido 4-amino-3-[6-(4-fluoro-2-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico o un óxido, sal

o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, que es ácido 4-amino-3-[6-(3-formil-2-butoxi-5-metilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, que es ácido 4-amino-3-(6-dibenzotiofeno-4-ilpiridin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

17. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos o un óxido, sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

ácido 4-amino-3-[6-(3-morfolin-4-ilmetilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3-trifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3,5-bistrifluorometilfenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[2-(6-hidroxi-hexiloxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-[2-[5-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)piridin-2-il]fenoxi]butírico;
 ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-hidroxi-propoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[2-(3-terc-butoxicarbonilaminopropoxi)fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-[3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi]fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(5,5-dioxo-5H-5λ⁶-dibenzotiofeno-4-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(4,3',5'-trimetilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(3'-cloro-4-metilbifenil-2-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-[3-[(2-cloropiridin-4-carbonil)amino]propoxi]fenil)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[2-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]fenil]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[3-(piridin-3-ilmetoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[3-[3-[(2-cloropiridin-3-carbonil)amino]propoxi]dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-[3-(3-hidroxi-propoxi)dibenzotiofeno-4-il]piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[6-(2-metilquinolin-8-il)piridin-3-ilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[4-[(2-tienilcarbonil)amino]fenilazo]-1-naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(3-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(3-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(3,4-diclorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,4-dibromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,4,6-tribromofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,4-difluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2-bromo-4-clorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-cloro-2-cianofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2-cloro-4-fluorofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-metil-2-nitrofenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-piridin-3-ilfenilazo)-1-naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 2-[4-[4-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)benzoilamino]bencil]malónico;
 ácido 4-amino-3-(4'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(3'-metilbifenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-isoquinolin-1-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,6-dibromo-4-piridin-3-ilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-fenilcarbamoilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(3-benzoilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-benzoilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(4-metilsulfanilfenilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;

- ácido 4-amino-3-[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 5 ácido 4-amino-3-[2-(piridin-2-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[2-(piridin-4-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[2-(piridin-3-ilmetoxi)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-[4-(2-ciano-2-fenilvinil)fenilazo]naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 4-amino-3-(2,4'-difluoro-2'-metil-difenil-4-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 10 ácido 4-amino-3-(quinolin-3-ilazo)naftaleno-1-sulfónico;
 ácido 3-(1-amino-4-sulfonaftaleno-2-ilazo)tiofeno-2-carboxilato de metilo; y
 ácido 4-amino-3-(quinolin-6-ilazo)naftaleno-1-sulfónico.